

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*

**Дубинец Арина Валерьевна**

**Наночастицы меди в катализе реакций образования связей  
углерод-углерод и углерод-гетероатом**

1.4.3. Органическая химия

1.4.8. Химия элементоорганических соединений

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор,

академик РАН

**Белецкая Ирина Петровна,**

кандидат химических наук

**Митрофанов Александр Юрьевич**

Москва – 2025

## Содержание

1. Введение .....	4
2. Обзор литературы .....	10
2.1. Реакция Соногаширы-Хагихара .....	10
2.1.1. Свободные наночастицы меди и ее соединения в реакции Соногаширы-Хагихара .....	12
2.1.2. Имобилизованная на носители медь и ее соединения в реакции Соногаширы .....	16
2.2. Арилирование тиолов .....	19
2.2.1. Не иммобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений .....	20
2.2.2. Имобилизованные на носители соединения меди в арилировании тиолов .....	27
2.3. Арилирование <i>NH</i> -гетероциклов .....	34
2.3.1. Неиммобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений в арилировании <i>NH</i> -гетероциклов .....	36
2.3.2. Имобилизованные на носители медные катализаторы в форме наночастиц в реакциях арилирования <i>NH</i> -гетероциклов .....	46
2.4. Арилирование алифатических аминов .....	58
2.4.1. Неиммобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений .....	58
2.4.2. Имобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений .....	62
3. Обсуждение результатов .....	67
3.1. Образование связей C-C, C-S C-N при катализе CuNPs: влияние строения подложки .....	67
3.1.1. Имобилизация наночастиц меди на носители и их характеристика .....	67
3.1.2. Наночастицы меди в реакции Соногаширы-Хагихара .....	69
3.1.3. Наночастицы меди в реакции арилирования тиолов .....	72
3.1.4. Наночастицы меди в реакции арилирования <i>NH</i> -гетероциклов .....	76
3.2. N-Арилирование аминов, катализируемое не иммобилизованными (свободными) наночастицами меди (CuNPs) .....	81
3.2.1. Исследованные в работе наночастицы меди .....	81
3.2.2. N-Арилирование <i>n</i> -октиламина в присутствии наночастиц меди .....	83
3.2.2.1. Исследования вымывания меди из наноразмерных катализаторов в раствор .....	91
3.2.2.2. Рециклизация медьсодержащих наноразмерных катализаторов в реакции аминирования .....	95
3.2.2.3. Изменение состава, размера и морфологии медьсодержащих наноразмерных катализаторов в ходе реакции аминирования .....	96

3.2.2.4. Исследование трансформации медьсодержащих наноразмерных катализаторов и вымывания меди в раствор на разной глубине протекания реакции аминирования.....	101
3.2.3. N-арилирование алифатических и гетероциклических аминов в присутствии наночастиц меди .....	105
3.2.4. N-Арилирование адамантансодержащих аминов .....	107
3.2.4.1. Изучение вымывания меди в раствор и трансформации наночастиц в реакциях арилирования адамантансодержащих аминов .....	112
3.3. Наночастицы меди в катализе реакций тиолирования арилиодидов .....	114
3.3.1. Арилирование тиофенола в присутствии наночастиц меди .....	116
3.3.3. Арилирование дифенилдисульфида и тиомочевины, катализируемое наночастицами меди .....	125
3.4. Наночастицы меди в реакциях внутримолекулярной гетероциклизации.....	128
4. Экспериментальная часть .....	132
5. Заключение.....	160
6. Список литературы.....	164

## 1. Введение

**Актуальность работы.** Начало XXI века в каталитической органической химии по праву именуется Ренессансом Ульмановской химии, поскольку характеризуется интенсивным развитием катализа соединениями меди в образовании связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. В первую очередь, это стало возможным благодаря широкому внедрению разнообразных лигандов, образующих комплексы с катионами меди, что позволило уменьшить количества медных катализаторов, необходимые для эффективного протекания реакций, использовать значительно более мягкие условия процессов и ввести в них соединения с разнообразными функциональными группами, значительно расширив область применения медь-катализируемых реакций. Впоследствии важную роль в катализе стали играть иммобилизованные на различные носители соли меди, ее комплексы, а также наночастицы меди и ее оксидов (CuNPs). Это позволило во многих случаях успешно конкурировать с ранее разработанными каталитическими процессами, проходящими в присутствии комплексов дорогостоящих благородных металлов, что способствует удешевлению синтетических процедур. В то же время, возможность их повторного использования упрощает выделение и очистку продуктов реакции. Весьма важным представляется развитие катализа соединениями меди в области реакций аминирования, поскольку образование связи C(sp<sup>2</sup>)-N чрезвычайно важно для получения широчайшего спектра практически важных соединений, в первую очередь, биологически активных соединений, лекарственных препаратов, агрохимикатов. С другой стороны, именно данный процесс является одним из наиболее сложных в каталитической органической химии. Дальнейшее совершенствование медь-катализируемых реакций заключается в использовании более доступных гетерогенных катализаторов, в частности на основе доступных наночастиц меди, широком применении более дешевых (гетеро)арилбромидов и даже хлоридов, возможности многократного использования гетерогенизированных катализаторов, снижение температуры, проведение синтезов в «безлигандных» условиях. Для процессов, катализируемых наночастицами меди, важным является изучение изменений, происходящих с ними во время реакции, выявление истинной природы катализа (гетерогенный, гомогенный), исследование зависимости эффективности катализатора от природы подложки. Еще одним важным направлением использования наночастиц меди в катализе являются реакции гетероциклизации, приводящие к образованию разнообразных гетероциклов, обладающих полезными свойствами, в первую очередь, высокой биологической активностью. Указанные тенденции делают актуальными дальнейшие исследования в области медь-

катализируемого образования связей углерод-углерод и углерод-элемент с использованием рециклизуемых катализаторов.

**Степень исследованности темы.** К началу данной работы в литературе было описано немало примеров использования гетерогенизированных медьсодержащих катализаторов в реакциях образования связей C-C, C-N, C-S и других, использующих соли меди или ее комплексы, нанесенные на различные твердые подложки. Отдельного внимания заслуживают наночастицы, нередко сложного строения (композитные), иммобилизованные на носители разного типа. С помощью такого рода катализаторов удалось провести ряд реакций кросс-сочетания, характеризующихся высокими выходами соединений, использованием малых количеств соединений меди, возможностью многократного использования катализатора без заметного уменьшения выходов продуктов. Однако систематического исследования влияния строения подложки на эффективность катализа наночастицами меди в различных процессах проведено не было. Кроме того, в настоящее время разработано много способов получения наночастиц меди различного размера, они стали коммерчески доступными, однако сведений об использовании не иммобилизованных наночастиц меди в реакциях аминирования крайне немного. Совершенно отсутствуют в литературе и данные о применении такого рода катализаторов во внутримолекулярном присоединении аминов по кратной связи с образованием N-гетероциклов. Несколько чаще в литературе встречаются примеры использования наночастиц оксида меди (II) для проведения реакций тиолирования, однако и эти примеры достаточно ограничены и не систематизированы. При этом свободные наночастицы меди и ее оксидов привлекательны с точки зрения возможности использования малых загрузок катализатора в реакционную смесь, так как массовая доля меди в случае наночастиц на носителях обычно не превышает 10%. В связи с указанными причинами представляет несомненный интерес проведение систематического изучения как CuNPs, нанесенных на подложки различного строения, так и не иммобилизованных наночастиц меди и ее оксидов в реакциях образования связей C-C, C-N и C-S.

**Цель исследования:** изучение каталитической активности наночастиц меди, иммобилизованных на различных твердых подложках, и не иммобилизованных (свободных) (CuNPs) в реакциях образования связей C-C, C-N, C-S, и возможности их многократного использования.

**Задачи исследования:**

1) систематическое изучение зависимости эффективности иммобилизованных наночастиц меди от строения подложки в реакциях Соногаширы, аминирования и тиолирования арилгалогенидов;

- 2) изучение реакций арилирования алифатических аминов и NH-гетероциклов, катализируемых коммерчески доступными свободными CuNPs, выявление зависимости выхода продуктов от строения реагентов, размера и морфологии наночастиц, установление области применимости метода;
- 3) исследование тиолирования арилгалогенидов с использованием тиофенола, дифенилдисульфида и тиомочевины при катализе не иммобилизованными CuNPs;
- 4) применение свободных CuNPs во внутримолекулярной реакции присоединения амина по тройной связи с образованием индолинов; свободных CuNPs в реакциях аминирования и тиолирования, вымывание меди в раствор, исследование изменения состава и морфологии наночастиц меди в ходе каталитических процессов.

**Объект и предмет исследования.** Объектом исследования являются наночастицы меди, как свободные, так и иммобилизованные на твердые подложки, арилгалогениды, алифатические амины, NH-гетероциклы, серосодержащие нуклеофилы, терминальные электроноакцепторные алкины и замещенные 2'-амино-2,2,2-трифторацетофеноны. Предметом исследования являются реакции Соногаширы, аминирования и тиолирования, катализируемые наночастицами меди, влияние строения реагентов и природы катализаторов на выходы целевых соединений, региоселективности протекания реакции, изменение состава и морфологии катализаторов в ходе каталитических процессов.

**Научная новизна.** В работе впервые проведено систематическое исследование наночастиц меди, иммобилизованных на различных носителях, таких как  $\text{TiO}_2$ , цеолит Y, монтмориллонит МК-10, активированный уголь, продемонстрировано влияние строения подложки на эффективность реакций Соногаширы, аминирования и тиолирования. Впервые осуществлено систематическое изучение не иммобилизованных CuNPs в реакциях аминирования арилиодидов, при этом показано, что в присутствии лигандов *O, O'*-типа (2-ацетилциклогексанон, 2-изобутирилциклогексанон, *рац*-БИНОЛ) целевые продукты могут быть получены с выходами, близкими к количественным. Получены новые N-арилпроизводные адамантансодержащих аминов, изучена зависимость протекания реакции от пространственных препятствий у аминогруппы и от наличия электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в арилгалогенидах. Показано, что в ходе реакций, катализируемых свободными CuNPs происходит частичное вымывание меди в раствор, при этом его характер сильно различается для реакций аминирования и тиолирования, что сказывается на сильном различии каталитической активности остаточной меди в растворе. Обнаружено, что свободные CuNPs в ходе реакций увеличиваются в размерах и превращаются в оксиды меди (I) и (II). Показана возможность проведения реакции тиолирования с использованием тиофенола при катализе CuNPs, при этом добавления лигандов не требу-

ется. Впервые установлено, что взаимодействие 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенона с этилпропиолатом и его производными протекает региоселективно в присутствии свободных CuNPs с образованием 2-винилидениндолинов.

**Практическая и теоретическая значимость.** Получены наночастицы меди, иммобилизованные на различные носители ( $\text{TiO}_2$ , цеолит Y, монтмориллонит МК-10, активированный уголь). С помощью электронной микроскопии, порошковой дифракции и электронографии установлены средняя величина, распределение по размерам и химический состав коммерчески доступных наночастиц меди. Установлено, что реакция Соногаширы, катализируемая иммобилизованными на носители CuNPs, а также тиолирование арилгалогенидов, наиболее эффективно протекают в случае цеолита Y, в то время как для реакций арилирования NH-гетероциклов более всего подходит в качестве подложки  $\text{TiO}_2$ . Разработаны эффективные методы получения N-арилпроизводных ряда первичных аминов, циклических вторичных аминов и NH-гетероциклов с использованием в качестве катализаторов свободных наночастиц меди, в присутствии лигандов *O,O'*-типа и основания карбоната цезия. Найдены условия получения N-арилпроизводных адамантансодержащих аминов с высокими выходами. Показано, что арилбромиды вполне конкурентноспособны с арилиодидами при добавлении эквимольного количества NaI, либо при проведении реакций в более концентрированных растворах в течение увеличенного времени. Свободные CuNPs оказались наиболее эффективным медным катализатором в реакции внутримолекулярного присоединения амина по электронодефицитной тройной связи с образованием 2-винилидениндолинов. Реакции тиолирования, катализируемые CuNPs, позволяют получать диарилсульфиды с очень высокими выходами, при этом электронная природа заместителя и его положение в арильном кольце не оказывает существенного влияния на результат реакции. Изучение реакций аминирования и тиолирования на разной глубине протекания процесса выявило наличие индукционных периодов, различную скорость тиолирования арилиодидов в зависимости от наличия лиганда, изменение степени вымывания меди в раствор в зависимости от глубины протекания процесса. Продемонстрирована возможность многократного использования наночастиц меди в реакциях аминирования без существенного снижения выхода продукта реакции. Установлено, что в ходе реакции размер CuNPs увеличивается, вплоть до образования микроразмерных частиц, они превращаются в оксиды меди (I) и (II); данные изменения находятся в зависимости от природы исходных наночастиц и реагентов.

**Методология исследования.** Каталитические реакции аминирования и тиолирования проводились при широком варьировании природы реагентов, нанокатализаторов (свободных и иммобилизованных на подложки), лигандов, растворителей и оснований для

выявления оптимальных условий для каждого типа реакции. Осуществлено сравнение выходов целевых продуктов при использовании в качестве катализаторов также солей меди и ее оксидов. Рециклизацию катализаторов осуществляли многократной промывкой и центрифугированием осадка, образующегося в ходе реакции. Выделение и очистка целевых соединений осуществлялась методами экстракции и хроматографирования на силикагеле. Установление строения полученных соединений проводили с использованием спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрии МАЛДИ. Установление размеров нанокатализаторов, их состава и исследование их превращений в ходе реакции осуществляли с помощью электронной микроскопии ПЭМ и СЭМ, порошковой дифракции, электронографии и рентгеновской энергодисперсионной спектроскопии. Вымывание меди в раствор исследовали методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

**Положения, выносимые на защиту.**

- 1) Наночастицы меди, иммобилизованные на твердые носители, в наилучшей степени способствуют протеканию реакций Соногаширы и тиолирования при использовании цеолита Y в качестве подложки, в то время как в реакции аминирования наилучший результат достигается в случае  $\text{TiO}_2$ .
- 2) Не иммобилизованные наночастицы меди могут быть использованы в качестве катализаторов реакций аминирования арилгалогенидов алифатическими аминами и NH-гетероциклами в присутствии лигандов *O, O'*-типа, позволяя в оптимизированных условиях получать высокие выходы N-ариламинов;
- 3) Реакции тиолирования арилиодидов проходят в присутствии не иммобилизованных CuNPs, не требуя дополнительных лигандов, и обеспечивают очень высокие выходы диарилсульфидов;
- 4) Использование свободных CuNPs способствует протеканию реакции электроноакцепторных терминальных алкинов с замещенными 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами с образованием 2-винилидениндолинов;
- 5) Катализаторы на основе наночастиц меди на подложках могут быть многократно использованы без падения выходов в реакциях Соногаширы и тиолирования; не иммобилизованные CuNPs могут быть многократно использованы в реакции аминирования без существенного падения выхода целевого продукта;
- 6) В ходе каталитических процессов аминирования и тиолирования происходит частичное вымывание меди в раствор, определяющееся условиями проведения реакций и природой реагентов и наночастиц меди, по окончании реакций происходит увеличение частиц и превращение металлической меди в ее оксиды (I) и (II).

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов подтверждается хорошей воспроизводимостью предложенных методик, в том числе и независимыми исследователями, взаимной согласованностью и непротиворечивостью полученных данных, в том числе и с литературными источниками, привлечением широкого круга современных физико-химических методов исследования синтезированных соединений и неорганических материалов, используемых в работе.

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 8 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. – органическая химия и 1.4.8. – химия элементоорганических соединений.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Федеральная территория «Сириус», Россия, 2024), Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, Россия, 2023), Шестая международная научная конференция "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, Россия, 2022), Домбайский Кластер конференций по органической химии (Домбай, Россия, 2016), 2-я Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2016 (Красновидово, Россия, 2016).

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора диссертации состоит в активном участии в постановке целей исследования, изучении литературы по соответствующим темам, осуществлении экспериментальных процедур, выделении и очистке целевых соединений, в заинтересованном обсуждении полученных результатов и выводов, из них получаемых; также диссертант результативно участвовал в написании научных статей, содержащих полученные результаты и докладывал о них на научных конференциях.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения, Списка цитируемой литературы (205 наименований) и Приложения. Работа изложена на 180 страницах текста и содержит 31 таблицу, 123 рисунка.

#### **Благодарности.**

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение 075-15-2024-547 от 24 апреля 2024). Автор выражает благодарность д.х.н. в.н.с. А.Д. Аверину за плодотворное сотрудничество, всестороннюю помощь и совместное обсуждение результатов.

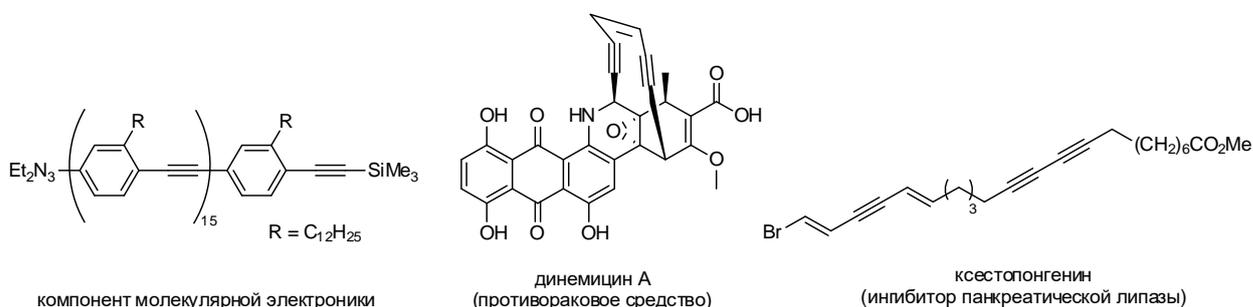
## 2. Обзор литературы

Работа посвящена катализу реакций образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом с участием свободных и иммобилизованных на носители наночастиц меди. В обзоре литературы рассмотрены примеры использования преимущественно гетерогенных регенерируемых каталитических систем на основе наночастиц меди и ее соединений в качестве катализаторов реакций образования связей углерод-углерод на примере беспалладиевых реакций Соногаширы-Хагихара (раздел 2.1.) и углерод-гетероатом на примере реакций арилирования тиолов и (раздел 2.2.), NH-гетероциклов (раздел 2.3.) и алифатических аминов (раздел 2.4.) при участии различных арилгалогенидов.

Широкий ряд исследований и обзоров посвящен синтезу наноразмерных катализаторов и исследованию их каталитической активности в указанных превращениях [1, 2], а также применению медных катализаторов в промышленных процессах [3]. Однако, вопрос о механизме медь-катализируемых реакций остается открытым, несмотря на попытки многих авторов объяснить наблюдаемые процессы [4], и к настоящему моменту в литературе отсутствуют общее представление механизма катализа реакций Ульмана и типа-Ульмана при участии наноразмерной меди.

### 2.1. Реакция Соногаширы-Хагихара

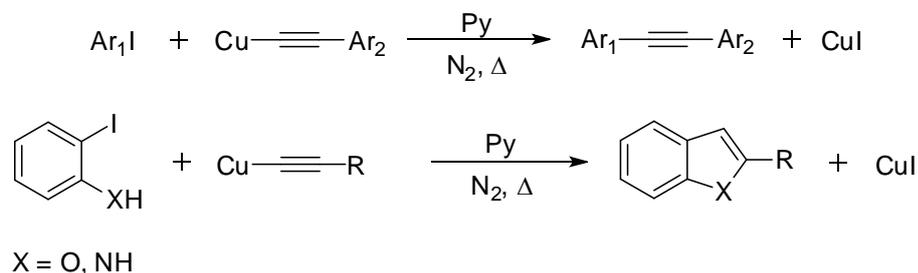
Реакция кросс-сочетания Соногаширы-Хагихара – взаимодействие терминальных алкинов с арилгалогенидами, проходящая при катализе комплексами палладия и участии солей меди, – представляет собой удобный метод синтеза интернальных алкинов и енинов. Подобные соединения проявляют разнообразную биологическую активность и находят применение в различных областях от медицины до органической молекулярной электроники (Рис. 1).



**Рисунок 1.** Примеры применения соединений с тройной связью.

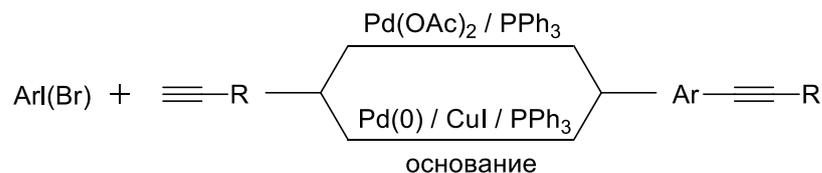
Стандартным протоколом этой реакции является использование катализа комплексами палладия (обычно  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  или  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) в присутствии  $\text{CuI}$  и третичного амина в качестве основания в различных растворителях [5]. В данных условиях алкин превращается в ацетиленид меди, который далее реагирует с

арилгалогенидом. Отметим, что арилирование ацетиленидов меди в присутствии пиридина или ДМФА, приводящее к образованию толанов, индолов или бензофуранов и известное как реакция Стефенса-Кастро (Рис. 2), было описано еще в 1963 г. [6, 7]



**Рисунок 2.** Арилирование ацетиленидов меди арилгалогенидами по реакции Стефенса-Кастро.

В 1975 г. три группы независимо осуществили арилирование терминальных ацетиленов при катализе палладием [8-10]. В работах Кассара [5] и Хека [9] арилирование проведено без добавления соли меди, а в работе [7] фактически осуществлен палладиевый катализ в реакции Стефенса-Кастро (Рис. 3). Именно эта реакция впоследствии стала основным методом введения в терминальные алкины арильной и винильной групп (реакция Соногаширы).



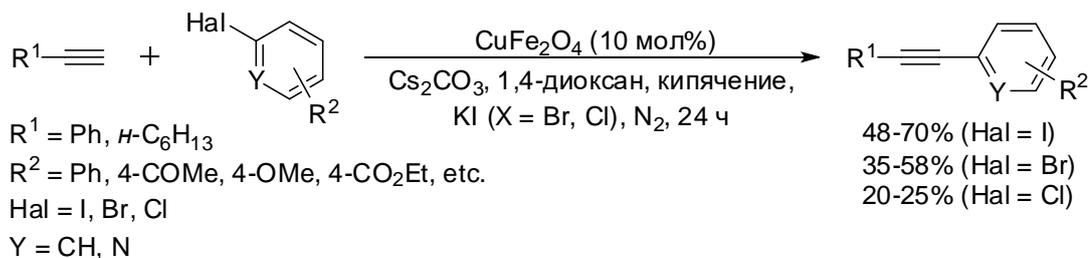
**Рисунок 3.** Реакции арилирования терминальных ацетиленов.

В дальнейшем были опубликованы многочисленные работы с использованием только палладия [11] в отсутствие меди, а также найдены условия достаточно мягкого осуществления реакции, катализируемой только медью без участия палладия [12].

Так, в 1992 году Miura с сотр. [13] впервые обнаружили, что реакции арил- и винилйодидов, а также реакции (2-бромвинил)бензола с терминальными алкинами могут быть осуществлены в условиях только медного катализа при введении фосфинового лиганда ( $\text{PPh}_3$ ) в растворе ДМФА или ДМСО при 80-120°C (Рис. 4). Это открытие послужило толчком для развития доступной и альтернативной палладию области медь-катализируемого синтеза замещенных алкинов и енинов.

Так, к настоящему времени разработаны гомогенные и гетерогенные медь-катализируемые подходы к получению толанов, 1,3-енинов, производных бензофуранов и индолов в ходе домино-процессов реакций сочетания арил- и винилгалогенидов (в том числе хлоридов) с алкинами.





**Рисунок 5.** Применение наноразмерного феррита меди  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  в качестве катализатора реакции Соногаширы-Хагихары.

- Катализ не иммобилизованными на носители оксидами меди:

Известно, что оксид меди (I) может быть применен в качестве катализатора реакции Соногаширы как в присутствии лиганда [15], так и без его участия [16]. Примеров использования в реакции Соногаширы микро- и наноразмерных оксидов меди крайне мало. Отметим, что в случае частиц с более мелким размером для протекания реакции необходимым оказывается введение лиганда.

Так, Li и Zhang с сотр. показали, что октаэдрические наночастицы  $\text{Cu}_2\text{O}$  (10-20 мол.%, размер частиц 50-150 нм) в присутствии лиганда  $\text{PPh}_3$  (20-40 мол.%) и катализатора межфазного переноса ТБАБ катализируют реакции арилгалогенидов (I, Br, Cl) с ароматическими и алифатическими алкинами (Рис. 6 (1)). [17] Реакции проходят без растворителя в течение 20-36 часов при достаточно высокой температуре (135-140°C), продукты реакции образуются с выходами от умеренных до высоких. Активность арилгалогенидов уменьшается при переходе от  $\text{ArI}$  к  $\text{ArBr}$  и  $\text{ArCl}$ . Отмечается, что без лиганда продукт образуется лишь в следовых количествах. Гетероарилгалогениды (Br, Cl) также оказались подходящими субстратами для проведения реакции Соногаширы в этих условиях. Каталитическая система была успешно регенерирована несколько раз без снижения активности.

Zhang с сотр. применили пористые многостержневые микрокристаллы  $\text{Cu}_2\text{O}$  в присутствии 1,10-фенантролина как лиганда к реакции кросс-сочетания арилгалогенидов (I, Br) с ароматическими и алифатическими алкинами в водной среде при 100°C с основанием  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . В этих условиях продукты реакции образовывались преимущественно с высокими выходами, в то же время в отсутствие лиганда продукт образовывался лишь в следовых количествах (Рис. 6 (2)). В отличие от арилйодидов и бромидов хлорбензол в этих условиях практически не проявляет активности. Авторы показывают, что микрокристаллы  $\text{Cu}_2\text{O}$  проявляют даже большую активность в сравнении с октаэдрическими и кубическими наночастицами  $\text{Cu}_2\text{O}$  и наночастицами  $\text{CuO}$  при проведении реакции в одинаковых условиях. [18] Микрокристаллы рециклируются до 3



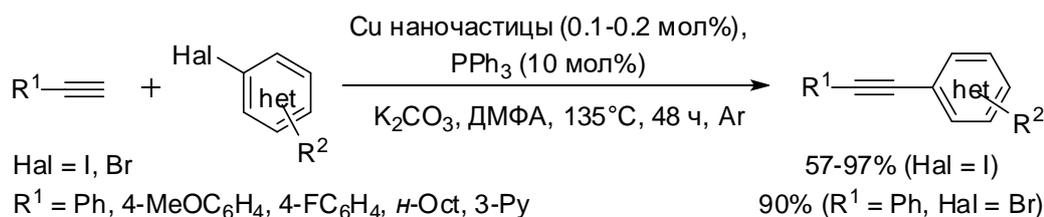
образованием продуктов с хорошими и высокими выходами (60-99%). В этих условиях алифатический гексин-1 реагирует с йодбензолом с выходом 88%. Авторы показали, что в ходе реакции морфология наночастиц меняется и наночастицы агрегируют, что препятствует их рециклизации и повторному применению.

- Катализ не иммобилизованными на носители наночастицами меди:

Для проведения реакции Соногаширы были получены наноразмерные катализаторы на основе кластеров меди (0) и стабилизированных в ДМФА наночастиц меди(0). Несмотря на высокую активность таких материалов, катализаторы на основе наноразмерной меди(0) не могут быть регенерированы, а их повторное использование осуществляется путем введения новых порций реагентов (fresh-start) в реакционную смесь.

Так, Rothenberg с сотр. показали, что нанокластеры меди, стабилизированные тетраоктиламмоний формиатом, в отсутствие лиганда с успехом катализируют реакцию кросс-сочетания Соногаширы между фенилацетиленом и различными арилгалогенидами (I, Br) и продукты реакции образуются преимущественно с высокими выходами (82–99%), высокой селективностью и высокой конверсией арилгалогенида (>92%). Реакции проходят в инертной атмосфере с 5 мол.% катализатора в системе тетра-*N*-бутил-аммонийацетат-ДМФА, 110°C в течение 24 часа. В этих условиях кластеры не агрегируют и не деактивируются и могут быть повторно использованы как минимум 3 раза. [21]

Позднее Овога с сотр. получили аморфные наночастицы меди (CuNPs) размером 2-7 нм, стабилизированные в ДМФА, и с их участием в присутствии лиганда (PPh<sub>3</sub>) осуществили реакции арил- и гетероарилйодидов с алкинами (с основанием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА при 135°C в течение 48 часов) (Рис. 7). [22] Авторы отмечают, что в отсутствие лиганда реакция практически не происходит и лиганд способствует повышению активности и стабилизации CuNPs за счет удаления с их поверхности молекул ДМФА. Децин-1 в этих условиях реагирует с йодбензолом с образованием продукта с хорошим выходом 57%. Бромбензол, взятый в избытке, реагирует с фенилацетиленом с выходом 90%, хлорбензол не проявляет активность в этих условиях. В ходе реакции размер частиц увеличивается незначительно и остается в пределах 10 нм. Катализатор успешно рециклизован 5 раз без снижения активности.

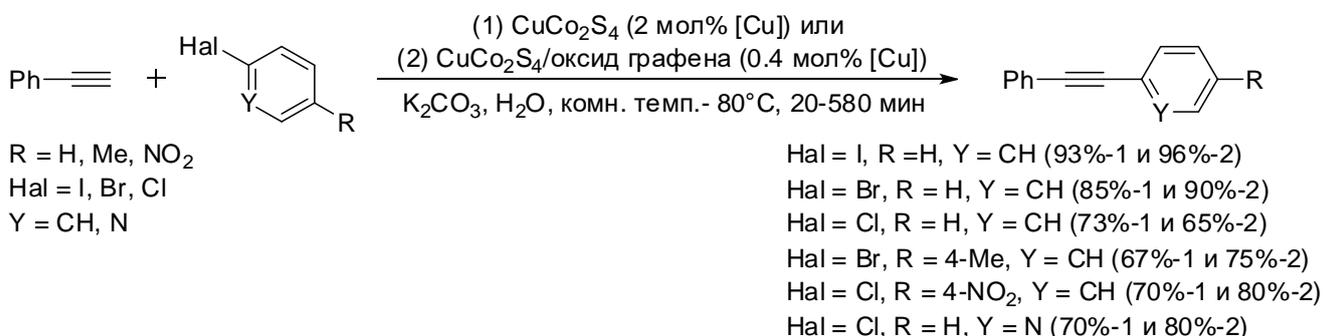


**Рисунок 7.** Применение стабилизированных в ДМФА аморфных наночастиц меди в реакции арил- и гетероарилйодидов с алкинами.

### 2.1.2. Имобилизованная на носители медь и ее соединения в реакции Соногаширы

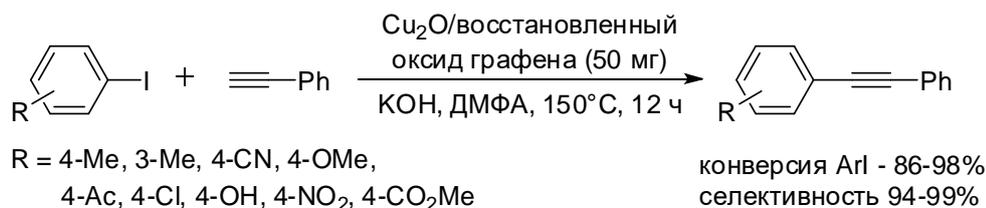
- Катализ иммобилизованными на носители солями и оксидами меди:

Hoseini и Fath исследовали каталитическую активность шпинели  $\text{CuCo}_2\text{S}_4$  (2 мол%) и наногибридного материала на основе этой же шпинели (0.4 мол%), иммобилизованной на восстановленный оксид графена, в реакции арилгалогенидов (I, Br, Cl) с фенилацетиленом.[23] Реакции осуществлены в воде без введения лигандов, температура реакции варьировалась от комнатной до  $80^\circ\text{C}$  (в случае хлорбензола). Авторы показали, что неиммобилизованная шпинель  $\text{CuCo}_2\text{S}_4$  уступает по активности иммобилизованному катализатору (Рис. 8). Активность арилгалогенидов уменьшается при переходе от йодбензола к арилбромидам и арил(гетероарил)хлоридам. Оба катализатора регенерированы 7 раз с незначительным снижением активности.



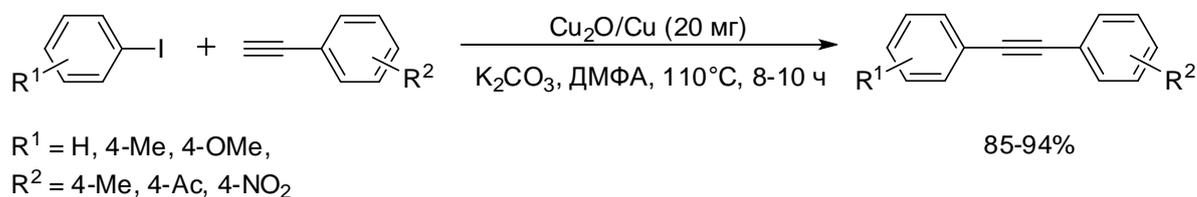
**Рисунок 8.** Применение неиммобилизованной и иммобилизованной на восстановленный оксид графена шпинели  $\text{CuCo}_2\text{S}_4$  в реакциях арилгалогенидов с фенилацетиленом.

Guo и Wang с сотр. иммобилизовали наночастицы  $\text{Cu}_2\text{O}$  (4.73 масс.%) на восстановленный оксид графена и с его участием осуществили реакцию Соногаширы в безлигандных условиях в системе КОН-ДМФА (при  $150^\circ\text{C}$  в течение 12 часов) (Рис. 9).[24] В этих условиях электронодефицитные и электронообогащенные арилйодиды реагировали с фенилацетиленом с высокой конверсией йодида в продукты реакции (86-99%) и высокой селективностью (более 94%). Бромбензол и хлорбензол в этих условиях не проявили активность. Катализатор рециклирован 5 раз с небольшим падением активности с 95% на 1 цикле до 81% на 5 цикле, что авторы объясняют частичным окислением  $\text{Cu}_2\text{O}$  до  $\text{CuO}$  и вымыванием меди в раствор в ходе реакции.



**Рисунок 9.** Применение иммобилизованных на восстановленный оксид графена наночастиц  $\text{Cu}_2\text{O}$  в реакции Соногаширы в безлигандных условиях.

Интересный вариант катализаторов предложили Kou и Varma с сотр., которые в ходе контролируемого частичного восстановления образцов  $\text{Cu}_2\text{O}$  различной морфологии получили наночастицы меди(0) на их поверхности с той же исходной морфологией [25]. С применением этих катализаторов ( $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Cu}$ ) осуществлены реакции фенилацетилена с различными арильодидами в безлигандных условиях в системе ДМФА- $\text{K}_2\text{CO}_3$  при  $110^\circ\text{C}$  в течение 8-10 часов. В этих условиях продукты реакции образовывались с высокими выходами (85-94%, Рис. 10). Морфология частиц в полученном материале не оказывала влияния на выход продукта реакции при проведении реакции в одинаковых условиях. Однако наночастицы меди ( $\text{CuNPs}$ ), полученные в результате полного восстановления  $\text{Cu}_2\text{O}$ , а также исходный  $\text{Cu}_2\text{O}$  или их смесь проявили меньшую активность в этих превращениях. Рециклизация катализатора сопровождалась снижением выхода продукта на 2 цикле (1 – 94%, 2– 85%), при этом морфология частиц и структура катализатора не менялись.

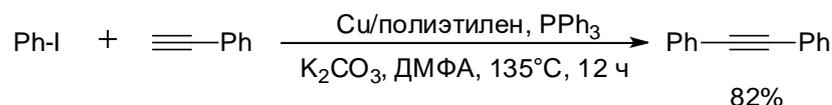


**Рисунок 10.** Применение катализатора на основе наночастиц меди, иммобилизованных на оксид  $\text{Cu}_2\text{O}$ , в реакции Соногаширы-Хагихара.

Аналогичный по строению катализатор ( $\text{Cu}_2\text{O}$  – в ядре и  $\text{Cu}(0)$  – на поверхности) использовали Zheng и Gao с сотр., исследуя синергетический эффект состояний  $\text{Cu}(0)$  и  $\text{Cu}(I)$  в полученном катализаторе на примере реакции фенилацетилена и йодбензола.[26] С этой целью авторы получили наночастицы  $\text{Cu}(0)$  ( $8.55 \pm 2.92$  нм) на оксиде  $\text{Cu}_2\text{O}$ , синтезированном при сольвотермическом восстановлении с последующим отжигом иммобилизованного на графен  $\text{Cu}(II)$ -содержащего МОКП (МОКП - металл-органический каркасный полимер). Реакция проходила с 1 мол.% катализатора в системе  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ -ДМФА в течение 8 часов при  $80^\circ\text{C}$ , выход дифенилацетилена в этих условиях составил 91%. Катализаторы, содержащие только  $\text{Cu}(0)$  или  $\text{Cu}(I)$ , или не содержащие восстановленный оксид графена или необходимую для синтеза исходного МОКП терефталевую кислоту,

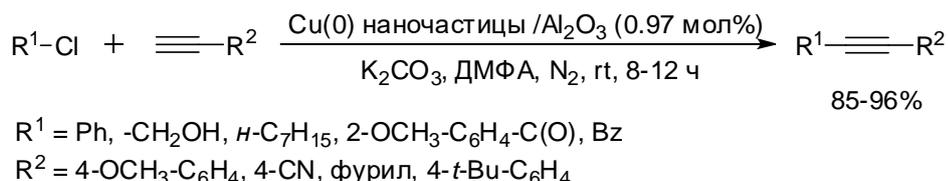
проявили меньшую активность в этих условиях. Вымывание меди после первого цикла модельной реакции оказалось незначительным (0.01 масс.%), и катализатор был регенерирован 5 раз с небольшим падением выхода продукта к 5 циклу (91%, 90%, 87%, 84%, 81%).

Xu и Li иммобилизовали ряд гетерогенных катализаторов (микро- и нанопорошки Cu, Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Rh/C, Pt/C) на механически прочные пористые полиэтиленовые таблетки (диаметры 7.1 мм и 5.1 мм и толщина 4 мм и 2.5 мм, соответственно) с высокой молекулярной массой ( $M > 1500000$  Да) и исследовали активность полученных катализаторов в различных типах реакций, в том числе и в реакции Соногаширы (Рис. 11).[27] Для иммобилизации меди использовали ее порошок, диаметр частиц в котором составляет 0.5 мкм. Так, при катализе Cu@полиэтилен (0.25 мг/табл. полиэтилена) реакция Соногаширы между фенилацетиленом и йодбензолом проходила в присутствии PPh<sub>3</sub> в ДМФА при 135°C и продукт образовывался с выходом 82% за 12 часов. Медный катализатор был успешно регенерирован 8 раз на примере реакции гидроборирования фенилацетилена с максимальным (~5 м.д.) вымыванием меди в раствор только после 1 цикла.



**Рисунок 11.** Иммобилизованная на таблетки из полиэтилена медь в качестве катализатора реакции йодбензола и фенилацетилена.

Likhar с сотр.[28] получили монодисперсные наночастицы Cu(0) на подложке Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (размер частиц меди 7.6±1 нм) в результате термического восстановления медно-алюминиевого гидроталцита в токе водорода. Полученные наночастицы в достаточно малой концентрации (0.97 мол.% Cu) даже при комнатной температуре позволили осуществить кросс-сочетание алифатических и ароматических хлоридов с алкинами в ДМФА с образованием продуктов с высокими выходами 85-96% (Рис. 12). В ходе реакции степень окисления меди не менялась, вымывания металла с подложки в раствор также не происходило. Катализатор рециклизован 5 раз в реакции 4-цианохлорбензола и фенилацетилена (выход в 1 цикле - 97%, выход в 5 цикле - 96%).



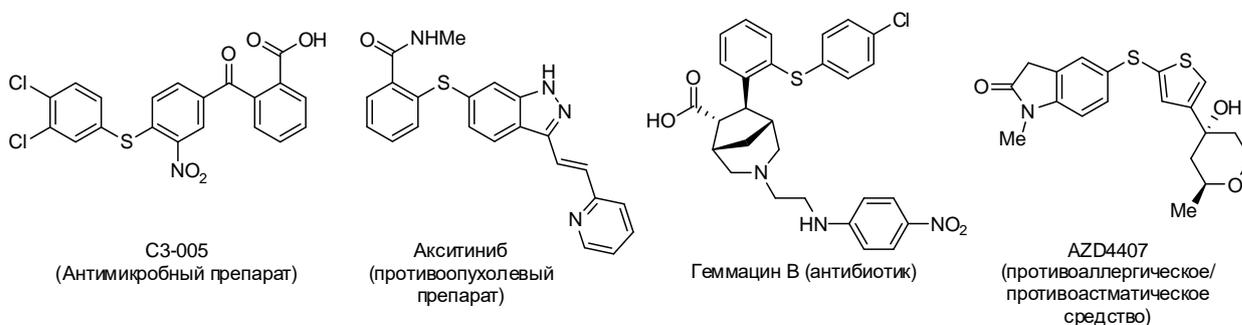
**Рисунок 12.** Применение иммобилизованных на подложку из Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> наночастиц Cu(0) в реакции арилхлоридов с терминальными ацетиленами.

Резюмируя, можно выделить следующие каталитические системы, проявившие наибольшую активность не только в реакциях алкинов с арилйодидами, но и с арилбромидами и даже арилхлоридами: феррит меди  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ -1,4-диоксан, кипячение, 24 часа) [14], шпинель  $\text{CuCo}_2\text{S}_4$  ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ - $\text{H}_2\text{O}$ , комн. температура-80°C, 20-580 мин) [23] и наночастицы  $\text{Cu}_2\text{O}$  в присутствии лиганда  $\text{PPh}_3$  ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ТБАБ, 135-140°C, 20-36 часов) [17].

Отметим также, что в последнее время повышенный интерес исследователей привлекает фоторедокс-катализ, применение которого в реакции Соногаширы не стало исключением. Так, для проведения реакции Соногаширы в фотокаталитических условиях предложены следующие каталитические системы на основе наночастиц оксидов меди: катализатор на основе нанокompозита  $\text{CuO-Fe}_2\text{O}_3$  и олигомерного производного феназина [29], супрамолекулярный ансамбль на основе производного пиазина и наночастиц  $\text{CuO}$  [30], нанокompозит  $\text{CuO/TiO}_2$  [31], нанокристаллы  $\text{Cu}_2\text{O}$  (в атмосфере  $\text{CO}_2$ ) [32] и наночастицы  $\text{Cu}_x\text{O}$ , иммобилизованные на углеродные нанотрубки [33]. Упомянутые катализаторы проявляют активность при облучении видимым светом при комнатной температуре, что делает их весьма перспективными, однако более подробное рассмотрение данных каталитических системы выходит за рамки данного обзора.

## 2.2. Арилирование тиолов

Тиоэфирные фрагменты присутствуют во многих препаратах, интересных для биологии, фармацевтики [34], пищевой индустрии или химии полимеров. Так, вещества, содержащие тиоэфирную группу, входят в состав лекарств, применяемых для лечения диабета, воспалительных процессов, болезней Паркинсона и Альцгеймера, раковых опухолей и других (Рис. 13). Разработка методов синтеза данных соединений является исключительно важным и актуальным вопросом синтетической и промышленной химии [35, 36].



**Рисунок 13.** Примеры биологически активных соединений, содержащих тиоэфирную группу.

Отметим, что еще в 1904 году I. Goldberg предложила способ получения сульфидов на примере реакции натриевой соли тиофенола с хлорангидридом *o*-хлорбензойной кислоты в присутствии небольших количеств меди [37].

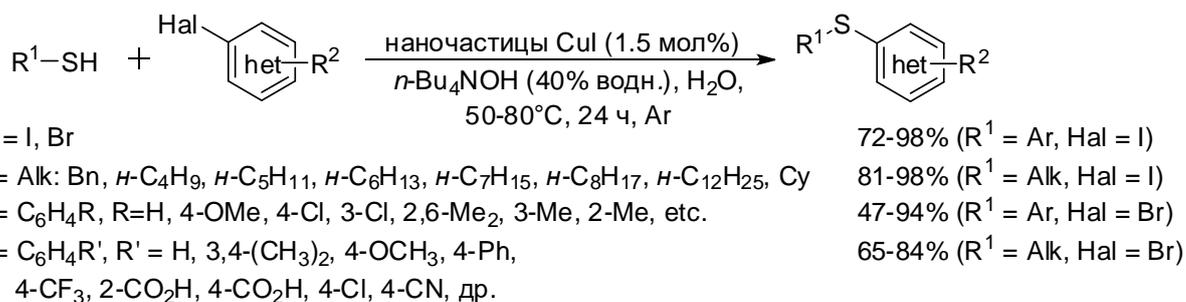
К настоящему времени разработаны многочисленные подходы, приводящие к образованию тиоэфирных связей и включающие использование в качестве источника серы различных органических и неорганических соединений [38]. Несмотря на неприятный запах тиолов, легкую способность тиолов к сдвиганию, металл-катализируемые реакции кросс-сочетания тиолов с арилгалогенидами служат наиболее прямым методом образования связи C(sp<sup>2</sup>)-S. Медь и ее соединения, как дешевые и доступные катализаторы, находят широкое применение в катализе этих превращений. Как и в реакции Соногаширы-Хагихара, наибольший интерес представляет разработка и применение регенерируемых гетерогенных каталитических систем и особенно наноразмерных катализаторов.

Рассмотрим примеры каталитических систем на основе наноразмерной меди и ее соединений, предложенные в литературе для образования связей C(sp<sup>2</sup>)-S в реакции типа Ульмана между арилгалогенидами и арил-, гетероарил-/алкилтиолами.

### ***2.2.1. Не иммобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений***

- *Катализ не иммобилизованными на носители наночастицами солей меди:*

Наночастицы CuI в мягких условиях в воде катализируют арилирование арил- и алкилтиолов арил- и гетероарилгалогенидами (I, Br).[39] Реакции арилыодидов с арил- и алкилтиолами проводили в инертной атмосфере в присутствии основания *n*-Bu<sub>4</sub>NOH при 50°C в течение 24 часов с 1.5 мол% катализатора, продукты реакции получены с высокими выходами (Рис. 14). Отметим, что реакции также проходят и при комнатной температуре, но с более низкими выходами целевых соединений. Реакции с арилбромидом проводили с большим количеством катализатора (3 мол%) при более высокой температуре (80°C) в течение более длительного времени (48 часов), при этом продукты образовывались с меньшими выходами (47-94%), чем в случае арилыодидов. Арилхлориды в этих условиях (80°C) реагировали с тиолами с образованием соответствующих арилсульфидов с низкими выходами даже в течение 72 часов. В модельных реакциях тиофенола с 4-фторйод- и 4-фторбромбензолом катализатор рециклизован 4 раза с небольшим снижением выхода продукта (94%, 92%, 92%, 90% для йодида и 86%, 84%, 84%, 84% для бромидом), что авторы связывают с механическими потерями при рециклизации. Форма и размер наночастиц при рециклизации не менялись.

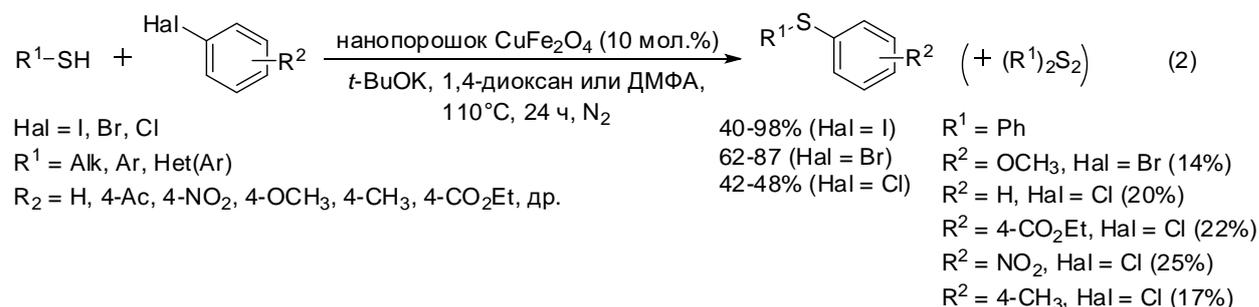
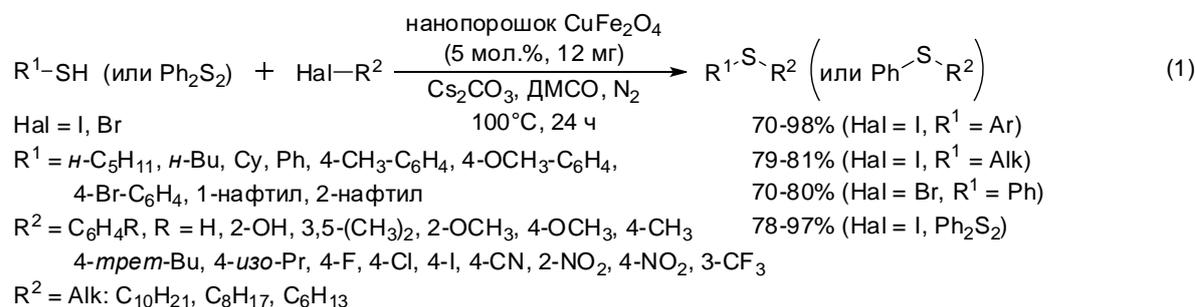


**Рисунок 14.** Арилирование арил- и алкилтиолов арил- и гетероарилгалогенидами в условиях катализа наночастицами CuI.

Для арилирования тиолов предложены биметаллические каталитические системы на основе меди и других металлов. Так, коммерчески доступный нанопорошок CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (5 мол.%) в безлигандных условиях катализирует реакции арил- и алкилтиолов, а также реакцию дифенилдисульфида с арил-/алкилйодидами и арилбромидами в инертной атмосфере в ДМСО при 100°C (выходы достигают 98%) [40] (Рис. 15 (1)). Активность арилгалогенидов уменьшается при переходе от йодидов к бромидам, хлорбензол в этих условиях не реагирует с тиофенолом. Дифенилдисульфид реагирует с различными арил- и алкилйодидами с очень высокими выходами продуктов (до 97%), алкилтиолы также обеспечивают достаточно высокие выходы продуктов в этих условиях (78-81%). По окончании реакции катализатор легко отделяется из реакционной смеси магнитом. В модельной реакции йодбензола и тиофенола нанопорошок регенерирован 3 раза с небольшим падением активности (выход на 1 цикле - 98%, на 2 - 91%, на 3 - 89%). Природа катализатора, а также размер и форма наночастиц не менялись в ходе рециклизации, вымывание частиц в раствор после реакции оказалось незначительным.

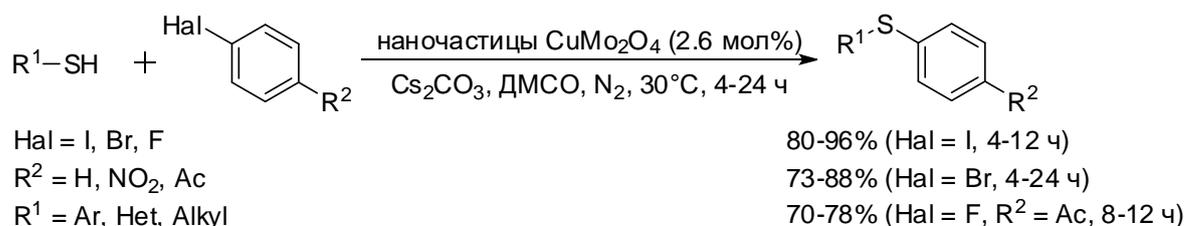
Panda, Jena и Mohapatra получили монодисперсный нанокристаллический феррит CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> в форме сферических наночастиц (55±5 нм), состоящих из совокупности кубических нанокристаллов CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (размером 3-4 нм) и пор (размером 2-3 нм).[41] Ранее активность этого катализатора уже была исследована в реакции Соногаширы-Хагихара [14], и в новой работе авторы применили катализатор к реакциям арилирования тиолов в схожих условиях (Рис. 15 (2)): кипячение в 1,4-диоксане (при 110°C) с основанием *t*-BuOK в течение 24 часов с 10 мол.% катализатора. В этих условиях выходы продуктов реакций тиолов с арил(гетероарил)йодидами составили 40–98%, с арилбромидами - 62-87% (4-броманизол реагировал с образованием побочного дисульфида в количестве 14%). Отметим, что в этих условиях йодбензол реагировал с алифатическим *n*-бутилтиолом и бензилтиолом с высокими выходами продуктов (80% и 86%, соответственно). Реакции тиофенола с арилбромидами и хлоридами проходили с меньшими выходами продуктов (42-48%) и сопровождалась образованием побочного дифенилдисульфида в заметных количествах (17-25%). В модельной реакции тиофенола и 4-йодацетофенона катализатор

рециклизован 5 раз (выход продукта 95%, 93%, 93%, 92%, 90%) с незначительным вымыванием в раствор меди после каждого цикла (от 0.25 м.д. в 1-м цикле до 0.05 м.д. в 5-м) и железа (от 0.08 м.д. в 1-м цикле и 0.01 м.д. в 5-м).



**Рисунок 15.** Применение феррита меди в реакции арилирования тиолов различными арилгалогенидами.

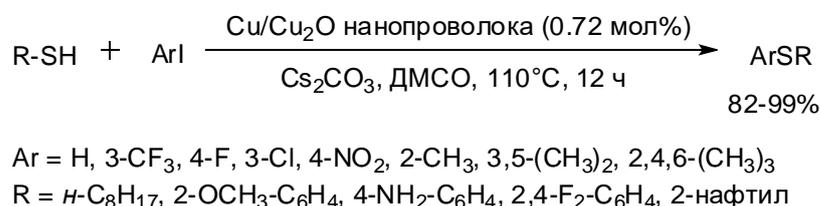
Биметаллические наночастицы CuMoO<sub>4</sub> (толщина частиц 13–25 нм, длина 30–11 нм) также проявили прекрасную активность в реакциях тиолов с арилгалогенидами при проведении реакции при относительно низкой температуре, близкой к комнатной (30°C) (Рис. 16).[42] Комбинация CuMoO<sub>4</sub> (2.6 мол%) – ДМСО – Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> оказалась оптимальной для проведения реакций. Авторы отмечают, что порядок добавления реагентов (CuMoO<sub>4</sub> → ДМСО → тиол → галогенарен → Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) имеет ключевое значение. В этих условиях арил(гетероарил)йодиды реагировали с тиолами с образованием продуктов с высокими выходами (80-96% за 4-12 часов), соответствующие арилбромиды реагировали в течение большего времени (4-24 часа), также обеспечивая высокие выходы продуктов реакции (73-88%). Отметим, что в этих условиях тиолы реагируют с фторпроизводными: реакции с 4-ацетилфторбензолом сопровождались образованием продуктов с выходами 70-78% за 8-12 часов. Катализатор рециклизован 3 раза с сохранением высоких выходов продуктов (>80%) без вымывания частиц в раствор. Отметим, что при внесении к катализатору новых порций тиола, арилгалогенида и основания (“fresh-start”) и при проведении реакции в течение 20 часов выход продукта составил 96% и не менялся в 5 последовательных циклах.



**Рисунок 16.** Биметаллические наночастицы CuMoO<sub>4</sub> в качестве катализаторов реакции арилирования тиолов арилгалогенидами.

• Катализ не иммобилизованными на носители оксидами меди (I) и (II):

Известно, что оксид меди (I) как в присутствии лигандов [43], так и без их участия [44] катализирует реакцию арил- и алкилтиолов с арийодидами. Показано, что также и наноразмерная пленка Cu<sub>2</sub>O (3 нм) на поверхности нанопроволоки меди оказывается активна в реакции арил-/алкилтиолов с арийодидами при проведении реакции в безлигандных условиях (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMCO, при 110°C, в течение 12 часов). Катализатор в достаточно малых количествах (0.72 мол%) проявляет высокую активность в арилировании тиолов, продукты реакции образуются с высокими выходами (до 99%) (Рис. 17). На примере модельной реакции 4-йодтолуола с алифатическим 1-октилтиолом катализатор рециклизован 5 раз без заметного снижения активности и без изменения морфологии (выход на 1 цикле - 92%, на 2 цикле - 99%, на 5 цикле - 95%) [45].



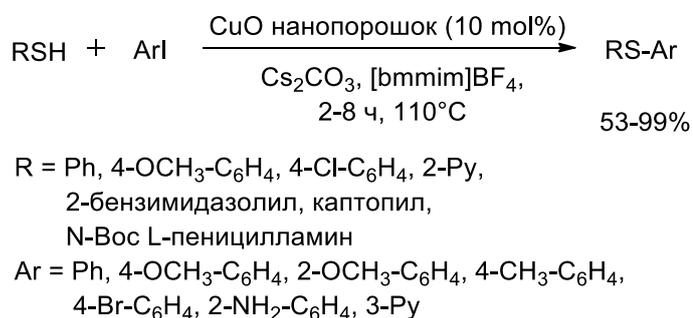
**Рисунок 17.** Применение катализатора на основе окисленной нанопроволоки меди в реакции арилирования тиолов.

Punniyamurthy с сотр. одними из первых применили наночастицы CuO (размер частиц <50 нм) для катализа реакции арилирования тиолов йодбензолом (Рис. 18). Реакции проходили с малым количеством катализатора (1.26 мол%) в инертной атмосфере в системе КОН-DMCO при 80°C. Продукты образовывались с высокими выходами как в реакциях с ароматическими (88-99% за 9-15 часов), так и алифатическими тиолами (85-96%, 4-11 часов) [46]. В этих условиях тиофенол реагировал с 4-нитройдбензолом с образованием продукта с высоким выходом (83% за 5 часов), но реакции тиофенола с электроноизбыточным 4-йоданизолом и бромбензолом проходили с низкими выходами продуктов (14% за 5 часов и 37% за 10 часов, соответственно). Хлорбензол оказался неактивен в этих условиях. На примере модельной реакции йодбензола с тиофенолом наночастицы рециклизованы 3 раза с небольшим падением активности (выход на 1 цикле - 95, на 2 - 93%, на 3 - 81%).[47]



**Рисунок 18.** Наночастицы CuO в катализе реакции арилирования тиолов арилйодидами.

Ионные жидкости находят применение в качестве реакционной среды для проведения реакции арилирования тиофенолов. Так, нанопорошок CuO (10 мол%) в ионной жидкости [bmmim]BF<sub>4</sub> (на основе 1-бутил-2,3-диметилимидазол тетрафторбората) катализирует реакцию арил(гетероарил)-йодидов с алкил- и (гетеро)арилтиолами, выходы продуктов арилирования изменяются от умеренных до высоких (53-99%) [48] (Рис. 19). Для сравнения, реакция 4-йоданизола с тиофенолом в стандартном для этой реакции растворителе – ДМСО проходит с меньшим выходом за то же время (80%, 2 часа). Интересно отметить, что и нанопорошок оксида меди (II), и ионная жидкость могут быть рециклизованы до 3 и 4 раз, соответственно, с образованием продукта с хорошими выходами.

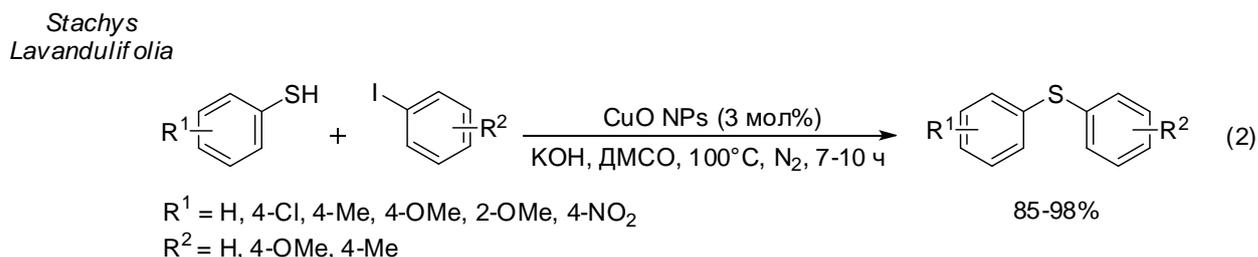
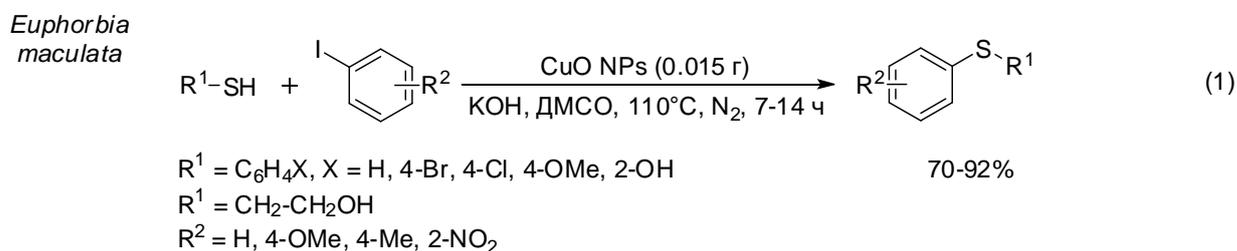


**Рисунок 19.** Имобилизованный в ионную жидкость нанопорошок CuO как катализатор реакции арилирования тиолов арилйодидами.

Природные соединения, содержащие полифенольные фрагменты, находят применение в биосинтезе наночастиц CuO из водных растворов солей меди (II) [49]. Так, CuO NPs (18 нм), полученные при действии на сульфат меди (II) водного экстракта *Euphorbia maculata*, проявили хорошую каталитическую активность в арилировании тиолов арилйодидами (KOH/ДМСО, при 110°C, инертная атмосфера, в течение 7-14 часов, Рис. 20 (1)).[50] В этих условиях арилйодиды реагируют с тиофенолами с образованием продуктов преимущественно с высокими выходами (70-92%). Бромбензол и хлорбензол оказались неактивны в реакциях с тиофенолами в этих условиях. Наночастицы регенерированы 4 раза с постепенным снижением выхода продукта (~89% - 1 и 2 цикл,

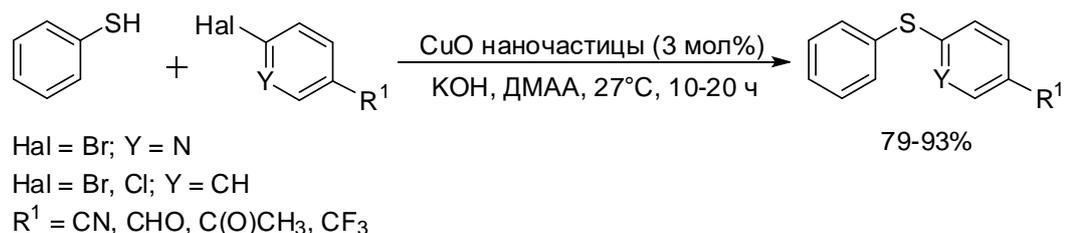
82% - 3 цикл, 80% - 4 цикл). Авторы отмечают, что в ходе рециклизации средний размер наночастиц незначительно увеличивается с 18 до 26 нм.

Для получения наночастиц CuO (15-25 нм) Veisi и Karmakar с сотр. использовали экстракт цветков травяного чая (*Stachys Lavandulifolia*) и исследовали активность полученного катализатора в реакциях арилирования тиолов, фенолов, NH-гетероциклов и анилина.[51] Реакции со всеми нуклеофилами проводились в инертной атмосфере, в системе KOH-DMCO при 100°C (Рис. 20 (2)). Отметим, что арилирование тиофенола проходило за меньшее время по сравнению с арилированием фенола и индола в тех же условиях. Тиофенолы реагировали с арилйодидами с образованием продуктов с высокими выходами (85-98%) за 6-10 часов. Катализатор успешно регенерирован 7 раз на примере реакции арилирования индола.



**Рисунок 20.** Применение наночастиц CuO, полученных биогенным путем, в реакции арилирования тиолов арилйодидами.

Karvembu с сотр. показали, что при катализе наночастицами CuO (3 мол.%) кросс-сочетание тиофенола с электронодефицитными арил(гетероарил)бромидами и хлоридами в *N,N*-диметилацетамиде в присутствии основания KOH может проходить и при комнатной температуре (27°C) (Рис. 21). [52] Катализатор успешно рециклизован 4 раза в реакции фенола с 4-бромбензонитрилом (с выходом 90% на 1 цикле, с выходом 89% на 4 цикле).



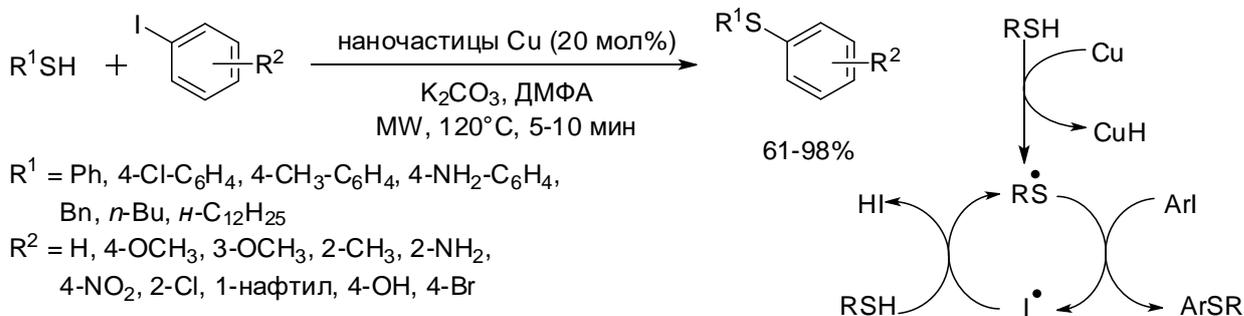
**Рисунок 21.** Наночастицы CuO в катализе кросс-сочетания тиофенола с электронодефицитными арил(гетероарил)бромидами и хлоридами.

Интересный анализ природы активных частиц, участвующих в реакции арилирования тиолов, провели Анаников с сотр. [53, 54]. Авторы показали, что исходные микро- и наноразмерные катализаторы  $\text{Cu}_2\text{O}$  и  $\text{CuO}$  являются прекурсорами или, как их сейчас называют в литературе, «резервуарами» реакции арилирования тиолов, а каталитически активными частицами являются  $\text{CuSPh}$ , образующиеся в ходе вымывания с поверхности оксидов. Таким образом, по-видимому, катализ реакции арилирования тиолов проходит в гомогенных условиях в растворе и не зависит от состава исходного медного катализатора.

В продолжении исследований [54] авторы при помощи различных физико-химических методов (ПЭМ, СЭМ, рентгеноспектральный микроанализи др.) исследуют изменения, происходящие с катализатором ( $\text{CuSPh}$ ) в ходе его нагревания в ионной жидкости  $[\text{C}_4\text{Py}][\text{BF}_4]$  (при  $120^\circ\text{C}$  в течение 15 часов) без и в присутствии различных компонент реакции (основание -  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , арилирующий агент - 3-йодтолуол), взятых как отдельно, так и в совокупности. Авторы показывают, что нагревание исходного катализатора  $\text{CuSPh}$  в присутствии 3-йодтолуола сопровождается образованием новых частиц  $\text{CuSPh}$ , похожих на иглы, и их заметным увеличением в размерах до частиц размером 0.1-1  $\mu\text{m}$  (без  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) и до частиц размером 1-10  $\mu\text{m}$  (в присутствии основания). Также отмечается, что в обоих процессах наблюдается образование частиц металлической меди размером 5-10 нм (без основания) и частиц размером 200-500 нм при проведении реакции в присутствии основания. Таким образом, авторы отмечают наличие 2-х фаз в реакции ( $\text{CuSPh}$  и  $\text{Cu}(0)$ ). При проведении реакции в системе  $\text{CuSPh}/3\text{-йодтолуол}/\text{K}_2\text{CO}_3/[\text{C}_4\text{Py}][\text{BF}_4]$  также наблюдают образование частиц  $\text{CuI}$  размером 200 нм. Таким образом, предлагаемый авторами работы механизм реакции включает термическое разложение  $\text{M}(\text{SAr})_n$ , до активных нульвалентных частиц в форме кластеров в ионной жидкости, действующей как стабилизатор этих частиц. Образовавшаяся таким образом металлическая фаза может подвергаться окислению дифенилдисульфидом или арилгалогенидом с образованием двух активных участников реакции C-S кросс-сочетания: частиц тиолята и комплекса  $\text{Ar}'\text{M}\text{Hal}$ , результатом взаимодействия которых в ходе реакции метатезиса является целевой продукт  $\text{Ar}'\text{SAr}$ , а также нульвалентный металл и иодид металла.

- Катализ не иммобилизованными на носители наночастицами меди

Реакция арилирования тиолов проходит и при катализе наночастицами меди. Так, Ranu с сотр. исследовали реакции арил- и алкилтиолов с различными арилйодидами в условиях микроволнового излучения при катализе наночастицами меди (размер частиц 4-6 нм) (Рис. 22). Реакции проводились в системе  $K_2CO_3$ -ДМФА при  $120^\circ C$  в течение 5-7 минут, выходы диарилсульфидов в этих условиях составили 72-98%. Выходы алкиларилсульфидов в этих реакциях были ниже (61%, 63%, 82% за 6-10 минут при  $90$ - $120^\circ C$ ) [55]. В некоторых случаях наблюдалось образование побочных диарил- или диалкилдисульфидов, выход которых не превышал 2-5%. Активность наночастиц меди оказалась выше активности металлической меди [56] и порошка меди. Для объяснения пути протекания реакции авторы предложили радикальный механизм процесса с экспериментальным подтверждением при действии радикальных ловушек. Информация о возможности рециклизации катализатора не приводится.



**Рисунок 22.** Наночастицы меди как катализаторы реакции арилирования тиолов арилйодидами в микроволновых условиях.

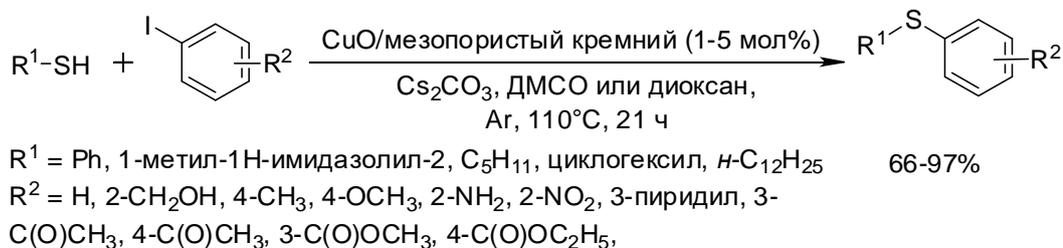
### 2.2.2. Иммобилизованные на носители соединения меди в арилировании тиолов

- Катализ иммобилизованными на носители оксидами меди (I) и (II):

Wang с сотр. получили материал на основе кубических наночастиц  $Cu_2O$  (диаметр 61 нм), иммобилизованных на карбид кремния ( $\beta$ -SiC), и исследовали его каталитическую активность в реакциях O- и S-арилирования с арилгалогенидами (Рис. 23).[57] Арилирование тиолов арилйодидами проходило в инертной атмосфере в ТГФ с основанием  $CS_2CO_3$  при  $150^\circ C$  в течение 3 часов, в этих условиях продукты реакции образовывались с высокими выходами (87-100%). Катализатор рециклирован 5 раз в реакции фенола с йодбензолом с заметным снижением активности (97%, 84%, 75%, 67%, 64%) и значительным вымыванием  $Cu_2O$  в раствор (4.81% [Cu] в исходном катализаторе и 2.53% [Cu] в катализаторе после использования). По мнению авторов, причина низкой активности состоит в слабом связывании наночастиц оксида меди (I) подложкой.

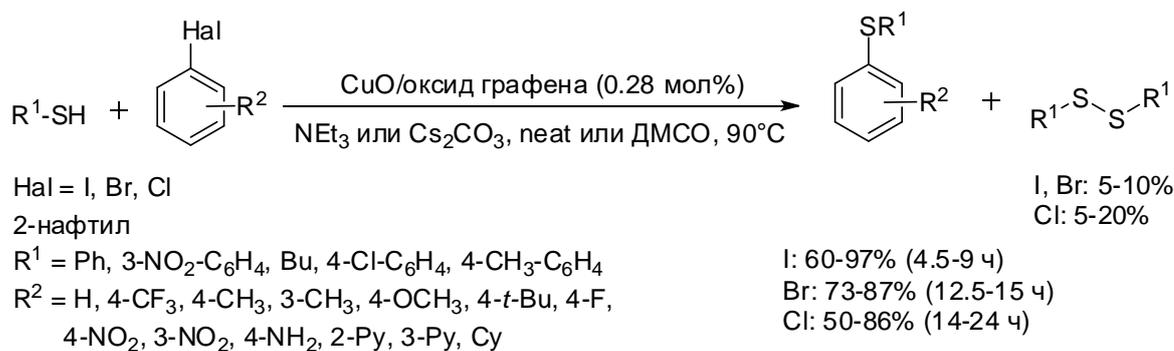


Катализатор в количестве 1.0-5.0 мол% проявил высокую активность в реакциях алкил- и (гетеро)арилтиолов с различными арильодидами (основание  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в ДМСО или 1,4-диоксане, при  $110^\circ\text{C}$ , в течение 21 часа реакции), продукты реакции образовывались с выходами до 97%. Катализатор регенерирован и рециклизован 4 раза в модельной реакции 4-йодтолуола и 1-додецилтиола с небольшим падением выхода (с 85% на 1 цикле до 78% на 4 цикле), в ходе рециклизации не происходило агрегирования частиц  $\text{CuO}$ .



**Рисунок 25.** Наночастицы  $\text{CuO}$ , иммобилизованные на мезопористый оксид кремния, в реакции арилирования тиолов.

Kamal с сотр. получили нанокомпозит  $\text{CuO}$ /оксид графена и исследовали его активность в реакции арилировании тиолов в отсутствие растворителя (Рис. 26). Материал представляет собой агрегаты сферических наночастиц  $\text{CuO}$  (размер наночастиц - 40-70 нм) на оксиде графена [61]. Оптимизация условий модельных реакций тиофенола и галогенбензолов (I, Br, Cl) показала, что с высокими выходами целевого дифенилсульфида реакции проходят в ДМСО в присутствии оснований ( $\text{KOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) при  $110^\circ\text{C}$  с малым количеством катализатора (0.28 мол%  $[\text{Cu}]$ ). С целью минимизации отходов дальнейшие эксперименты были проведены без растворителя с основанием  $\text{Et}_3\text{N}$  при  $90^\circ\text{C}$ . В этих условиях тиолы реагируют с арильодидами (за 4.5-9 часов) и арилбромидами (за 12.5-16 часов) с образованием продуктов с высокими выходами (60-97% и 73-87%, соответственно). Реакции тиолов с арилхлоридами лучше проходят в системе  $\text{ДМСО-Cs}_2\text{CO}_3$ , продукты образуются с выходами 50-86% в течение 14-24 часов, но количество побочного диарилдисульфида в этих реакциях возрастает до 20%. В модельной реакции без растворителя катализатор рециклизован 6 раз с небольшим падением активности, вымыванием наночастиц  $\text{CuO}$  в раствор и частичной агломерацией наночастиц на поверхности носителя. В реакции, проводимой в ДМСО, катализатор был рециклизован только 4 раза с частичным растворением оксида графена. После удаления катализатора из раствора горячим фильтрованием (при конверсии 51%) и при дальнейшем проведении реакции в его отсутствии, конверсия увеличивается незначительно (до 55%). Содержание меди, вымытой в раствор, составляет лишь 1%.



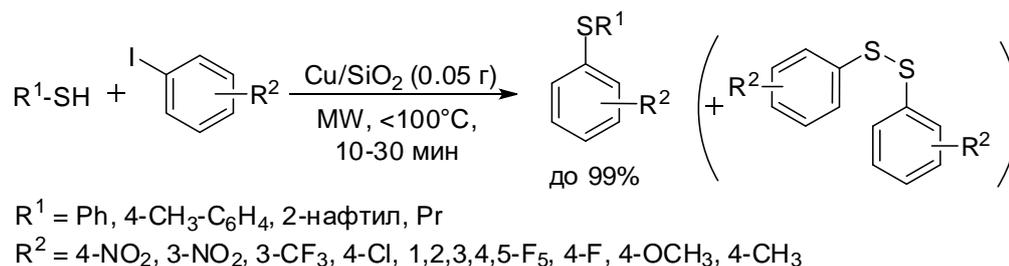
**Рисунок 26.** Наноккомпозит CuO, иммобилизованный на оксид графена, в реакции арилирования тиолов арилгалогенидами.

• Катализ иммобилизованными на носители наночастицами меди:

Хитозан как доступный, легко возобновляемый биоматериал, содержащий координирующие гидроксильные и аминогруппы, часто используется в качестве носителя для наночастиц меди [62]. Иммобилизованные на хитозан наночастицы меди (размер частиц 0,5-2 нм, содержащие медь в степенях окисления 0 и +1) исследованы в арилировании тиофенола арилгалогенидами (в системе NEt<sub>3</sub>-толуол, 130°C, 60 часов).[63] В этих условиях тиофенол реагировал с арилйодидами с образованием тиоэфиров с выходами до 92%, реакции тиофенола с 4-нитробромбензолом и 4-нитрохлорбензолом проходили с образованием продуктов с выходами 77% и 40%, соответственно. В ходе рециклизации активность катализатора резко снижается на 2 цикле, сопровождается возрастанием времени реакции и снижением выхода продукта (с количественного до ~80%), что, по-видимому, вызвано отравлением поверхности хитозана присутствующими в растворе ионами галогенидов, также способствующих вымыванию меди с подложки. В ходе реакции частицы не агрегировали.

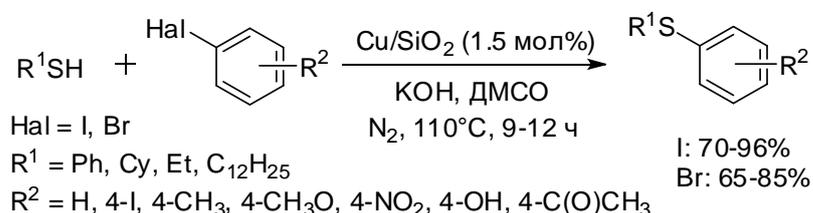
В качестве носителя для наночастиц металлов широкое применение находят различные формы и модификации оксида кремния. Так, Luque с сотр. иммобилизовали наночастицы меди (размер частиц 2-3 нм) на гексагональный микропористый оксид кремния. Показано, что медь в катализаторе более чем на 60% состоит из Cu(0), оставшаяся медь окислена до Cu(I) и Cu(II) [64]. Катализатор в малых количествах (0.05 г, 0.51 масс% [Cu]) в условиях микроволнового излучения в ацетонитриле проявил высокую активность в реакциях арилйодидов с тиофенолами за достаточно короткое время (10-30 мин), выходы продуктов реакции составили 69-99% (Рис. 27). При переходе от электроноакцепторных к электронообогащенным арилйодидам выход продукта снижается и возрастает доля побочного диарилдисульфида. Алкилтиолы в этих условиях не реагируют с арилйодидами. В модельной реакции тиофенола и йодбензола катализатор рециклизован 4 раза (конверсия арилйодида в 1 цикле – > 99% (при 103°C, 10 мин), во 2

цикле – 96% (при 80°C за 20 мин), в 3 цикле – 95% (87°C за 20 мин), в 4 – 93% (90°C за 20 мин)).



**Рисунок 27.** Наночастицы меди, иммобилизованные на гексагональный микропористый оксид кремния, как катализатор реакции арилирования тиолов арилйодидами.

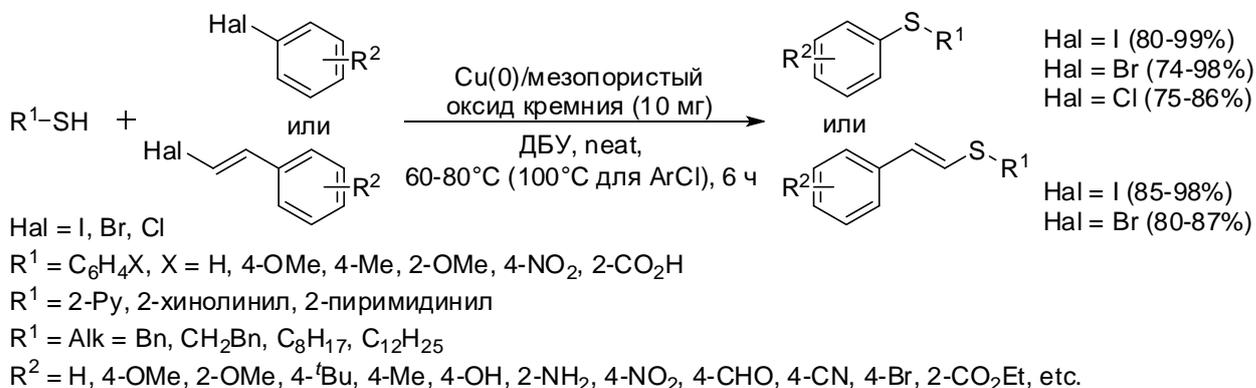
Материал, полученный по методике гель-золь, на основе амин-функционализированных наночастиц силикагеля был применен для иммобилизации стабилизированных полиэтиленимином наночастиц меди (0) [65] (Рис. 28). Активность наночастиц (1.5 мол%) исследована в реакциях арил- и алкилтиолов с электроноакцепторными и электронодонорными арилйодидами (выход 70-96%) и бромидами (выход 65-85%). В модельной реакции йодбензола и тиофенола наночастицы рециклизованы 3 раза (выход в 1 цикле – 96%, в 3 цикле – 82%). Авторы предположили, что катализ реакции – гетерогенный, проходящий при адсорбции арилгалогенида и тиола на поверхности наночастиц меди.



**Рисунок 28.** Применение стабилизированных полиэтиленимином наночастиц меди (0), иммобилизованных на амин-функционализированные наночастицы силикагеля в катализе реакции арилирования тиолов.

Наночастицы меди (0), иммобилизованные на мезопористый оксид кремния (0.142 ммоль/г), в отсутствие лиганда и растворителя показали высокую активность в реакциях винил- и арилгалогенидов (I, Br, Cl) с различными тиолами, превосходя по активности соли меди и медный порошок (Рис. 29).[66] Авторы предполагают, что катализатор состоит из агломератов стержневых по форме частиц оксида кремния примерной длины ~0.8–1 мкм, медь равномерно распределена по поверхности носителя, но размер частиц меди не указан. С применением этого катализатора реакции с арилйодидами и бромидами проходили при 60-80°C в инертной атмосфере в течение 6-8 часов в присутствии основания диазбициклоундецена. Арилхлориды реагировали при более высокой температуре (100°C) с образованием продуктов также с высокими выходами (до 86%). Отметим, что наночастицы с успехом были применены к катализу реакции тиомочевины с

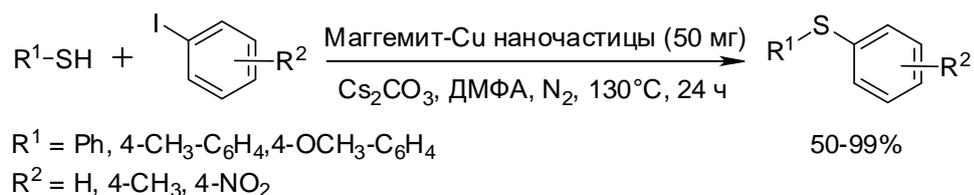
галогенидами (I, Br). Катализатор регенерирован 5 раз без значительного снижения активности и без изменения окислительного состояния меди и мезоструктуры катализатора, а также без заметного вымывания меди в раствор. После 5 цикла выход заметно снижается, что, вероятно, связано с блокировкой пор носителя реагентами или продуктами реакции.



**Рисунок 29.** Наночастицы меди (0), иммобилизованные на мезопористый оксид кремния как катализатор реакций винил- и арилгалогенидов с различными тиолами.

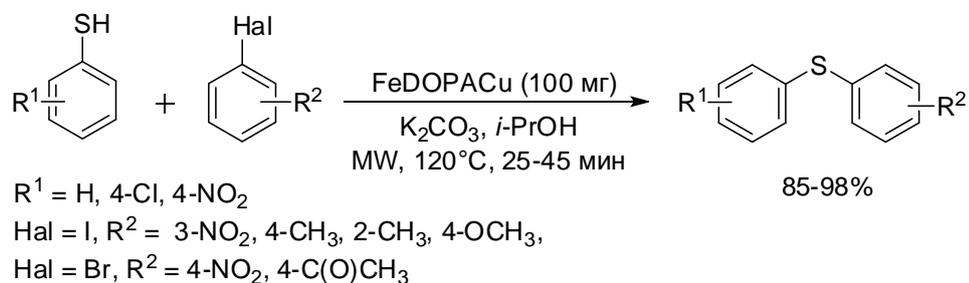
В качестве катализаторов реакций образования связи C(sp<sup>2</sup>)-S предложены наночастицы меди, иммобилизованные на магнитные носители. Известно, что хлорид железа (III) в присутствии лигандов катализирует реакции тиолов с винил- и арилгалогенидами, но к настоящему времени в литературе недостаточно информации о катализе этих реакций оксидами железа или металлическим железом.

Наноккомпозит меди и маггемита ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) был получен путем влажной пропитки маггемита с последующей дегидратацией материала [67]. Установлено, что на поверхности маггемита медь находится в состоянии Cu(0) и Cu(II) в соотношении 80:20. Активность наноккомпозита исследована в реакциях образования связей C-O, C-N и C-S, и показано, что с его участием реакции тиофенолов с 4-нитроидбензолом и йодбензолом проходят с образованием продуктов с выходами до 99% (Рис. 30). С умеренным выходом в этих условиях 4-йодтолуол реагирует с тиофенолами (50-77%). В модельной реакции 4-гидрохинона и йодбензола наноккомпозит рециклизован 6 раз (выход на 1 цикле – 94%, на 6 цикле – 88%).



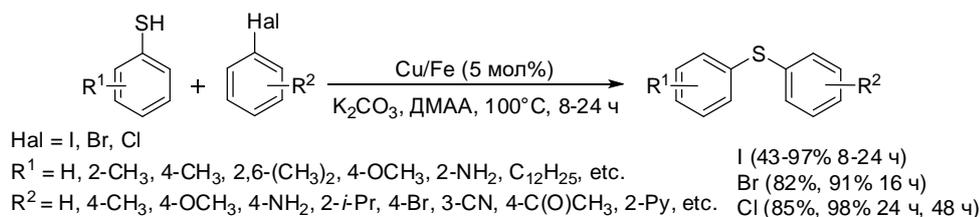
**Рисунок 30.** Наноккомпозит меди и маггемита ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) в реакции арилирования тиолов арилйодидами.

Наночастицы Cu(0) (размер частиц 10–25 нм), иммобилизованные на модифицированную допамином поверхность феррита  $\alpha\text{-Fe}_3\text{O}_4$ , взятые в малых количествах (0.82 масс.%), проявили высокую активность в реакциях различных арилйодидов и активированных арилбромидов с тиофенолами (Рис. 31). Реакции проходят в присутствии основания  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при микроволновом излучении при  $120^\circ\text{C}$  в изопропанол (используется в качестве восстановительной среды для минимизации образования дисульфида в ходе окисления тиофенола). Отметим, что в отсутствие меди ни феррит, ни модифицированный допамином материал не катализируют реакцию 4-нитробромбензола с тиофенолом (в системе ДМФА- $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $110^\circ\text{C}$ ). Авторы показали, что катализатор может быть рециклизован как минимум 3 раза с сохранением размера, морфологии и активности наночастиц [68].



**Рисунок 31.** Наночастицы Cu(0), иммобилизованные на модифицированный допамином феррит  $\alpha\text{-Fe}_3\text{O}_4$ , в реакции арилирования тиолов арилгалогенидами.

Интересные свойства проявляет биметаллическая система, состоящая из 5% меди, нанесенной на порошок железа (Рис. 32) [69]. Благодаря проявлению железом восстановительных свойств, образование побочного диарилдисульфида на начальной стадии оказывается минимизировано. Отметим, что в отсутствие меди железо(0) не проявляет активность в схожих условиях. Реакции арил(гетероарил)йодидов с арил(гетероарил)тиолами проходят в аэробных условиях в ДМАА при  $100^\circ\text{C}$  с выходами продуктов от хороших до высоких (58-97% за 8-24 часа). В этих условиях тиофенол реагирует с додецилтиолом лишь с умеренным выходом (43%). Электроноакцепторные арилбромиды и хлориды ( $\text{4-C(O)CH}_3$  и  $\text{4-CN}$ ) реагируют с тиолами в течение большего времени (16-48 часов), продукты образуются с высокими выходами (82%, 91% для бромидов и 85%, 98% для хлоридов, соответственно). Катализатор легко отделяется из реакционной смеси и был рециклизован 3 раза в модельной реакции тиофенола и йодбензола с полной конверсией исходных реагентов в 1-3 циклах, конверсией 98% в 4 цикле и конверсией 80% в 5 цикле.

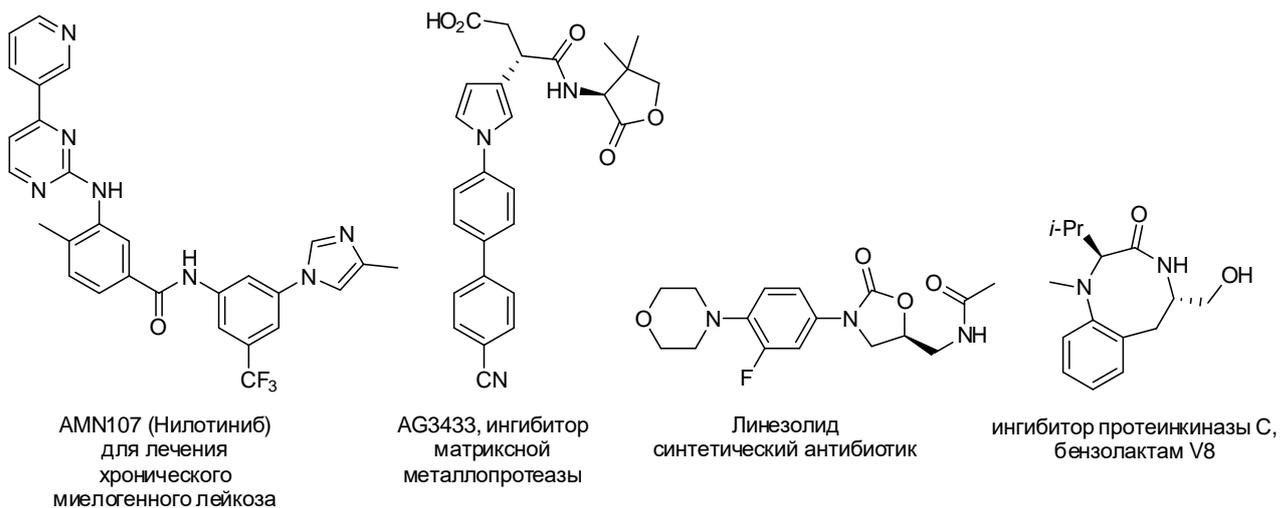


**Рисунок 32.** Применение биметаллического катализатора на основе меди, иммобилизованной на порошок железа, в реакции тиолов с арилгалогенидами.

Резюмируя, отметим, что медь катализирует реакцию арилирования тиолов в различных степенях окисления: Cu(II), Cu(I) и даже Cu(0). В отличие от гомогенных катализаторов, реакции с гетерогенной медью требуют более жестких условий реакции: в некоторых случаях требуется повышение температуры реакции до 130-150°C. Реакции тиолов в основном проведены с арилйодидами, активность арилгалогенидов уменьшается при переходе от йодидов к бромидам и хлоридам. Следует выделить наиболее активные гетерогенные медные катализаторы, предложенные для арилирования тиолов: наночастицы CuO (KOH-ДМАА, 27°C, 10-20 часов), иммобилизованные на оксид графена наночастицы CuO (NEt<sub>3</sub>/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> без растворителя или в ДМСО, 90°C, 4.5-24 часа), наночастицы меди(0), иммобилизованные на мезопористый оксид кремния (ДБУ, 60-100°C, 6 часов). Приведенные катализаторы, с малым содержанием меди (0.28%-3 мол%), проявили активность в мягких условиях реакции тиолов не только с арилйодидами, но и с арилбромидами и арилхлоридами, а также были успешно регенерированы и рециклизованы.

### 2.3. Арилирование *NH*-гетероциклов

Азот-содержащие гетероциклы служат «строительными блоками» биологически-активных соединений [70], лекарственных препаратов [71], органических материалов, лигандов, ионных жидкостей и других соединений. Разработка эффективных методов синтеза таких соединений является актуальным направлением исследований [72, 73]. Так, с применением стадии медь-катализируемого *N*-арилирования были осуществлены синтезы следующих лекарственных препаратов (Рис. 33).



**Рисунок 33.** Примеры биологически активных соединений и лекарств.

Образование связей C-N в ходе реакций аминов с арилгалогенидами [74] в присутствии соединений меди было известно задолго до разработки методологий палладий- и никель-катализируемого аминирования. Первые примеры таких реакций опубликовали F. Ullmann в 1901-1903 годах [75] и I. Goldberg в 1907 году [76] на примере конденсаций ароматических аминов и амидов с арилгалогенидами в присутствии соединений меди. Но необходимость введения стехиометрических количеств соединений меди, применения жестких условий проведения синтезов, использование токсичных растворителей (нитробензола или пиридина [77]) и, как следствие, ограничения по субстратам сильно ограничивали широкое применение реакции Ульмана на протяжении десятилетий [78].

Начиная примерно с конца 1990-х годов, с обнаружения ускоряющего эффекта при арилировании  $\alpha$ -аминокислот арилгалогенидами при катализе CuI [79], с пионерской работы S. Buchwald арилирования имидазолов в присутствии 1,10-фенантролина и дибензилиденацетона как лигандов [80], и далее было показано, что введение монодентатных и N,N-, N,O-, и O,O-бидентатных лигандов способствует эффективному проведению катализируемого соединениями меди N-арилирования NH-гетероциклов различными арилгалогенидами в относительно мягких условиях [81-83]. Необходимость отделения катализатора из реакционной смеси привела к разработке регенерируемых и рециклизуемых каталитических систем, среди которых наиболее высокую активность в сочетании с относительной простотой приготовления катализатора проявили наноразмерные материалы.

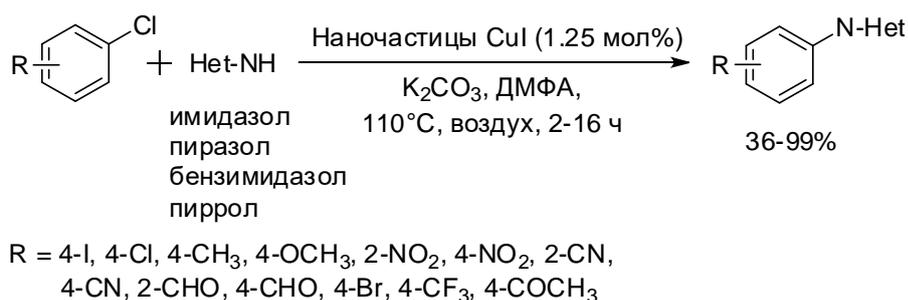
Переход от гомогенных каталитических систем к гетерогенным системам затронул и реакции арилирования NH-гетероциклов, для осуществления которых к настоящему времени предложены регенерируемые каталитические системы на основе металлической

меди, ее солей и оксидов. Далее в этой части обзора рассмотрены преимущественно регенерируемые катализаторы на основе меди и ее соединений наноразмерной формы, предложенные для арилирования *NH*-гетероциклов.

### 2.3.1. Неиммобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений в арилировании *NH*-гетероциклов

- Катализ не иммобилизованными на носители наночастицами солей меди:

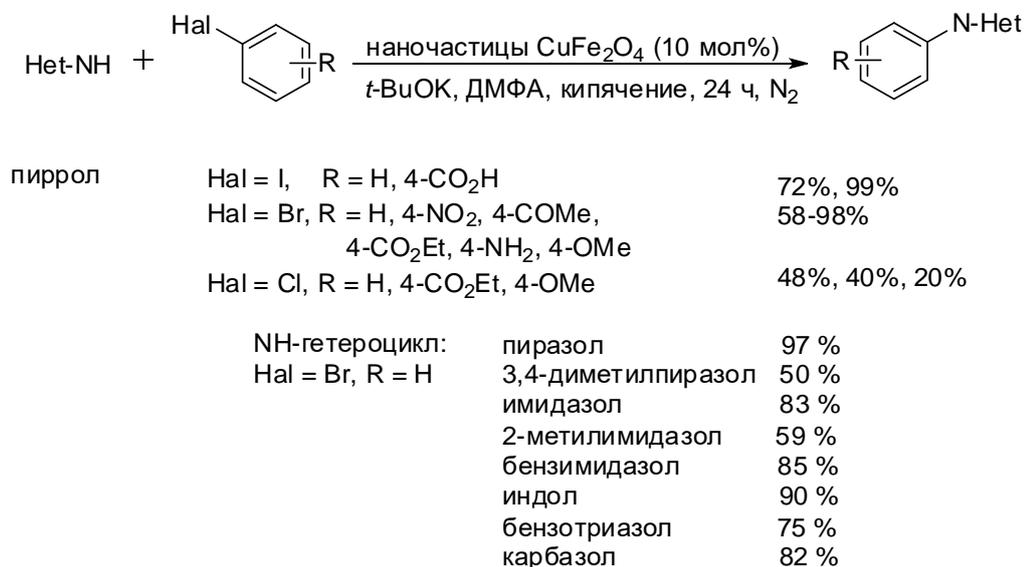
Kantam с сотр.[84] синтезировали наночастицы CuI, которые показали уникальную каталитическую активность при малой концентрации (1.25 мол%) в реакциях различных арилхлоридов с *NH*-гетероциклами и алифатическими аминами и оказались стабильны на воздухе (Рис. 34). Реакции проводили в аэробных условиях в ДМФА при 110°C с основанием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, причем наличие кислорода в реакции оказалось критическим для прохождения реакции. В этих условиях имидазол, бензимидазол, пиррол и пиразол реагировали с арилхлоридами с образованием продуктов реакции с очень высокими выходами (до 99%, за 2-16 часов). Наночастицы были успешно рециклизованы в двух модельных реакциях 1) имидазола с 4-хлоранизолом (выход на 1 цикле – 95%, на 5 цикле – 94%) и 2) имидазола с 2-нитрохлорбензолом (выход на 1 цикле – 99%, на 5 цикле – 97%). Отметим, что после удаления катализатора из реакционной смеси, реакция не проходила. Авторы работы предполагают, что растворитель или нуклеофил может стабилизировать наночастицы CuI, приводя к образованию кластеров-интермедиатов, непосредственно участвующих в процессах окислительного присоединения и восстановительного элиминирования.



**Рисунок 34.** Наночастицы CuI в реакциях арилхлоридов с *NH*-гетероциклами.

Наноразмерный феррит меди CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> был с успехом применен и в реакциях арилирования *NH*-гетероциклов арилгалогенидами (X = I, Br, Cl).[85] Реакции проводились в инертной атмосфере при кипячении в ДМФА (153-155°C) с основанием *t*-BuOK (Рис. 35). Активность арилгалогенидов в реакции с пирролом снижалась в ряду ArI > ArBr > ArCl. Интересно отметить, что пиррол реагировал с электроноизбыточными арилбромидами с образованием продуктов с более высокими выходами в сравнении с с

электронодефицитными арилбромидами при проведении реакции в тех же условиях. Наночастицы количественно отделяются от реакционной смеси магнитом. В модельной реакции бромбензола с пирролом наночастицы феррита рециклизованы 3 раза (выход на 1 цикле – 98%, на 3 цикле – 96%) с незначительным вымыванием в раствор каталитически неактивной меди.



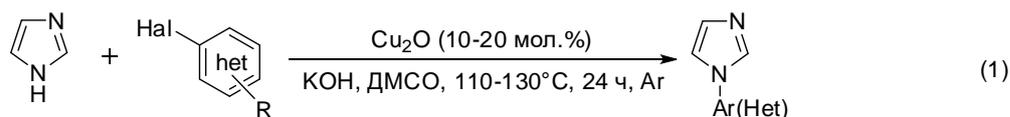
**Рисунок 35.** Исследование активности наночастиц CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> на примере реакций NH-гетероциклов с арилгалогенидами.

• Катализ не иммобилизованными на носители оксидами меди (I) и (II):

Оксиды меди (I) и (II) хорошо зарекомендовали себя как катализаторы в реакциях образования связей C-N при взаимодействии различных арилгалогенидов с NH-гетероциклами. Показано, что кросс-сочетание с успехом подходит для широкого спектра субстратов и может быть осуществлено как в органических, так и в водных средах, как в присутствии, так и без введения лиганда [86-93]. Далее подробно рассмотрены некоторые случаи успешного применения и регенерирования оксидов меди в катализе образования связей C-N.

Так, показано, что Cu<sub>2</sub>O в отсутствие лиганда катализирует арилирование NH-гетероциклов арилгалогенидами (I, Br, Cl) (Рис. 36 (1)). [94] Реакции проходили в ДМСО с основанием КОН в течение 24 часов. Катализатор Cu<sub>2</sub>O оказался более активен в сравнении с порошком металлической меди и CuO в модельной реакции арилирования имидазола йодбензолом в одинаковых условиях. Отметим, что активность арилгалогенидов в реакции с имидазолом уменьшалась в стандартном ряду I>Br>Cl. Так, электроноизбыточные арилыодиды реагировали при более высокой температуре (125°C) в сравнении с электронодефицитными (100-110 °C) за то же время реакции. Аналогично, для реакций имидазола с электроноизбыточными арилбромидами требовалось повышение

температуры реакции до 130°C и, в некоторых случаях, увеличение количеств катализатора в 2 раза. В аналогичных условиях (но при 120°C) йодбензол прореагировал с бензимидазолом, индолом, пирролом и пиразолом с образованием продуктов с высокими выходами (88-92%). Катализатор был с успехом регенерирован в 2-х модельных реакциях: в арилировании 1) имидазола и 2) пиррола йодбензолом. Так, в 4-х последовательных циклах катализатор регенерирован и рециклизован без снижения активности с сохранением высокого выхода продукта реакции (реакции проходили в ДМСО при 120°C в присутствии основания КОН в течение 24 часов для всех циклов реакции).



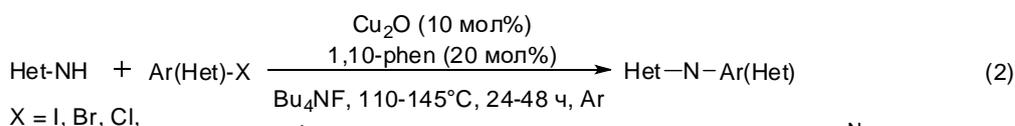
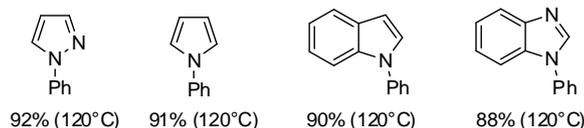
Hal = I, Br, Cl

85-99%

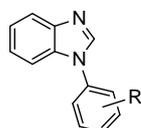
R = H, 4-Me, 3-Me, 2-Me, 4-OMe, 3-NH<sub>2</sub>, 3-CF<sub>3</sub>, 4-CN, 4-CO<sub>2</sub>Et (Hal = I)

R = H, 4-CF<sub>3</sub>, 2-Py, 4-Me, 3,5-(Me)<sub>2</sub> (Hal = Br)

R = 2-Py, 4-CF<sub>3</sub> (Hal = Cl)



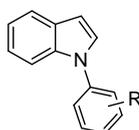
X = I, Br, Cl,



X = I, R = 4-OMe, (85%)

X = Br, R = 4-MeO, 4-Me (66%, 89%)

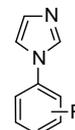
X = Cl, R = H, 4-NO<sub>2</sub>, 2-Py, 2-пиримидинил (77-98%)



X = I, R = H (100%)

X = Br, R = H, 4-MeO, 2-Py, 2-тиенил, 2-пиримидинил (74-91%)

X = Cl, Ar = Ph, 2-пиримидинил (0%, 68%)



X = I, R = H, 4-OMe, 2-Me, 4-Me, 2-NHAc (80-98%)

X = Br, R = 4-Ac, H, 2-Me, 4-OMe, 3,5-Me<sub>2</sub>, 2-Py, 2-пиримидинил (52-100%)

X = Cl, R = H, 2-пиримидинил (48%, 72%)

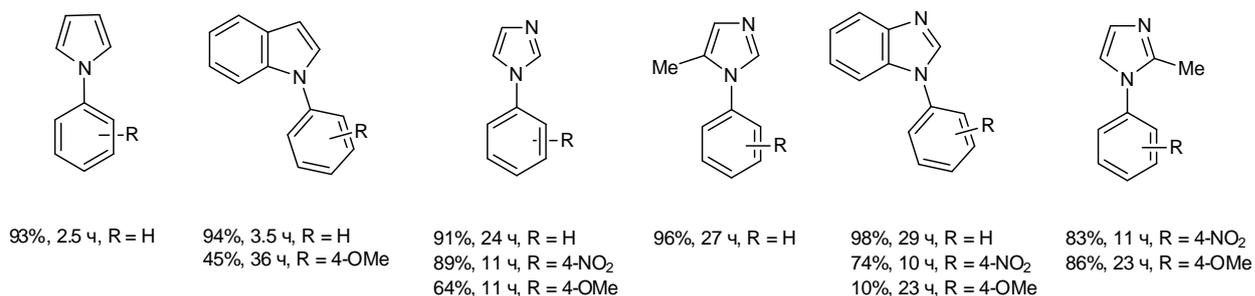
**Рисунок 36.** Применение разных форм Cu<sub>2</sub>O к арилированию NH-гетероциклов арилгалогенидами.

Наноразмерный Cu<sub>2</sub>O в присутствии лиганда также был исследован в арилировании NH-гетероциклов арилгалогенидами (Рис. 36 (2)). Так, Li с сотр. показали, что наибольшую активность в N-арилировании различных NH-гетероциклов среди разных форм Cu<sub>2</sub>O (кубических, октаэдрических и сферических наночастиц и оксида Cu<sub>2</sub>O с большим размером частиц) проявили кубические наночастицы Cu<sub>2</sub>O, взятые в количестве 10 мол%. [95] Отметим, что ранее авторы показали, что октаэдрические наночастицы Cu<sub>2</sub>O с успехом катализируют реакцию Соногаширы-Хагихара [17]. Реакции N-арилирования проходили без растворителя в присутствии лиганда 1,10-фенантролина (20 мол%) и основания Bu<sub>4</sub>NF при 110-145°C в течение 24-36 часов в инертной атмосфере. В этих условиях продукты реакции образовывались с выходами от умеренных до высоких.

Активность арилгалогенидов уменьшается при переходе от арилйодидов к арилбромидам и арилхлоридам. Возможность рециклизации катализатора в работе не исследована.

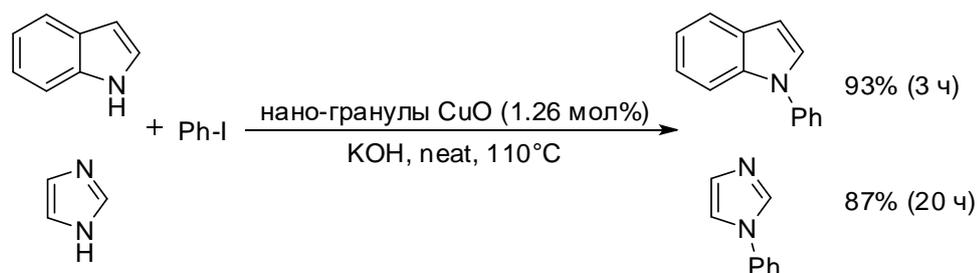
Punniyamurthy с сотр. применили коммерчески доступные наночастицы CuO со средним размер частиц 33 нм к катализу реакций арилирования различных *NH*-гетероциклов и ароматических/алифатических аминов в системе ДМСО-КОН при 110°C (Рис. 37).[96] Реакции йодбензола с *NH*-гетероциклами проходили в аэробных условиях с 1.26-2.5 мол% катализатора за 2.5-29 часов, продукты реакции образовывались с высокими выходами (91-98%). Активность *NH*-гетероциклов снижается в ряду пиррол > индол > имидазол > 5-метилимидазол > бензимидазол. В модельной реакции йодбензола и анилина наночастицы рециклизованы 3 раза с незначительным снижением выхода продукта (95%, 93%, 91%).

При катализе этими же наночастицами CuO (5-10 мол%) осуществлено арилирование *NH*-гетероциклов 4-нитройодбензолом и 4-йоданизолом в системе ДМСО/*t*-BuOH (1:3)-КОН.[46] Наибольшую активность в этих условиях в реакции с 4-нитройодбензолом проявляет имидазол (выход продукта 89% за 11 ч), а в реакции с 4-йоданизолом – 2-метилимидазол (выход продукта 86% за 23 ч) (Рис. 37).



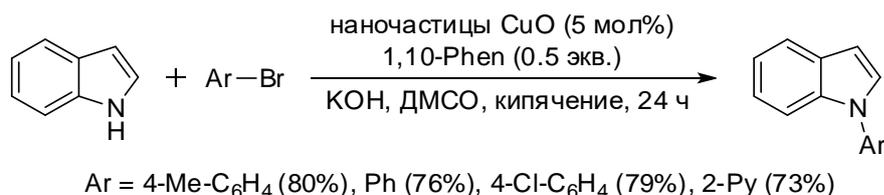
**Рисунок 37.** Выходы продуктов реакции арилирования *NH*-гетероциклов, полученных в условиях катализа наночастицами CuO.

Наноструктурированные сферические гранулы CuO (5 нм) проявляют схожую с наночастицами CuO (Рис. 37) активность в арилировании индола и имидазола йодбензолом при проведении реакции в отсутствие растворителя (Рис. 38) [97]. В этих условиях индол проявляет большую активность по сравнению с имидазолом. Рециклизация исследована на примере модельной реакции йодбензола и анилина. Катализатор рециклизован 5 раз с постепенным снижением активности и увеличением времени реакции с 2 ч до 3 ч, начиная с 3 цикла (95%, 93%, 89%, 86%, 84%).



**Рисунок 38.** Применение наноструктурированных сферических гранул CuO в реакции арилирования индола и имидазола йодбензолом.

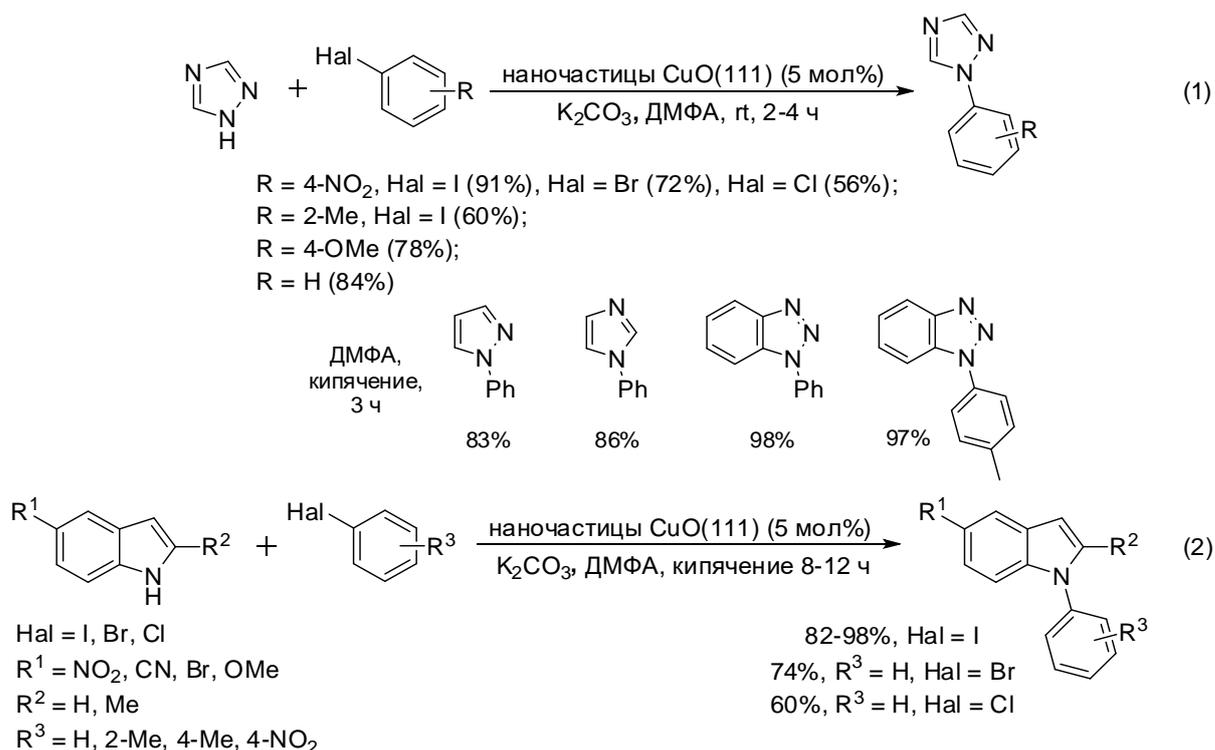
Полученные по электроспиннинговой технологии наночастицы CuO с большим размером частиц (~30-70 нм) в присутствии лиганда 1,10-фенантролина показали хорошую активность в N-арилровании индола арил(гетероарил)бромидами. Реакции проходили в системе KOH-DMCO при кипячении в течение 24 часов с образованием продуктов с высокими выходами 73-80% (Рис. 39). [98] В отсутствие лиганда выход продукта был заметно ниже. В модельной реакции индола и 4-хлорбромбензола наночастицы рециклизованы 4 раза с сохранением активности (выход продукта 79% - на 1 цикле, 75% - на 4 цикле), вымывания меди в раствор не происходило.



**Рисунок 39.** Наночастицы CuO в катализе реакции арилирования индола арилбромидами.

Наночастицы CuO (размер частиц ~40-50 нм), имеющие в своем атомном строении преимущественно грани (111) [99], были получены в результате разложения комплекса меди с аммиаком в присутствии крахмала как стабилизатора при восстановлении NaBH<sub>4</sub>. Эти наночастицы (5 мол%) были применены к арилированию 1,2,4-триазола арилгалогенидами (I, Br, Cl), реакции проходили в безлигандных условиях в системе K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-DMFA при комнатной температуре в течение относительно короткого времени реакции (2-4 часа). [100] Активность арилгалогенидов в реакции с 1,2,4-триазолом убывала в ряду ArI > ArBr > ArCl. Для арилирования бензимидазола, 1,2,3-бензотриазола, имидазола и пиразола арилыодидами (йобензол и 4-йодтолуол) в этих условиях необходимы более жесткие условия поведения реакции: кипячение в DMFA в течение 3 часов, при этом продукты реакции образуются с высокими выходами (83-98%) (Рис. 40 (1)). Наночастицы CuO превосходят по активности коммерчески доступные наночастицы CuO и CuO с более крупным размером частиц. В этой системе катализатор рециклизован 5 раз с постепенным снижением активности (выходы 97%, 93%, 90%, 80%, 78%).

Арилирование индола и его производных арилгалоидами, катализируемое тем же оксидом CuO (111) (5 мол%), проходит также при кипячении в ДМФА, продукты реакции образуются с высокими выходами (80-92% за 8-12 часов) (Рис. 40 (2)).[101] Реакция индола с бромбензолом и хлорбензолом проходит с образованием продуктов с меньшими выходами (74% и 60%, соответственно). В модельной реакции индола и 4-йодтолуола катализатор регенерирован 5 раз (выходы продукта составили 95%, 94%, 94%, 90%, 85%) с сохранением формы и размера частиц.

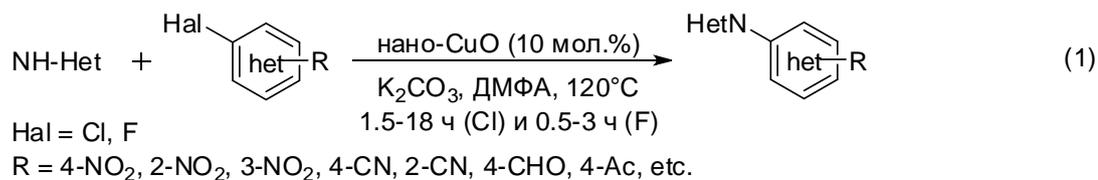


**Рисунок 40.** Наночастицы CuO в катализе реакций арилирования 1,2,4-триазола и индола и его производных арилгалогенидами.

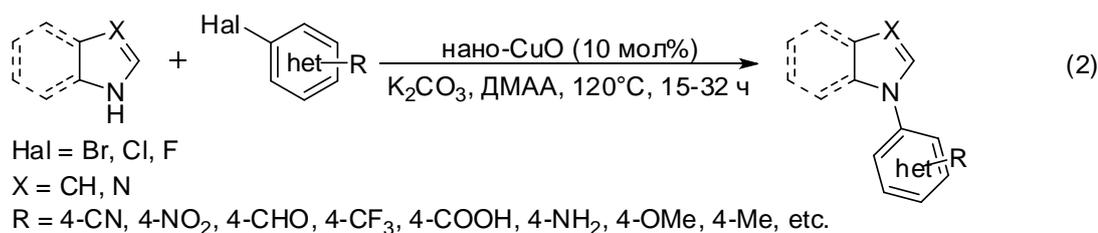
Коммерческий нанокристаллический CuO (размер кристаллита-7–9 нм) оказался эффективным катализатором реакций *NH*-гетероциклов с активированными хлор- и даже фтораренами (10 мол% нано-CuO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ДМФА, при 120°C).[102] Авторы отмечают, что в отсутствие катализатора в этих условиях реакции не проходят. *N*-арилированные продукты выделены с выходами от хороших до высоких (Рис. 41 (1)). Катализатор повторно использован 5 раз в модельной реакции имидазола и 4-хлоробензонитрила в одних условиях с небольшим снижением активности, размера и формы частиц (выходы составили 84%, 81%, 78%, 81%, 79%).

Наночастицы CuO (размер частиц 6-8 нм), полученные осаждением из ацетата меди (II) в уксусной кислоте при добавлении твердого гидроксида натрия, также оказались эффективны в реакциях кросс-сочетания *NH*-гетероциклов и различных электронодефицитных арилгалогенидов (Br, Cl, F) [103]. Реакции проходили с 10 мол%

катализатора без лиганда в *N,N*-диметилацетамиде при 120°C с основанием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в течение 15-32 часов (Рис. 41 (2)). Выход *N*-ариллированных бензимидазолов составил от 55 до 92%. Электронодонорные арилбромиды, в отличие от электронодефицитных, реагировали в этих условиях с образованием продуктов с меньшими выходами. Показано, что стандартные условия подходят для *N*-ариллирования имидазола (88%), карбазола (73%), пиррола (80%) и индола (82%). Катализатор рециклизован 4 раза с сохранением активности частиц.



имидазол:	81-94% (Hal = Cl), 83-94% (Hal = F)
индол:	76-94% (Hal = Cl)
пиррол:	82% (8 ч, Hal = Cl), 84% (2 ч, Hal = F)
бензимидазол:	87% (4.5 ч, Hal = Cl), 81% (3 ч, Hal = F)
пиразол:	84% (5 ч, Hal = Cl), 94% (2 ч, Hal = F)



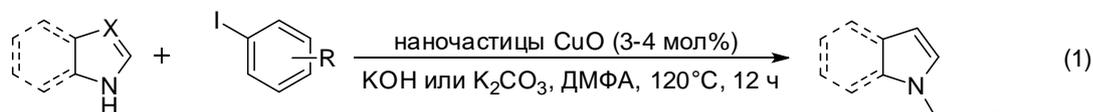
бензимидазол:	61-93% (Hal = Br), 60-92% (Hal = Cl), 55-75% (Hal = F)
имидазол:	88% (Hal = Cl, R = 4-CN)
карбазол:	73% (Hal = Cl, R = 4-CN)
пиррол:	80% (Hal = Cl, R = 4-CN)
индол:	82% (Hal = Cl, R = 4-CN)

**Рисунок 41.** Наноразмерные CuO в реакции ариллирования *NH*-гетероциклов различными арилгалогенидами.

Ряд экстрактов природных соединений *Ocimum Sanctum* [104], *Tamarix gallica* [105] *Thymbra spicata* [106] был использован для получения наночастиц CuO из водного раствора солей меди(II) (Рис. 42). Так, наночастицы CuO (размер <5 нм), полученные восстановлением экстрактом *Ocimum Sanctum*, катализируют ариллирование пиррола, имидазола, бензимидазола, карбазола и индола различными арилидами в ДМФА в аэробных условиях (выходы 80-91% за 12 часов при 120°C). В модельной реакции бензамида и йодбензола наночастицы рециклизуются только 3 раза с заметным снижением выхода продукта и массы катализатора после 3 цикла, что авторы связывают с солубилизацией *Ocimum Sanctum* в ходе реакции, выступающего в качестве стабилизатора наночастиц, а также с агрегацией наночастиц и их кристаллизацией (Рис. 42, (1)).

Наночастицы CuO (частицы различных размеров), синтезированные с помощью экстракта *Tamarix gallica*, исследованы в реакции арилирования 1,2,4-триазола арилгалогенидами (I, Br, Cl) (Рис. 42, (2)). Реакции проходили с 6.7 мол% катализатора в ДМФА при комнатной температуре в течение 4 часов с различными арийдидами (выходы составили 82-93%) и за 6 часов с 4-нитробромбензолом (78%) и 4-нитрохлорбензолом (60%). Арилирование индола аналогичными арилгалогенидами происходило при кипячении в течение 5-6 часов (95-96% для иодаренов, 88% для арилбромида, 61% для арилхлорида). Другие NH-гетероциклы (пиразол, бензимидазол, бензотриазол) реагировали с йодбензолом также при кипячении с образованием продуктов с высокими выходами за 5 часов (87-97%). В модельной реакции 1,2,4-триазола и йодбензола катализатор рециклизован 6 раз с незначительным снижением активности (92%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%), без вымывания меди в раствор.

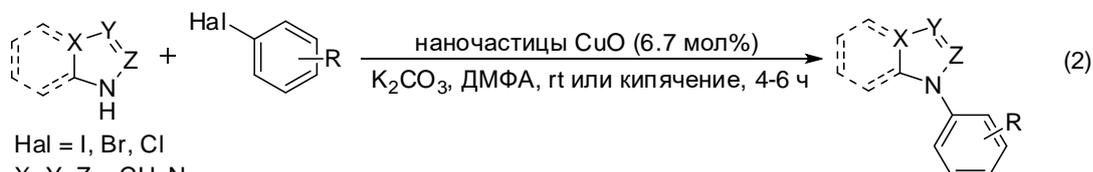
*Ocimum Sanctum*



X = CH, N  
R = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Ac

пиррол: 88-91%  
имидазол: 80% (R = H)  
бензимидазол: 84% (R = 4-Ac)  
карбазол: 84% (R = H)  
индол: 82-87%

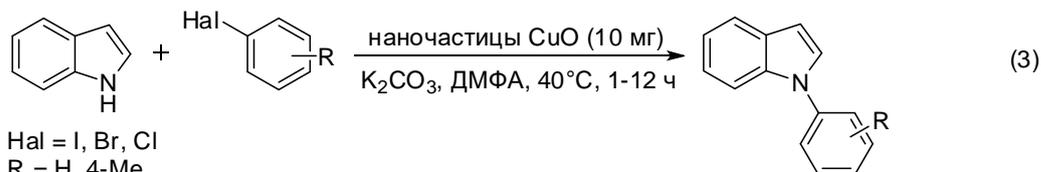
*Tamarix gallica*



Hal = I, Br, Cl  
X, Y, Z = CH, N  
R = H, 4-Me, 4-NO<sub>2</sub>

индол: 95-96% (Hal = I), 88% (Hal = Br, R = 4-NO<sub>2</sub>), 61% (Hal = Cl, R = 4-NO<sub>2</sub>)  
1,2,4-триазол: 82-93% (Hal = I), 78% (Hal = Br, R = 4-NO<sub>2</sub>), 60% (Hal = Cl, R = 4-NO<sub>2</sub>)  
имидазол: 91% (Hal = I, R = H)  
пиразол: 87% (Hal = I, R = H)  
бензотриазол: 97% (Hal = I, R = Me)

*Thymbra spicata*



Hal = I, Br, Cl  
R = H, 4-Me

R = H: 98% (I), 96% (Br), 70% (Cl)  
R = Me: 96% (I), 90% (Br), 65% (Cl)

**Рисунок 42.** Биогенно синтезированные наночастицы CuO как катализаторы реакции арилирования NH-гетероциклов арийдидами.

Наночастицы CuO (10-20 нм), полученные с использованием экстракта *Thymbra spicata*, проявили активность при низкой температуре (40°C) в ДМФА в реакциях индола и анилинов с нейтральными и электронодонорными арилгалогенидами (I, Br, Cl) в аэробных условиях (выход 65-98%, за 1-12 часов, Рис. 42, (3)). В реакции 4-хлорбензола с анилином катализатор рециклизован 7 раз с незначительным снижением выхода продукта. Различие каталитической активности наночастиц напрямую связано со способом их получения, а также с характером органических подложек-лигандов, оказывающих непосредственное влияние на стабилизацию оксида меди(II).

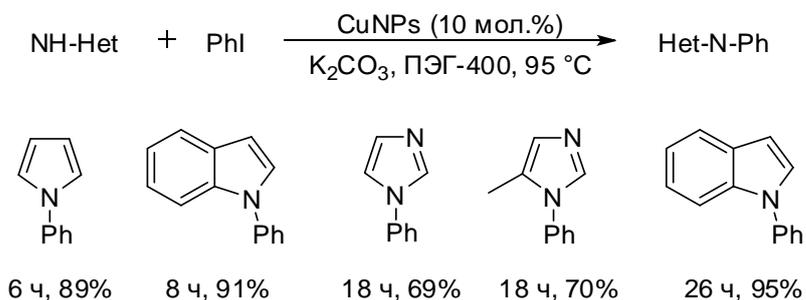
- Катализ не иммобилизованными на носители наночастицами меди:

В литературе есть несколько интересных примеров использования порошков металлической меди в качестве катализаторов реакции арилирования NH-гетероциклов арилгалогенидами. Реакции осуществлены как в органических средах (MeCN, *i*PrCN) с участием растворителя в роли лиганда [107], так и в водной среде с межфазным переносчиком (ТБАБ) в присутствии [108] или без дополнительного введения лиганда [109]. В некоторых случаях катализатор удается повторно ввести в реакцию [109].

Интересно отметить, что несмотря на тот факт, что механизм реакции Ульмана еще однозначно не установлен, авторы работ предполагают, что активной формой катализатора является медь в степени окисления +1 [107, 109]. Так, в первом случае [107] реакции между пиразолом (и другими NH-гетероциклами) и йодбензолом исследованы при катализе порошком металлической меди (20 мол.%) в ацетонитриле в присутствии основания Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при 82°C в течение 12 часов в инертной атмосфере. Авторы предполагают, что в ходе медленной стадии реакции – окислительного присоединения к металлической меди образуются частицы Cu(I), а именно CuI, которые далее стабилизируются за счет координации с растворителем (MeCN) и уже они непосредственно участвуют в катализе реакции. На примере реакции с пирролом показано, что при введении в реакционную смесь 1 экв. KI в качестве арилирующего агента могут быть с успехом использованы и арилбромиды (бромбензол, 4-броманизол и 1-бром-4-хлорбензол).

В работе [109] реакцию пиразола с йодбензолом проводили в воде при катализе активированным порошком меди (10 мол.%) в присутствии катализатора межфазного переноса ТБАБ и основания LiOH при 120°C в течение 24 часов. Показано, что участие ТБАБ является необходимым в этой реакции (без реагента выход составил 13%), а также наличие кислорода является необходимым для *in situ* окисления Cu(0) до Cu(I) (в инертной атмосфере выход продукта составил 43%).

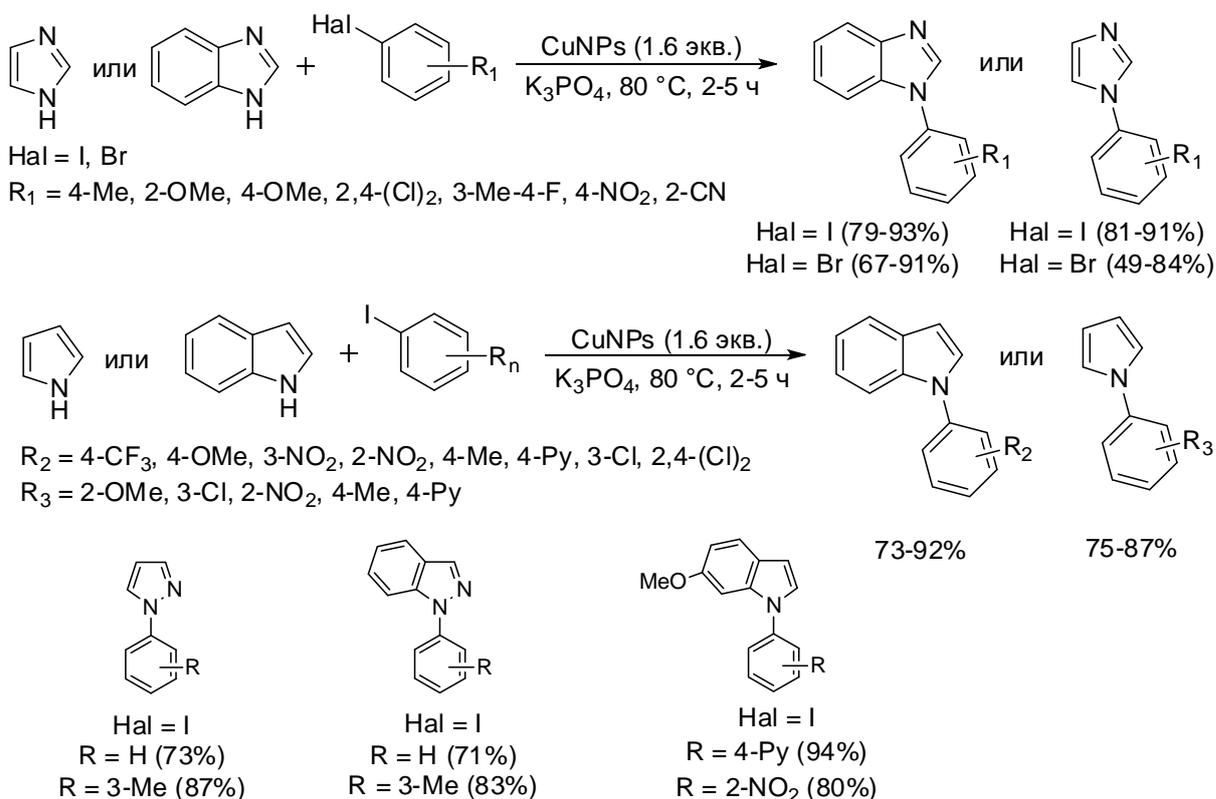
Примеров применения неиммобилизованных наночастиц меди в катализе реакции Ульмана достаточно мало. Так, наночастицы меди (размером частиц  $18 \pm 2$  нм) исследованы в *N*-арилровании анилина арилгалогенидами (I, Br, Cl) и некоторых *NH*-гетероциклов йодбензолом в ПЭГ-400 (Рис. 43) [110]. Реакции проводили при  $95^\circ\text{C}$  в присутствии основания  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , время реакции варьировало для каждого субстрата. Так, активность *NH*-гетероциклов в реакции с йодбензолом уменьшается в ряду пиррол (6 ч, 89%) > индол (8 ч, 91%) > имидазол (18 ч, 69%) > бензимидазол (26 ч, 95%). После экстрагирования органической фазы в диэтиловый эфир, система CuNPs-ПЭГ-400 была регенерирована 3 раза с заметным снижением выхода продукта после каждого цикла. Авторы работы отмечают, что размер используемых наночастиц меди существенным образом влияет на выход продукта реакции, и на примере арилрования анилина показывают, что среди исследуемых наночастиц меди размером 10, 20, 30 и 50 нм наилучшую активность проявляют наночастицы размером 20 нм. Отмечается, что при использовании в катализе наночастиц с размером меньше 10 нм, скорости реакции заметно снижается. Полученные результаты авторы объясняют комплексными электронными эффектами, происходящими в наночастицах в ходе катализа.



**Рисунок 43.** Катализ арилрование *NH*-гетероциклов наночастицами меди в ПЭГ-400.

*N*-Арилрование различных *NH*-гетероциклов арилгалогенидами также было проведено при участии наночастиц меди, взятых в стехиометрических количествах (1.6 экв.). [111, 112] С использованием разных физико-химических методов показано, что размер частиц варьирует от 56.2 нм до  $80(\pm 10)$  нм и частицы покрыты оболочкой из желатина (толщиной 10-30 нм), использованного при их синтезе. Реакции *N*-арилрования проводили в ДМСО с основанием  $\text{K}_3\text{PO}_4$  при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2-5 часов (Рис. 44). Так, арилрование бензимидазола, имидазола, различных индолов, пиррола и других *NH*-гетероциклов йодбензолом в этих условиях проходило преимущественно с высокими выходами (71-94%). В реакциях с имидазолом и бензимидазолом исследована возможность введения арилбромидов, и показано, что по сравнению с арилыодидами они проявляют меньшую активность, и выходы продуктов арилрования имидазола изменялись от 49 до 84%, а в случае бензимидазола составили 67-91%. Условия реакции

не подходят для арилирования йодбензолом триазола, бензотриазола и тетразола. Рециклизуемость наночастиц не исследована в данных работах.



**Рисунок 44.** Арилирование *NH*-гетероциклов наночастицами меди, взятых в стехиометических количествах.

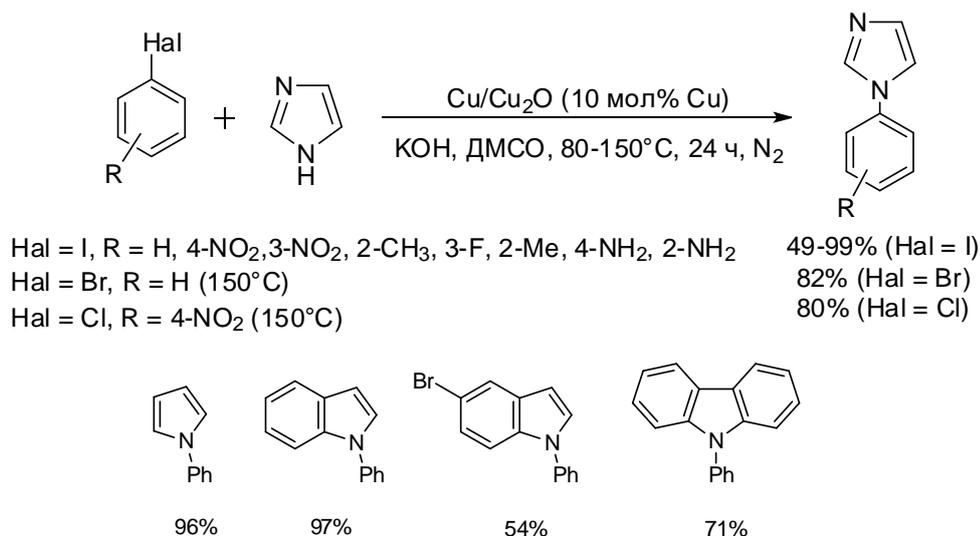
### 2.3.2. Имобилизованные на носители медные катализаторы в форме наночастиц в реакциях арилирования *NH*-гетероциклов

- Катализ иммобилизованными на носители оксидами меди (I) и (II):

Синергетический эффект цинка и меди в гетерогенном катализаторе  $\text{Cu}_2\text{O}/\text{ZnO}$  (в форме нанохлопьев, размер наночастиц – 32 нм), продемонстрирован в реакциях арилирования *NH*-гетероциклов арилгалогенидами и арилборными кислотами.[113] Реакции с арилгалогенидами проводились в системе ДМСО-КОН при 100°C. В этих условиях имидазол реагировал с арилйодидами (90-95% за 1.25-15 часов), арилбромиды (80-95% за 2-10 часов) и электронодефицитными арилхлоридами (85-90% за 3-15 часов). Также в этих условиях с йодбензолом реагировали индол, 2-метилимидазол, пиррол и 1,2,4-триазол с образованием продуктов с выходами 50% (5 и 12 часов), 75% (12 часов), 80% (5 часов) и 85% (3 часа), соответственно. Рециклизация катализатора не была изучена.

Vhanage и Bhosale получили наноразмерные дендримероподобные высокопористые кластеры  $\text{Cu}/\text{Cu}_2\text{O}$  (размером 100-150 нм, отдельные дендроны - размером 7-12 нм) и исследовали их активность в реакциях арилирования *NH*-гетероциклов в системе ДМСО-

КОН (80-150°C, 24 часа) [114]. В этих условиях имидазол реагировал с арилйодидами с выходами от хороших до высоких (49-99%, Рис. 45). Повышение температуры до 150°C в реакциях имидазола с бромбензолом и 4-нитрохлорбензолом улучшило выход продуктов. В стандартных условиях пиррол, индол, 5-броминдол, карбазол реагировали с йодбензолом, выходы продуктов составили 54-97%. В модельной реакции имидазола и йодбензола катализатор рециклизован 4 раза с постепенным снижением активности (96%, 92%, 86%, 75%).

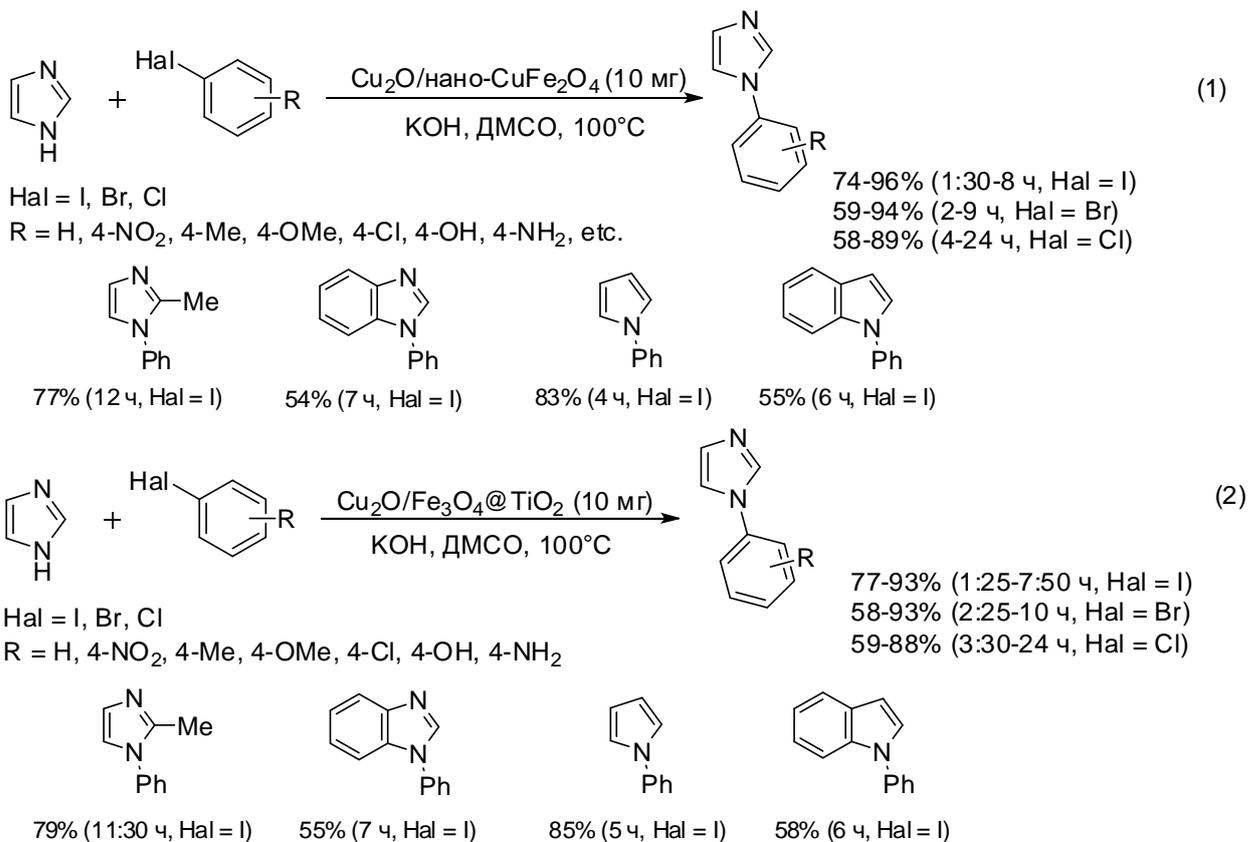


**Рисунок 45.** Наноразмерные дендримероподобные высокопористые кластеры Cu/Cu<sub>2</sub>O как катализаторы реакций арилирования *NH*-гетероциклов.

Nemati с сотр. получили магнитный композит, состоящий из микроразмерных Cu<sub>2</sub>O, иммобилизованных на нано-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (20:80, 10 мг), и исследовали материал в реакциях арилирования имидазола и других *NH*-гетероциклов в аэробных условиях в системе ДМСО-КОН при 100°C (Рисунок 46 (1)). [115] В этих условиях имидазол реагировал с различными арилйодидами (74-96%), арилбромиды (59-94%) и даже арилхлоридами (58-89%) с уменьшением активности в ряду ArI > ArBr > ArCl. Реакции 2-метилимидазола, индола, бензоимидазола и пиррола с йодбензолом проходили с образованием продуктов с выходами от хороших до высоких (54-83%). В модельной реакции имидазола и йодбензола катализатор рециклизован 5 раз (выходы составили 94%, 92%, 90%, 86%, 83%, соответственно). Отмечается, что вымывание меди в раствор после рецикликации незначительно и структура катализатора сохраняется.

Та же группа исследователей предложила другой катализатор: Cu<sub>2</sub>O, иммобилизованный на наноманитный композит Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@TiO<sub>2</sub> ([Fe,Ti] : [Cu] = 80:20, 10 мг), проявивший в той же системе (ДМСО-КОН, 100°C) схожую с композитом Cu<sub>2</sub>O/нано-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> активность (Рисунок 46 (2)). [116] Материал легко отделялся из реакционной

смеси и был рециклизован 5 раз (с выходами продукта 92%, 92%, 90%, 89%, 88%), морфология нанокompозита в ходе рециклизации не менялась.



**Рисунок 46.** Применение катализаторов на основе Cu<sub>2</sub>O, иммобилизованных на нано-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> или наномагнитный композит Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@TiO<sub>2</sub>, в реакциях арилирования NH-гетероциклов.

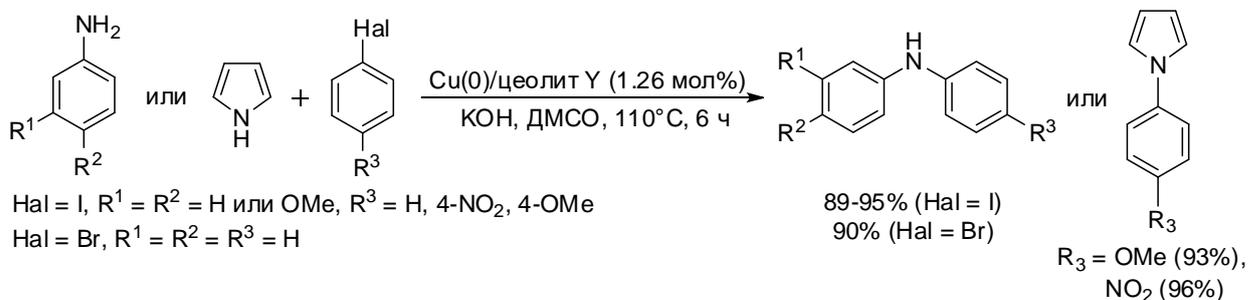
CuO в виде полых наносфер (размер частиц 103±8 нм), иммобилизованный на «черный ацетилен», катализирует арирование пиррола, пиразола и имидазола йодбензолом в достаточно жестких условиях реакции (KOt-Bu-толуол, 180°C, 18 часов) с образованием продуктов реакции с высокими выходами (96%, 96%, 100%, соответственно) [117]. В этих условиях пиррол также реагирует с арилбромидами (80%, 70%, 34%) и арилхлоридами (74%, 40%), активность которых закономерно снижается при переходе от электронодефицитных арилгалогенидов к электроноизбыточным и от арилийодидов к арилбромидам и арилхлоридам. Катализатор регенерирован 10 раз без снижения активности.

- Катализ иммобилизованными на носители наночастицами меди:

В качестве носителей гетерогенных катализаторов используют различные оксиды металлов, неметаллов и их комбинации. Применение смешанных оксидов по сравнению с применением оксидов отдельных металлов позволяет увеличивать общую площадь поверхности, осуществлять тонкую подстройку кислотных или основных свойств поверхности, воздействовать на электронные свойства катализатора, улучшать

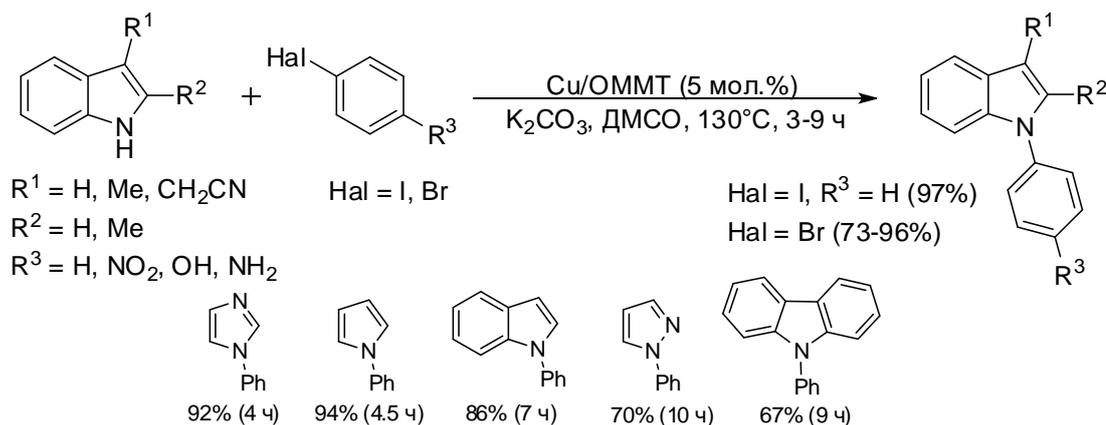
термическую стабильность носителя и усиливать закрепление иммобилизуемого металла на поверхности носителя. Например, в качестве носителя для меди (0) нашли применение молекулярные сита (4 Å) на основе цеолита содалитовой структуры. Катализатор исследован в *N*-арилровании пиррола арилгалогенидами (I, Br).[118]

Наночастицы меди (1.26 мол%, размер частиц 50 нм), полученные биосинтетическим восстановлением соли меди (II) и иммобилизованные на цеолит Y, показали хорошую активность в аэробном арилровании анилинов различными арилйодидами и бромбензолом (KOH, ДМСО, при 110°C, в течение 6 часов, выходы 89-95%, Рис. 47) [119]. В этих условиях арилрование пиррола 4-йоданизолом и 4-нитройодбензолом также проходит с образованием продуктов с высокими выходами (93% и 96%, соответственно). Катализатор рециклизован 5 раз с заметным снижением активности (95%, 87%, 83%, 78%, 67%, 61%) и вымыванием меди в раствор после каждого цикла.



**Рисунок 47.** Применение наночастиц меди, иммобилизованных на цеолит Y, в катализе реакции арилрования анилинов различными арилйодидами и бромбензолом.

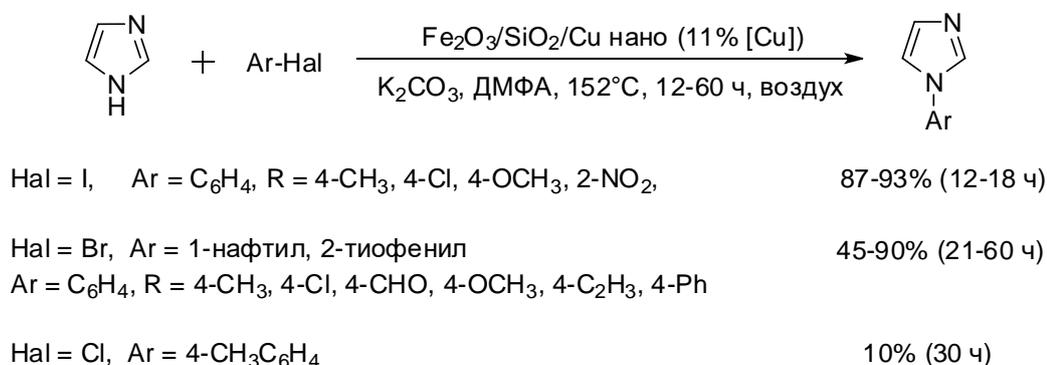
Арилрование индола и других *NH*-гетероциклов арилбромидами осуществлено при катализе наногибридным материалом на основе наночастиц меди (3-13 нм), иммобилизованных на модифицированный октадециламином монтмориллонит (ОММТ).[120] Реакции проводили в системе K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ДМСО при 130°C в течение 3-10 часов (Рис. 48).



**Рисунок 48.** Наногибридный материал на основе наночастиц меди, иммобилизованных на модифицированный октадециламином монтмориллонит, в катализе реакций арилирования NH-гетероциклов.

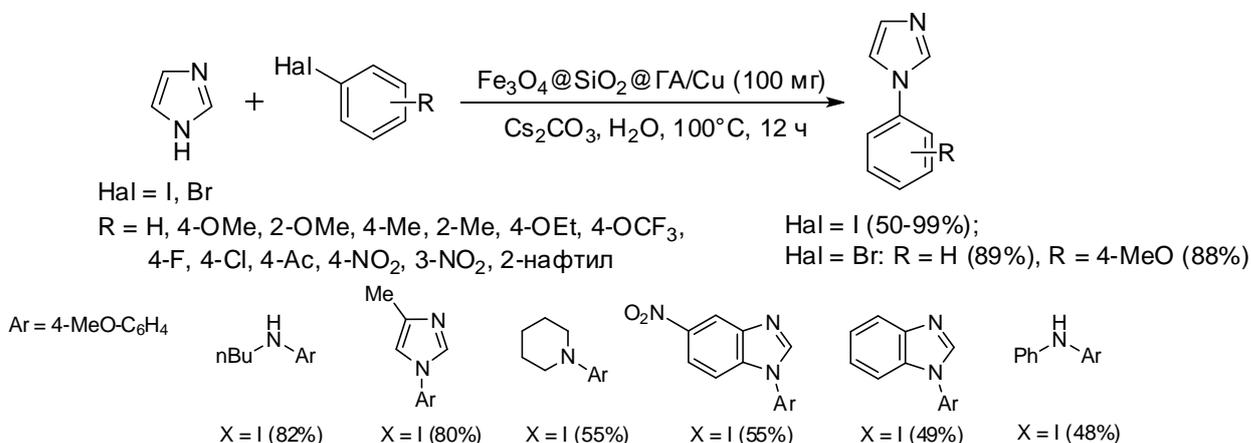
В этих условиях продукты арилирования образовывались с выходами от хороших до высоких (67-96%). Катализатор регенерирован и рециклизован 6 раз с постепенным снижением активности (выход продукта на 6 цикле – 88%), что сопровождалось окислением меди до Cu(II) и вымыванием металла в раствор.

В качестве носителей для меди также широкое применение находят оксиды железа. Так, наночастицы Cu(0) ( $3.0 \pm 0.8$  нм) на подложке из маггемита ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), модифицированного наноразмерным  $\text{SiO}_2$ , показали хорошую активность в арилировании имидазола различными арилйодидами и арилбромидами (Рис. 49).[121] Реакции осуществлены в аэробных условиях в системе ДМФА- $\text{K}_2\text{CO}_3$  в течение 12-60 часов при  $152^\circ\text{C}$ , выходы продуктов варьируются от хороших до высоких. Отметим, что условия реакции не подходят для арилирования имидазола арилхлоридами, а также в этих условиях не проходит арилирование других NH-гетероциклов (бензотриазола, пиразола, индола и пиррола) бромбензолом даже в течение 24 часов. В модельной реакции имидазола и бромбензола катализатор регенерирован 3 раза (выход продукта составил 85%, 82%, 83%).



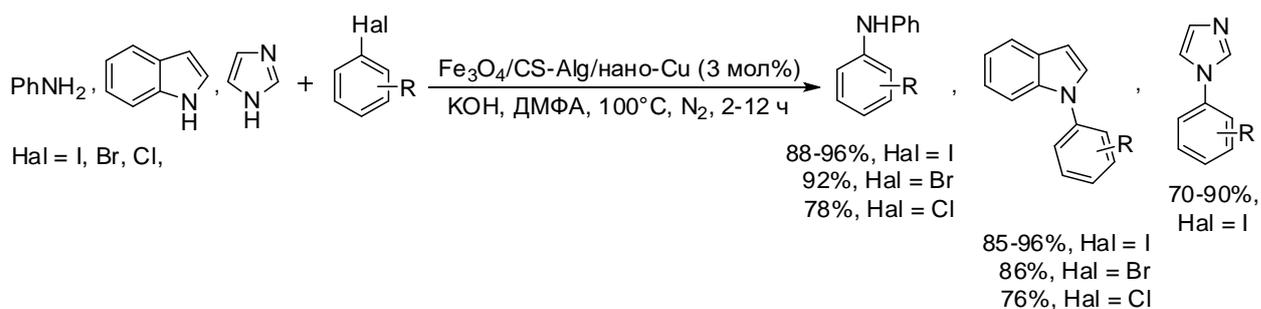
**Рисунок 49.** Наночастицы Cu(0) на подложке из модифицированного наноразмерным  $\text{SiO}_2$  маггемита ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) в катализе реакции арилирования имидазола.

Наночастицы Cu(0) (10 нм, 4.04 масс.%), иммобилизованные на модифицированную глюкозамином (ГА) магнитную подложку (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>), исследованы в арилировании *NH*-нуклеофилов в воде.[122] Для приготовления носителя на исходную поверхность микросфер Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> иммобилизовали SiO<sub>2</sub>. Полученный материал модифицировали прекурсорами (хитозаном, глюкозой, глюкозамином) для лучшей координации меди. Материал с нанесенным глюкозамином проявил наибольшую активность в реакциях арилирования имидазола арилгалогенидами (I, Br) (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, 100°C, 12 часов) и способность к рециклизации в 5 циклах с небольшим постепенным снижением активности (Рис. 50). Хлорбензол в реакции с имидазолом не проявил активность в этих условиях. Бензимидазол, 6-нитробензимидазол, анилин, алифатические амины в реакции с 4-йоданизолом в аналогичных условиях проявили меньшую активность в сравнении с имидазолом.



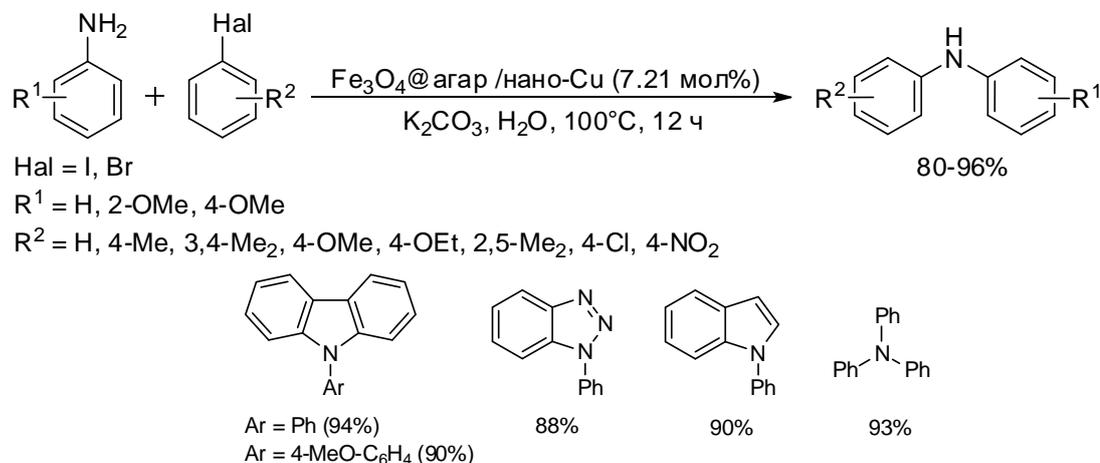
**Рисунок 50.** Наночастицы Cu(0), иммобилизованные на модифицированную глюкозамином (ГА) магнитный носитель (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>) в катализе арилирования *NH*-нуклеофилов в воде.

Наночастицы меди (10-15 нм, с содержанием меди 0.098 ммоль/г) были иммобилизованы на наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, модифицированные биополимером из хитозана и альгината.[123] Активность полученного катализатора (3 мол%) исследована в реакциях индола, имидазола и анилина с арилгалогенидами в инертной атмосфере в системе КОН-ДМФА при 100°C (Рис. 51). Реакции проходили с образованием продуктов с высокими выходами. Наибольшую активность среди *NH*-нуклеофилов проявил анилин. Активность арилгалогенидов уменьшалась в ряду PhI>PhBr>PhCl. На примере реакции индола и йодбензола катализатор регенерирован 9 раз с небольшим падением активности после 7 цикла, по-видимому, вызванным вымыванием частиц и их агломерацией.



**Рисунок 51.** Наночастицы меди, иммобилизованные на наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , модифицированные биополимером из хитозана и альгината, в реакциях арилирования *NH*-нуклеофилов.

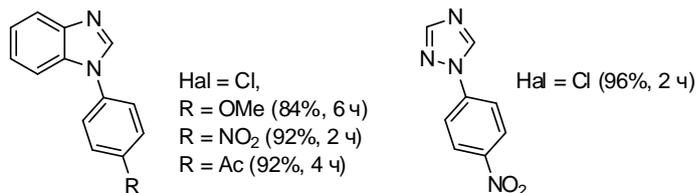
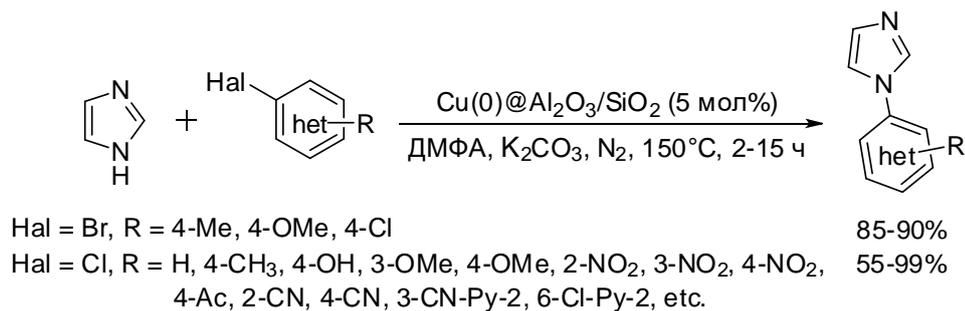
Наночастицы металлической меди (25 нм), иммобилизованные на модифицированные агаром наночастицы мегнетита ( $\alpha\text{-Fe}_3\text{O}_4$ ), исследованы в арилировании анилинов и *NH*-гетероциклов в воде ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 200 мг катализатора (7.21 мол% Cu),  $100^\circ\text{C}$ , 12 часов, Рис. 52).[124] В этих условиях арилирование карбазола, бензотриазола, индола, замещенных анилинов и различных аминов арилйодидами проходило с высокими выходами (80-96%). Бромбензол также проявил активность в реакции с анилином и реагировал с образованием дифениламина с высоким выходом за то же время реакции (90%). Катализатор регенерирован 5 раз с незначительным снижением выхода продукта, вымывание меди и железа в раствор оказалось незначительным.



**Рисунок 52.** Применение наночастиц меди, иммобилизованных на модифицированные агаром наночастицы мегнетита ( $\alpha\text{-Fe}_3\text{O}_4$ ), в реакциях *NH*-гетероциклов арилгалогенидами.

Наночастицы  $\text{Cu}(0)$  (4-6 нм, с содержанием меди 2.06 масс.%) на подложке из смешанных оксидов  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{SiO}_2$  проявили высокую активность в реакциях *NH*-гетероциклов и алифатических аминов с различными арилгалогенидами (Br, Cl) в инертной атмосфере ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ДМФА,  $150^\circ\text{C}$ , 2-15 часов) (Рис. 53). [125] Отметим, что в реакции имидазола с 4-хлорацетофеноном наночастицы  $\text{Cu}(0)$  превзошли по активности  $\text{CuO}$  на том же носителе в тех же условиях. В реакции имидазола с 2-нитрохлорбензолом

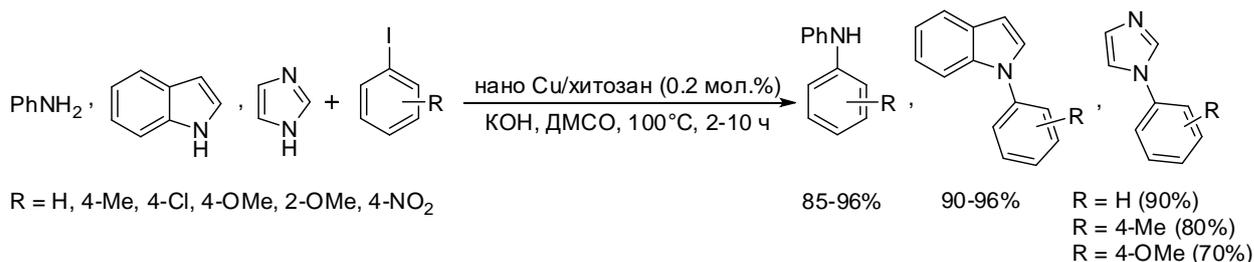
катализатор успешно рециклизован 6 раз (выход на 1 цикле – 99%, на 6 цикле – 96%) без окисления и вымывания меди в раствор.



**Рисунок 53.** Наночастицы Cu(0) на подложке из оксидов Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и SiO<sub>2</sub> в реакции *NH*-гетероциклов с арилгалогенидами.

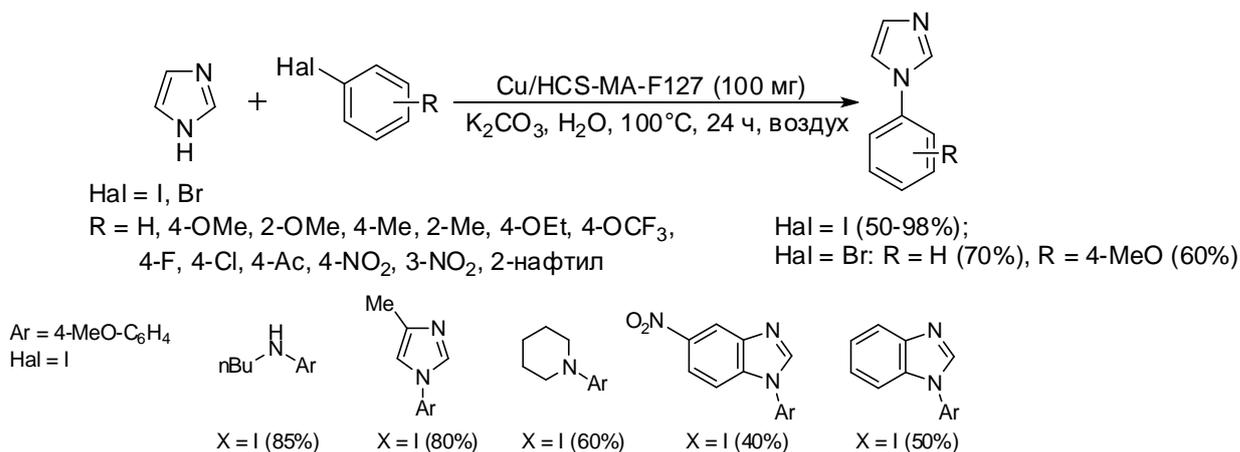
Синтетические или природные полимеры также находят применение в качестве носителей для иммобилизации металлов. Так, медь(0) была иммобилизована на микрокристаллическую целлюлозу [126] или на модифицированные глюкозой нановолокна полиакрилонитрила [127], полученные катализаторы проявили активность в реакциях арилирования *NH*-нуклеофилов арилгалогенидами и борными кислотами и способность к рециклизации.

В качестве носителя для наночастиц меди (0) (10-20 нм) использован хитозан [128]. Полученный катализатор в малых количествах показал хорошую активность в реакциях *NH*-нуклеофилов (индола, имидазола и анилина) и фенолов с различными арилйодидами. Реакции *N*-арилирования *NH*-гетероциклов проходили в присутствии малого количества катализатора (0.2 мол%) (KOH-DMCO, при 100°C за 2-10 часов, Рис. 54) с образованием продуктов с высокими выходами (70-96%). Отметим, что активность *NH*-нуклеофилов уменьшалась в ряду анилин > индол > имидазол. В реакции индола и йодбензола катализатор выделен и рециклизован 10 раз с воспроизводимой каталитической активностью без вымывания меди в раствор.



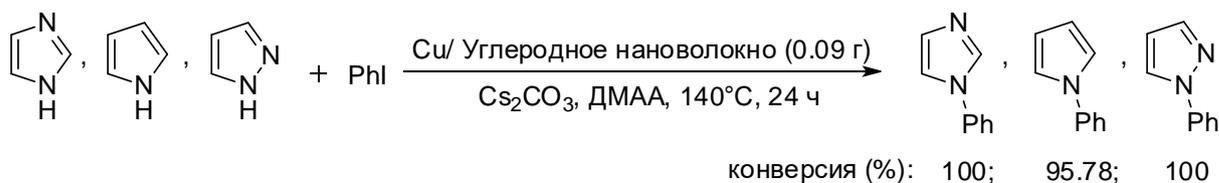
**Рисунок 54.** Наночастиц меди (0), иммобилизованные на хитозан, в арилировании индола, имидазола и анилина арилйодидами.

Различные материалы на основе углерода часто используют в качестве носителей. Сферические наночастицы меди (61 нм), иммобилизованные на модифицированный поверхностно-активным сополимером Pluronic F127 гидроуголь, исследованы в арилировании имидазола арилгалогенидами в аэробных условиях в воде (100°C, основание  $K_2CO_3$ , 24 часа, Рис. 55).[129] В этих условиях имидазол реагировал с арилйодидами с образованием продуктов с выходами от хороших до высоких (50-98%). Меньшую активность в этих условиях в реакции с имидазолом проявили бромбензол и 4-броманизол (70% и 60%, соответственно). В стандартных условиях также проходят реакции 4-йоданизола с 4-метилимидазолом (80%), бензимидазолом (50%), 5-нитробензимидазолом (40%). В модельной реакции 4-йоданизола и имидазола катализатор рециклизован 5 раз с постепенным снижением активности (выход продукта после 1 цикла – 98%, после 5 цикла >85%). Содержание меди в катализаторе после рециклизации уменьшилось незначительно с 1.1 ммоль/г до 0.8 ммоль/г.



**Рисунок 55.** Сферические наночастицы меди, иммобилизованные на модифицированный поверхностно-активным сополимером Pluronic F127 гидроуголь, в реакциях арилирования *NH*-гетероциклов.

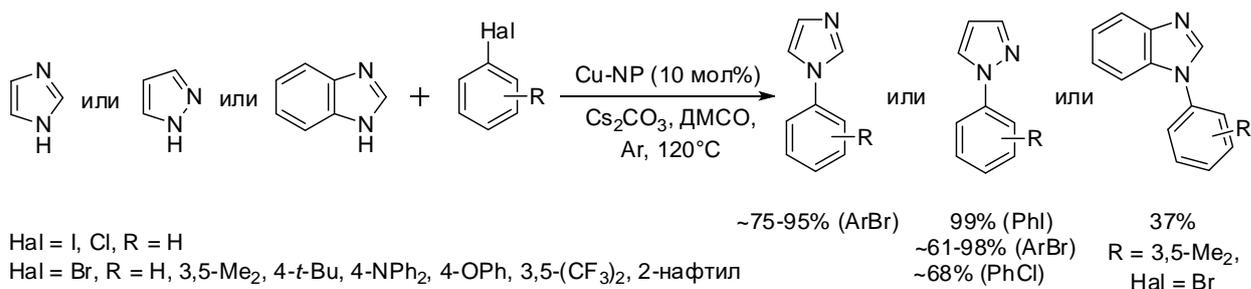
Наночастицы Cu(0) (25 нм, 1.5% [Cu]), иммобилизованные на углеродные нановолокна, исследованы в реакции *O*- и *N*-арилирования типа Ульмана.[130] Арилирование имидазола, пиррола и пиразола йодбензолом осуществлено без лиганда (в системе ДМАА- $CS_2CO_3$  при 140°C, 24 часа) с высокой конверсией йодбензола (до 100%) и высокой селективностью по отношению к продукту (84.09-98.52%, Рис. 56). В реакции фенола и йодбензола катализатор рециклизован 5 раз с падением активности (99.12%, 88.16%, 71.29%, 65.89%, 63.72%), частичным вымыванием в раствор неокисленной меди и агрегированием частиц.



**Рисунок 56.** Исследование иммобилизованных на углеродные нановолокна наночастицы Cu(0) в реакциях арилирования имидазола, пиррола и пиразола йодбензолом.

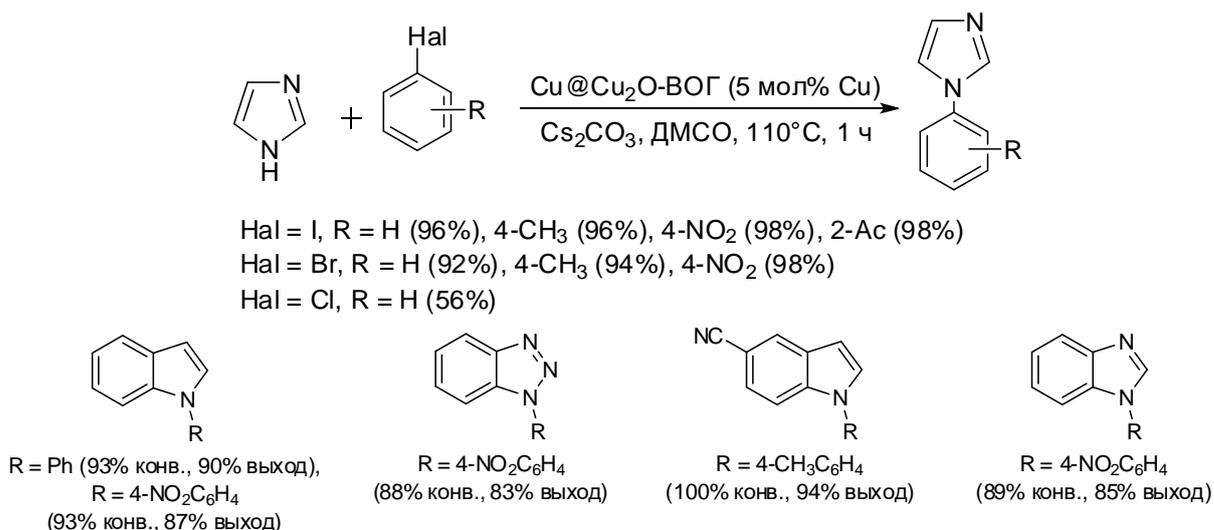
Органические пористые полимеры находят применение в качестве носителей для наночастиц металлов. Так, наночастицы меди (0) (размер частиц ~6 нм), иммобилизованные в полимер на основе 1,2-дигидрохиноксалина (Q-POP), полученный в ходе сополимеризации аллил-замещенного 2,3-ди(2-гидроксифенил)1,2-дигидрохиноксалина и дивинилбензола, исследованы в реакциях арилирования анилинов и индола различными арилгалогенидами (2.8% меди, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ПЭГ200 при 110°C в течение 24 часов, N<sub>2</sub>).[131] В этих условиях индол реагировал с йодбензолом с высоким выходом продукта реакции (96%). Катализатор рециклизован в модельной реакции йодбензола и анилина 5 раз с сохранением высокого выхода продукта реакции, без снижения активности катализатора и с сохранением его морфологии. Авторы отмечают отсутствие вымывания меди из полимера в раствор в ходе реакции.

Наночастицы Cu(0) (~10 нм), иммобилизованные на микрослой обогащенного азотом сополимера меламина и цианурхлорида, исследованы в реакциях пиразола и имидазола с арилгалогенидами (I, Br, Cl) (Рис. 57).[132] Реакции проходили в инертной атмосфере в системе ДМСО-Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120°C, время реакции не указано), выходы арилированных пиразолов составили 99% (PhI), 61-98.2% (Br), 67.6% (PhCl) и имидазолов - 75-95% (ArBr). В этих условиях бензимидазол реагировал с 3,5-диметилбромбензолом лишь с умеренным выходом (37.3%). В реакции бромбензола с имидазолом катализатор рециклизован 5 раз с заметным снижением активности, что, по-видимому, связано с увеличением размера, изменением формы частиц и их агрегированием. Отмечается, что в ходе рецикликации основной состав носителя не меняется, однако трансформируются активные концевые ОН-группы сополимера. Изменение состава поверхности и ее морфологии приводит к резкому снижению активности.



**Рисунок 57.** Наночастицы Cu(0), иммобилизованные на микрослой обогащенного азотом сополимера меламина и цианурхлорида, в арировании пиразола и имидазола арилгалогенидами.

Наночастицы Cu@Cu<sub>2</sub>O на нанокompозите из восстановленного оксида графена (ВОГ) получены в ходе *in situ* восстановления *L*-аскорбиновой кислотой оксида графена и CuSO<sub>4</sub> с последующим окислением образующихся медных наночастиц на воздухе (с образованием пленки Cu<sup>1+</sup> и Cu<sup>2+</sup>). [133] Катализатор применен в арировании *NH*-гетероциклов арилгалогенидами (5 мол% катализатора, ДМСО, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 110°C, 1 час, Рис. 58).

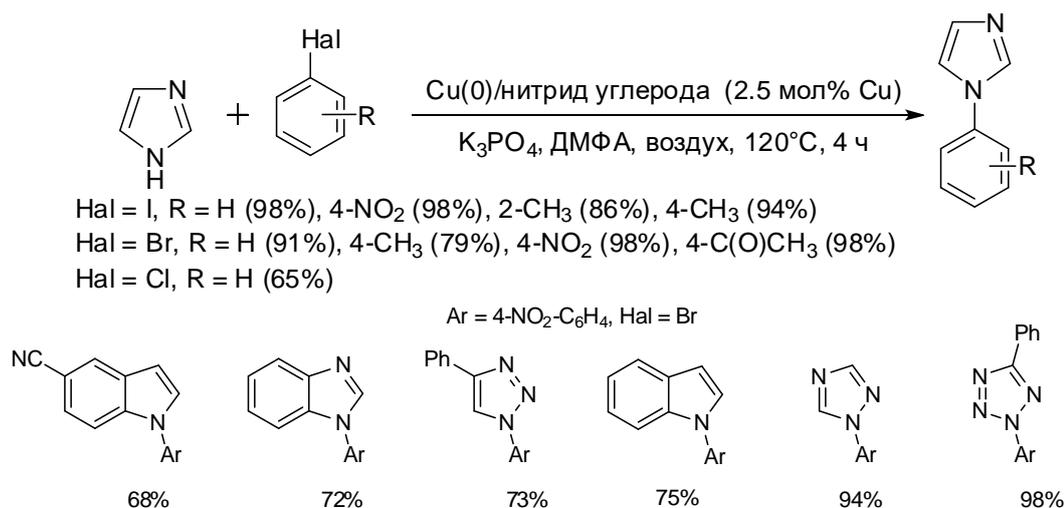


**Рисунок 58.** Наночастицы Cu@Cu<sub>2</sub>O, иммобилизованные на нанокompозит из восстановленного оксида графена, в реакции *NH*-нуклеофилов с арилгалогенидами.

В этих условиях имидазол реагирует с арилгалогенидами (I, Br) с образованием продуктов с высокими выходами (92-98%), с хлорбензолом реакции проходят с неполной конверсией (64%) арилгалогенида и невысоким выходом (56%). Бензимидазол, бензотриазол, индол, 5-цианоиндол в этих условиях реагируют с арилбромидами с образованием продуктов также с высокими выходами (83-94%). На примере модельной реакции бромбензола и имидазола катализатор рециклизован 5 раз с падением выхода продукта (92%, 92%, 87%, 83%, 75%) и вымыванием меди в раствор (0.9%, 1.3%, 1.2%, 1.4%, 1.3%). Снижение активности катализатора, по-видимому, связано с возрастанием меди в состоянии Cu<sup>2+</sup> в

пленке, а также возможной адсорбцией анионов  $\text{Br}^-$  и  $\text{CO}_3^{2-}$  из реакционной среды на поверхности наночастиц.

Каталитическая активность нанокompозита из наночастиц меди(0) (10 нм) и мезопористого нитрида углерода исследована в реакции Хьюсгена и арилировании *NH*-гетероциклов (Рис. 59). [134] Арилирование осуществлено в аэробных условиях в системе ДМФА- $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2.5 мол% [Cu], 120°C, 4 часа). В этих условиях реакция имидазола с арилийодидами и арилбромидами проходила с образованием продуктов с высокими выходами (79-98%), в тех же условиях хлорбензол проявил меньшую активность в реакции с имидазолом (65%). Стандартная система подходит для арилирования индола, 1,2,4-триазола, 5-фенил-2*H*-тетразола, бензотриазола и бензимидазола 4-нитробромбензолом, выходы продуктов реакций варьируют от хороших до высоких (68-98%). На примере модельной реакции бромбензола с имидазолом исследована рециклизуемость нанокompозита и показано, что его активность постепенно снижается к 8 циклу и одновременно падает выход продукта (91%, 91%, 90%, 87%, 85%, 82%, 80%, 77%).



**Рисунок 59.** Исследование каталитической активности нанокompозита на основе наночастиц меди(0) и мезопористого нитрида углерода в реакции арилирования *NH*-гетероциклов.

Таким образом, можно выделить следующие, проявившие наибольшую каталитическую активность, системы на основе наночастиц меди и ее соединений, разработанные для арилирования *NH*-гетероциклов арилгалогенидами, особенно арилхлоридами: наночастицы  $\text{CuI}$  [84], кубические свободные наночастицы  $\text{Cu}_2\text{O}$  в присутствии 1,10-фенантролина [95], разные формы  $\text{CuO}$  в безлигандных условиях [102, 103]; иммобилизованная медь в материалах  $\text{Cu}_2\text{O}/\text{нано-CuFe}_2\text{O}_4$  [115],  $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TiO}_2$  [116],  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Cs-Alg}/\text{нано-Cu}$  [123],  $\text{Cu(0)}/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$  [125].

## 2.4. Арилирование алифатических аминов

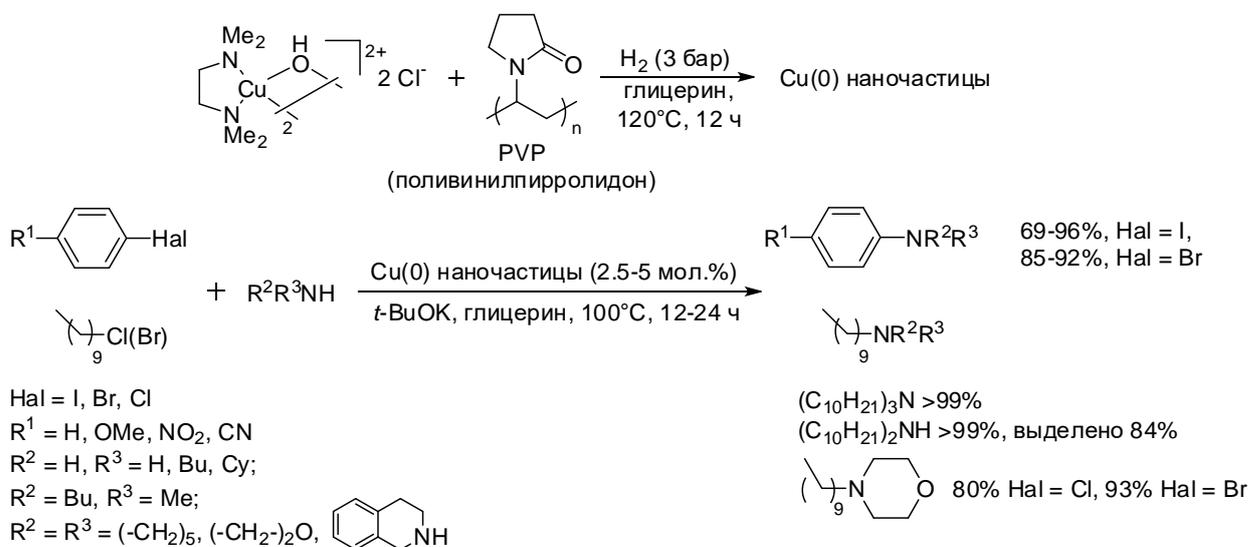
### 2.4.1. Неиммобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений

В литературе к настоящему времени представлено сравнительно мало работ по проведению реакции Ульмана между алифатическими аминами как нуклеофилами и арилгалогенидами в условиях катализа наноразмерной металлической медью, однако опубликовано несколько работ, в которых в качестве катализатора реакций использованы порошки меди (без указания размера частиц) как без лиганда [135, 136], так и с его участием (*рац*-БИНОЛ) [137]. Реакции проводились в водной и в органической среде, а также и без введения растворителя.

Интересно отметить работу [135], в которой на примере реакции 30%-го водного раствора метиламина с бромбензолом авторы показывают, что наличие следовых количеств кислорода в свободном объеме реакционного сосуда оказывается необходимым условием для прохождения реакции при катализе порошком меди за счет *in situ* окисления Cu(0) до Cu(I). Как следствие, при постановке эксперимента не менее важным оказывается и объем реакционного сосуда (а именно свободный объем с кислородом над реакционной смесью), изменение которого приводит к закономерному изменению выхода продукта. Авторы отмечают, что проведение реакции либо в полностью инертной атмосфере, либо в чистом кислороде приводит к образованию лишь следовых количеств продукта, таким образом, объясняется, что каталитически активными частицами являются именно Cu(I).

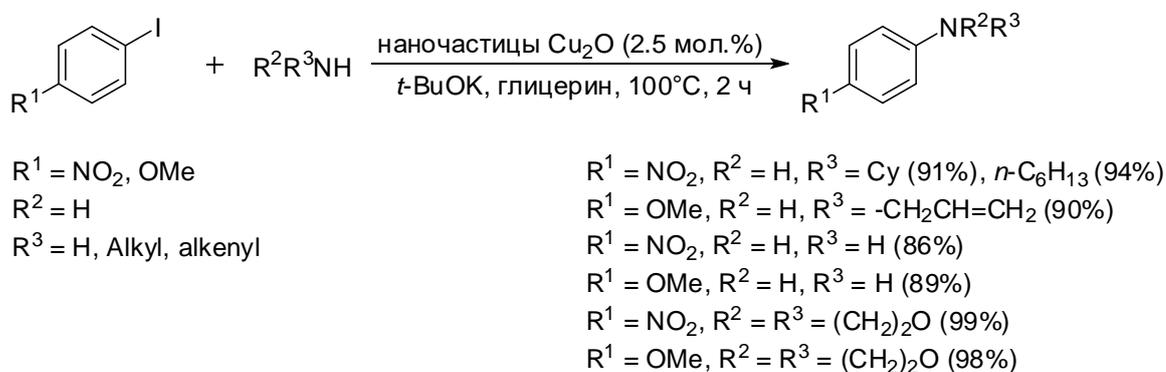
Коллоидный раствор наночастиц Cu(0) (1.7–2.4 нм), полученный в ходе разложения прекурсоров меди (I) или (II) в токе водорода в глицерине в присутствии стабилизирующего агента поливинилпирролидона (PVP), исследован в нескольких типах реакций, в том числе и в *N*-арилировании аминов (Рис. 60).[138] Показано, что агент PVP препятствует агрегации наночастиц и способен стабилизировать их в растворе на протяжении месяцев. Реакции арилирования алкиламинов осуществлены с 2.5 мол.% катализатора в глицерине с основанием *t*-BuOK при 100°C в течение 12 ч. В этих условиях различные арилйодиды реагировали с аммиаком, первичными и вторичными аминами с образованием продуктов с выходами от хороших до высоких (69-96%). Электронодефицитные арилбромиды реагировали в присутствии 5 мол.% меди в течение большего времени с высокими выходами продуктов (24 часа). Бромбензол и 4-броманизол не проявили активность в этих условиях. Раствор, содержащий наночастицы, был повторно использован 5 раз в модельной реакции йодбензола и аммиака (выходы 96%, 98%, 90%, 88%, 83%). После 5 цикла наблюдается резкое снижение активности частиц (выход продукта снижается до 75%), по-видимому, связанное с увеличением их размера.

Содержание вымытой меди в продукте незначительное (0.03 м.д. после 2 цикла, 0.02 м.д. после 5-го цикла).



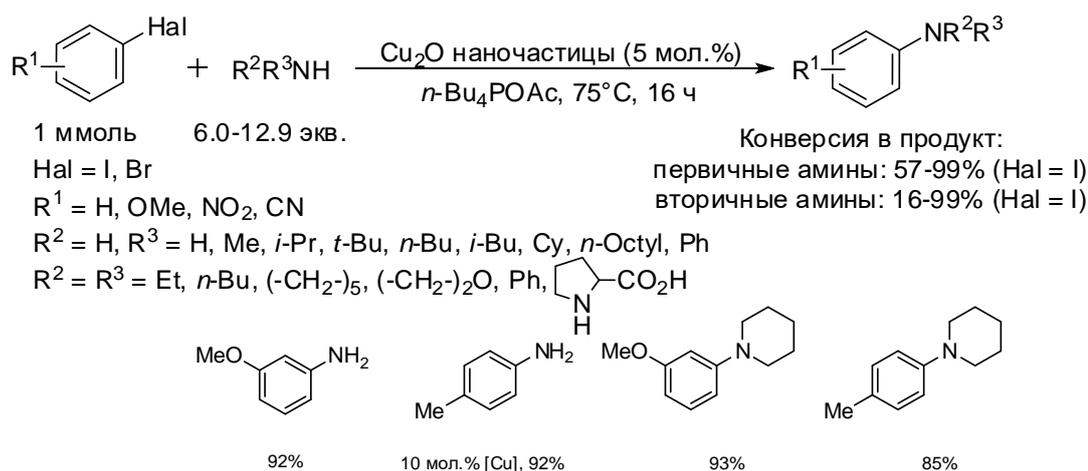
**Рисунок 60.** Исследование активности коллоидного раствора наночастиц Cu(0) в реакции Ульмана.

Ранее эта же группа исследователей получила наночастицы Cu<sub>2</sub>O (4.7±1.5нм), стабилизированные поливинилпирролидоном в глицерине, и исследовала их активность в реакциях Хьюсгена и в арилировании NH-нуклеофилов (Рис. 61).[139] В одинаковых условиях реакции (*t*-BuOK, глицерин, 100°C, 2 ч) эти наночастицы по активности превосходят коммерческий Cu<sub>2</sub>O и CuI и успешно катализируют реакции арилирования аммиака, первичных и вторичных алифатических аминов различными арильодидами с образованием продуктов с высокими выходами. Отметим, что в этих условиях также проходит арилирование додецилтиола 4-йоданизолом и арилирование 4-метилтиофенола 4-нитройодбензолом с высокими выходами (93% и 97%, соответственно). Арилирование 4-метоксианилина арилгалогенидами в этих условиях не происходит. После экстракции продукта каталитическая фаза рециклизована 10 раз в реакции Хьюсгена с сохранением высокой активности (выход продукта 95% на 1 цикле, и также 95% на 10 цикле).



**Рисунок 61.** Наночастицы Cu<sub>2</sub>O, стабилизированные поливинилпирролидоном в глицерине, как катализаторы арилирования аммиака, первичных и вторичных алифатических аминов различными арильодидами.

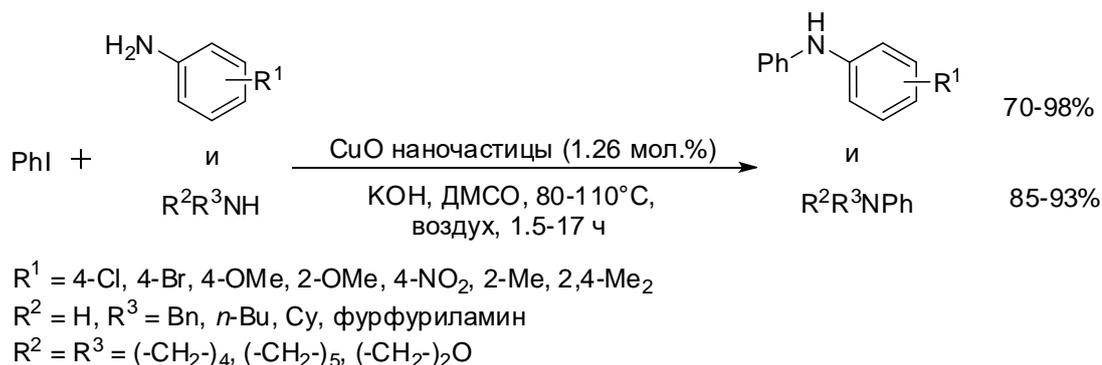
Ионные жидкости широко используют в качестве среды для получения наночастиц металлов и их соединений [140]. Так, наноразмерный  $\text{Cu}_2\text{O}$  получен *in situ* в ходе разложения карбоната меди в ионной жидкости (*n*- $\text{Bu}_4\text{POAc}$ ) и исследован в реакции арилирования первичных и вторичных алифатических аминов и анилина.[141] Реакции проходили без добавления лигандов и основания при  $75^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в присутствии избытка исходных аминов (Рис. 62). В этих условиях первичные алифатические амины реагировали с йодбензолом с высокой конверсией целевого амина (57-99%), вторичные амины реагировали с меньшей конверсией третичного амина (16-65%). Морфолин и пиперидин реагировали с близкой к количественной конверсией продукта (99%). 3-Йоданизол и 4-йодтолуол реагировали с аммиаком и пиперидином с высокой конверсией продукта (79-93%). Аммиак и диэтиламин практически не реагировали с бромбензолом в этих условиях. Содержание меди в продукте оказалось незначительным (0.082%). Возможность рециклизации наночастиц в работе не исследована.



**Рисунок 62.** Наноразмерный  $\text{Cu}_2\text{O}$  как катализатор реакции арилирования первичных и вторичных алифатических аминов и анилина арилгалогенидами.

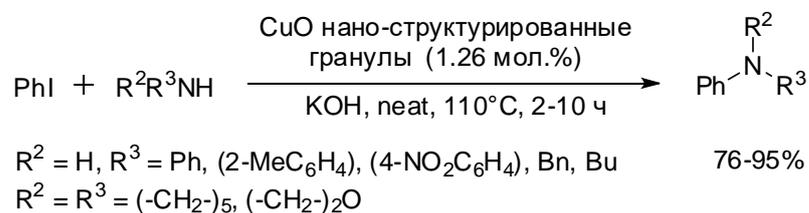
Коммерчески доступные наночастицы  $\text{CuO}$ , упомянутые ранее в арилировании *NH*-гетероциклов (Рис. 37), были исследованы в арилировании йодбензолом ароматических и алифатических первичных и вторичных аминов (Рис. 63).[96] Реакции выполнены в тех же аэробных условиях (1.26 мол% катализатора, ДМСО-КОН при  $80\text{-}110^\circ\text{C}$ ), продукты образовывались с высокими выходами (85-93% для алкиламинов в течение 4-17 часов и 70-98% за 1.5-10 часов для замещенных анилинов). В этих условиях анилин реагировал с йодбензолом, 4-нитроидбензолом за 1.2 часа с высокими выходами (78% и 93%, соответственно), реакция с 4-йоданизолом проходила с низким выходом продукта (22%). Как упоминалось ранее, в модельной реакции йодбензола и анилина

наночастицы рециклизованы 3 раза с незначительным снижением выхода продукта (95%, 93%, 91%).



**Рисунок 63.** Коммерчески доступные наночастицы CuO как катализаторы арилирования ароматических и алифатических первичных и вторичных аминов йодбензолом.

Активность наноструктурированных гранул CuO, ранее рассмотренных в реакциях арилирования индола и имидазола (Рис. 38), была также исследована в арилировании алифатических аминов и анилинов йодбензолом (Рис. 64).[97] Реакции проходили в стандартных условиях (1.26 мол% катализатора, KOH, 120°C, без растворителя), продукты образовывались с высокими выходами: в случае анилина - 95% (2 ч), 2-метиланилина - 92% (2 ч), бензиламина - 90% (4 ч), морфолина - 91% (6 ч), пиперидина - 89% (7 ч), бутиламина - 91% (10 ч), 4-нитроанилина - 76% (10 ч).



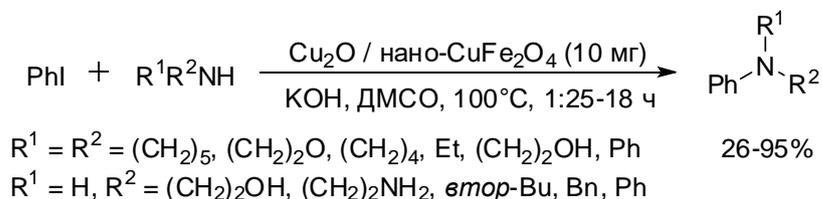
**Рисунок 64.** Катализаторы на основе наноструктурированных гранул CuO в реакции арилирования алифатических аминов и анилинов.

Приведенные ранее в реакциях арилирования NH-гетероциклов (Рис. 34) наночастицы CuI (в количестве 1.25 мол%) также были применены в реакциях арилирования ряда алифатических аминов, таких как пирролидин, морфолин, циклогексиламин электроноизбыточными (4-OMe) и электронодефицитными (4-Cl, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-CO<sub>2</sub>H) арилхлоридами [84]. Реакции проводились в оптимизированных ранее условиях (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ДМФА, 110°C в течение 2-7 часов), выходы продуктов реакции в этих условиях составили 95-99%.

### 2.4.2. Имобилизованные на носители наночастицы меди и ее соединений

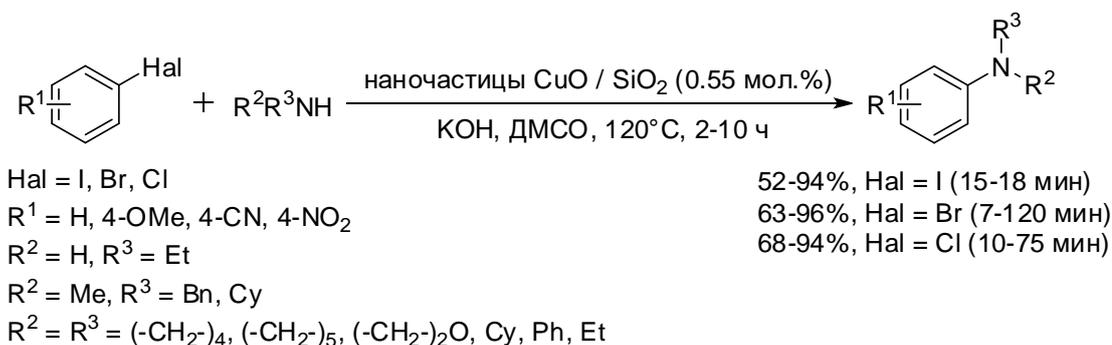
- Катализ иммобилизованными на носители оксидами меди (I) и (II):

Активность магнитного композита Cu<sub>2</sub>O/нано-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (20:80), описанного выше в арилировании *NH*-нуклеофилов, была также изучена в реакциях арилирования йодбензолом различных аминов (Рис. 65).[115, 116] Реакции проходили в стандартных условиях (10 мг катализатора, КОН, ДМСО, 100°C). В этих условиях наибольшую активность среди циклических аминов проявил морфолин (выход продукта – 85% за 2 ч), среди вторичных аминов – диэтаноламин (95% за 3 ч). Йодбензол реагировал с образованием продуктов с высоким выходом с бензиламином (89% за 1ч 25 мин), с *втор-*бутиламином (86% за 5 ч), с ДМЕДА (87% за 5 ч) и с этаноламином (80% за 6 ч). Анилин в этих условиях реагировал с низким выходом продукта (26% за 18 ч). Катализатор регенерирован и рециклизован 4 раза без заметного снижения активности.



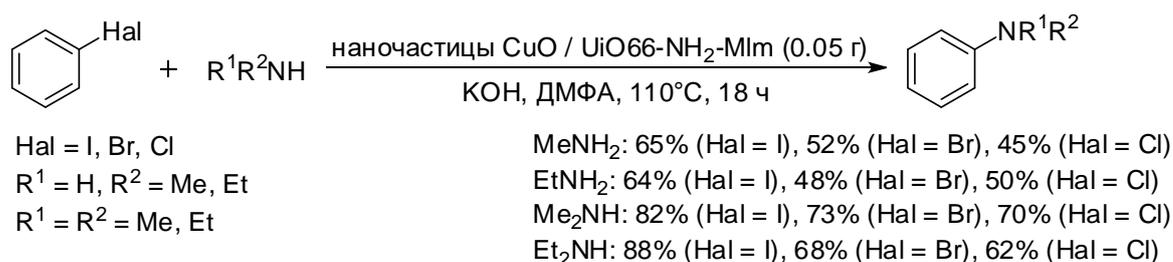
**Рисунок 65.** Магнитный композит Cu<sub>2</sub>O/нано-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> в катализе реакции арилирования различных аминов йодбензолом.

Сферические наночастицы CuO (20-40 нм, средний диаметр частиц – 30 нм), иммобилизованные на оксид кремния, исследованы в реакциях различных аминов с арилгалогенидами.[142] Реакции проходили в аэробных условиях в системе ДМСО-КОН при 120°C, с 0.55 ммоль% Cu (0.05 г катализатора). В этих условиях алкиламины (R = Et), диалкиламины (R = Me, Et, Cy, Bn), дифениламин, циклические алифатические амины, индол реагировали с различными арилгалогенидами (I, Br, Cl) с образованием продуктов с выходами от хороших до высоких за короткое время реакции (52-96% за 7-180 мин, Рис. 66). Интересно отметить, что в некоторых случаях реакции арилбромидов и арилхлоридов проходят за меньшее время и с более высокими выходами продуктов, чем с арийдодидами. Электронодефицитные арилгалогениды проявляют большую активность по сравнению с электронообогащенными. В модельной реакции *N*-метил-*N*-бензиламина и бромбензола катализатор рециклизован 5 раз с небольшим снижением активности (88% (10 мин), 85% (10 мин), 85% (12 мин), 81% (15 мин), 80% (15 мин)).



**Рисунок 66.** Сферические наночастицы CuO, иммобилизованные на оксид кремния, как катализаторы реакций различных аминов с арилгалогенидами.

Металл-органический каркасный полимер (МОКП) на основе циркония (UiO-66-NH<sub>2</sub>), модифицированный меламинам, был применен в качестве носителя для наночастиц CuO. Активность катализатора исследована в реакции арилирования аминов и в синтезе 2-замещенных бензимидазолов (Рис. 67).[143] Показано, что наночастицы CuO (размером частиц 10-20 нм) агрегированы на поверхности носителя. Реакции осуществлены с использованием 0.05 г катализатора в ДМФА с основанием KOH при 110°C в течение 18 часов. В этих условиях вторичные амины (Me<sub>2</sub>NH, Et<sub>2</sub>NH) проявили большую активность в реакциях с фенилгалогенидами (I, Br, Cl) в сравнении с первичными аминами (MeNH<sub>2</sub>, EtNH<sub>2</sub>). Активность арилгалогенидов уменьшалась в ряду ArI > ArBr > ArCl. В модельной реакции диэтиламина с йодбензолом катализатор регенерирован 4 раза с небольшим снижением активности (88%, 86%, 82%, 78%), что, по-видимому, вызвано блокировкой пор МОКП и уменьшением активных центров катализатора. Морфология катализатора сохраняется в ходе рециклизации.

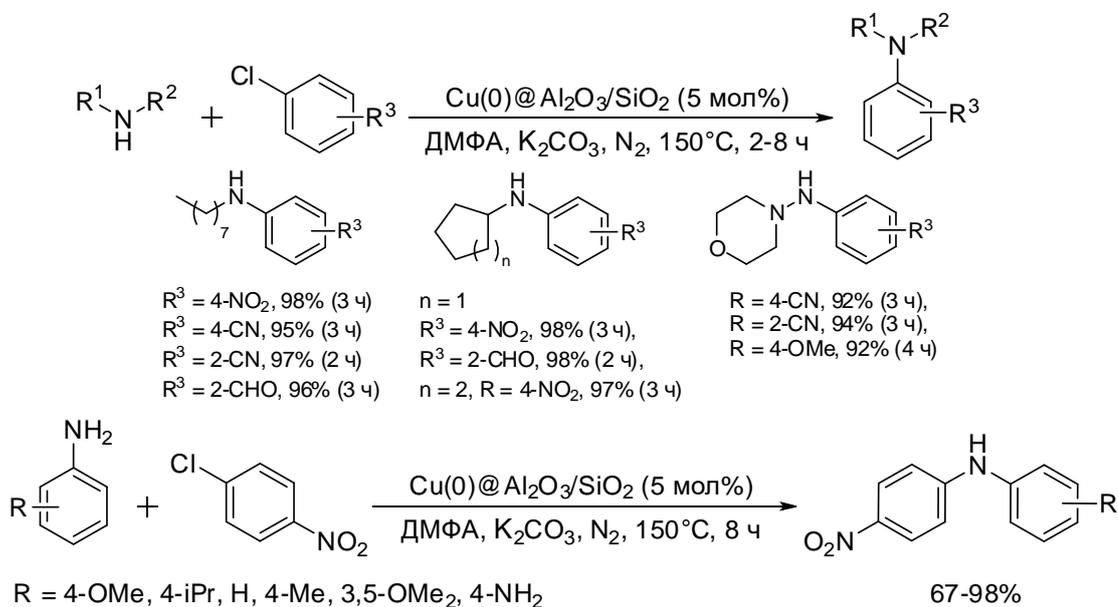


**Рисунок 67.** Наночастицы CuO, иммобилизованные на модифицированный меламинам металл-органический каркасный полимер (МОКП) на основе циркония (UiO-66-NH<sub>2</sub>), в арилировании аминов арилгалогенидами.

• Катализ иммобилизованными на носители наночастицами меди:

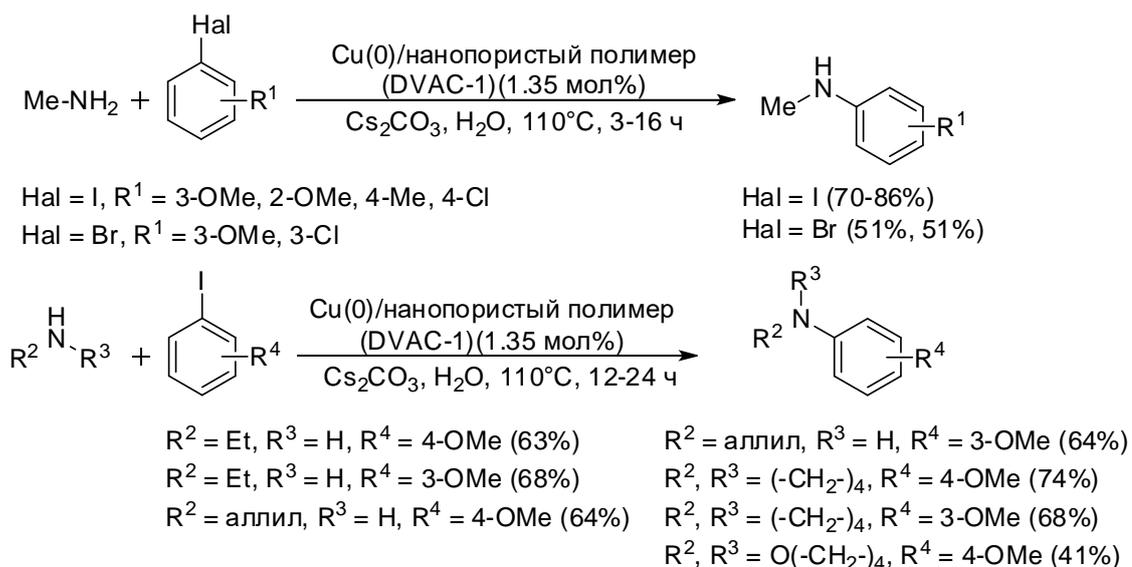
Упомянутые ранее, в реакции арилирования NH-гетероциклов, наночастицы меди, иммобилизованные на подложку из оксидов алюминия и кремния (Рис. 53), исследованы также в арилировании алифатических аминов и анилинов в оптимизированных условиях (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ДМФА, 150°C, 2-8 часов, инертная атмосфера).[125] Реакции проходили с образованием продуктов преимущественно с высокими выходами (Рис. 68). Отметим, что

в этих условиях формильная группа в *орто*-положении арилхлорида в ходе реакции с анилином окислялась до карбоксильной группы. Вторичные амины и анилины в сравнении с первичными реагировали в течение большего времени в этих условиях. Каталитическая система была применена в синтезе антималярийных аминохинолиновых интермедиатов.



**Рисунок 68.** Наночастицы меди, иммобилизованные на носитель из оксидов алюминия и кремния, как катализаторы арилирования алифатических аминов и анилинов.

Наночастицы меди(0) (9.8-14.3 нм), иммобилизованные на нанопористый полимер (DVAC-1), взятые в малых количествах (1.35 мол%) показали высокую активность в арилировании первичных аминов арилйодидами и арилбромидами, превосходя по активности иммобилизованные на углеродный материал (carbon black) наночастицы меди(0) (Рис. 69).[144] На поверхности полимера наночастицы агрегированы и образуют кластеры. Нанокатализатор рециклизован 5 раз с заметным снижением активности к 5 циклу из-за уменьшения объема пор полимера и осаждения в них ионов Cs(I) из основания. В ходе рецикликации медь не вымывается в раствор, а также состав, морфология и окислительное состояние меди в катализаторе не меняются.

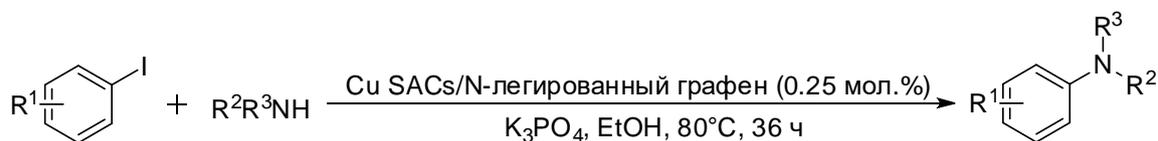


**Рисунок 69.** Наночастицы меди(0), иммобилизованные на нанопористый полимер (DVAC-1), в арилировании первичных аминов арилйодидами и арилбромидами.

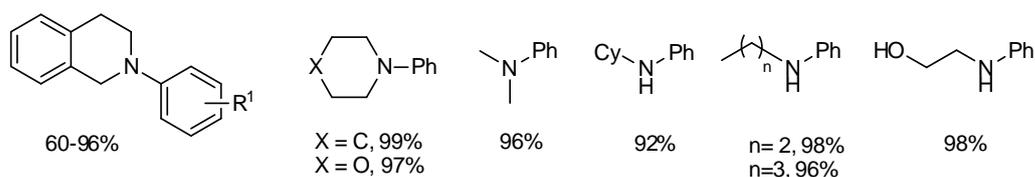
Иммобилизованные на функционализированную нитрогруппами смолу (Amberlite XAD-4) наночастицы меди (размером 3-9 нм), покрытые пленкой CuO, исследованы в реакции арилирования анилинов. [145] Реакции осуществлены в смеси метанол-вода (4:1) с 0.2 г катализатора (4.2 ммол% Cu) и основанием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при кипячении в течение 12-24 часов. В этих условиях анилин реагировал как с арилйодидами, так и с арилбромидами и даже с арилхлоридами с образованием продуктов с высокими выходами (72-99%). Исключение составили 4-нитрогалогенбензолы (I, Br, Cl), реакции с которыми сопровождались реакцией метоксилирования, но при использовании ацетонитрила в качестве растворителя соответствующие диариламины были получены с хорошими выходами (50-60%). Катализатор рециклизован 5 раз с небольшим снижением выхода продукта, с незначительным вымыванием меди в раствор (0.055±10 м.д.).

Новейшей вариацией гетерогенного катализатора служит одноатомный катализ (single-atom catalysis), в котором не связанные друг с другом диспергированные на носителе атомы металла служат активным центром катализатора [146, 147]. Подобные катализаторы имеют свойства как гомогенного катализатора, так и гетерогенного, и могут быть взяты в малых количествах. Так, иммобилизованный на N-легированный графен катализатор на основе меди (Cu SACs/NG) проявил высокую активность и рециклизуемость в реакциях арилирования аминов (Рисунок 70). [148] Оптимальным оказалось проведение реакций в системе K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/этанол с 2 мг катализатора (0.25 мол% Cu) при 80°C в течение 36 часов. В то же время наночастицы меди на том же носителе (Cu NPs/NG) показали меньшую активность и стабильность, и выход в реакции в тех же условиях составил лишь 45%. Отметим, что количество катализатора (Cu SACs/NG) может быть уменьшено до 0.05 мол% с сохранением высокого (80%) выхода продукта.

Арилирование первичных и вторичных аминов различными арильодидами в оптимизированных условиях проходит с образованием продуктов с высокими выходами за небольшим исключением (61-99%). В модельной реакции 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с йодбензолом катализатор регенерирован и рециклизован 10 раз с небольшим снижением активности (98%, 98%, 97%, 96%, 96%, 95%, 93%, 92%, 92%, 91%, TON = 3800) без вымывания меди в раствор.



$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 3\text{-F}, 3\text{-Cl}, 3\text{-Br}, 4\text{-CF}_3, 4\text{-OMe}, 4\text{-CN}$



**Рисунок 70.** Медь, иммобилизованная на N-легированный графен (Cu SACs/NG) как катализатор арилирования различных аминов йодбензолом.

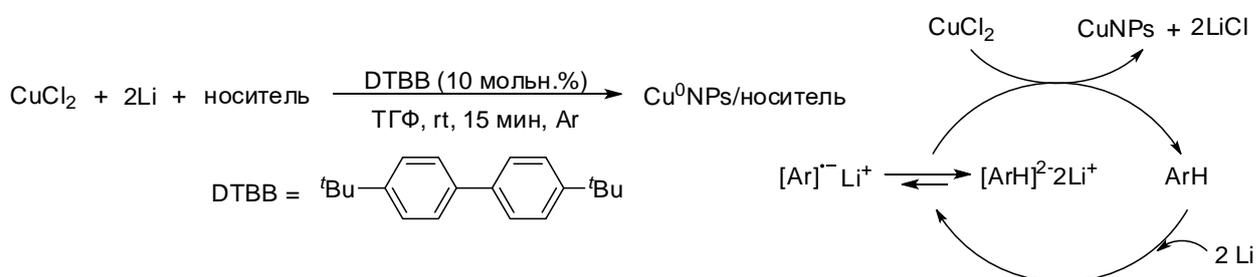
Резюмируя, можно выделить следующие каталитические системы, проявившие наибольшую активность в реакциях арилирования различных алифатических аминов: наночастицы CuI [84], материалы CuO/SiO<sub>2</sub> [142] и Cu(0)@Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub> [125].

### 3. Обсуждение результатов

#### 3.1. Образование связей C-C, C-S C-N при катализе CuNPs: влияние строения подложки<sup>1</sup>

##### 3.1.1. Имобилизация наночастиц меди на носители и их характеристика

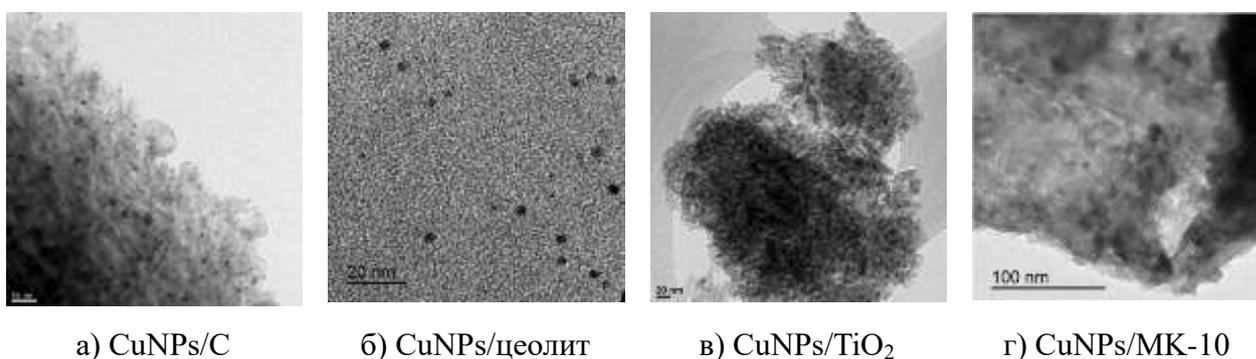
Для приготовления иммобилизованных наночастиц меди использовали метод арен-катализируемого восстановления солей металлов [149]. Для этого безводный  $\text{CuCl}_2$  восстановили металлическим литием в присутствии каталитических количеств 4,4'-ди-третбутилбифенила (DTBB) в ТГФ при комнатной температуре и далее в реакционную смесь внесли носитель. По окончании реакции смесь профильтровали, промыли ТГФ и высушили (Рис. 1).



**Рисунок 1.** Получение иммобилизованных на носители наночастиц меди.

<sup>1</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1). Mitrofanov A.Yu., **Murashkina A.V.**, Martín-García I., Alonso F., Beletskaya I.P. Formation of C-C, C-S and C-N bonds catalysed by supported copper nanoparticles. // *Catalysis Science & Technology*. – 2017. – V. 7. – P. 4401-4412. EDN: XNWEDM. Импакт-фактор 4,2 (JIF). Объем 0,81 п.л. 2). **Мурашкина А.В.**, Митрофанов А.Ю., Белецкая И.П. Медь в реакциях кросс-сочетания: I. Реакция Соногаширы-Хагихара. // *Журнал органической химии*. – 2019. – Т. 55. – № 10. – С. 1483-1497. EDN: UFKSYV. Импакт-фактор 0,376 (РИНЦ). Объем 0,75 п.л. [Murashkina A.V., Mitrofanov A.Yu., Beletskaya I.P. Copper in cross-coupling reactions: I. Sonogashira-Hagihara reaction. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 55, № 10. – P. 1445-1458. EDN: KSKALN. Импакт-фактор 0,190 (SJR). Объем 0,69 п.л.] 3). **Мурашкина А.В.**, Митрофанов А.Ю., Белецкая И.П. Медь в реакциях кросс-сочетания: II. Арилирование тиолов. // *Журнал органической химии*. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1647-1659. EDN: UILKEL. Импакт-фактор 0,376 (РИНЦ). Объем 0,75 п.л. [Murashkina A. V., Mitrofanov A. Y., Beletskaya I. P. Copper in cross-coupling reactions: II. arylation of thiols. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 55, № 11. – P. 1629-1641. EDN: DYOBVT. Импакт-фактор 0,190 (SJR). Объем 0,63 п.л.] 4). **Мурашкина А.В.**, Митрофанов А.Ю., Белецкая И.П. Медь в реакциях кросс-сочетания: III. Арилирование NH-гетероциклов. // *Журнал органической химии*. – 2020. – Т. 56. – № 3. – С. 340-359. EDN: YUOSEC. Импакт-фактор 0,376 (РИНЦ). Объем 1.13 п.л. [Murashkina A. V., Mitrofanov A. Y., Beletskaya I. P. Copper in cross-coupling reactions: III. arylation of azoles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – V. 56, № 3. – P. 361-377. EDN: LFTAJS. Импакт-фактор 0,190 (SJR). Объем 0,94 п.л.]

Наночастицы меди, иммобилизованные на носители из активированного угля, цеолита Y, оксида титана (IV), монтмориллонита, были охарактеризованы при помощи методов просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, индуктивно связанной плазмы с атомно-эмиссионной спектроскопией (ИСП-АС) и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. На основании полученных данных, все катализаторы представляют собой хорошо распределенные на носителе сферические наночастицы меди, средний размер которых варьирует от 1 до 6 нм, но не превышает 10 нм. Микрофотографии полученных материалов, сделанные при помощи просвечивающей электронной микроскопии, приведены на Рис. 2 а)-г).



**Рисунок 2.** Микрофотографии ПЭМ иммобилизованных на носители наночастиц меди.

На основании анализа фотоэлектронной спектроскопии показано, что поверхность всех наночастиц меди покрыта пленкой  $\text{Cu}_2\text{O}$  и/или  $\text{CuO}$ , данные представлены в Таблице 1. При помощи метода ИСП-АС исследовано массовое содержание меди в материале, при помощи изотерм адсорбции исследовали удельную площадь поверхности. (Табл.).

**Таблица 1.** Характеристика наночастиц меди, иммобилизованных на носители.

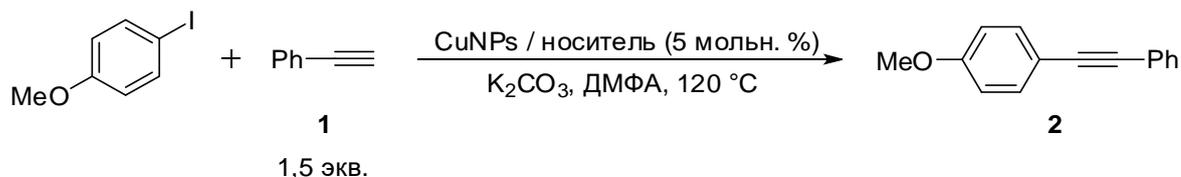
Материал	Состав оксидной пленки	Массовое содержание меди в материале (%)	Удельная площадь поверхности ( $\text{м}^2/\text{г}$ )
CuNPs/C	$\text{Cu}_2\text{O}$ и $\text{CuO}$	3.5	1224
CuNPs/цеолит	$\text{Cu}_2\text{O}$ и $\text{CuO}$ (1:1)	3.0	621
CuNPs/TiO <sub>2</sub>	Преимущественно $\text{Cu}_2\text{O}$	1.9	119
CuNPs/МК-10	Преимущественно $\text{CuO}$	1.7	89

Из анализа литературы известно, что медь и ее соединения находят широкое применение в качестве катализатора различных превращений органических веществ, особую популярность в последнее время находят иммобилизованные гетерогенные медные катализаторы. Так, полученные таким образом иммобилизованные наночастицы меди были с успехом применены в синтезах триазолов [149, 150] и в кросс-

дегидрогенизационном сочетании алкинов с третичными аминами [151]. В настоящей работе исследовано применение полученных наночастиц меди в катализе реакций кросс-сочетания по Ульману и типа-Ульмана при образовании связей углерод-углерод и углерод-гетероатом (где гетероатом – это атомы серы и азота). Так, активность полученных иммобилизованных на носители наночастиц меди, а также влияние носителя на ход реакций были изучены на примере реакций Соногаширы-Хагихара, арилирования тиолов и NH-гетероциклов.

### 3.1.2. Наночастицы меди в реакции Соногаширы-Хагихара

Для исследования протекания реакции Соногаширы-Хагихары в условиях медного катализа в качестве модельных субстратов были выбраны 4-йоданизол и фенилацетилен (**1**). На основании данных, представленных в литературе, для проведения модельной реакции исследовали следующие условия: количество катализатора – 5 мольн.% меди,  $K_2CO_3$  в качестве основания и ДМФА как растворитель, реакции проводили при 120 °С в течение 4 и 8 часов для сравнения активности (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Оптимизация условий модельной реакции 1-йод-4-метоксибензола и фенилацетилена.

В ходе предварительных экспериментов оказалось, что активность иммобилизованных наночастиц меди сильно зависит от природы носителя и уменьшается в следующем ряду: CuNPs/цеолит > CuNPs/C > CuNPs/МК-10 > CuNPs/ $TiO_2$  (Рисунок 3, Табл.2). По-видимому, высокая активность наночастиц CuNPs/цеолит и CuNPs/C обусловлена большой площадью поверхности самого носителя, а также наличием оксидной пленки на поверхности наночастиц, состоящей из Cu(I) и Cu(II).

**Таблица 2.** Сравнение наночастиц меди по активности в модельной реакции.

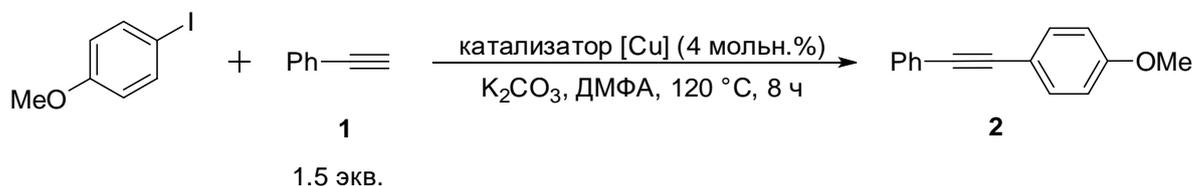
Оп.	Тип подложки	Время реакции, ч	Выход <b>2</b> , % <sup>a)</sup>
1	Цеолит Y	4	88
2	Цеолит Y	8	99
3	$TiO_2$	4	10
4	$TiO_2$	8	19
5	Монтмориллонит МК-10	4	45
6	Монтмориллонит МК-10	8	79
7	Активированный уголь	4	56
8	Активированный уголь	8	95

<sup>a)</sup> Условия реакции: 1-йод-4-метоксибензол (0.25 ммоль), **1** (0.375 ммоль), 5 мольн.% [Cu],  $K_2CO_3$  (0.5 ммоль), ДМФА (1 мл), 120 °С, Ar.



реакции проводили в течение 24 часов при 150 °С для достижения максимально возможной конверсии (Оп. 12-14). В случае замещенных фенилацетиленов выявили следующие закономерности: выход продукта реакции зависит от характера заместителя в арилацетилене, и, чем менее выражен электронодонорный характер заместителя, тем выше выход образующегося соединения (14-16).

Кроме сравнения активности иммобилизованных наночастиц меди между собой, интересным представляется сравнение активности полученного катализатора с активностью коммерческих источников меди, имеющихся в лаборатории. Так, на примере модельной реакции 4-йоданизола с фенилацетиленом (1) сравнили активность катализатора CuNPs/цеолит с активностью порошка меди, галогенидов, ацетатов, трифлатов меди (I) и (II) и оксидов меди (I) и (II) (Рисунок 5, Табл. 4). Реакции проводили в оптимизированных условиях в течение 8 часов.



**Рисунок 5.** Сравнение активности наночастиц CuNPs/цеолит с коммерчески доступными источниками меди в реакции 1-йод-4-метоксибензола и фенилацетилена.

Показано, что в одинаковых условиях катализатор CuNPs/цеолит превосходит по активности коммерческие источники меди (Табл.4). Отметим, что в случае трифлатов меди (I) и (II) наблюдалось образование как целевого продукта (2) с хорошими выходами, так и побочного продукта сдвигания алкина по реакции Гляйзера - 1,4-дифенилбута-1,3-диена - со значительным выходом (Оп. 10,11).

**Таблица 4.** Сравнение активности наночастиц CuNPs/цеолит с коммерчески доступными источниками меди в реакции 1-йод-4-метоксибензола и фенилацетилена.

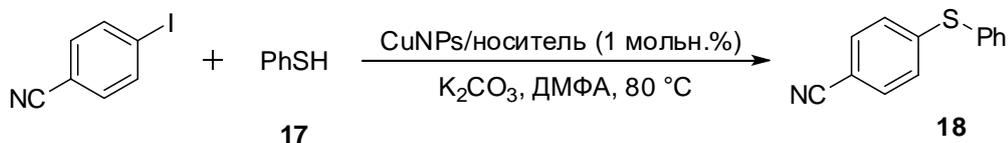
Оп.	Катализатор	Выход 2, %
1	Cu(0) порошок	0
2	Cu <sub>2</sub> O порошок	8
3	CuO порошок	0
4	CuCl	5
5	CuCl <sub>2</sub>	8
6	CuBr	0
7	CuI	4
8	CuOAc	9
9	Cu(OAc) <sub>2</sub>	7
10	CuOTf	50 <sup>a)</sup>
11	Cu(OTf) <sub>2</sub>	67 <sup>a)</sup>
12	CuBr·SMe <sub>2</sub>	4
13	CuNPs/цеолит	99

<sup>a)</sup> Наблюдается образование побочного продукта – 1,4-дифенилбута-1,3-диена.

Ввиду гетерогенной природы катализатора исследована возможность его регенерирования из реакционной смеси и повторного использования на примере модельной реакции 4-йоданизола и фенилацетилен (1) в оптимизированных условиях. Для проведения рециклизации катализатора по окончании первого цикла реакции реакционная смесь была охлаждена до комнатной температуры, центрифугирована, органический слой был отделен, остаток катализатора промыт ДМФА, повторно центрифугирован и введен в следующий цикл реакции в тех же условиях, что и первый. Так, показано, что катализатор может быть успешно последовательно регенерирован 4 раза. После 4 цикла реакции при помощи просвечивающей электронной микроскопии проанализировали изменения в морфологии материала и в размере наночастиц меди CuNPs/цеолит и показали, что даже после 4 цикла реакции не произошло заметного изменения размеров частиц. Для оценки вымывания меди в раствор был проведен тест горячего фильтрования и с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой определено количество меди в растворе. Показано незначительное вымывание каталитически неактивной меди (0.14%) после первого цикла и 0.01% меди после 4 цикла от всего количества меди в катализаторе.

### 3.1.3. Наночастицы меди в реакции арилирования тиолов

В следующей части работы активность иммобилизованных наночастиц меди была исследована в реакции образования связи углерод-сера на примере реакции арилирования ароматических, алифатических и гетероароматических тиолов арилгалогенидами (I, Br, Cl). Реакцию 4-йодбензонитрила и тиофенола (17) выбрали в качестве модельной (Рисунок 6). Оптимизированные ранее условия реакции Соногаширы-Хагихара применили и к реакции арилирования тиолов. Кросс-сочетание проводили с количеством катализатора 1 мольн.% в ДМФА в присутствии основания  $K_2CO_3$  в течение 2-4 часов при 120 °С, и сравнили активность всех иммобилизованных наночастиц меди в этой реакции. Оказалось, что в этих условиях все исследуемые иммобилизованные наночастицы меди катализируют образование продукта кросс-сочетания (18) с высокими выходами в течение 4 часов реакции. Отметим, что наличие кислорода в реакционной смеси или проведение реакции в отсутствие растворителя заметно снижало конверсию арилирующего агента в продукт (18).



**Рисунок 6.** Сравнение активности иммобилизованных на носители наночастиц меди в модельной реакции тиофенола и 4-йодбензонитрила.

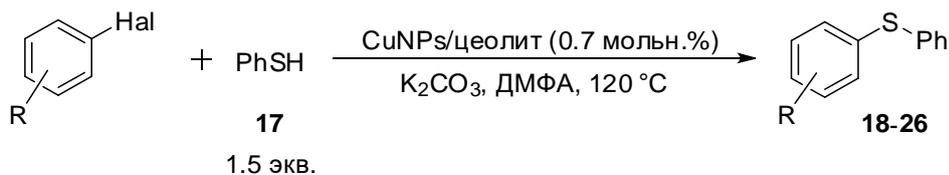
Снижение температуры реакции до 80 °С позволило различить катализаторы по активности. Отметим, что в этих условиях, все катализаторы показали схожую высокую активность при более низких количествах материала, однако материал CuNPs/цеолит, как и в реакции Соногаширы-Хагихара, показал наибольшую активность, и целевой продукт (**18**) образовывался с выходом 91% за 4 часа реакции. Активность катализаторов в модельной реакции снижалась в ряду CuNPs/цеолит > CuNPs/МК-10 > CuNPs/TiO<sub>2</sub> ≥ CuNPs/С. Отметим, что увеличение температуры реакции до 100 °С способствовало увеличению выхода продукта (**18**) до 94% за то же время реакции.

**Таблица 5.** Сравнение активности иммобилизованных на носители наночастиц меди в модельной реакции тиофенола и 4-йодбензонитрила.

Оп.	Тип подложки	Время реакции, ч	Выход <b>18</b> , % <sup>а)</sup>
1	Цеолит Y	2	74
2	Цеолит Y	4	91
3	TiO <sub>2</sub>	2	66
4	TiO <sub>2</sub>	4	79
5	Монтмориллонит МК-10	2	69
6	Монтмориллонит МК-10	4	86
7	Активированный уголь	2	61
8	Активированный уголь	4	77

<sup>а)</sup> Условия реакции: 4-йодбензонитрил (0.25 ммоль), **17** (0.375 ммоль), 1 моль% [Cu], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 ммоль), ДМФА (1 мл), 80°C.

Далее с применением наиболее активного катализатора CuNPs/цеолит исследовали влияние заместителей в *para*- и *ortho*-положениях в арилйодидах на выход продукта. Реакции проводили при 120 °С для максимального увеличения выхода продукта, количество катализатора снизили с 1 до 0.7 мольн. % (Рисунок 7, Табл. 6).



**Рисунок 7.** Реакции арилирования тиофенола различными арилгалогенидами.

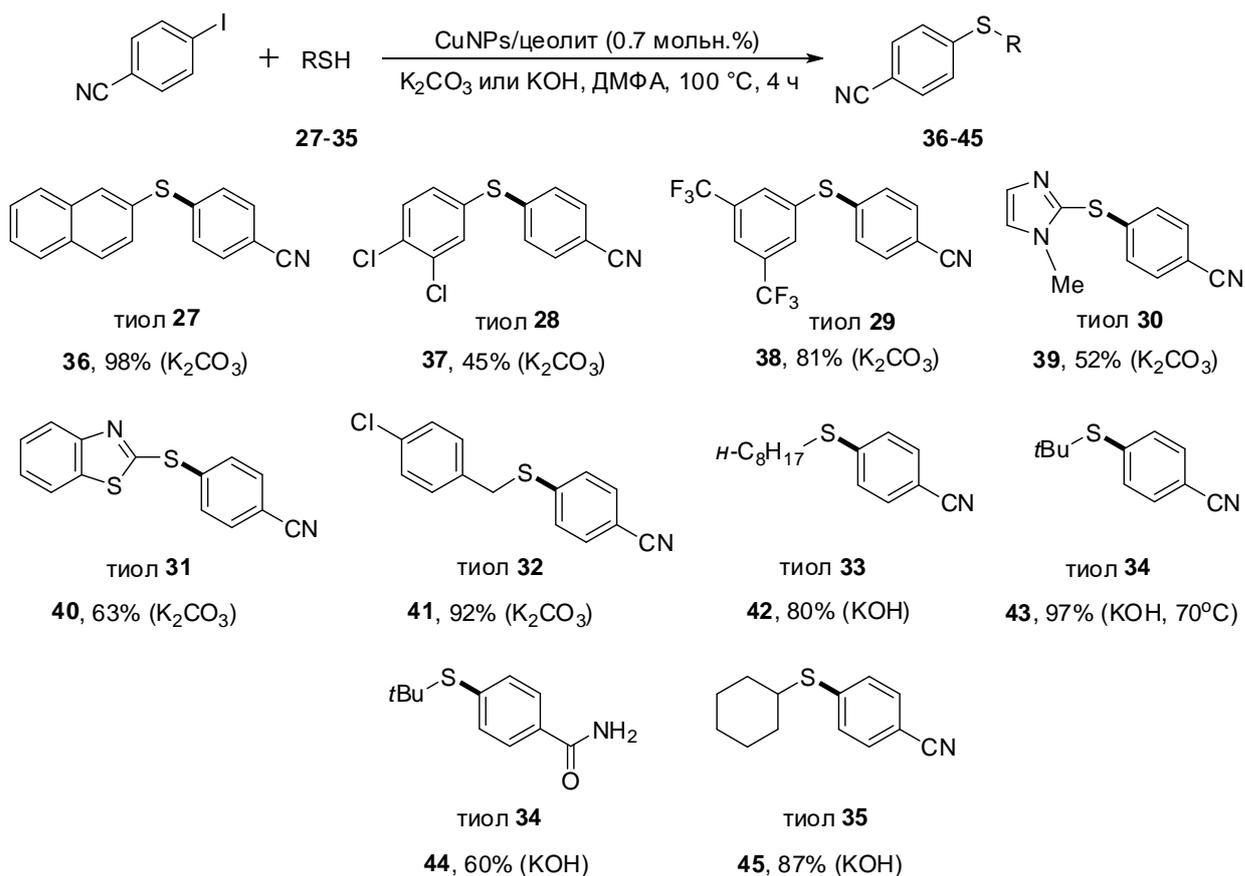
Показано, что в этих условиях тиофенол (**17**) реагирует с арилйодидами, содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители, а также галогены, с образованием продуктов (**18-26**) с преимущественно высокими выходами. Электроноизбыточные арилйодиды реагировали с тиофенолом (**17**) в течение 16 часов: 4-йоданизол в сравнении с 4-йодтолуолом показал меньшую активность и реагировал с образованием продукта (**19**) лишь с хорошим выходом (60%). В этих условиях 4-йодбензонитрил реагировал с образованием продукта (**18**) с количественным выходом в течение 2 часов. Арилйодиды, содержащие в качестве заместителей фтор- или хлор- в пара-положении, реагировали хемоселективно по связи С-І с образованием продуктов (**21**,

**22)** с близкими к количественными выходами (Оп. 4,5). Арилбромиды и арилхлориды, содержащие электронодонорные заместители (4-Me, 4-OMe, F), оказались практически нереакционноспособными в этих условиях даже при проведении реакции в течение 16 часов (Оп. 6-9). Напротив, арилхлориды, содержащие электроноакцепторные заместители в *para*- и в *ortho*-положениях, реагируют с образованием соответствующих продуктов (**23-26**) с высокими выходами в течение 2 часов реакции (Оп. 10-13).

**Таблица 6.** Реакции арилирования тиофенола различными арилгалогенидами.

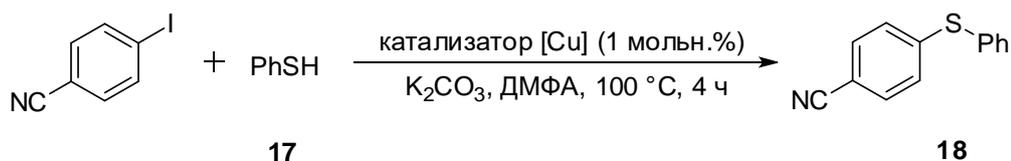
Оп.	R-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Hal	Hal	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	4-MeO	I	16	<b>19</b>	60
2	4-Me	I	16	<b>20</b>	97
3	4-CN	I	2	<b>18</b>	99
4	4-F	I	2	<b>21</b>	96
5	4-Cl	I	8	<b>22</b>	96
6	4-Me	Br	8	<b>20</b>	15
7	4-MeO	Br	16	<b>19</b>	0
8	4-Me	Cl	16	<b>20</b>	0
9	4-F	Cl	16	<b>21</b>	0
10	4-CO <sub>2</sub> Me	Cl	2	<b>23</b>	99
11	4-COMe	Cl	2	<b>24</b>	99
12	4-NO <sub>2</sub>	Cl	2	<b>25</b>	95
13	2-NO <sub>2</sub>	Cl	2	<b>26</b>	99

Активность других тиолов (ароматических **27-29**, гетероароматических **30-31**, алифатических **33-35** и бензильного **32**) исследовали в аналогичных условиях в реакции с 4-йодбензонитрилом как арилирующим агентом (Рисунок 8). Реакции проводили в течение 4 часов при температуре реакции 100 °С. Ароматические тиолы (**27**, **29**) реагировали с 4-йодбензонитрилом с образованием продуктов **36**, **38** с высокими выходами (98%, 81%), исключение составил тиол (**28**), в реакции с которым выход продукта составил 45% в этих условиях. Гетероарилтиолы реагировали с образованием продуктов с хорошими выходами продуктов реакции (52%, 63%). (4-Хлорфенил)метантиол в этих условиях показал высокую активность, и продукт реакции (**41**) образовывался с высоким выходом (92%). Реакции с алифатическими тиолами (**33-35**) проводили при более высокой температуре (120 °С) и в присутствии более сильного основания (KOH). В качестве тиолов были исследованы линейные (**33**), разветвленные (**34**) и циклические (**35**) тиолы. В этих условиях продукты реакции **42** и **45** образовывались с высокими выходами (80% и 87%, соответственно), в случае реакции 2-метилпропан-2-тиола (**34**) в этих условиях проходил гидролиз цианогруппы арилийодида с образованием продукта (**44**) с хорошим выходом (60%). Снижение температуры до 70 °С способствовало получению целевого тиоэфира (**43**) с высоким выходом (97%).



**Рисунок 8.** Реакции арилирования 4-йодбензонитрилом других тиолов.

Как и в реакции Соногаширы-Хагихара, каталитическую активность наиболее активного катализатора CuNPs/цеолит сравнили с активностью ряда коммерчески доступных солей и оксидов меди (I) и (II) на примере модельной реакции 4-йодбензонитрила и тиофенола (Рисунок 9, Табл. 7).



**Рисунок 9.** Сравнение активности наночастиц CuNPs/цеолит с активностью коммерчески доступных источников меди.

Так, катализ реакции гетерогенной порошковой медью и ее оксидами, проходил с низкой конверсией арилиодида в продукт (**18**) и сопровождался образованием заметных количеств побочно образующегося дифенилдисульфида – продукта сдвояивания тиола (Табл. 7, Оп. 1-3). Соль CuCl<sub>2</sub> проявила наибольшую каталитическую активность среди исследуемых галогенидов меди, и продукт образовывался с хорошим выходом 64% (Оп. 5). С высоким выходом продукта (от 77 до 91%), прошел катализ солями Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuOTf, Cu(OTf)<sub>2</sub> и CuBr\*SMe<sub>2</sub> в тех же условиях (Табл. 6, Оп. 9-12). Однако, как и в реакции Соногаширы-Хагихара, наночастицы CuNPs/цеолит показали наибольшую активность, и продукт арилирования (**18**) образовался с наибольшим выходом (94%) (Оп.

13). Отметим, что катализаторы, имеющие в своем составе медь в степени окисления (II) проявили большую активность в сравнении с медными катализаторами со степени окисления меди (I).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в отличие от реакции Соногаширы-Хагихара, выбор носителя гетерогенного катализатора, степень окисления меди в катализаторе и источник меди в меньшей степени влияют на протекания реакции тиолирования.

**Таблица 7.** Сравнение активности наночастиц CuNPs/цеолит с активностью коммерчески доступных источников меди.

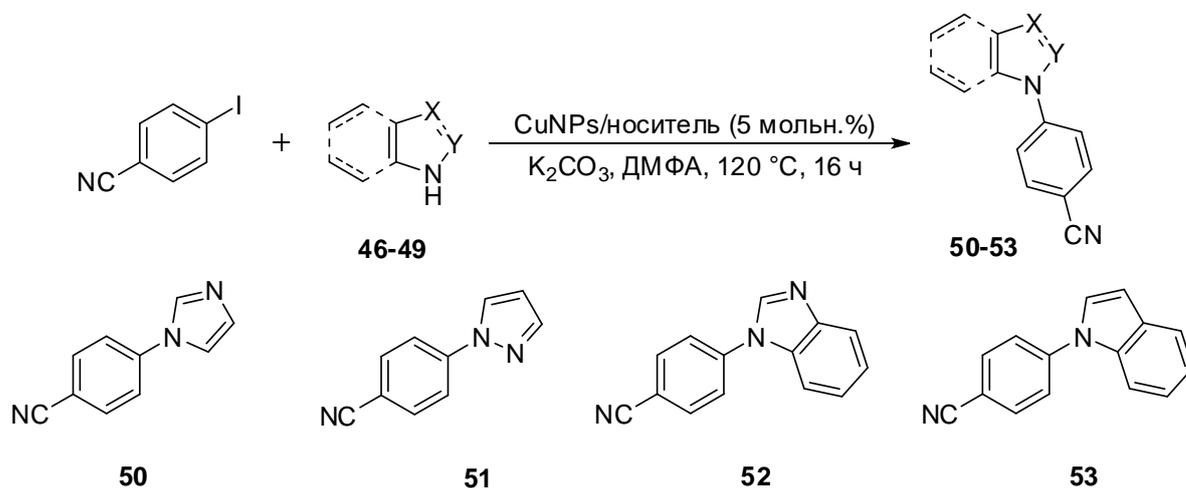
Оп.	Катализатор	Выход <b>18</b> , %
1	Cu(0) порошок	25
2	Cu <sub>2</sub> O порошок	23
3	CuO порошок	32
4	CuCl	54
5	CuCl <sub>2</sub>	64
6	CuBr	38
7	CuI	50
8	CuOAc	63
9	Cu(OAc) <sub>2</sub>	91
10	CuOTf	77
11	Cu(OTf) <sub>2</sub>	82
12	CuBr·SMe <sub>2</sub>	77
13	CuNPs/цеолит	94

Рециклизация катализатора CuNPs/цеолит была исследована на примере модельной реакции 4-йодбензонитрила с тиофенолом (**17**). Показано, что катализатор может быть успешно регенерирован в 4-х последовательных циклах без снижения каталитической активности и с образованием продукта (**18**) с высокими выходами. Аналогично исследованиям, проведенным в реакции Соногаширы-Хагихара, после первого и 4 цикла реакции провели тест горячего фильтрования и определили содержание меди в фильтрате, которое оказалось равным 0.12% и 0.02%, соответственно. Вымытая в фильтрат медь оказалась каталитически неактивной. Отметим, что также не наблюдалось агломерирования частиц на носителе в ходе его рециклизации.

#### ***3.1.4. Наночастицы меди в реакции арилирования NH-гетероциклов***

Далее в работе исследовали активность наночастиц меди в катализе образования связи углерод-азот на примере реакций арилирования NH-гетероциклов 4-йодбензонитрилом. В качестве NH-гетероциклов исследовали имидазол (**46**), пиразол (**47**), бензимидазол (**48**) и индол (**49**). Реакции проводили с 5 мольн.% катализатора, в присутствии основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА при 120 °С в течение 16 часов (Рисунок 10, Табл. 8).

Все катализаторы проявили различную активность в реакциях арилирования NH-гетероциклов. В отличие от реакции Соногаширы-Хагихара и арилирования тиолов, в реакции образования связи углерод-азот наибольшую активность со всеми NH-гетероциклами проявили наночастицы меди, иммобилизованные на оксид титана CuNPs/TiO<sub>2</sub>. Активность иммобилизованных наночастиц меди уменьшалась в ряду: Cu/TiO<sub>2</sub> > Cu/C ≈ Cu/МК-10 > Cu/цеолит.



**Рисунок 10.** Реакции арилирования имидазола, бензимидазола, индола и пиразола 4-йодбензонитрилом.

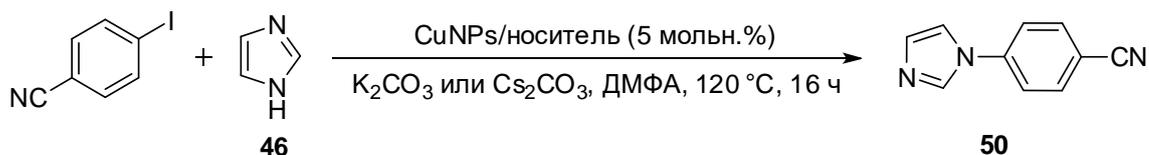
NH-гетероциклы в этих условиях также проявили различную активность. Так, среди исследуемых NH-гетероциклов пиразол (47) проявил наибольшую активность в этих условиях: продукт арилирования (51) образовывался с высокими выходами при катализе всеми наночастицами (75-82%, Оп. 4-8), наименьшую активность проявил индол (49), который реагировал с 4-йодбензонитрилом с образованием продукта арилирования (53) с выходами от умеренных до хороших (36–59%, Оп. 13-16). Арилирование имидазола (46) лучше проходило в условиях катализа наночастицами CuNPs/TiO<sub>2</sub> с образованием продукта (50) с наибольшим выходом (91%, Оп. 1). Замена основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> привела к увеличению выхода продукта (50) до количественного. По-видимому, природа носителя оказывает воздействие не только на активность иммобилизованных наночастиц меди, но и на активность реагирующих субстратов.

Отметим, что в литературе механизм реакции образования связей углерод-азот часто описывают участием частиц Cu(I) в начальных стадиях каталитического цикла, потому, по-видимому, можно предположить, что высокая активность катализатора CuNPs/TiO<sub>2</sub> объясняется именно наличием оксидной пленки Cu<sub>2</sub>O в его составе. Другие наночастицы, состоящие из смеси оксидов Cu(I) и Cu(II) проявляют меньшую активность в этом процессе.

**Таблица 8.** Арилирование NH-гетероциклов 4-йодбензонитрилом при катализе иммобилизованных наночастиц меди.

Оп.	Азол	Подложка	Продукт	Выход, %
1	Имидазол (46)	TiO <sub>2</sub>	50	91
2	Имидазол (46)	Цеолит Y	50	50
3	Имидазол (46)	Монтмориллонит МК-10	50	65
4	Имидазол (46)	Активированный уголь	50	71
5	Пиразол (47)	TiO <sub>2</sub>	51	82
6	Пиразол (47)	Цеолит Y	51	75
7	Пиразол (47)	Монтмориллонит МК-10	51	75
8	Пиразол (47)	Активированный уголь	51	80
9	Бензимидазол (48)	TiO <sub>2</sub>	52	72
10	Бензимидазол (48)	Цеолит Y	52	49
11	Бензимидазол (48)	Монтмориллонит МК-10	52	68
12	Бензимидазол (48)	Активированный уголь	52	61
13	Индол (49)	TiO <sub>2</sub>	53	59
14	Индол (49)	Цеолит Y	53	36
15	Индол (49)	Монтмориллонит МК-10	53	41
16	Индол (49)	Активированный уголь	53	59

Исследование рециклизации иммобилизованных наночастиц меди проводили на примере модельной реакции имидазола с 4-йодбензонитрилом (Рисунок 11, Табл. 9).



**Рисунок 11.** Исследование регенерирования наночастиц меди в модельной реакции имидазола с 4-йодбензонитрилом.

Рециклизация наночастиц CuNPs/TiO<sub>2</sub> сопровождалась резким снижением выхода продукта (50) с 90% на первом цикле до 70% на втором цикле при проведении реакции в присутствии основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Оп. 1, 2) и с 99% на первом цикле до 83% на втором цикле с основанием Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Оп. 3, 4). В тех же условиях в случае наночастиц CuNPs/цеолит и CuNPs/монтмориллонит происходило аналогичное резкое снижение выхода продукта (50) с количественного выхода после первого цикла реакции до 65% (Оп. 5, 6) и 78% (Оп. 7, 8) во втором цикле, соответственно. Напротив, наночастицы меди, иммобилизованные на активированном углероде, были успешно регенерированы 3 раза с близким к количественному выходом целевого продукта (50), но к 4 циклу реакции наблюдалось резкое снижение выхода (50) до 61% (Оп. 9-12).

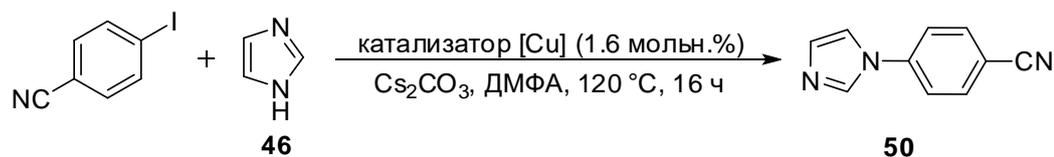
**Таблица 9.** Исследование регенерирования наночастиц меди в модельной реакции имидазола с 4-йодбензонитрилом.

Оп.	Подложка	Основание	Номер цикла	Выход <b>50</b> , %
1	TiO <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	90
2	TiO <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	70
3	TiO <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	99
4	TiO <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	83
5	Цеолит Y	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	99
6	Цеолит Y	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	65
7	Монтмориллонит МК-10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	99
8	Монтмориллонит МК-10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	78
9	Активированный уголь	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	99
10	Активированный уголь	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	99
11	Активированный уголь	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3	99
12	Активированный уголь	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	61

На примере модельной реакции 4-йодбензонитрила с имидазолом (**46**) исследовано вымывание частиц меди с носителя для материалов CuNPs/TiO<sub>2</sub> и CuNPs/C. Реакция, катализируемая CuNPs/TiO<sub>2</sub>, была остановлена через 4 часа после начала (на этот момент конверсия 4-йодбензонитрила в продукт составила 44%), горячий раствор профильтрован, фильтрат собран, и реакция продолжила кипячение без катализатора еще в течение 12 часов. По окончании реакции конверсия в продукт составила 47%, а содержание вымытой оказавшейся каталитически неактивной меди в фильтрате равно 0.02 масс.% от исходного ее количества. По-видимому, низкий процент вымытой в раствор меди свидетельствует о сильном взаимодействии между носителем и иммобилизованными наночастицами в случае катализатора CuNPs/TiO<sub>2</sub>, которое сохраняется и после рециклизации катализатора. В случае катализатора CuNPs/C вымывание меди в раствор также было незначительное и составило 0.005 масс. % после второго цикла и 0.05 масс.% после 4 цикла.

На основании анализа рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии поверхности рециклизованного CuNPs/TiO<sub>2</sub> на уровне N 1s наблюдаются 2 сигнала при 398.6 эВ и 400.2 эВ. Эти пики совпадают с пиками для не использованного катализатора CuNPs/TiO<sub>2</sub>, который был обработан 4-йодбензонитрилом (при 398.8 эВ и 400.4 эВ) и имидазолом (400.2 эВ). Таким, образом, можно предположить, что в ходе реакции поверхность носителя TiO<sub>2</sub> отравляется из-за адсорбции исходных материалов, что делает невозможным дальнейшую рециклизацию катализатора.

Далее сравнили активность различных коммерческих источников меди с активностью наночастиц CuNPs/TiO<sub>2</sub> в модельной реакции 4-йодбензонитрила и имидазола (**46**) (Рисунок 12, Табл. 10).



**Рисунок 12.** Сравнение активности наночастиц CuNPs/TiO<sub>2</sub> с активностью коммерчески доступных источников меди.

Оказавшиеся менее активными в реакции Соногаширы-Хагихара порошки оксидов меди (I) и (II), а также иодид меди и трифлаты меди (I) и (II) проявляют хорошую активность в модельной реакции, и выходы продукта (**50**) варьируют от 62 до 78% (Оп. 2,3,7,10,11). Однако наночастицы CuNPs/TiO<sub>2</sub> заметно превосходят по активности все исследуемые коммерческие катализаторы, приводя к образованию продукта (**50**) с количественным выходом в этих условиях (Оп. 13).

**Таблица 10.** Сравнение активности наночастиц CuNPs/TiO<sub>2</sub> с активностью коммерчески доступных источников меди.

Оп.	Катализатор	Выход <b>50</b> , % <sup>a)</sup>
1	Cu(0) порошок	28
2	Cu <sub>2</sub> O порошок	74
3	CuO порошок	78
4	CuCl	44
5	CuCl <sub>2</sub>	46
6	CuBr	18
7	CuI	62
8	CuOAc	25
9	Cu(OAc) <sub>2</sub>	52
10	CuOTf	77
11	Cu(OTf) <sub>2</sub>	67
12	CuBr·SMe <sub>2</sub>	55
13	CuNPs/TiO <sub>2</sub>	99

<sup>a)</sup> Условия реакции: 4-йодбензонитрил (0.25 ммоль), **2** (0.3 ммоль), 1.6 моль% [Cu], Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 ммоль), ДМФА (1 мл), 120 °C, Ar, 16 ч.

### 3.2. N-Арилирование аминов, катализируемое не иммобилизованными (свободными) наночастицами меди (CuNPs)<sup>2</sup>

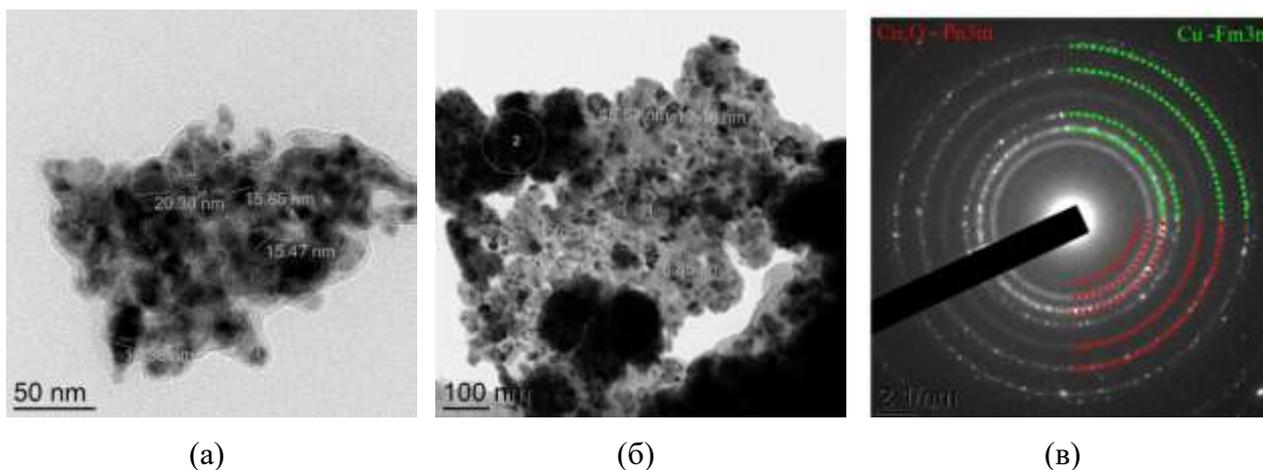
Получив данные о зависимости активности наночастиц меди от строения подложки и возможности управления выходами в реакциях аминирования и тиолирования подбором пары CuNPs/подложка, на следующем этапе работы мы поставили задачу исследовать коммерчески доступные неиммобилизованные наночастицы меди в качестве катализаторов данных реакций. Они достаточно дешевы и не требуют стадии весьма трудоемкой процедуры синтеза CuNPs в лабораторных условиях. Возможность их приобретения в больших количествах снимает проблему воспроизводимости условий реакций. Как показано в обзоре литературы, в определенной степени свободные наночастицы меди и ее оксидов были изучены в реакциях тиолирования галогенаренов, однако в реакциях аминирования они практически не изучались. В связи с этим первоначально было детально исследованы морфология и размер исследуемых в работе коммерчески доступных наночастиц CuNPs.

#### 3.2.1. Исследованные в работе наночастицы меди

В работе изучена активность 4 коммерчески доступных наноразмерных порошков нульвалентной меди CuNPs (образцы фирмы «Sigma Aldrich» с маркировкой 25 нм, 40 нм, 60 нм), а также бифракционного наноразмерного порошка меди с размером частиц 10/80 нм, получаемых электрофизическими методами [152]. Для всех образцов порошков при помощи метода просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) определен фактический размер частиц. Показано, что порошок «CuNPs-25 нм» содержит отдельные

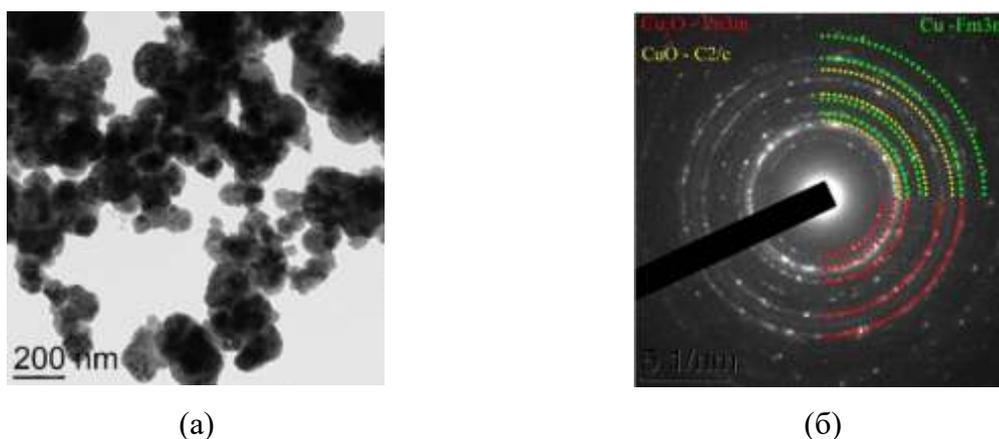
<sup>2</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1). **Murashkina A.V.**, Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia Carlos R.D., Beletskaya I.P. A comparison of homogeneous and heterogeneous copper catalyzed arylation of amines // *Mendeleev Communications*. – 2022. – V. 32. – № 1. – P. 91-93. EDN: CSZSZG. Импакт-фактор 1,7 (JIF). Объем 0,37 п.л. 2). **Мурашкина А.В.**, Аверин А.Д., Панченко С.П., Абель А.С., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Carlos R.D.C., Белецкая И.П. Сравнение каталитического действия CuI и наночастиц меди в образовании N-арилзамещенных адамантансодержащих аминов. // *Журнал органической химии*. – 2022. – Т. 58. – № 1. – С. 23-35. EDN: TDSSUS. Импакт-фактор 0,376 (РИНЦ). Объем 0,94 п.л. [Murashkina A.V., Averin A.D., Panchenko S.P., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. Comparison of the catalytic activities of copper(I) iodide and copper nanoparticles in the n-arylation of adamantane-containing amines. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – V. 58, № 1. – P. 15–24. EDN: UXJPHE. Импакт-фактор 0,190 (SJR). Объем 0,88 п.л.]

наночастицы со средним размером 16 нм (Рис. 13а) и агломерированные частицы большего размера - 35-52 нм (Рис. 13б). Из анализа электронограммы образца CuNPs-25 нм (Рис. 13в) следует, что порошок состоит из частиц металлической меди (гранецентрированная кубическая решетка, Fm3m), покрытых тонким слоем оксида  $\text{Cu}_2\text{O}$  (примитивная кубическая решетка, Pm3m), образовавшимся в результате окисления металлической меди на воздухе. Таким образом, фактический размер в целом соответствует заявленному фирмой-производителем.



**Рисунок 13.** Образец CuNPs-25 нм: (а) микрофотография ПЭМ наночастиц размером 16 нм, (б) микрофотография ПЭМ агломерата частиц 35-52 нм, (в) электронограмма.

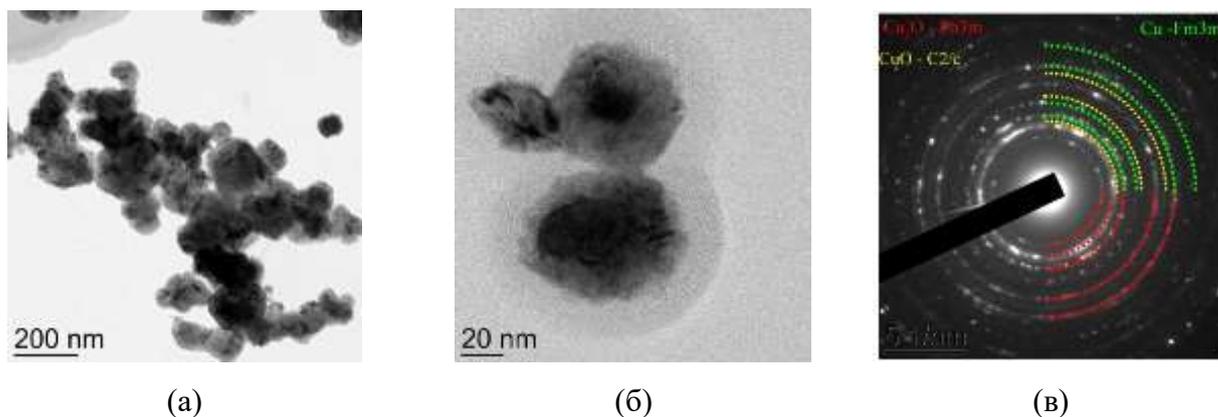
Порошок с маркировкой «CuNPs-40 нм» фактически представляет собой сферические наночастицы со средним размером 72 нм и более крупные агломераты размером более 90 нм (Рис. 14а). Из электронограммы образца следует, что порошок состоит из металлической меди, покрытый тонким слоем  $\text{Cu}_2\text{O}$  и  $\text{CuO}$  (Рис. 14б). Далее в работе образец обозначается как CuNPs-72 нм.



**Рисунок 14.** Образец CuNPs-72 нм: (а) микрофотография ПЭМ наночастиц, (б) электронограмма.

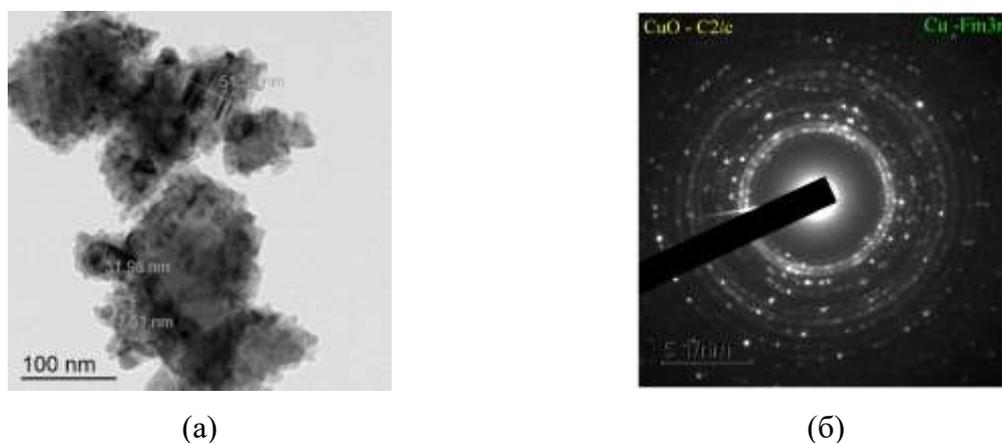
Наноразмерный порошок с маркировкой «CuNPs-60 нм» фактически представлен наночастицами со средним размером 86 нм (Рис. 15а-б). Согласно электронограмме,

порошок состоит из металлической меди с поверхностным слоем значительной толщины, состоящим из  $\text{CuO}$  и  $\text{Cu}_2\text{O}$  (Рис. 15в). Далее в работе образец обозначен как CuNPs-86 нм.



**Рисунок 15.** Образец CuNPs-86 нм: (а) микрофотография ПЭМ с общим видом наночастиц, (б) микрофотография отдельной наночастицы (черное ядро) и оксидной части (серая оболочка), (в) электронограмма.

Четвертый имеющийся в нашем распоряжении бифракционный порошок наночастиц меди состоит из смеси наночастиц размером 8-10 нм и крупных агломератов размером более 80 нм (таким образом, средний размер частиц составляет ~53 нм) (Рис. 16а). Из анализа электронограммы образца (Рис. 16б) следует, что порошок состоит из металлической меди, покрытой тонким слоем  $\text{CuO}$ . Далее в работе образец обозначен как CuNPs-10/80 нм.



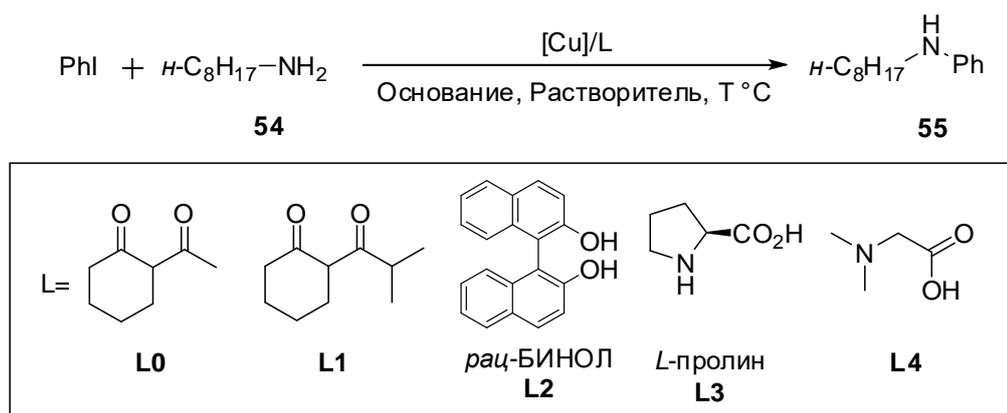
**Рисунок 16.** Образец CuNPs-10/80 нм: (а) микрофотография ПЭМ, (б) электронограмма.

### 3.2.2. *N*-Арилирование *n*-октиламина в присутствии наночастиц меди

В качестве модельной реакции аминирования было выбрано взаимодействие иодбензола с *n*-октиламином (**54**), отличающимся дешевизной и достаточно высокой температурой кипения (173-175°C), что представляется достаточно удобным при проведении реакции при повышенной температуре в таких растворителях, как ДМФА и ДМСО (Рисунок 17). Отметим, что образующийся в данном процессе продукт

*N*-октиланилин (**55**) представляет интерес как хорошо зарекомендовавший себя экстрагент для ряда металлов [153, 154].

На первом этапе была изучена зависимость результатов реакции от размера наночастиц, загрузки катализатора, природы используемого лиганда, соотношения реагентов, растворителя и температуры реакции. Поскольку ранее в Лаборатории элементарноорганических соединений Химического факультета МГУ в результате обширных исследований гомогенного арилирования и гетероарилирования первичных алифатических аминов в присутствии CuI было установлено, что лучше всего данные реакции проходят в присутствии *O,O*-лигандов (2-ацетилциклогексанон (**L0**), 2-изобутирилциклогексанон (**L1**) и *рац*-БИНОЛ (1,1'-би(2-нафтол) (**L2**)), а также *N,O*-лигандов (*L*-пролин (**L3**), *N,N*-диметил-глицин (**L4**)), то и в случае CuNPs было решено использовать данные лиганды. Предварительные исследования показали, что в отсутствие лигандов конверсия йодбензола в продукт аминирования не превышает 10-12%. Реакции проводили в течение 24 ч, данное время не оптимизировали, чтобы обеспечить максимально возможный выход продукта. Результаты приведены в Табл. 11.



**Рисунок 17.** Оптимизация условий арилирования *n*-октиламина йодбензолом.

Первоначально изучили протекание модельной реакции в условиях катализа наночастицами CuNPs-25 нм в присутствии лигандов (**L1-L3**), в качестве основания использовали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Так, при соотношении йодбензола и *n*-октиламина (1:1) в присутствии 10 мольн.% CuNPs и лиганда выход продукта составил 75% (Оп. 1), увеличение соотношения йодбензола и *n*-октиламина до 1.25:1 приводит к возрастанию выхода продукта до 86% (Оп. 2). Увеличение загрузки лиганда с 10 до 20 мольн.%, напротив, приводит к снижению выхода продукта (**55**) до 66% в тех же условиях (Оп. 3), данное явление пока не удается объяснить, однако оно наблюдалось нами и в других реакциях аминирования с участием CuNPs. При проведении реакции в ДМФА при 140 °С выход целевого продукта (**55**) оказывается ниже, чем при проведении реакции в ДМСО с теми же количествами катализатора и лиганда (Оп. 4). При проведении реакции в ДМСО с

5 мольн.% катализатора выход продукта **55** составил 89% (Оп. 5), при этом повышение количества лиганда до 10 мольн. % опять привело к снижению выхода продукта аминирования до 81% (Оп. 6). Аналогичным образом, проведение реакции в ДМФА и в случае меньшего количества катализатора (5 мольн.%) при 140 °С приводит к меньшему выходу продукта (**55**), чем в результате реакции в ДМСО с той же загрузкой катализатора (Оп. 7).

Замена лиганда L1 на L2 или L3 не приводит к заметному увеличению выхода продукта (**55**) (Оп. 8, 9). Аналогично выше описанным экспериментам, повышение загрузки лиганда L3 до 20 мольн.% приводит к небольшому снижению выхода продукта (**55**) до 80% (Оп. 10); реакция в ДМФА менее эффективна, чем в ДМСО (Оп. 11). Снижение количества катализатора, и лиганда L3 до 5 мольн.% оказывается критичным при проведении реакции в ДМСО, выход продукта падает до 32% (Оп. 12), однако в ДМФА, напротив, не наблюдается подобной зависимости при уменьшении количества катализатора и лиганда (Оп. 13). Таким, образом, можно сделать вывод, что при катализе наночастицами CuNPs-25 нм наилучшие результаты наблюдаются при использовании 10 мольн. % меди с любым из лигандов L1-L3, при соотношении *n*-октиламин : йодбензол (1:1.25) в ДМСО при 110 °С.

**Таблица 11.** Арилирование *n*-октиламина (**54**) иодбензолом в присутствии наночастиц меди (CuNPs-25 нм).<sup>а)</sup>

Оп.	CuNPs (мол%)	Лиганд (мол%)	Растворитель	Температура, °С	Выход <b>55</b> , %
1	25 нм (10)	L1 (10)	ДМСО	110	75 <sup>б)</sup>
2	<b>25 нм (10)</b>	<b>L1 (10)</b>	<b>ДМСО</b>	<b>110</b>	<b>86</b>
3	25 нм (10)	L1 (20)	ДМСО	110	66
4	25 нм (10)	L1 (10)	ДМФА	140	75
5	<b>25 нм (5)</b>	<b>L1 (5)</b>	<b>ДМСО</b>	<b>110</b>	<b>89</b>
6	25 нм (5)	L1 (10)	ДМСО	110	81
7	25 нм (5)	L1 (5)	ДМФА	140	83
8	<b>25 нм (10)</b>	<b>L2 (10)</b>	<b>ДМСО</b>	<b>110</b>	<b>87</b>
9	<b>25 нм (10)</b>	<b>L3 (10)</b>	<b>ДМСО</b>	<b>110</b>	<b>86</b>
10	25 нм (10)	L3 (20)	ДМСО	110	80
11	25 нм (10)	L3 (10)	ДМФА	140	73
12	25 нм (5)	L3 (5)	ДМСО	110	32
13	25 нм (5)	L3 (5)	ДМФА	140	72

<sup>а)</sup> Условия реакции: 0.5 ммоль *n*-октиламина (**54**), 0.625 ммоль иодбензола, указанные в таблице количества наночастиц меди и лиганда, 0.625 ммоль Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1 мл растворителя, 24 ч. <sup>б)</sup> Соотношение амин:PhI 1:1

Далее модельную реакцию исследовали в оптимизированных условиях при использовании CuNPs-72 нм, CuNPs-86 нм и CuNPs 10/80 нм. Наилучший выход продукта (**55**) при катализе CuNPs-72 нм был достигнут в присутствии лиганда L2 (Табл. 11, Оп. 3, 88%), при этом эффективность лигандов снижается в ряду L2>L1>L3 (Оп. 1,3,4).

Повышение загрузки лиганда L1 до 20 мольн.%, как и в выше описанных случаях, понижает выход продукта реакции (Оп. 2), что подчеркивает необходимость использования равного количества наночастиц меди и лиганда.

Наночастицы CuNPs-86 нм проявляют схожую с наночастицами CuNPs-72 активность, и реакции проходят практически с такими же выходами продукта. Наблюдаемые тенденции сохраняются: лиганд L1 эффективнее лиганда L3 (Оп. 5, 7), повышение загрузки L1 с 10 до 20 мольн. % снижает выход продукта (Оп. 6).

Каталитическая система CuNPs 10/80 - L1 (10 мольн.%) обеспечивает 85% выход продукта (**55**) (Оп. 8). Замена лиганда L1 на L2 способствует дальнейшему увеличению выхода целевого соединения до 95% (Оп. 9), однако, снижение количества катализатора до 5 мольн.% уменьшает выход продукта до 85% (Оп. 10). Замена основания Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на более дешевые K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> или КОН привела к заметному уменьшению выхода продукта (**55**) (70-82%, Оп. 11-13). При замене ДМСО на *N*-метилпирролидон выход продукта составил 85% (Оп. 14), а в случае использования в качестве растворителя 1,4-диоксана (при температуре кипения 100 °С) выход резко упал до 16% (Оп. 15). Каталитическая реакция успешно проходит в присутствии лиганда L3 (10 мольн.%) (выход 89%, Оп. 16), однако другой *N,O*-лиганд (L4) в аналогичных условиях оказался гораздо менее эффективным, и выход продукта снизился до 41% (Оп. 17).

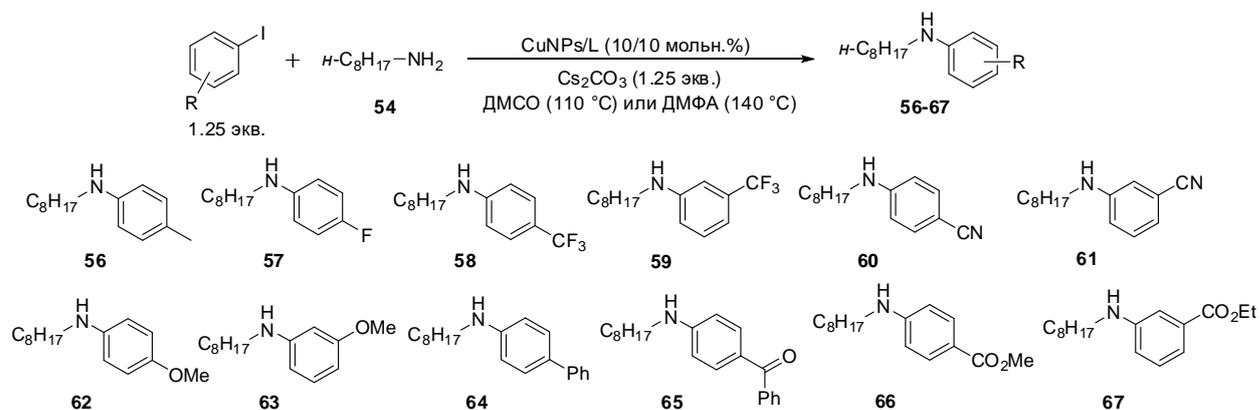
**Таблица 12.** Арилирование *n*-октиламина (**54**) иодбензолом в присутствии CuNPs в ДМСО при 110°C, [Cu]/L (10/10 моль%), 1.25 экв. арилиодида.

Опыт	CuNPs (мол%)	Лиганд (мол%)	Выход <b>55</b> , %
1	72 нм (10)	L1 (10)	74
2	72 нм (10)	L1 (20)	52
<b>3</b>	<b>72 нм (10)</b>	<b>L2 (10)</b>	<b>88</b>
4	72 нм (10)	L3 (10)	69
<b>5</b>	<b>86 нм (10)</b>	<b>L1 (10)</b>	<b>79</b>
6	86 нм (10)	L1 (20)	45
7	86 нм (10)	L3 (10)	65
8	10/80 нм (10)	L1 (10)	85
<b>9</b>	<b>10/80 нм (10)</b>	<b>L2 (10)</b>	<b>95</b>
10	10/80 нм (5)	L2 (5)	85
11	10/80 нм (10)	L2 (10)	82 <sup>1</sup>
12	10/80 нм (10)	L2 (10)	79 <sup>2</sup>
13	10/80 нм (10)	L2 (10)	70 <sup>3</sup>
14	10/80 нм (10)	L2 (10)	85 <sup>4</sup>
15	10/80 нм (10)	L2 (10)	16 <sup>5</sup>
16	10/80 нм (10)	L3 (10)	89
17	10/80 нм (10)	L4 (10)	41

<sup>1</sup>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; <sup>2</sup>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> вместо Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; <sup>3</sup>КОН вместо Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; <sup>4</sup>*N*-метилпирролидон (110 °С) вместо ДМСО; <sup>5</sup>Диоксан (100 °С) вместо ДМСО.

Следует также подчеркнуть, что эффективность реакции зависит от объема реакционного сосуда, в котором проводят аминирование. В наших условиях при загрузке реагентов на уровне 0.5 ммоль в 1 мл ДМСО использовали виалы объемом 4 мл; при проведении реакций в виалах большего объема (8 мл, 25 мл) выход продукта заметно уменьшался, что можно объяснить наличием избыточного количества кислорода, который мешает прохождению каталитического цикла, в котором происходит циклический окислительно-восстановительный процесс с участием меди в степенях окисления +1, +2 (а также +3, согласно ряду авторов, исследовавших это процесс более детально [155, 156]). Действительно, при использовании виал объемом 4 мл, в оставшемся объеме находится около 0.025 ммоль кислорода, что равно или меньше количества меди, берущейся в качестве катализатора (0.025 или 0.05 ммоль). В бóльших по размеру виалах количество кислорода, препятствующего переходу меди в низкие степени окисления в ходе каталитического процесса, существенно возрастает.

Далее было проведено исследование влияния природы заместителей в бензольном кольце арилыодида на выход соответствующих продуктов (Рисунок 18, Табл. 13). Реакции проводили при сравнении активности хорошо зарекомендовавших себя ранее двух каталитических систем CuNPs-25 нм – L1 (5 мольн.%) и CuNPs-10/80 нм – L2 (10 мольн.%) в ДМСО (при 110 °С) или в ДМФА (при 140 °С) в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при соотношении амин:арилиодид = 1:1.25.



**Рисунок 18.** Реакции арилирования *n*-октиламина различными арилыодидами.

Так, арилирование *n*-октиламина (54) *p*-йодтолуолом в условиях катализа CuNPs 25 нм/L1 (5 мольн.%) прошло лишь с умеренным выходом (45%), применение каталитической системы CuNPs 10/80 нм/L2 (10 мольн.%) привело к увеличению выхода целевого продукта (56) до 66% в тех же условиях (Оп.1, 2). Однако наилучший результат (выход продукта (56) 89%) получен при проведении реакции в ДМФА при 140 °С с применением той же каталитической системы (Оп. 3). Реакция *n*-октиламина (54) с 1-фтор-4-йодбензолом в присутствии CuNPs 25 нм/L1 (5 мольн.%) прошла с образованием

продукта (**57**) с высоким выходом 82%, а при использовании CuNPs 10/80 нм/L2 (10 мольн.%) в ДМФА при 140 °С выход удалось заметно увеличить до 91% (Оп. 4, 5). В присутствии данной каталитической системы арилирование *n*-октиламина (**54**) 1-йод-4-(трифторметил)бензолом и 1-йод-3-(трифторметил)бензолом прошло с образованием продуктов (**58**) и (**59**) с высокими выходами 81% и 93%, соответственно (Оп. 6, 7). Высокими (84-87%) оказались выходы продуктов реакции *n*-октиламина (**54**) с другими арилгалогенидами, содержащими электроноакцепторные группы, такие как 4-CN, 3-CN, 4-Ph, 4-C(O)Ph, в условиях катализа CuNPs 10/80 нм/L2 (10 мольн.%) в ДМФА при 140 °С (Оп. 9, 11, 17, 19), в то время как каталитическая система CuNPs 25 нм/L1 (5:5 мольн.%) в ДМСО при 110 °С дала худшие результаты (Оп. 8, 10, 16, 18). В случае реакции *n*-октиламина (**54**) с арилгалогенидами, содержащими электронодонорные заместители (4-OMe, 3-OMe), результаты были схожими в обеих каталитических системах (Оп. 12-13 и 14-15).

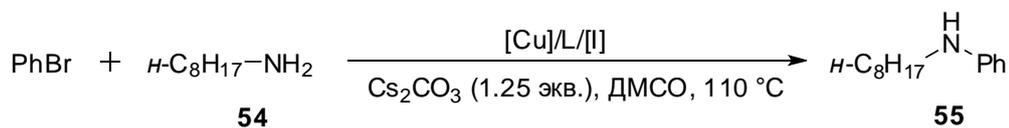
**Таблица 13.** Аминирование замещенных арилоидов *n*-октиламино (**54**), [Cu]/L (10/10 мол.%), 0.625 ммоль арилоида, 0.5 ммоль амина, 0.625 ммоль Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 1 мл ДМСО.

Опыт	R	[Cu], мольн.%	Лиганд, мольн.%	Растворитель, температура	Выход, %
1	4-Me	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>56</b> , 45
2	4-Me	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО, 110 °С	<b>56</b> , 66
3	4-Me	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>56</b> , 89
4	4-F	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>57</b> , 82
5	4-F	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>57</b> , 91
6	4-CF <sub>3</sub>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>58</b> , 81
7	3-CF <sub>3</sub>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>59</b> , 93
8	4-CN	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>60</b> , 76
9	4-CN	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО, 110 °С	<b>60</b> , 85
10	3-CN	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>61</b> , 66
11	3-CN	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО, 110 °С	<b>61</b> , 87
12	4-OMe	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>62</b> , 87
13	4-OMe	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>62</b> , 91
14	3-OMe	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>63</b> , 88
15	3-OMe	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>63</b> , 90
16	4-Ph	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>64</b> , 65
17	4-Ph	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО, 110 °С	<b>64</b> , 85
18	4-C(O)Ph	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>65</b> , 57
19	4-C(O)Ph	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО, 110 °С	<b>65</b> , 84
20	4-CO <sub>2</sub> Me	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>66</b> , 42
21	4-CO <sub>2</sub> Me	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>66</b> , 26
22	3-CO <sub>2</sub> Et	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО, 110 °С	<b>67</b> , 52
23	3-CO <sub>2</sub> Et	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА, 140 °С	<b>67</b> , 45

Однако выходы продуктов (**66**) и (**67**), содержащих сложноэфирные заместители (3-CO<sub>2</sub>Et, 4-CO<sub>2</sub>Me), в условиях катализа CuNPs 10/80 нм/ L2 при 140 °С в ДМФА были

заметно ниже (Оп. 21, 23), чем в случае катализа CuNPs 25 нм/L1 в ДМСО при 110 °С (Оп.20,22), что возможно из-за прохождения побочного гидролиза сложноэфирной группы следами воды при более высокой температуре. На основании полученных экспериментов можно сделать вывод, что каталитическая система CuNPs-10/80 нм – L2 (10:10 мольн.%) в сравнении с системой CuNPs 25/L1 является более универсальной и позволяет получать больший спектр целевых продуктов с заместителями различной природы с высокими выходами, хотя имеются исключения.

Одной из важных задач медь-катализируемых реакций кросс-сочетания является введение в эти реакции в качестве арилирующего агента арилбромидов и арилхлоридов, имеющих заметно меньшую стоимость в сравнении с соответствующими арильодидами, но при этом проявляющих меньшую активность. Специально проведенным экспериментом установлено, что в стандартных условиях в присутствии CuNPs 25 нм/L1 бромбензол не реагирует с *n*-октиламином (**54**). Из литературных данных известно, что введение эквивалентов неорганических солей NaI или KI в Cu(I)-катализируемые реакции кросс-сочетания позволяет *in situ* провести обмен галогена в реагирующих арилбромидов и таким образом ввести их в реакцию с нуклеофилом. Исходя из этих данных, при использовании KI, NaI и иодида тетрабутиламмония (ТВАИ) исследована возможность введения в реакцию с *n*-октиламином (**54**) бромбензола без выделения промежуточно образующегося арильодида (Рисунок 19, Табл. 14).



**Рисунок 19.** Реакции арилирования *n*-октиламина бромбензолом.

Первоначально реакцию проводили в оптимизированных условиях при катализе CuNPs 25 нм/ L1 (10:10 мольн.%) в ДМСО при 110 °С в присутствии основания Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при стандартном соотношении амина и бромбензола (1:1.25). Введение 1.25 экв. KI в эту реакцию не привело к образованию продукта (**55**) (Табл. 14, Оп. 1). При замене KI на NaI (1 экв.) и использовании небольшого избытка амина (1.25 экв.) позволило получить продукт с умеренным выходом 26% (Оп. 2). Замена лиганда L1 на L2 привела к резкому повышению выхода продукта (**55**) до 95% (Оп. 3). Введение 1 экв. NaI в модельную реакцию *n*-октиламина с бромбензолом (1.25 экв.) в условиях катализа CuNPs 10/80 нм / L2 (10 мольн.%) привело к образованию продукта с весьма умеренным выходом 44% (Оп. 4), однако увеличение количества амина до 1.25 экв. привело к возрастанию выхода продукта до 75% (Оп. 5). Замена лиганда L2 на L1, а также замена ДМСО на ДМФА и проведение реакции при 140 °С не улучшили выход продукта (**55**) (Оп. 6, 7). Попытки

заменить йодсодержащую соль NaI на TBAI оказались неудачными (Оп. 8), а также введение больших эквивалентов (1.5-2) NaI также оказали негативное воздействие на выход продукта (**55**) реакции (Оп. 9, 10).

Исследование реакции *n*-октиламина с бромбензолом проводились также и в отсутствие йодсодержащих солей (Оп. 11-14), а также увеличили время реакции с 24 до 48 ч. Установлено, в условиях катализа CuNPs 10/80 нм/ L1 продукт (**55**) образуется с низким выходом 15% (Оп. 11), увеличение соотношения амина и бромбензола до 1:2 почти не влияет на изменение выхода продукта (**55**) (Оп.12). В то же время, при замене лиганда L1 на L2 при соотношении амина и бромбензола (1:1.25) выход продукта (**55**) составил 85% (Оп. 13), а повышение соотношения амина и бромбензола до 1:2 практически не увеличило выхода продукта (**55**) (Оп. 14).

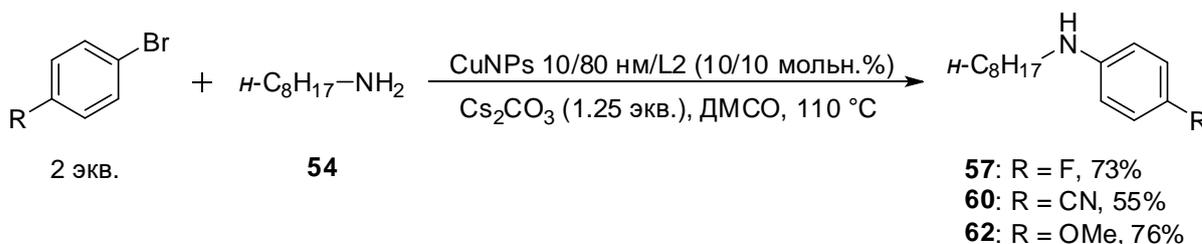
**Таблица 14.** Оптимизация арилирования *n*-октиламина бромбензолом в ДМСО, 0.5 ммоль амина, 0.625 ммоль Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 36 ч.

Опыт	Соотношение амин:PhBr	[Cu], мольн.%	Лиганд, мольн.%	Йодсодержащая соль, экв. (по отношению к PhBr)	Выход <b>55</b> , %
1	1:1.25	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	KI, 1.25	0
2	1.25:1	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	NaI, 1	26
<b>3</b>	<b>1.25:1</b>	<b>CuNPs 25 нм, 10</b>	<b>L2, 10</b>	<b>NaI, 1</b>	<b>95</b>
4	1:1.25	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	NaI, 1	44
<b>5</b>	<b>1.25:1</b>	<b>CuNPs 10/80 нм, 10</b>	<b>L2, 10</b>	<b>NaI, 1</b>	<b>75</b>
6	1.25:1	CuNPs 10/80 нм, 10	L1, 10	NaI, 1	47
7 <sup>a)</sup>	1.25:1	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	NaI, 1	70
8	1.25:1	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	TBAI, 1	14
9	1.25:1	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	NaI, 1.5	33
10	1.25:1	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	NaI, 2	18
11 <sup>b)</sup>	1:1.25	CuNPs 10/80 нм, 10	L1, 10	—	15
12 <sup>b)</sup>	1:2	CuNPs 10/80 нм, 10	L1, 10	—	17
13 <sup>b)</sup>	1:1.25	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	—	85
14 <sup>b)</sup>	<b>1:2</b>	<b>CuNPs 10/80 нм, 10</b>	<b>L2, 10</b>	—	<b>87</b>

<sup>a)</sup> Реакцию проводили в ДМФА при 140 °С.

<sup>b)</sup> Использовали концентрацию амина 1 М, реакцию проводили в течение 48 ч.

В оптимизированных условиях (Таб.14, Оп .14) провели реакции *n*-октиламина (**54**) с *пара*-замещенными арилбромидами (Рис.20). Интересно отметить, что схожие результаты получены для бромидов, содержащих электронодонорные (OMe, F) группы, в случае 4-бромбензонитрила реакция прошла с умеренным выходом, что, по-видимому, объясняется частичным гидролизом цианогруппы в этих условиях.



**Рисунок 20.** Реакции арилирования *n*-октиламина арилбромидами.

Таким образом, оказалось возможным введение в реакцию аминирования, катализируемую наночастицами меди, не только арилиодидов, но арилбромидов при добавлении 1 экв. NaI либо при использовании более концентрированных растворов и при увеличенном времени реакции.

### 3.2.2.1. Исследования вымывания меди из наноразмерных катализаторов в раствор

Исследование механизма реакции и состава каталитически активных частиц, их изменений в ходе реакции является одним из сложных вопросов ульмановской химии. Как было показано ранее, модельная реакция *n*-октиламина (**54**) с арилийдидами с успехом проходила при катализе наночастицами меди разных размеров и в присутствии различных лигандов *O,O'*-*N,O*-типов. На основании полученных данных можно сделать предварительное заключение о том, что размер введенных в реакцию наночастиц играет не главную роль при протекании реакции. Можно предположить, что заметную роль в протекании этих реакций играют именно вымытые в раствор каталитически активные частицы, и в связи с этим было предпринято специальное исследование вымывания меди в раствор в ходе каталитических процессов.

Изначально были изучены факторы (размер частиц, наличие лиганда, реагенты), которые могли бы влиять на степень вымывания меди из катализатора в раствор. Для этого наночастицы меди (25, 72, 86 и 10/80 нм) нагревали при перемешивании в ДМСО при 110 °С в течение 6 часов (сами по себе и в присутствии отдельных компонент реакции, таких как лиганды, *n*-октиламин, йодбензол). При этом использовали стандартные соотношения количества наночастиц, растворителя и компонент реакции. По окончании времени реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали, из раствора отбирали аликвоту 0.25 мл и разбавляли ее дистиллированной водой (10 мл). При помощи метода ИСП-МС определяли количество меди, оставшейся в растворе после проведения эксперимента. Результаты вымывания меди приведены в Таблице 15.

Зависимость степени вымывания меди от размера наночастиц невелика (Оп. 1-4). При этом в меньшей степени вымывание меди в раствор наблюдается в случае CuNPs 25 нм (Оп. 1). В случае наночастиц CuNPs 72 нм процент вымытой в раствор меди

увеличивается практически в 2 раза (Оп. 2), для наночастиц со средним размером 86 нм вымытая в раствор медь составляет около 13% (Оп. 3). Для наночастиц 10/80 нм значение вымытой в раствор меди оказалось промежуточным между CuNPs 25 нм и 72 нм (Оп. 4). Дополнительное введение лиганда L1 в раствор в случае наночастиц CuNPs 25 нм и CuNPs 10/80 нм приводит к увеличению количества вымытой в раствор меди за счет координации лигандов (Оп. 5, 6) [157]. Так, в случае наночастиц CuNPs 25 нм вымывание меди в растворе составило 9.0%, а в случае наночастиц CuNPs 10/80 нм достигло 27.5 %. Отметим, что не иммобилизованные на носители свободные наночастицы меди в реакциях оказались неактивны в реакциях в отсутствие лиганда, что указывает на заметную роль лиганда в процессах, протекающих в растворах.

**Таблица 15.** Вымывание катализаторов в раствор в реакции аминирования иодбензола *n*-октиламином (**54**)<sup>1</sup>.

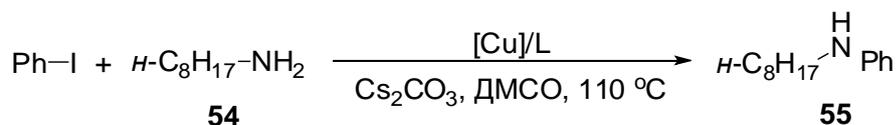
Опыт	CuNPs	Дополнительные компоненты	Cu, % от исходного катализатора
1	25 нм	-	5.6
2	72 нм	-	10
3	86 нм	-	13
4	10/80 нм	-	8.5
5	25 нм	L1	9.0
6	10/80 нм	L1	27.5
7	25 нм	<i>n</i> -OctNH <sub>2</sub>	6.6
8	10/80 нм	PhI	1.7
9	10/80 нм	PhI/ <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub>	0.31

<sup>1</sup>Условия эксперимента: 0.05 ммоль [Cu] (3.2 мг CuNPs), 1 мл ДМСО, опционально: 0.05 ммоль L1, 0.5 ммоль амина (**54**), 0.625 ммоль йодбензола, 110 °С, 6 ч.

Добавление *n*-октиламина (**54**) в раствор лишь незначительно увеличило процент вымытой в раствор меди (Оп. 7), а в присутствии йодбензола результат оказался обратным: процент вымытой меди оказался заметно меньше (1.7%), чем при обычном кипячении наночастиц CuNPs 10/80 в ДМСО (8.5%) (Оп. 4, 8). Добавление к CuNPs 10/80 нм обоих реагентов привело к дальнейшему снижению вымывания меди до 0.31% (Оп. 9), что пока сложно объяснить, однако этот результат хорошо коррелирует с данными по вымыванию, полученными после проведения обычных реакций.

Дополнительно исследовали каталитическую активность растворов, полученных в ходе экспериментов по вымыванию. Для этого после нагревания CuNPs 25 нм в присутствии: (а) ДМСО, (б) ДМСО и лиганда L1, (в) ДМСО и *n*-октиламина (**54**) (см. Табл. 15, оп. 1, 5, 7), полученные растворы охладили, центрифугировали, отделили твердый остаток и добавили недостающие реагенты – иодбензол (к смесям а, б, в), *n*-октиламин (**54**) (к смесям а, б), лиганд L1 (к смесям а, в) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (к смесям а, б, в). Новые реакции проводили в стандартных условиях при 110 °С в течение 24 ч. Оказалось,

что выход продукта *n*-октиланилина составил во всех указанных опытах 72-77%, что свидетельствует о значительном вкладе гомогенного каталитического процесса при использовании наночастиц меди.



**Рисунок 21.** Модельная реакция *n*-октиламина и иодбензола для исследования вымывания частиц.

На следующем этапе изучили вымывание меди после прохождения реакции в условиях катализа CuNPs 25 нм/L1 и CuNPs 10/80 нм/L2. Реакции проводили в оптимизированных условиях в ДМСО с основанием Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в течение 24 ч (Рис. 21). Процент вымытой в раствор меди во всех случаях оказался незначительным (0.4% для CuNPs 25 и 0.3% для CuNPs 10/80). По-видимому, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что большая часть первоначально вымытых в раствор каталитически активных частиц в ходе и по окончании реакции возвращается из раствора в твердое состояние [158]. Также был осуществлен мониторинг вымывания меди в раствор в разные промежутки времени в ходе протекания реакции, что подтвердило наблюдаемые факты (см далее раздел 3.2.2.4).

Присутствие каталитически активных частиц в растворе подтвердили и другими дополнительными исследованиями. Для этого модельную реакцию провели в условиях катализа CuNPs 25/L1 и CuNPs 10/80 /L2 в оптимизированных условиях (Рис. 21), по окончании реакции смесь центрифугировали несколько раз, отобрали половину раствора, в раствор внесли новые порции *n*-октиламина, йодбензола, соответствующего лиганда и карбоната цезия в количествах, необходимых для осуществления стандартной реакции, и повторно проводили реакции при 110°C в течение 24 ч. Полученные для обеих каталитических систем результаты представлены в Таблице 16. Отметим, что выходы продукта в первом и втором экспериментах для обеих каталитических систем - CuNPs 25 нм/L1 и CuNPs 10/80 нм/L2, оказались схожими (Оп. 1, 3 и 2, 4). Так, выход продукта во втором цикле реакции в системе CuNPs 25 составил 58%, и в системе CuNPs 10/80 – 54%, что подтверждает наличие активных частиц в растворе после первого цикла реакции. По-видимому, можно предположить, что в растворе после реакции в заметном количестве сохраняются каталитически активные частицы меди, стабилизированные молекулами ДМСО и лигандов, благодаря наличию которых, выход продукта достигает 54-58% (Оп. 2, 4). В работе [21] отмечается, что такого рода стабилизированные кластеры имеют сильно повышенную каталитическую активность. Действительно, согласно данным по

вымыванию, в растворе после проведения первой реакции имеется всего 0.03-0.04 мольн.% меди, и такое незначительное количество катализатора все же дает возможность провести реакцию аминирования с умеренным выходом. Из наших предыдущих экспериментов по использованию обычных гомогенных медьсодержащих катализаторов известно, что при их столь малых нагрузках реакция не идет совсем.

**Таблица 16.** Определение «каталитической активности раствора» после реакции аминирования иодбензола.

Опыт	Условия реакции	Выход, %
1	Реакционная смесь <b>1</b> : <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), CuNPs 25 нм/L1 (10/10 мольн.%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.), ДМСО (1 мл)	97
2	Раствор после реакции <b>1</b> , <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), L1 (10 мольн.%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.)	58
3	Реакционная смесь <b>2</b> : <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), CuNPs 10/80 нм/L2 (10/10 мольн.%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.), ДМСО (1 мл)	96
4	Раствор после реакции <b>2</b> , <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), L2 (10 мольн.%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.)	54

Далее изучили активность нерастворимого остатка катализатора после реакции. После проведения модельной реакции *n*-октиламина (**54**) и йодбензола осадок отделили от раствора центрифугированием, промыли осадок ДМСО, центрифугировали и отделили растворитель, к остатку внесли все составляющие компоненты реакции, кроме катализатора и лиганда, полученные результаты представлены в Таблице 17. Результаты экспериментов отражают влияние лиганда на активность катализаторов. Так, выход *n*-октиланилина в опыте 2 соответствует результату, полученному с наночастицами в отсутствие лиганда, что, по-видимому, доказывает очень незначительную адсорбцию лиганда L1 на поверхности катализатора. В случае рацемического БИНОЛа (L2) выход *n*-октиланилина (**55**) в два раза выше, что может свидетельствовать о большем содержании лиганда на поверхности наночастиц CuNPs 10/80 нм.

**Таблица 17.** Исследование каталитической активности регенерированных наночастиц меди.

Опыт	Условия реакции	Выход, %
1	Реакционная смесь <b>1</b> : <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), CuNPs 25 нм/L1 (10/10 мольн.%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.), ДМСО (1 мл)	95
2	Осадок после реакции <b>1</b> , <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.), ДМСО (1 мл)	13
3	Реакционная смесь <b>2</b> : <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), CuNPs 10/80 нм/L2 (10/10 мольн.%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.), ДМСО (1 мл)	99
4	Осадок после реакции <b>2</b> , <i>n</i> -OctNH <sub>2</sub> , PhI (1.25 экв.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.25 экв.), ДМСО (1 мл)	25

Из литературных данных известно, что адсорбированные на поверхности катализатора лиганды, не всегда действуют как «отравляющие» агенты, снижая его каталитическую активность. Пространственно нагруженные лиганды могут удерживать

молекулы реагентов у поверхности катализатора за счет создания объемистыми заместителями некоторого подобия полости [159].

### 3.2.2.2. Рециклизация медьсодержащих наноразмерных катализаторов в реакции аминирования

Гетерогенные катализаторы имеют ключевое преимущество перед гомогенными каталитическими системами, заключающееся в способности к регенерированию и повторному использованию в новом каталитическом цикле реакции. По окончании реакции, как правило, после фильтрования или центрифугирования гетерогенный катализатор удается выделить из реакционной смеси, в то время как выделение гомогенных катализаторов трудозатратно и требует тщательного подбора экстракционных систем.

Первоначально наноразмерные медные катализаторы CuNPs 25 нм (в присутствии лигандов L1, L2) и CuNPs 10/80 нм (в присутствии лигандов L1, L2) исследовали в модельной реакции йодбензола с *n*-октиламином в оптимизированных условиях и по окончании реакции изучили возможность их многократного использования (Рис. 21, Табл. 18). По окончании каждой реакции (цикла) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали, три раза тщательно промывали осадок ДМСО и к осадку в виале добавляли то же количество реагентов, что и в первом цикле реакции, за исключением новой порции катализатора.

**Таблица 18.** Рециклизация медьсодержащих катализаторов в реакции арилирования *n*-октиламина (**54**) йодбензолом в ДМСО, 110 °С, 0.5 ммоль PhI, 1.25 экв. амина, 1.25 экв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, [Cu]/L 10/10 мольн.%, 24 ч.

№ цикла	Каталитическая система ([Cu]/L), выход, %			
	1	2	3	4
	CuNPs 10/80 нм/L2	CuNPs 10/80 нм/L1	CuNPs 25 нм/L1 <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм/L2
1	88	98	78	99
2	33	95	72	99
3	-	85	74	98
4	-	90	75	95
5	-	96	75	97
6	-	85	72	89
7	-	90	77	90
8	-	75	74	86
9	-	-	72	-
10	-	-	69	-

<sup>a)</sup> [Cu]/L 20/20 мольн.%, 6 ч.

Каталитическая система CuNPs 10/80 нм/L2 в первом цикле реакции показала высокую активность, и продукт (**55**) образовывался с высоким выходом 88%, однако на 2

цикле выход целевого продукта (**55**) резко снизился до 33%. По-видимому, полученные результаты свидетельствуют в пользу сильного вымывания меди из катализатора в раствор после первого цикла реакции и стабилизации (координации) лигандом вымытых частиц в растворе.

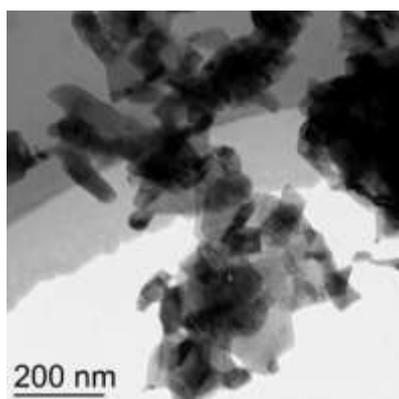
Замена лиганда L2 на L1 в присутствии тех же наночастиц меди позволяет осуществить регенерирование катализатора до 7 цикла включительно без существенного ухудшения образования продукта (**55**), выход которого составлял 85-98%. Отметим, что схожую высокую активность и способность к регенерированию в 8 последовательных циклах продемонстрировала каталитическая система CuNPs 25 нм/L2. В сравнении с системой CuNPs 10/80 нм/L1, выход продукта (**55**) в которой снизился до 75% к 8 циклу, система CuNPs 25 нм/L2 оказалась более активной и устойчивой к регенерированию и позволила получить продукт (**55**) с выходом 86% на 8 цикле реакции.

При использовании каталитической системы CuNPs 25 нм/L1 удалось провести наибольшее количество циклов реакции; выход продукта реакции (**55**) в девяти циклах составлял 72-78%; меньший выход в целом связан с уменьшением времени проведения каждой реакции до 6 ч.

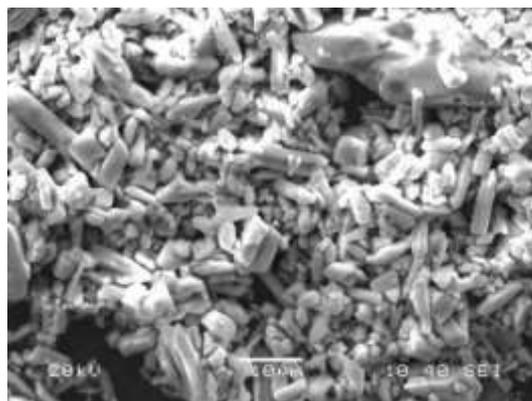
### ***3.2.2.3. Изменение состава, размера и морфологии медьсодержащих наноразмерных катализаторов в ходе реакции аминирования***

Далее были изучены изменение состава, размера и морфологии частиц каталитических систем CuNPs 25 нм/L1, CuNPs 10/80 нм/L1 после протекания первого и второго цикла модельной реакции арилирования *n*-октиламина иодбензолом (Рис. 21).

На основании данных электронографии и рентгеновского энергодисперсионного анализа (Рис. 22) было показано, что наночастицы CuNPs 10/80 нм после первого цикла реакции аминирования в присутствии лиганда L1 полностью окисляются до CuO, образовавшиеся частицы характеризуются хорошей кристалличностью, при этом увеличиваются в размере до 86 нм. После проведения второй реакции наблюдается значительное укрупнение частиц. Согласно данным СЭМ, кристаллиты CuO имеют средний размер 7-8  $\mu\text{м}$  и толщину 2-3  $\mu\text{м}$ , а частично состоят из агрегатов частиц размером более 50  $\mu\text{м}$  (Рис. 22).



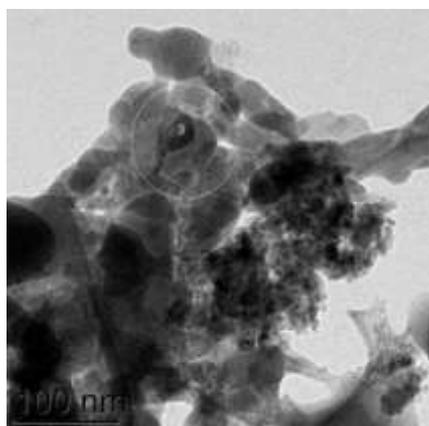
(a)



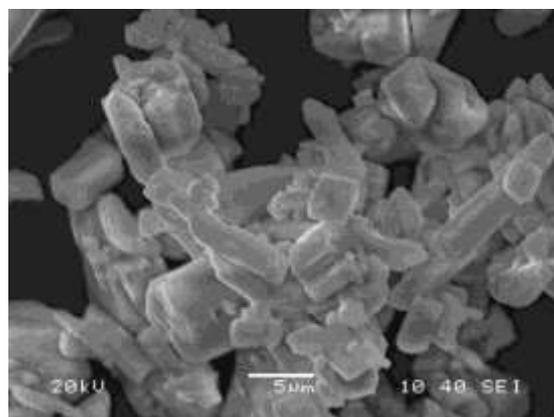
(б)

**Рисунок 22.** а) Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 10/80 нм после первой реакции в присутствии L1. б) Микрофотография СЭМ результата трансформации CuNPs 10/80 нм после второй реакции

В случае аминирования в присутствии каталитической системы CuNPs 25 нм/L1 после первого цикла удалось определить, что наночастицы CuNPs 25 нм также окислились до CuO (Рис. 23а), при этом оксид меди (II) в основном представлен наночастицами размером 20-40 нм, как и исходный нанокатализатор (Рис. 24а), но также имеются и более крупные частицы 80-100 нм (Рис. 24б). После второго цикла на основании данных СЭМ наблюдается заметное укрупнение частиц CuO, которые представлены кристаллитами со средним размером 6-7  $\mu\text{m}$  (Рис. 23б).

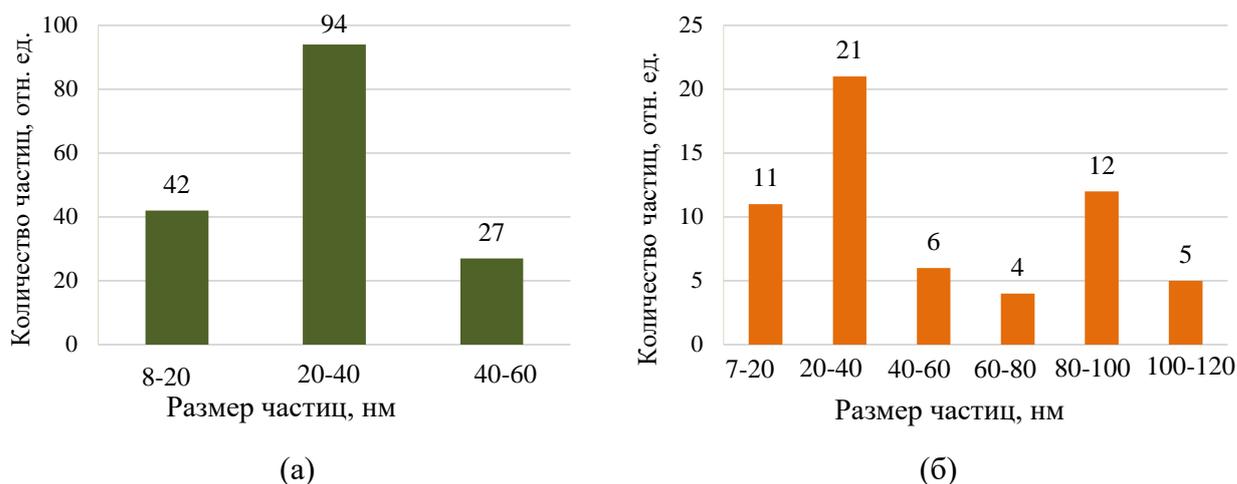


(a)



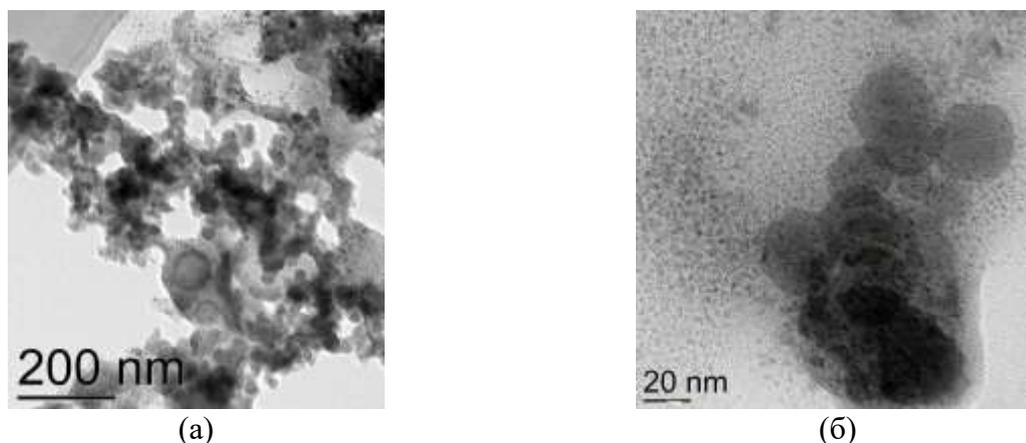
(б)

**Рисунок 23.** а) Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 25 нм после первой реакции в присутствии L1. б) Микрофотография СЭМ результата трансформации CuNPs 25 нм после второй реакции.



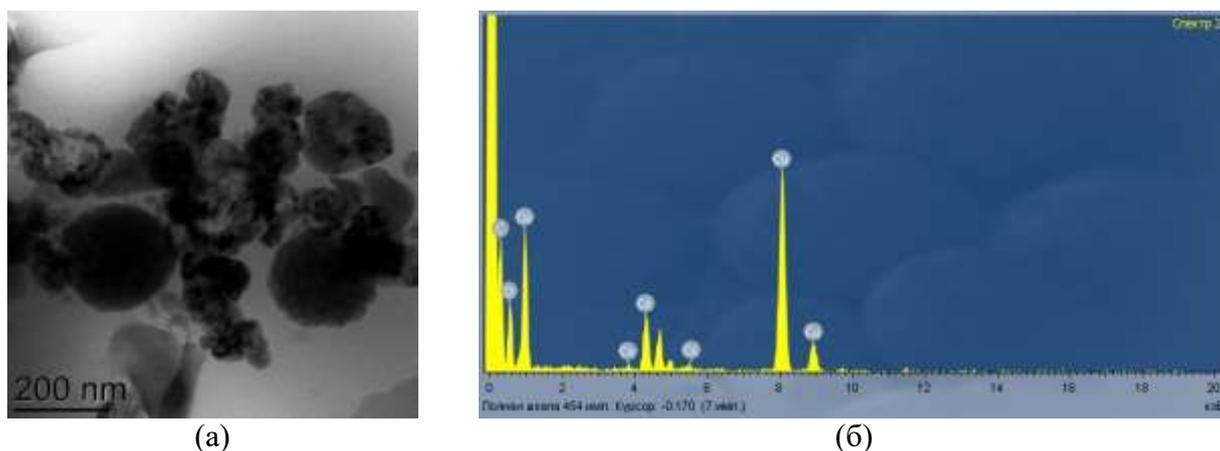
**Рисунок 24.** Изменение распределения частиц по размерам (катализатор CuNPs 25 нм): (а) Исходный катализатор; (б) – катализатор после первого цикла реакции.

Следующий эксперимент был поставлен для выявления влияния лиганда на изменения состава и морфологии наночастиц в ходе реакции аминирования. Оказалось, что при использовании каталитической системы CuNPs 25 нм/L2 после первого цикла реакции наночастицы практически не изменяют своего размера и, согласно данным электронографии, превращаются в  $\text{Cu}_2\text{O}$  (но не в  $\text{CuO}$ , как это показано выше в реакциях с L1) (Рис. 25).



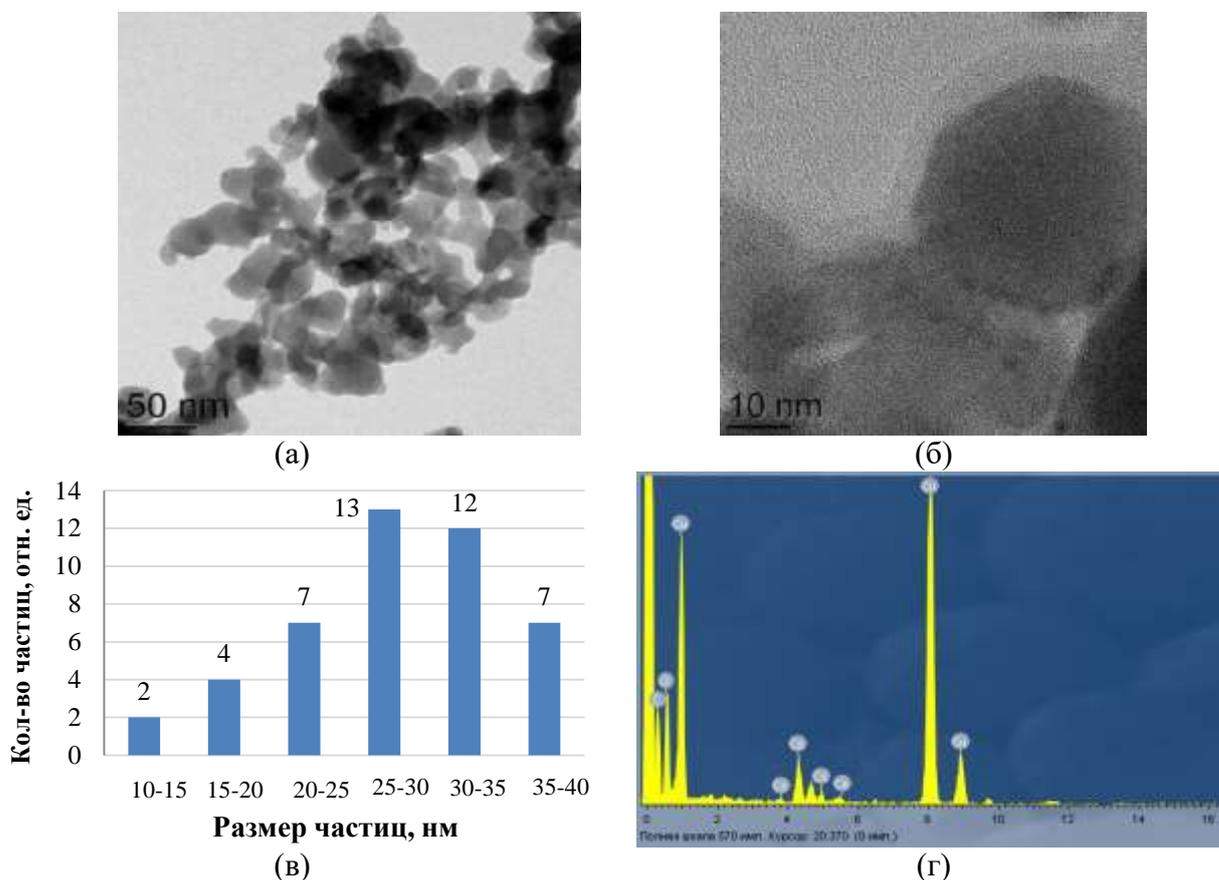
**Рисунок 25.** Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 25 нм после первой реакции в присутствии L2, (а) и (б) разное увеличение.

Следующая серия экспериментов была проведена с использованием наночастиц меди большего размера, а именно CuNPs 72 нм. В модельной реакции (Рис. 21), проведенной в присутствии L1 данные наночастицы заметно увеличились в размере (до 200 нм), также произошло окисление металлической меди до  $\text{Cu(I)}$  (Рис. 26а). Наночастицы покрыты значительным слоем солей цезия, что подтверждается данными рентгеновского энергодисперсионного анализа (Рис. 26б). Неожиданно оказалось, что в модельной реакции, проведенной в присутствии CuNPs 72 нм/L2, средний размер образовавшихся частиц  $\text{Cu}_2\text{O}$  заметно уменьшился и составил 29 нм (Рис. 27а,б), распределение наночастиц по размерам приведено на Рис. 27в.



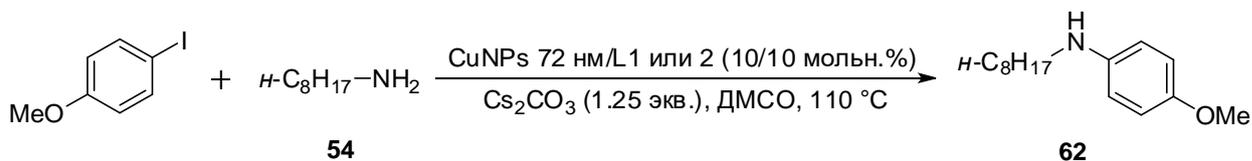
**Рисунок 26.** Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 72 нм после первой реакции в присутствии L1, (а) данные ПЭМ, (б) данные рентгеновского энергодисперсионного анализа.

Как и в предыдущем случае, частицы покрыты слоем солей цезия, который хорошо проявляется в рентгеновском энергодисперсионном спектре (Рис. 27г).



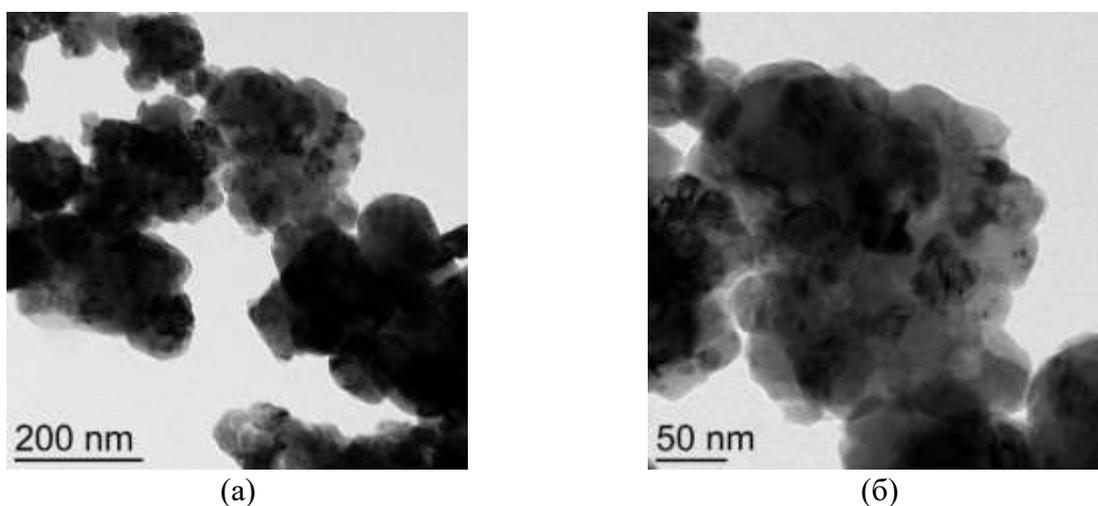
**Рисунок 27.** Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 72 нм после первой реакции в присутствии L2, (а) и (б) данные ПЭМ, разное увеличение; (в) распределения образовавшихся частиц по размерам; (г) данные рентгеновского энергодисперсионного анализа.

В целях сравнения была изучена трансформация CuNPs 72 нм в реакции 4-иоданизола с *n*-октиламином также в присутствии обоих лигандов L1 и L2 (Рис. 28).



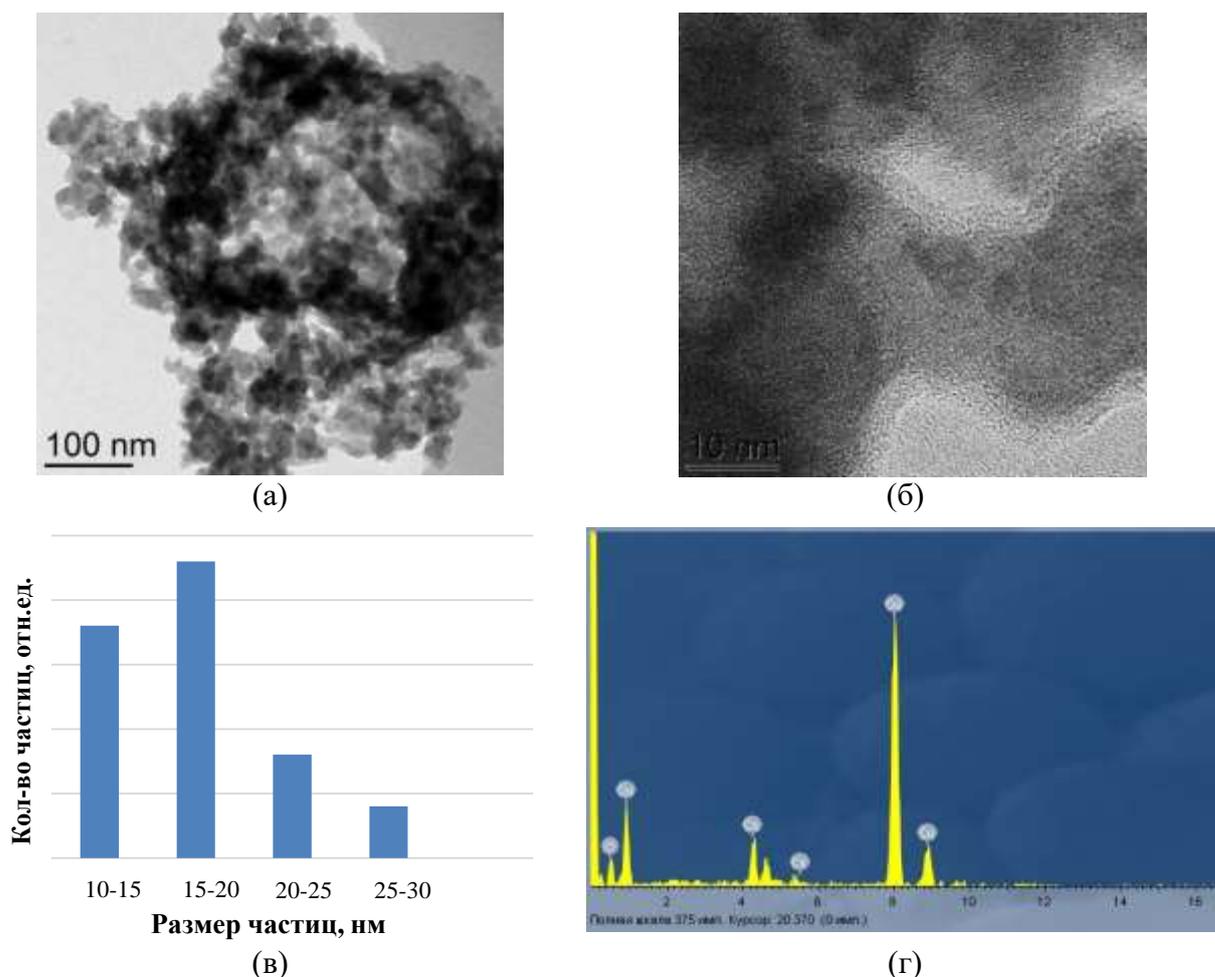
**Рисунок 28.** Схема реакции 4-иоданизола с *n*-октиламином.

Общие закономерности, обнаруженные в реакции иодбензола, сохраняются и в данных процессах. В случае использования лиганда L1 также образуются, согласно данным электронографии, частицы Cu<sub>2</sub>O, при этом оценить точно средний размер частиц оказывается затруднительным, поскольку частицы сильно агрегированы между собой и их сложно разделить для анализа размеров индивидуальных частиц, однако отдельно визуализирующиеся частицы имеют размер примерно 80-100 нм (Рис 29). Таким образом, L1 приводит к увеличению размера частиц после прохождения реакции.



**Рисунок 29.** Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 72 нм после реакции 4-иоданизола с *n*-октиламином в присутствии L1, (а) и (б) разное увеличение.

После проведения реакции в присутствии CuNPs 72 нм/L2 образец представляет собой совокупность сферических наночастиц средним размером 17 нм (Рис. 30а-в). При высоком разрешении (Рис. 30б) можно видеть сферические частицы с хорошо очерченными плоскостями, относящиеся к фазе Cu<sub>2</sub>O в соответствии с электронограммой образца. При большем увеличении (Рис. 30б) можно видеть мелкодисперсную фазу, распределенную довольно равномерно по всей поверхности образца, представляющую собой адсорбированные соли цезия, сигналы которого хорошо видны в рентгеновском энергодисперсионном спектре (Рис. 30г).



**Рисунок 30.** Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 72 нм после реакции 4-иоданизола с *n*-октиламином в присутствии L2, (а) и (б) данные ПЭМ, разное увеличение; (в) распределения образовавшихся частиц по размерам; (г) данные рентгеновского энергодисперсионного анализа.

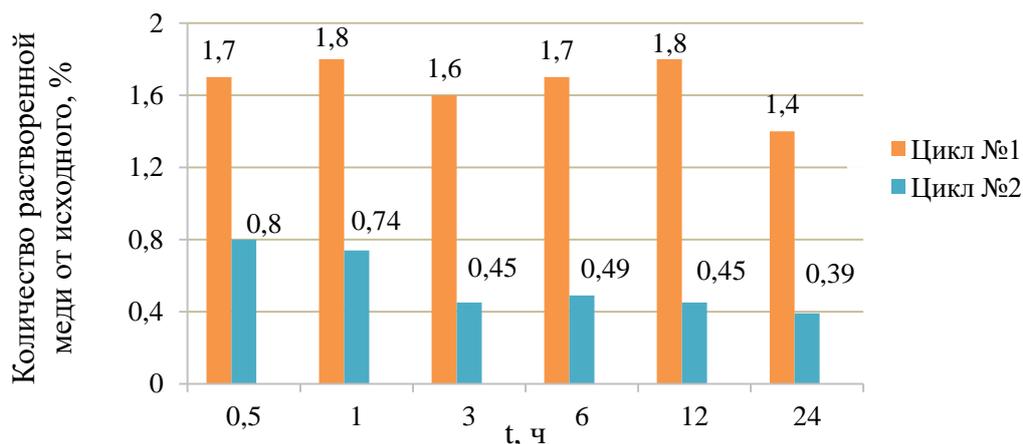
#### 3.2.2.4. Исследование трансформации медьсодержащих наноразмерных катализаторов и вымывания меди в раствор на разной глубине протекания реакции аминирования

На следующем этапе было исследовано протекание процесса аминирования на примере модельной реакции иодбензола с *n*-октиламином в присутствии каталитической системы CuNPs 25 нм/L1 (Рис. 21). В первом цикле использования наночастиц наблюдалось довольно равномерное увеличение выхода продукта **55**, во втором цикле (первая рециклизация) аминирование шло быстрее в первые минуты реакции, далее скорость несколько замедлилась, однако выход после 24 ч оказался практически одинаковым в 1-м и 2-м циклах (96 и 94%) (Табл. 19).

**Таблица 19.** Выход модельного *n*-октиланилина (**55**) в реакции арилирования *n*-октиламина иодбензолом в ДМСО, 110°C, 0.5 ммоль PhI, 1.25 экв. амина (**54**), 1.25 экв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuNPs 25 нм/L1 10/10 мольн.%.

Время, ч	Выход <b>55</b> , %	
	1-й цикл	2-й цикл
0.5	12	20
1	30	22
3	53	59
6	81	67
12	90	81
24	96	94

Эксперименты по вымыванию меди на разных этапах реакции показали, что в первом цикле вымывание меди оставалось примерно одинаковым (на уровне 1.5%) на разной глубине протекания процесса (Рис. 31), что полностью согласуется с данными, приведенными выше в разделе 3.2.2.1. Во втором цикле степень вымывания уменьшилась, составив 0.7-0.8% в первый час протекания реакции и 0.4-0.5% при более глубоком протекании процесса.

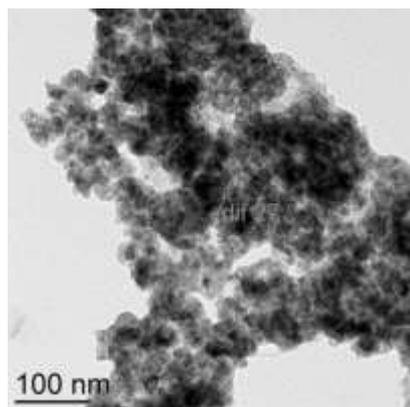


**Рисунок 31.** Вымывание меди в раствор на разных этапах прохождения модельной реакции аминирования (1-й и 2-й циклы).

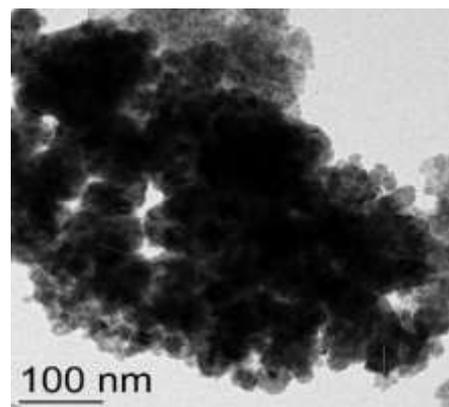
Одновременно с использованием этой же модельной реакции были изучены изменения, происходящие с катализатором CuNPs 25 нм в присутствии лиганда L1, на разной глубине протекания реакции (после 30 мин, 1 часа, 3 и 6 часов с начала реакции), которые представлены в Табл. 20. Так, через 30 мин после начала реакции, когда выход продукта составил 12% (Оп. 1), по данным электронографии частицы представляют собой смесь перекиси меди CuO<sub>2</sub> и закиси меди Cu<sub>2</sub>O. Данные ПЭМ показывают, что в твердой фазе присутствуют изолированные наночастицы сферической формы со средним размером 27 нм и агломераты этих частиц размером более 40 нм (Рис. 32а).

**Таблица 20.** Выход модельного *n*-октиланилина в реакции арилирования октиламина иодбензолом в ДМСО, 110°C, 0.5 ммоль PhI, 1.25 экв. амина, 1.25 экв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuNPs 25 нм/L1 10/10 мольн.%.

Оп.	Время, ч.	Выход <b>55</b> , %	Средний размер частиц	Состав частиц
1	0.5	12	27 нм (агломераты 40 нм)	CuO <sub>2</sub> , Cu <sub>2</sub> O
2	1	30	24 нм (агломераты 40-50 нм)	CuO <sub>2</sub> , Cu <sub>2</sub> O
3	3	53	27 нм (агломераты недостаточно структурированы)	Cu <sub>2</sub> O (возможно наличие CuO <sub>2</sub> , CuO)
4	6	81	агломераты >100 нм	CuO <sub>2</sub> , Cu <sub>2</sub> O



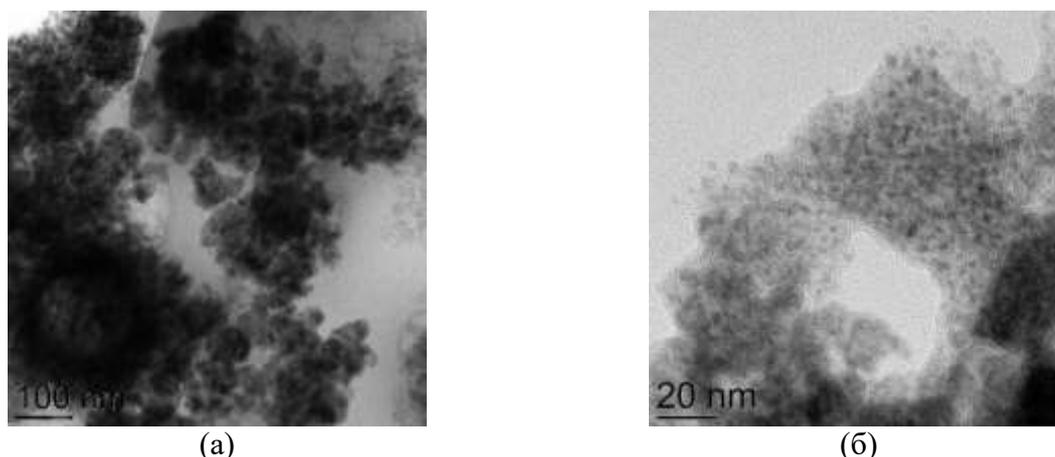
(a)



(б)

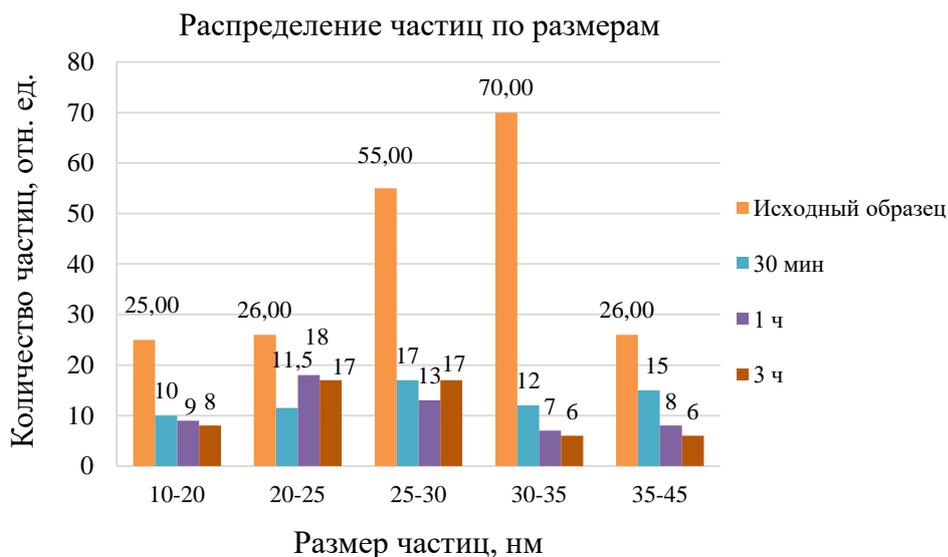
**Рисунок 32.** а) Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 25 нм после 30 мин реакции. б) Микрофотография ПЭМ CuNPs 25 нм после 1 ч реакции.

Выход продукта через час от начала реакции составил 30% (Оп. 2). Согласно данным ПЭМ (Рис. 32б) и электронографии наночастицы представляют собой также смесь CuO<sub>2</sub> и Cu<sub>2</sub>O. Через час прохождения реакции наблюдается наличие изолированных наночастиц сферической формы со средним размером 24 нм и агломератов этих частиц размером 40-50 нм. Через 3 часа реакции конверсия амина **54** в продукт составила 53% (Оп. 3). По данным ПЭМ частицы сильно агрегированы и на основании электронограммы преимущественно представлены фазой Cu<sub>2</sub>O. На данном этапе реакции наночастицы имеют неоднородную структуру и фазовый состав поверхности, их средний размер не отличается от таковых на меньшей глубине протекания процесса и составляет 27 нм (Рис. 33а). Через 6 часов реакции (при выходе продукта **55** 83%) частицы представляют собой оформленные, шарообразные структуры (Рис. 33б). На основании электронограммы фазовый состав аналогичен первым двум экспериментам и имеет фазы Cu<sub>2</sub>O и CuO<sub>2</sub>, однако истинный размер наночастиц сложно определить из-за их почти полного агрегирования в агломераты размером более 100 нм. Мелкодисперсная фаза размером около 3 нм на микрофотографии, по-видимому, соответствует адсорбированным солям цезия, как это отмечалось выше.



**Рисунок 33.** а) Микрофотография ПЭМ результата трансформации CuNPs 25 нм после 3 ч. реакции. б) Микрофотография ПЭМ CuNPs 25 нм после 6 ч. реакции.

На основании данных о распределении наночастиц по размерам можно отметить следующую тенденцию в изменении содержания CuNPs разных размеров: по мере протекания реакции заметно уменьшается доля более крупных частиц (от 30 до 45 нм), в то же время доля частиц малых размеров (10-20 нм) или остается постоянным или увеличивается (Рис. 34). Можно отметить, что в каталитической системе происходят достаточно сложные изменения и процессы, в том числе и ранее упомянутое равновесие между вымыванием и созреванием частиц по Оствальду, при этом, несмотря на то, что в каждый момент времени растворенной меди в реакционной смеси мало, эти процессы идут достаточно быстро, гораздо быстрее, чем проходит реакция аминирования, поскольку даже на начальной стадии реакции уже не наблюдаются исходные наночастицы Cu(0).

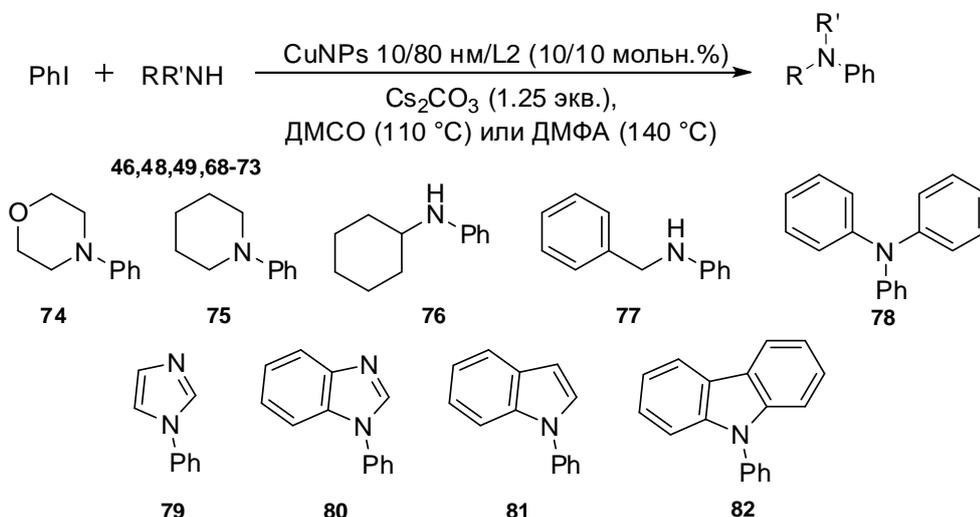


**Рисунок 34.** Изменение распределения частиц по размерам в ходе реакции (катализатор CuNPs 25 нм).

Полученные данные по вымыванию, регенерированию и изменению размеров, морфологии и состава наночастиц в процессе реакции однозначно говорит о динамической природе каталитических процессов с участием «свободных» наночастиц меди в реакциях образования связи углерод-азот, углерод-сера типа-Ульмана. Также, способность вымытых с поверхности катализатора в раствор наночастиц участвовать в реакции говорит о том, что процесс нельзя строго отнести либо к гомогенному, либо к гетерогенному. Данный процесс уже неплохо изучен для Pd-катализируемых реакций, но в случае медьсодержащих катализаторов мы находимся еще в начале исследований такого рода.

### 3.2.3. *N*-арилирование алифатических и гетероциклических аминов в присутствии наночастиц меди

Кроме арилирования *n*-октиламина (**54**), исследовали возможность арилирования и ряда других аминов: морфолина (**69**), пиперидина (**70**), циклогексиламина (**71**), бензиламина (**72**), дифениламина (**73**), а также некоторых NH-гетероциклов: имидазола (**46**), бензимидазола (**48**), индола (**49**) и карбазола (**68**). Реакции проводили при использовании каталитической системы CuNPs 25/L1 (10:10 мольн. %) в ДМСО при 110 °С в течение 24 часов (Рис. 35, Табл. 21).



**Рисунок 35.** Арилирование аминов и NH-гетероциклов.

Одним из ключевых моментов при оптимизации условий явилось варьирование соотношения реагирующих амина и йодбензола. Так, в условиях катализа CuNPs 25 нм/L1 при проведении реакции при эквимолярном соотношении морфолина и йодбензола выход продукта (**74**) составил 71% (Оп. 1), аналогичный результат достигается в условиях катализа CuNPs 10/80 нм/L2 при том же соотношении реагирующих веществ (Оп. 5), замена лиганда L2 на L1 оказывается критичной в случае наночастиц CuNPs 10/80 и

приводит к заметному снижению выхода продукта реакции (Оп. 4). Увеличение количества или амина, или йодбензола при катализе наночастицами CuNPs 25 нм/L1 приводит к выходу продукта **74**, близкому к количественному (Оп. 2,3).

Аналогичная тенденция наблюдается и в случае арилирования пиперидина (**70**) и дифениламина (**73**): наилучший результат наблюдается при соотношении амин:йодбензол = 1.5:1 в условиях катализа CuNPs 25 нм/L1 (Оп. 7,13). Арилирование циклогексиламина (**71**) йодбензолом с наилучшим результатом проходит при катализе CuNPs 10/80/L2 и соотношении амин:йодбензол 1.5:1 (Оп. 9). Исключение составляет бензиламин (**72**): максимальный выход продукта (**77**) достигается при соотношении реагентов (1:1) с применением каталитической системы CuNPs 10/80 нм/L2 (Оп. 12).

**Таблица 21.** Аминирование йодбензола различными аминами в ДМСО при 110°C (24 ч.), [Cu]/L (10/10 моль%), 1.25 экв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Оп.	Амин	Соотношение амин:йодбензол	Катализатор, мольн.%	Лиганд, мольн.%	Продукт, выход, %
1	Морфолин ( <b>69</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L1	<b>74, 71</b>
2	<b>Морфолин (69)</b>	<b>1.5:1</b>	<b>CuNPs 25 нм</b>	<b>L1</b>	<b>74, 98</b>
3	<b>Морфолин (69)</b>	<b>1:1.5</b>	<b>CuNPs 25 нм</b>	<b>L1</b>	<b>74, 95</b>
4	Морфолин ( <b>69</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L1	<b>74, 26</b>
5	Морфолин ( <b>69</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L2	<b>74, 71</b>
6	Пиперидин ( <b>70</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L1	<b>75, 67</b>
7	<b>Пиперидин (70)</b>	<b>1.5:1</b>	<b>CuNPs 25 нм</b>	<b>L1</b>	<b>75, 85</b>
8	Циклогексиламин ( <b>71</b> )	1.5:1	CuNPs 10/80 нм	L1	<b>76, 30</b>
9	<b>Циклогексиламин (71)</b>	<b>1.5:1</b>	<b>CuNPs 10/80 нм</b>	<b>L2</b>	<b>76, 94</b>
10	Бензиламин ( <b>72</b> )	1.5:1	CuNPs 25 нм	L2	<b>77, 80</b>
11	Бензиламин ( <b>72</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L1	<b>77, 50</b>
12	<b>Бензиламин (72)</b>	<b>1:1</b>	<b>CuNPs 10/80 нм</b>	<b>L2</b>	<b>77, 93</b>
13	<b>Дифениламин (73)</b>	<b>1.5:1</b>	<b>CuNPs 25 нм</b>	<b>L1</b>	<b>78, 96</b>
14	Дифениламин ( <b>73</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L1	<b>78, 87</b>
15	Дифениламин ( <b>73</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L2	<b>78, 55</b>
16	Дифениламин ( <b>73</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L2	<b>78, 35</b>

Результаты арилирования NH-гетероциклов приведены на Рис. 34 и в Табл. 22. Арилирование имидазола (**46**) в присутствии всех типов наночастиц и вне зависимости от лиганда прошло с высоким выходом 80% (**75**), при этом введение 1.5 экв. избытка имидазола (**46**) привело к увеличению выхода продукта (**75**) до 90% (Оп. 1-4). Отметим, что замена ДМСО на ДМФА (при проведении реакции при 140°C) не привела к увеличению выхода продукта арилирования (**75**) (Оп. 5).

В обеих каталитических системах при соотношении реагентов (1:1) бензимидазол реагировал с йодбензолом, образуя продукт **80** с высокими выходами (Оп. 7,8). В случае арилирования индола (**49**) при эквимольном соотношении реагентов и катализе CuNPs 25 нм/L1, выход продукта **81** составил 91% (Оп. 10). Введение избытка амина, как и в

примере с имидазолом (**46**), увеличило выход соединения **81** до 96% (Оп. 11). Замена растворителя ДМСО на ДМФА (при 140°C) и в этом случае не привела к увеличению выхода продукта (Оп. 8). Наилучший результат в случае арилирования карбазола (**68**) достигается при катализе CuNPs 10/80 нм/L2 и соотношении реагентов (1:1) (Оп. 18), однако оказавшаяся эффективной в других экспериментах каталитическая система CuNPs 25 нм/L1 показала меньшую активность (Оп. 17). Отметим, что в случае арилирования NH-гетероциклов не удается выделить определенную оптимальную каталитическую систему, подходящую для всех NH-нуклеофилов, и в каждом отдельном случае высокий выход продуктов реакции достигался индивидуальным подбором условий.

**Таблица 22.** Арилирование NH-гетероциклов иодбензолом в ДМСО при 110°C (24 ч.), [Cu]/L (10/10 моль%), 1.25 экв. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Оп.	Амин	Соотношение амин:PhI	Катализатор	Лиганд	Выход, %
1	Имидазол ( <b>46</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L1	<b>79, 80</b>
2	<b>Имидазол (46)</b>	<b>1.5:1</b>	<b>CuNPs 25 нм</b>	<b>L1</b>	<b>79, 90</b>
3	Имидазол ( <b>46</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L2	<b>79, 80</b>
4	Имидазол ( <b>46</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L2	<b>79, 80</b>
5 <sup>1</sup>	Имидазол ( <b>46</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L2	<b>79, 75</b>
7	<b>Бензимидазол (48)</b>	<b>1:1</b>	<b>CuNPs 25 нм</b>	<b>L1</b>	<b>80, 76</b>
8 <sup>1</sup>	Бензимидазол ( <b>48</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L2	<b>80, 75</b>
10	Индол ( <b>49</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L1	<b>81, 91</b>
11	<b>Индол (49)</b>	<b>1.5:1</b>	<b>CuNPs 25 нм</b>	<b>L1</b>	<b>81, 96</b>
12	Индол ( <b>49</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L2	<b>81, 73</b>
13	Индол ( <b>49</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L2	<b>81, 72</b>
14 <sup>1</sup>	Индол ( <b>49</b> )	1:1	CuNPs 10/80 нм	L2	<b>81, 82</b>
16	Карбазол ( <b>68</b> )	1:1	CuNPs 25 нм	L1	<b>82, 42</b>
17	Карбазол ( <b>68</b> )	1.5:1	CuNPs 25 нм	L1	<b>82, 45</b>
18	<b>Карбазол (68)</b>	<b>1:1</b>	<b>CuNPs 10/80 нм</b>	<b>L2</b>	<b>82, 79</b>

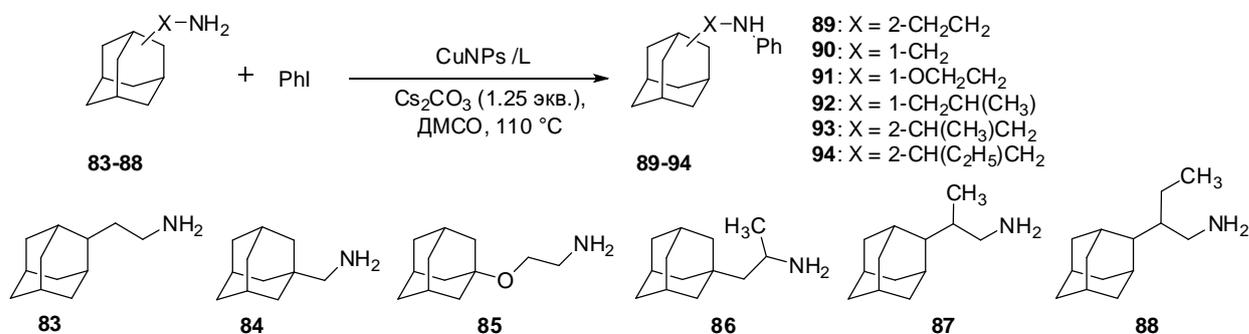
<sup>1</sup> Реакцию проводили в ДМФА при 140°C.

### 3.2.4. N-Арилирование адамантансодержащих аминов

Адамантансодержащие амины представляют значительный интерес в связи с их разнообразной биологической активностью. Еще большего разнообразия в данных свойствах можно добиться, вводя к аминогруппам ароматические и гетероароматические заместители. В предыдущих работах, выполненных в лаборатории ЭОС, были найдены закономерности палладий-катализируемого (гетеро)арилирования адамантансодержащих аминов [160], также были осуществлены исследования по медь-катализируемому (гетеро)арилированию данных аминов в условиях гомогенного катализа [161]. Было обнаружено, что адамантанамины представляют собой удобные объекты для исследования влияния пространственных препятствий у аминогруппы на протекание реакции образования связи C-N, поскольку позволяют их варьировать в широких пределах

за счет разного удаления аминогруппы от алмагантового каркаса и введения различных алкильных заместителей. В связи с этим представлялось логичным провести изучение эффективности наночастиц в реакциях N-арилрования алмагантансодержащих аминов.

Вначале было проведено N-арилрование алмагантансодержащих аминов **83-88**, отличающихся пространственной доступностью аминогруппы, иодбензолом (Рис. 36).



**Рисунок 36.** Арирование алмагантанаминов **83-88** иодбензолом.

Реакции проводили в присутствии CuNPs 25 нм и CuNPs 10/80 нм, использовали лиганды L0, L1, L2. Результаты оптимизации условий на примере наименее пространственно затрудненного амина **83** представлены в Табл. 23. При использовании эквимольного соотношения реагентов в присутствии 5 мол% каталитической системы CuNPs 25 нм/L0 и CuNPs 25 нм/L1 выходы целевого продукта аминирования **89** оказались невелики (оп. 1, 6), при увеличении загрузки катализатора до 10 мол% выход заметно вырос (оп. 2, 7), еще лучших результатов можно добиться, используя избыток (25 или 50%) иодбензола (оп. 3, 4, 8), при этом лиганд L1 обеспечивает лучший выход соединения **89** по сравнению с L0, вероятно, в силу собственной большей стерической нагруженности.

**Таблица 23.** Медь-катализируемое арирование алмагантансодержащего амина **83** иодбензолом (DMSO, 110°C, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.25 экв.), C(амин) = 0.5 M)

Оп.	PhI, экв.	[Cu], мол%	L, мол%	Выход <b>89</b> , %
1	1	CuNPs 25 нм, 5	L0, 5	33
2	1	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	68
3	1.25	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	76
4	1.5	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	82
5	2	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	95
6	1	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	43
7	1	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	76
8	1.25	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	88
9	1.25	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	86
10	1.25	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	92

Интересно, что дальнейшее увеличение избытка иодбензола при использовании L0 позволяет увеличить выход **89** до 90% (оп. 5). С другой стороны, при использовании 1.25 экв. арилирующего агента и при 5 мол% CuNPs 25 нм/L1 возможно достижение высокого

выхода продукта **89** (оп. 9). Равным образом, высокий выход и каталитическая система CuNPs 10/80 нм/L2 (оп. 10).

Амин **85** отличается отсутствием пространственных препятствий у аминогруппы, а также наличием фрагмента  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , обладающего возможностью образовывать хелатные комплексы с катионами меди, что было изучено ранее в лаборатории ЭОС на примере Cu-катализируемого арилирования ди- и триоксаоксидаминов [162]. Данные по взаимодействию амина **85** с иодбензолом в присутствии наночастиц меди приведены в Табл. 24. Как и следовало ожидать, только в присутствии CuNPs 25 нм, без добавления лиганда, реакция практически не прошла (Оп. 1). В присутствии каталитической системы CuNPs 25 нм/L1 (5 или 10 мол%) был получен высокий выход продукта **91** (оп. 2, 5). Интересно, что при использовании увеличенного количества лиганда выход немного снижается (оп. 3); проведение реакции с той же каталитической системой в ДМФА при  $140^\circ\text{C}$  не изменило выход **91** (оп. 4), а при снижении загрузки катализатора до 5 мол% выход в ДМФА немного снизился по сравнению с результатом, полученным в ДМСО при  $110^\circ\text{C}$  (оп. 6). Лиганд L2 обеспечивает более высокий выход продукта **91** при использовании CuNPs 10/80 нм (оп. 7, 8). Лиганды *N,O*-типа L3 и L4 оказались менее эффективными в данном процессе (оп. 9-14), хотя обращает на себя внимание факт, что каталитическая система CuNPs 25 нм/L1 (5 мол%) в ДМФА  $140^\circ\text{C}$  дает гораздо лучший результат, чем в ДМСО (оп. 11 и 12).

**Таблица 24.** Арилирование адамантансодержащего амина **85** иодбензолом в присутствии наночастиц меди (CuNPs).<sup>a)</sup>

Оп.	[Cu], мол%	Лиганд, мол%	Растворитель	Темп., °C	Выход <b>91</b> , %
1	CuNPs 25 нм, 10	—	ДМСО	110	1
2	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМСО	110	88
3	CuNPs 25 нм, 10	L1, 20	ДМСО	110	80
4	CuNPs 25 нм, 10	L1, 20	ДМФА	140	79
5	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО	110	86
6	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМФА	140	75
7	CuNPs 25 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	80
8	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	87
9	CuNPs 25 нм, 10	L3, 10	ДМСО	110	77
10	CuNPs 25 нм, 10	L3, 20	ДМСО	110	70
11	CuNPs 25 нм, 5	L3, 5	ДМСО	110	27
12	CuNPs 25 нм, 5	L3, 5	ДМФА	140	72
13	CuNPs 25 нм, 10	L4, 10	ДМСО	110	57
14	CuNPs 25 нм, 10	L4, 20	ДМСО	110	58

<sup>a)</sup> Условия реакции: 0.5 ммоль амина **1**, 0.625 ммоль иодбензола, указанные в таблице количества наночастиц меди и лиганда, 0.625 ммоль  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1 мл растворителя, 24 ч.

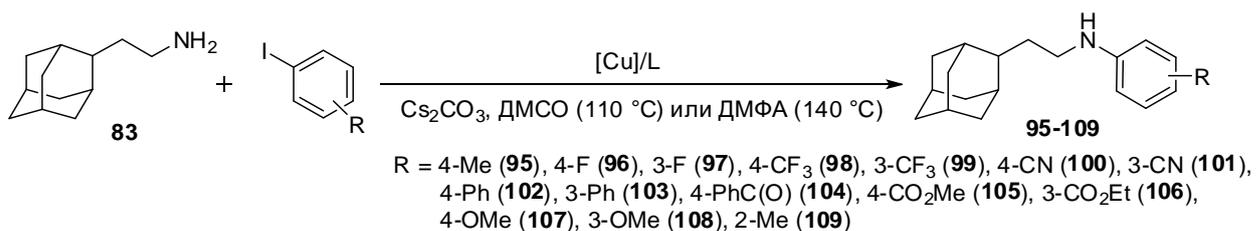
Амины **84**, **86-88** характеризуются большими пространственными препятствиями у аминогруппы. Тем не менее, и их арилирование проходит с высокими выходами целевых

соединений **90**, **92-94** (более 80%, Табл. 25) при условии правильно подобранной каталитической системы: CuNPs 25 нм/L1 или CuNPs 10/80 нм/L2, в случае первой возможно использовать 5 мол% катализатора без снижения выхода (оп. 1, 6, 7). ДМФА для таких аминов уже не подходит, т.к. дает существенно худший результат (оп. 5).

**Таблица 25.** Медь-катализируемое арилирование аминов **84**, **86-88** иодбензолом (PhI 1.25 экв., Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.25 экв., C = 0.5 M).

Оп.	Амин	[Cu], мол%	L, мол%	Растворитель	Температура, °C	Продукт, выход, %
1	<b>84</b>	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО	110	<b>90</b> , 86
2	<b>84</b>	CuNPs 25 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>90</b> , 71
3	<b>84</b>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>90</b> , 81
4	<b>84</b>	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМФА	140	<b>90</b> , 54
5	<b>84</b>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА	140	<b>90</b> , 81
6	<b>86</b>	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО	110	<b>92</b> , 85
7	<b>87</b>	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО	110	<b>93</b> , 85
8	<b>87</b>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>93</b> , 85
9	<b>88</b>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>94</b> , 82

На следующем этапе было исследовано влияние заместителей в иодбензоле на протекание реакции арилирования адамантанамина **83** (Рис. 37, Табл. 26).



**Рисунок 37.** Арилирование адамантанамина **79** иодбензолом.

На примере реакции с 4-иодтолуолом и 4-иодфторбензолом показано, что каталитическая система CuNPs 25 нм/L0 дает возможность получить высокий выход целевых соединений **95** и **96** только при использовании двукратного избытка иодарена (оп. 1, 2). CuNPs 25 нм в присутствии L1 не дают возможности использовать загрузку в 5 мол% катализатора, что приводит к двукратному снижению выхода продукта **96** (оп. 4), а в случае CuNPs 10/80 нм разницы между 5 и 10 мол% катализатора не наблюдается (оп. 5, 6). Возможно, что это связано с наличием фракции более мелких наночастиц во втором случае, которые в большей степени определяют активность катализатора. В реакции амина с 4-иодбензотрифторидом наилучший выход продукта **98** также получен при использовании CuNPs 10/80 нм/L2 (оп. 11); кроме того, показано, что значительное увеличение избытка иодарена в реакции, катализируемой CuNPs 25 нм/L1, приводит к очень малому росту выхода соединения **98**, и даже лиганд L0 оказывается немного предпочтительнее (оп. 8-10). С другой стороны, в реакции изомерного 3-иодбензотрифторида самые высокие выходы продукта **99** достигаются в случае

применения 3 экв. реагента при катализе CuNPs 25 нм/L1 или 1.25 экв. в присутствии CuNPs 10/80 нм/L2 (оп. 14, 15). Эти данные вновь показывают преимущество второй каталитической системы. На примере реакции с 4-иодбензонитрилом показано, что эта система более эффективна в ДМСО при 110°C по сравнению с ДМФА при 140°C (оп. 17, 18). В реакциях с другими *пара*- и *мета*-замещенными иодбензолами каталитическая система CuNPs 10/80 нм/L2 также показала свое явное преимущество, в том числе, и при проведении реакции в ДМФА при 140°C, и в ряде случаев выходы продуктов составили 90% и более (оп. 22, 29, 31).

**Таблица 26.** Медь-катализируемое арилирование амина **83** иодаренами (ArI (1.25 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.25 экв.), C = 0.5 M).

Оп.	R, ArI	[Cu], мол%	L, мол%	Растворитель	T, °C	Продукт, выход, %
1	4-Me <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>95, 87</b>
2	4-F <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>96, 86</b>
3	4-F	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМСО	110	<b>96, 81</b>
4	4-F	CuNPs 25 нм, 5	L1, 5	ДМСО	110	<b>96, 40</b>
5	4-F	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>96, 90</b>
6	4-F	CuNPs 10/80 нм, 5	L2, 5	ДМСО	110	<b>96, 90</b>
7	3-F <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>97, 88</b>
8	4-CF <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>98, 75</b>
9	4-CF <sub>3</sub>	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМСО	110	<b>98, 70</b>
10	4-CF <sub>3</sub> <sup>б)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМСО	110	<b>98, 73</b>
11	4-CF <sub>3</sub>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>98, 82</b>
12	3-CF <sub>3</sub> <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>99, 87</b>
13	3-CF <sub>3</sub>	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМСО	110	<b>99, 79</b>
14	3-CF <sub>3</sub> <sup>б)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМСО	110	<b>99, 92</b>
15	3-CF <sub>3</sub>	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>99, 93</b>
16	4-CN <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>100, 80</b>
17	4-CN	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>100, 88</b>
18	4-CN	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА	140	<b>100, 83</b>
19	3-CN <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>101, 82</b>
20	3-CN	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМСО	110	<b>101, 89</b>
21	4-Ph <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>102, 84</b>
22	4-Ph	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА	140	<b>102, 90</b>
23	3-Ph <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>103, 74</b>
24	4-PhCO <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>104, 69</b>
25	4-PhCO	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА	140	<b>104, 72</b>
26	4-CO <sub>2</sub> Me <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>105, 64</b>
27	3-CO <sub>2</sub> Et <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>106, 64</b>
28	4-OMe <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>107, 86</b>
29	4-OMe	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА	140	<b>107, 91</b>
30	3-OMe <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L0, 10	ДМСО	110	<b>108, 86</b>
31	3-OMe	CuNPs 10/80 нм, 10	L2, 10	ДМФА	140	<b>108, 94</b>
32	2-Me <sup>б)</sup>	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	ДМСО	110	<b>109, 77</b>

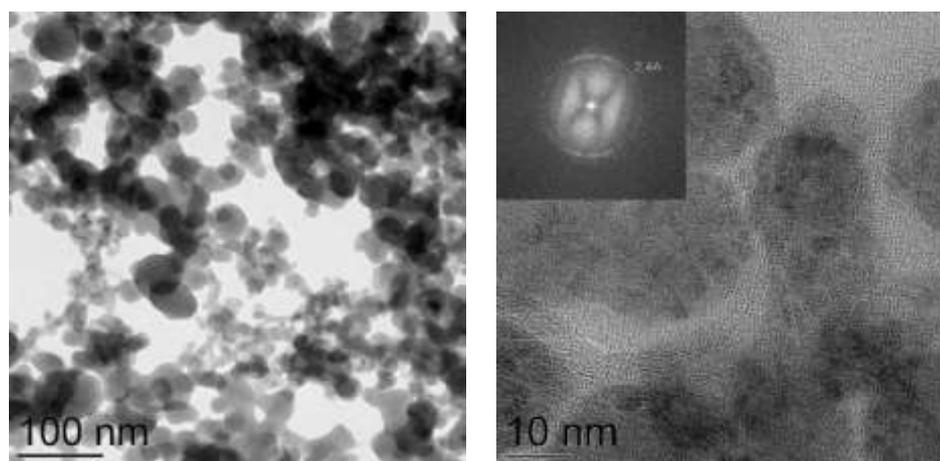
<sup>a)</sup> Использовали 2 экв. ArI; <sup>б)</sup> Использовали 3 экв. ArI

Меньшие выходы продуктов арилирования **104-106** получены в реакциях арилиодидов, содержащих карбонильную и сложноэфирную группы. В реакции с 3 экв. пространственно затрудненного 2-иодтолуола удалось получить соответствующее соединение **109** с выходом 77%.

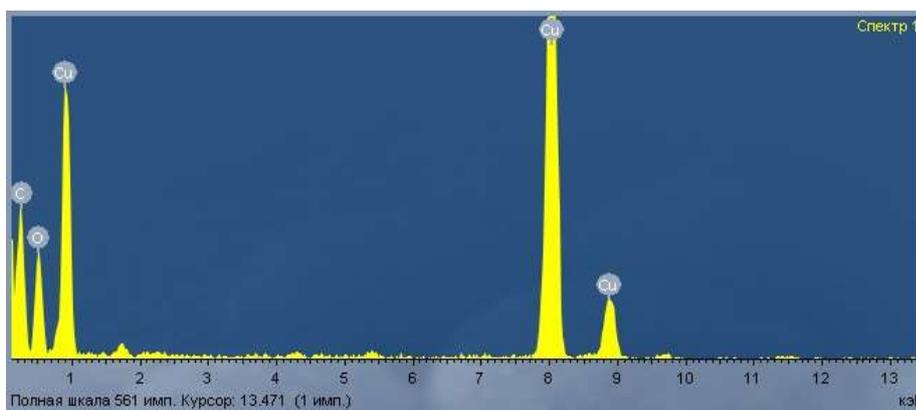
### *3.2.4.1. Изучение вымывания меди в раствор и трансформации наночастиц в реакциях арилирования адамантансодержащих аминов*

Проведено изучение вымывания меди в раствор при проведении каталитического аминирования. Для этого провели реакции адамантанамина **81** с иодбензолом в присутствии CuNPs 25 нм (10 мол%) и лигандов L1, L2, L3. Выходы соединения **87** составили 63, 74 и 66%, соответственно, при этом степень вымывания меди по окончании реакции, определенная методом ИСП-МС, составила 7.4, 1.4 и 2.1%, соответственно. Из этих данных следует, что вымывание довольно значительно зависит от природы лиганда.

Также исследована трансформация наночастиц меди в ходе реакций адамантанаминов с иодбензолом. Для этого по окончании реакции осадок промывали несколько раз ДМСО, центрифугировали и исследовали с помощью ПЭМ. Так в реакции амина **84** с иодбензолом в присутствии каталитической системы CuNPs 25 нм/L2 образовались наночастицы сферической формы среднего размера 24 нм (Рис. 38а). По данным электронографии, они представляют собой  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Согласно данным энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (Рис. 38б), в образце присутствуют исключительно элементы Cu и O.



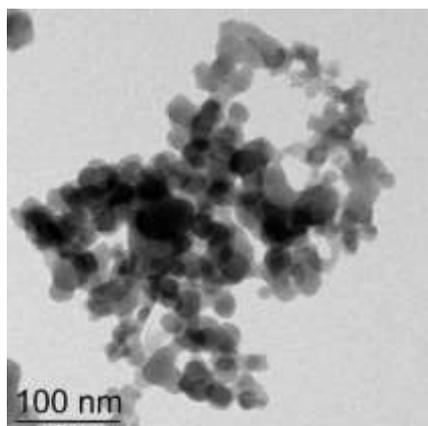
(a)



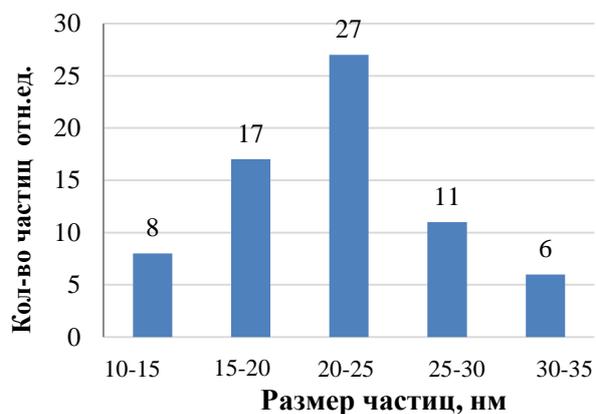
(б)

**Рисунок 38.** (а) Микрофотография ПЭМ наночастиц  $\text{Cu}_2\text{O}$ . (б) Энергодисперсионный рентгеновский спектр наночастиц  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

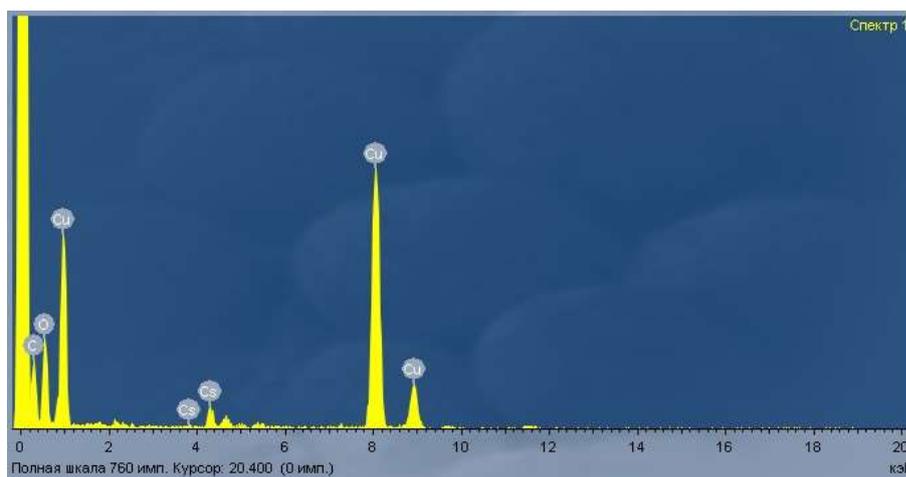
После проведения реакции другого амина **85** с иодбензолом в присутствии той же каталитической системы CuNPs 25 нм/L2 получены довольно похожие результаты. Образец представляет из себя однородные по структуре и контрасту образования из частиц сферической формы средним размером 23 нм (Рис. 39а), но также заметны и более крупные частицы размером около 50 нм. Идентификация фазы с помощью электронографии показала, что образец, как и в предыдущем случае, представлен кубической фазой  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Распределение частиц по размерам показано на Рис. 39б. Данные энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (Рис. 39в) свидетельствует о наличии цезия, причем в очень малом количестве, который адсорбирован на поверхности катализатора после проведения реакции.



(а)



(б)



(в)

**Рисунок 39.** (а) Микрофотография ПЭМ наночастиц  $\text{Cu}_2\text{O}$ . (б) распределение наночастиц по размерам. (в) Энергодисперсионный рентгеновский спектр наночастиц  $\text{Cu}_2\text{O}$ .

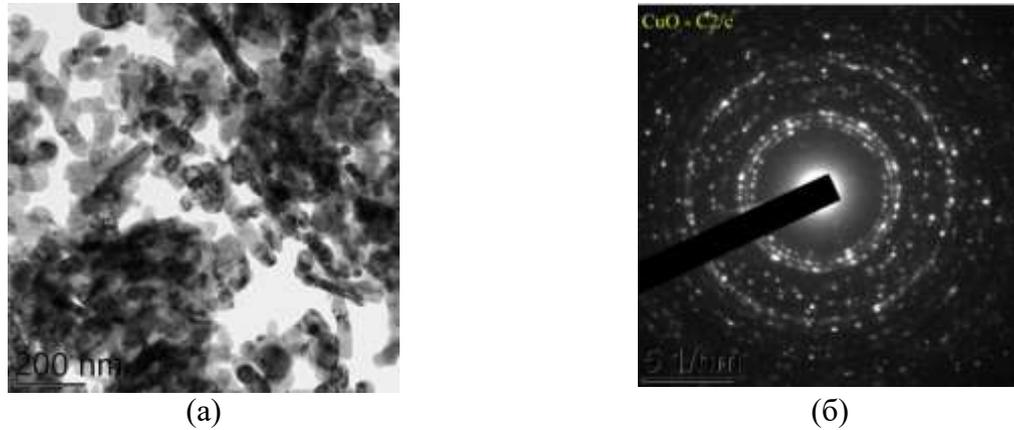
Таким образом, результаты проведенных исследования послужили дополнительным подтверждением того факта, что размер и состав медного катализатора после реакции аминирования арилгалогенидов в очень сильной степени зависит от природы реагентов (в наших примерах – от строения амина) и используемого лиганда. Можно предположить, что в тех случаях, когда в ходе реакции из  $\text{Cu}^0\text{NPs}$  образуются сопоставимые количества наночастиц состава  $\text{Cu}_2\text{O}$  и  $\text{CuO}_2$ , как это показано в разделе 3.2.2.4, после окончания реакции за счет диспропорционирования преобладают частицы  $\text{CuO}$ , а в случае, когда в конце реакции наблюдается трансформация  $\text{Cu}^0\text{NPs}$  в  $\text{Cu}_2\text{ONPs}$ , вероятно, на промежуточных этапах образование перекиси меди происходит в незначительной степени.

### 3.3. Наночастицы меди в катализе реакций тиолирования арилиодидов<sup>3</sup>

В данной части работы были изучены реакции не только в присутствии наночастиц нульвалентной меди, но и ее оксидов. Это было необходимо для сравнения эффективности медьсодержащих катализаторов в разных степенях окисления при

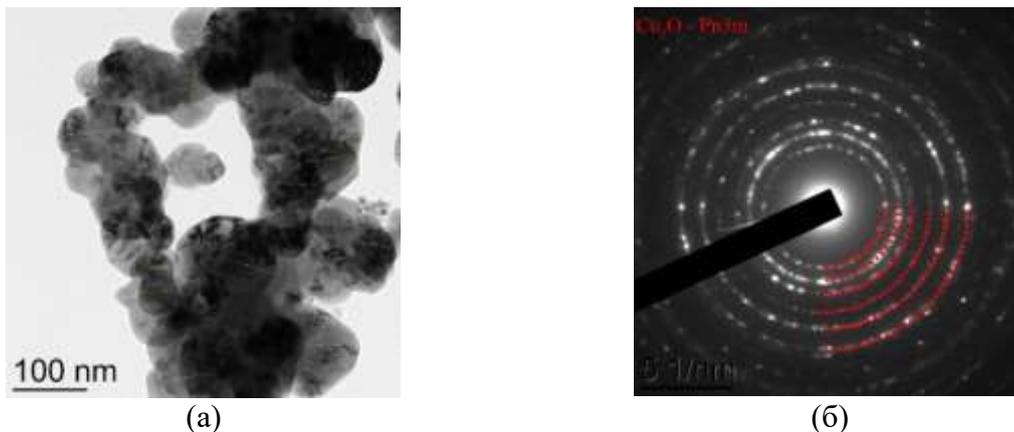
<sup>3</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Мурашкина А.В.**, Фоменко В.И., Аверин А.Д., Шестеркина А.А., Белецкая И.П. Образование связи углерод-сера в условиях катализа наночастицами меди и ее оксидов. Исследование вымывания меди в раствор и трансформации наночастиц. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2025. – Т. 74. – № 9 – С. 2731-2743. EDN: QLYNHX. Импакт-фактор 1,035 (РИНЦ). Объем 1,0 п.л. [**Murashkina A.V.**, Fomenko V.I., Averin A.D., Shesterkina A.A., Beletskaya I.P. The carbon-sulfur bond formation catalyzed by copper and copper oxide nanoparticles. the study of copper leaching and nanoparticle transformations. // Russian Chemical Bulletin. – 2025. – V. 74, №. 9. – P. 2731-2743. DOI: 10.1007/s11172-025-4754-8. Импакт-фактор 0,305 (SJR). Объем 0,88 п.л.].

образовании связи C-S. Для этой цели охарактеризованы коммерчески доступный наноразмерный оксид меди (II) со средним размером частиц 65 нм, которые достаточно однородны и имеют продолговатую форму (Рис. 40а). Электронограмма однозначно свидетельствует о том, что в образце представлена единственная фаза CuO (Рис. 40б).



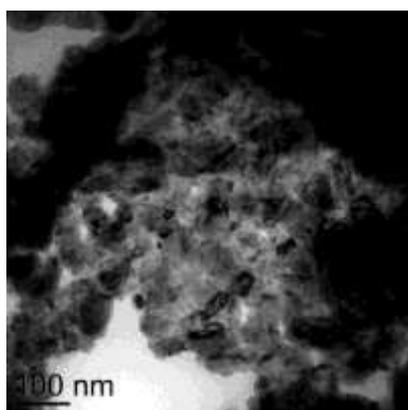
**Рисунок 40.** CuONPs 65 нм: а) микрофотография ПЭМ; б) электронограмма образца.

Посредством длительного выдерживания на воздухе наночастиц меди 72 нм был получен образец Cu<sub>2</sub>ONPs со средним размером частиц 68 нм (Рис. 41а). Данные электронографии показывают, что это именно оксид меди (I) (Рис. 41б).

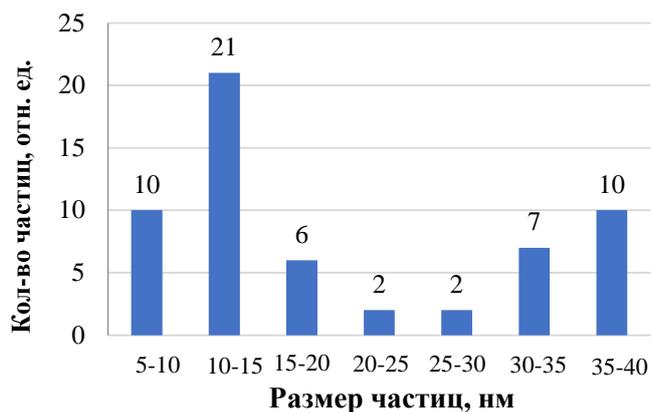


**Рисунок 41.** Cu<sub>2</sub>ONPs 68 нм: (а) микрофотография ПЭМ; (б) электронограмма образца.

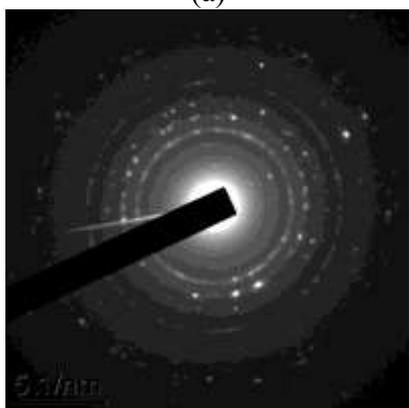
Также в работе использовались коммерчески доступные наночастицы меди, которые были заявлены производителем (Maklin, Китай) как CuNPs 10-30 нм. Однако их изучение с помощью ПЭМ (Рис. 42а,б), электронографии (Рис. 42в), энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (Рис. 42г) и порошковой рентгеновской дифракции (Рис. 42д) показали, что в реальности это бифракционная смесь наночастиц Cu<sup>0</sup> и Cu<sub>2</sub>O в сопоставимых количествах, среднего размера 10/35 нм, при этом в образце присутствует незначительная примесь Cu<sub>2</sub>S.



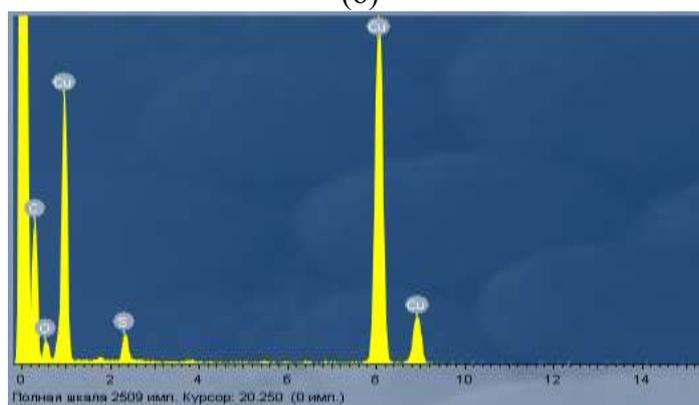
(а)



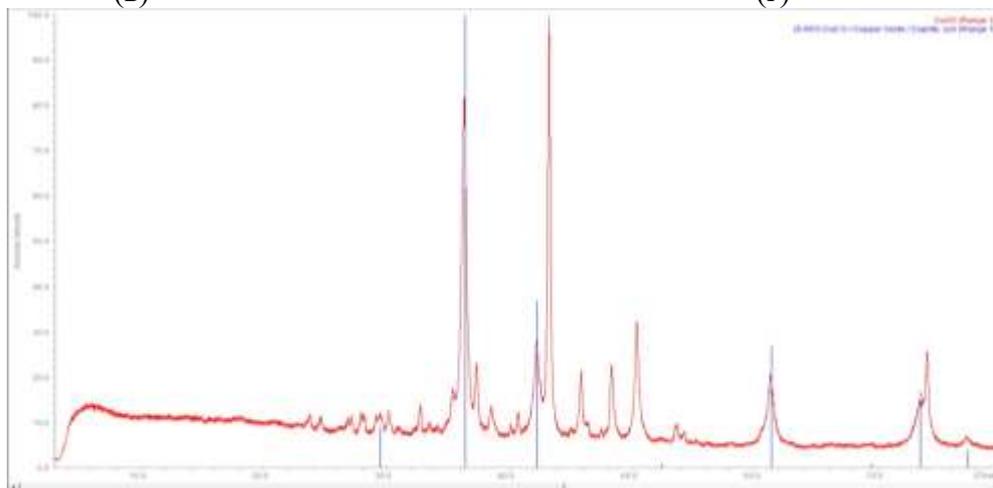
(б)



(в)



(г)

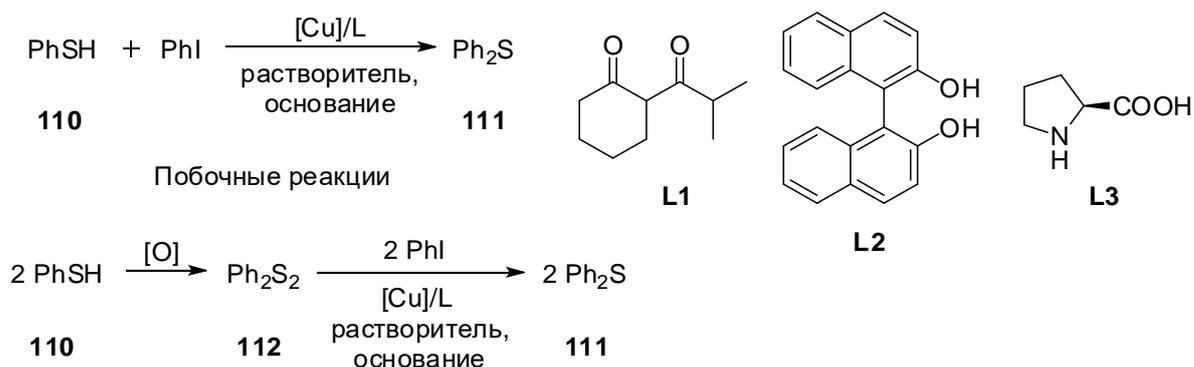


(д)

**Рисунок 42.** (а) Микрофотография ПЭМ Cu/Cu<sub>2</sub>O NPs 10/35 нм; (б) распределение наночастиц по размерам; (в) электронограмма наночастиц и (г) энергодисперсионный рентгеновский спектр наночастиц; (д) порошковая рентгеновская дифрактограмма наночастиц.

### 3.3.1. Арилирование тиофенола в присутствии наночастиц меди

Исследование образования связи C-S, катализируемое наночастицами меди, начали с проведения модельной реакции между иодбензолом и тиофенолом (**110**) и проверки влияния природы наночастиц, растворителя, загрузки катализатора и температуры на выход целевого продукта – дифенилсульфида (**111**) (Рис. 43, Табл. 27).



**Рисунок 43.** Исследование реакции арилирования тиофенола иодбензолом.

Было обнаружено, что при использовании и 10, и 5 мол% CuNPs 25 нм без введения в реакцию какого-либо лиганда, при проведении реакции в ДМСО при 110°C и концентрации реагентов 0.5 М, взятых в эквимольном соотношении, выходы целевого продукта **111** были практически количественными (оп. 1, 2).

**Таблица 27.** Арилирование тиофенола (**110**) иодбензолом при катализе наночастицами меди и ее оксидов в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (концентрация реагентов 0.5 М, время реакции 6 ч).

Оп.	Катализатор [Cu], мол%	[Cu], мол%	Растворитель	T, °C	Выход <b>111</b> , %	Выход <b>112</b> , %
1	CuNPs 25 нм	10	ДМСО	110	>99	
2	CuNPs 25 нм	5	ДМСО	110	>99	
3	CuNPs 25 нм	5	ДМСО	80	0	
4	CuNPs 25 нм	10	ДМФА	110	>99	
5	CuNPs 25 нм	5	ДМФА	110	58	23
6	CuNPs 25 нм	10	ДМФА	80	0	
7 <sup>a)</sup>	CuNPs 25 нм	10	ДМСО	110	96	
8	CuNPs 25 нм	10	MeCN	80	84	8
9	CuNPs 10/80 нм	10	ДМСО	110	98	
10	CuNPs 10/80 нм	5	ДМСО	110	83	14
11 <sup>b)</sup>	CuNPs 10/80 нм	5	ДМСО	110	98	
12 <sup>b)</sup>	CuNPs 10/80 нм	10	ДМФА	110	92	
13 <sup>b)</sup>	CuNPs 10/80 нм	5	ДМФА	110	89	
14	CuNPs 72 нм	5	ДМСО	110	77	15
15	CuNPs 86 нм	5	ДМСО	110	80	15
16	CuO NPs 65 нм	10	ДМСО	110	>99	
17	CuO NPs 65 нм	5	ДМСО	110	79	19
18	Cu <sub>2</sub> O NPs 68 нм	10	ДМСО	110	97	
19	Cu/Cu <sub>2</sub> O NPs 10/35 нм	10	ДМСО	110	98	
20	Cu/Cu <sub>2</sub> O NPs 10/35 нм	5	ДМСО	110	85	15
21 <sup>b)</sup>	Cu/Cu <sub>2</sub> O NPs 10/35 нм	5	ДМСО	110	91	5
22	Cu/Cu <sub>2</sub> O NPs 10/35 нм	2	ДМСО	110	34	29
23	Cu/Cu <sub>2</sub> O NPs 10/35 нм	1	ДМСО	110	9	36

<sup>a)</sup> Использовали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> вместо Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

<sup>b)</sup> Время реакции 24 ч.

<sup>b)</sup> Использовали концентрацию реагентов 1 М.

Попытка проведения реакции при 80°C оказалась совершенно нерезультативной (оп. 3). Однако в ацетонитриле при данной температуре тиолирование проходит довольно хорошо (оп. 8). В ДМФА возможно успешное осуществление тиолирования при 110°C но только в присутствии 10 мол% наночастиц (оп. 4); в случае 5 мол% катализатора выход падает (оп. 5), также невозможно провести реакцию при 80°C (оп. 6). Замена карбоната цезия на поташ несущественно сказывается на выходе соединения **111** (оп. 7). Следует отметить образование побочного соединения дифенилдисульфида (**112**) – продукта окисления тиофенола, которое, как показали отдельные эксперименты, легко осуществляется ДМСО при повышенной температуре (100% конверсия за 1 ч при 110°C). Дифенилдисульфид также вступает в реакцию с иодбензолом, но менее эффективно, чем тиофенол (см. раздел 3.3.3), поэтому может присутствовать в реакционной смеси (оп. 5, 8, 10, 14, 15 и др.).

CuNPs 10/80 нм при использовании их в количестве 10 мол% так же эффективны, как и CuNPs 25 нм, давая практически количественный выход **111** (оп. 9), но при загрузке 5 мол% для получения высокого выхода требуется увеличить время реакции до 24 ч (оп. 10, 11). В ДМФА выход **111** при катализе CuNPs 10/80 нм не достигают таковых, отмеченных для ДМСО (оп. 12, 13). Наночастицы Cu<sup>0</sup> более крупного размера показывают заметно меньший выход дифенилсульфида (оп. 14, 15), в то время как CuO NPs 65 нм и Cu<sub>2</sub>O NPs 68 нм (10 мол%) обеспечивают практически количественный выход соединения **111** (оп. 16, 18).

Наночастицы Cu/Cu<sub>2</sub>O NPs 10/35 нм (10 мол%) также обеспечивают почти количественный выход дифенилсульфида (оп. 19), однако при загрузке 5 мол% выход уменьшается и не достигает максимально возможного и при увеличении концентрации реагентов до 1 М (оп. 20, 21). На примере данного катализатора было показано, что дальнейшее уменьшение загрузки до 2 и 1 мол% приводит к резкому падению выхода. Таким образом, из полученных данных следует, что использование 5 мол% катализатора (минимально возможное количество) для получения практически количественного выхода дифенилсульфида возможно в случае только наиболее эффективных наночастиц – CuNPs 25 нм и CuNPs 10/80 нм. Отдельный эксперимент с бромбензолом показал, к сожалению, он неактивен в данном превращении.

**Таблица 28.** Арилирование тиофенола (**110**) иодбензолом при катализе солями меди и микроразмерными оксидами меди (в ДМСО при 110°C, [Cu]/L 5/5 мол%, концентрация реагентов 0.5 М, время реакции 6 ч).

Оп.	Катализатор [Cu]	Лиганд	Основание	Выход <b>111</b> , %	Выход <b>112</b> , %
1	CuI	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	97	
2	CuI	L1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	87	6
3	CuI	L2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	92	
4	CuI	L2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	79	19
5	CuI	L3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	96	
6	CuI	L3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	88	12
7 <sup>a)</sup>	CuI	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72	
8 <sup>b)</sup>	CuI	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	
9	CuO порошок	—	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	83	15
10	Cu <sub>2</sub> O порошок	—	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	86	11
11	Cu <sub>2</sub> O порошок	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	>99	
12	Cu(OAc) <sub>2</sub>	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	94	
13	CuOAc	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65	
14	Cu(OTf) <sub>2</sub>	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	84	
15	(CuOTf) <sub>2</sub> ·C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	L1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72	

<sup>a)</sup> Использовали ДМФА вместо ДМСО.

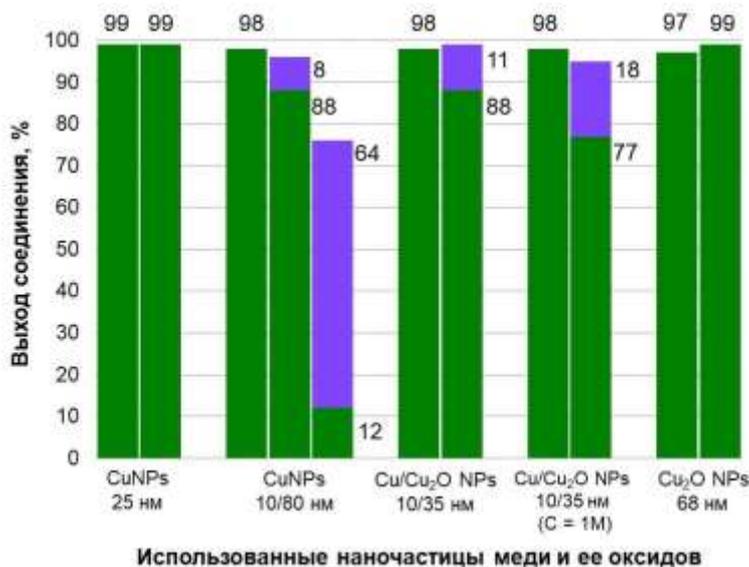
<sup>b)</sup> Использовали ДМСО при 80°C

Представляло интерес на примере модельной реакции арилирования тиофенола провести сравнение эффективности наночастиц меди с растворимыми катализаторами – иодидом меди, ацетатом и трифлатом меди (I) и (II), а также с порошкообразными оксидами меди (I) и (II) (Табл. 28). Оказалось, что в этих случаях обязательно требуется наличие лиганда для обеспечения более высоких выходов, при этом на примере CuI показано, что лиганды L1 и L3 обладают примерно одинаковой эффективностью (оп. 1, 5) и несколько превосходят L2 (оп. 3). В этих случаях выход **111** превышает 90%. Замена карбоната цезия на поташ всегда приводит к заметному падению выхода дифенилсульфида (оп. 2, 4, 6). ДМФА менее эффективен, чем ДМСО (оп. 7), понижение температуры до 80°C не дает возможности провести реакцию (оп. 8). Среди других солей меди (оп. 12-15) выход продукта **111** более 90% обеспечивает только ацетат двухвалентной меди (оп. 12). На примере Cu<sub>2</sub>O и CuO (оп. 9-11) показано, что лиганд способствует заметному повышению выхода продукта тиолирования; также в очередной раз очень высокая эффективность порошкообразных оксидов меди в данном процессе, и ранее отмечавшаяся в литературе [53].



### 3.3.2. Изучение возможности рециклизации медных нанокатализаторов в реакции тиолирования, вымывания меди в раствор и трансформации в ходе реакции

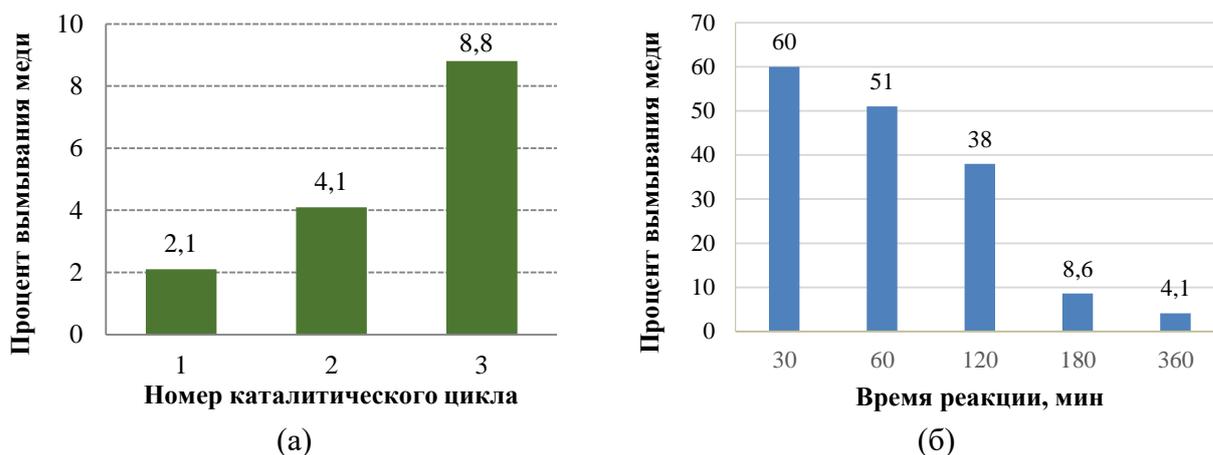
На примере модельной реакции иодбензола с тиофенолом исследована возможность рециклизации нанокатализаторов (Рис. 45).



**Рисунок 45.** Изучение рециклизации нанокатализаторов в реакциях тиолирования иодбензола (в присутствии  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в ДМСО при  $110^\circ\text{C}$ , концентрация реагентов 0.5 М, время реакции 6 ч). Зеленый столбик соответствует выходу дифенилсульфида (**111**), фиолетовый – выходу побочного дифенилдисульфида (**112**).

После проведения реакции в стандартных условиях регистрировали спектр ЯМР, используя часть раствора, несколько раз тщательно центрифугировали и промывали осадок ДМСО, после этого использовали в новой реакции в качестве катализатора. Оказалось, что в случае CuNPs 25 нм во втором цикле выход дифенилсульфида продолжает оставаться практически количественным, однако после второго цикла третий цикл осуществить не удалось. В присутствии CuNPs 10/80 нм в первой реакции выход дифенилсульфида был практически количественным, во втором уменьшился до 88%, а в третьем достиг всего 12%, при этом основным продуктом в реакционной смеси был уже дифенилдисульфид – продукт окисления тиофенола в ДМСО. Схожая картина наблюдалась и при проведении тиолирования в присутствии Cu/Cu<sub>2</sub>O NPs 10/35 нм, при этом увеличение концентрации с 0.5 М до 1 М привело к падению выхода во втором цикле до 77%. Cu<sub>2</sub>O NPs 68 нм обеспечивают выходы 97 и 99% в первом и втором цикле.

Акад. В.П. Анаников в своей работе [53] продемонстрировал ключевую роль PhSCu, образующегося в ходе тиолирования при катализе оксидами меди. С целью более глубоко изучения закономерностей в случае катализа данного процесса наночастицами меди и ее оксидов было предпринято специальное исследование вымывания меди из наночастиц в различных условиях (Рис. 46).



**Рисунок 46.** Изучение вымывания меди из нанокатализаторов (CuNPs 10/80 нм (10 мол%)/PhSH/PhI/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3.2 мг [Cu] в 1 мл ДМСО, 6 ч при 110°C): а) в ходе исследований по рециклизации; б) за различные промежутки времени.

При нагревании CuNPs 10/80 нм (1.6 мг) в ДМСО (1 мл) при 110°C в присутствии только иодбензола в течение 6 ч без добавления других компонентов реакционной смеси с помощью ИСП-МС обнаружено вымывание 1.7% начального количества меди. При исследовании вымывания в присутствии только тиофенола оно составило 4.3%, однако, при совместном введении обоих соединений неожиданно было обнаружено полное растворение наночастиц меди. После добавления необходимого количества карбоната цезия и нагревания реакционной смеси в течение стандартных 6 ч образовался дифенилсульфид с выходом 98%, что полностью соответствует обычной реакции.

Было изучено вымывание меди в раствор из CuNPs 10/80 нм по окончании реакции в первом, втором и третьем цикле (Рис. 46а). В первом цикле эта цифра составила 2.1%, во втором – 4.1%, в третьем – 8.8%. В другом эксперименте было показано, что в ходе проведения реакции степень вымывания меди очень сильно зависит от времени осуществления процесса (Рис. 46б). Так, через 30 мин после начала реакции доля перешедшей в раствор меди оказалась равной 60%, при этом выход продукта **111** к этому моменту составил всего 5%. Далее процент вымытой меди уменьшался, составив 4.3% непосредственно после окончания процесса через 6 ч. Эти данные дают основание предполагать, что наночастицы меди претерпевают серьезные трансформации в ходе реакции, при этом они в очень значительной степени переходят в растворенное состояние на начальной стадии процесса, а потом, по мере протекания реакции с участием растворенной меди, происходит ее возвращение в твердое состояние. С этим хорошо согласуется отмеченное выше полное растворение исследуемых наночастиц в смеси тиофенола и иодбензола при нагревании без добавления основания, т.е. когда реакция вообще не идет. Полученные результаты свидетельствуют в пользу преимущественно

гомогенного характера катализа, однако, природа каталитических частиц и их состояние в растворе пока что остаются неизвестными.

В дополнение к вышеуказанным экспериментам было проведено изучение каталитической активности вымытых в раствор соединений меди (Табл. 29). Первый эксперимент заключался в том, что по окончании реакции тиофенола с иодбензолом в присутствии 5 мол% CuNPs 25 нм (выход продукта в данной реакции был практически количественным) после центрифугирования реакционной смеси отобрали половину объема раствора, в него добавили в пропорциональном количестве все компоненты новой реакционной смеси, за исключением наночастиц меди. После проведения новой реакции в течение 6 ч было установлено, что выход дифенилсульфида и в этом случае составил 99%. Результат свидетельствует о наличии в реакционной смеси достаточного количества активного катализатора в виде растворенной меди.

**Таблица 29.** Изучение каталитической активности вымытой в раствор меди после проведения реакций иодбензола с тиофенолом (в присутствии  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в ДМСО при  $110^\circ\text{C}$ ).

Первая реакция, после которой в реакционной смеси присутствует растворенный катализатор				Вторая реакция с использованием растворенного катализатора из первой реакции		
[Cu], 10 мол%	Концентрация реагентов, М	Время	Выход <b>111</b> , %	Концентрация реагентов, М	Время	Выход <b>111</b> , %
CuNPs 25 нм	0.5	6 ч	>99	0.5	6 ч	>99
CuNPs 10/80 нм <sup>а)</sup>	1	15 мин	16	1	15 мин	24
				1	6 ч	98
CuNPs 10/80 нм <sup>б)</sup>	1	6 ч	97	1	15 мин	2
				1	6 ч	82

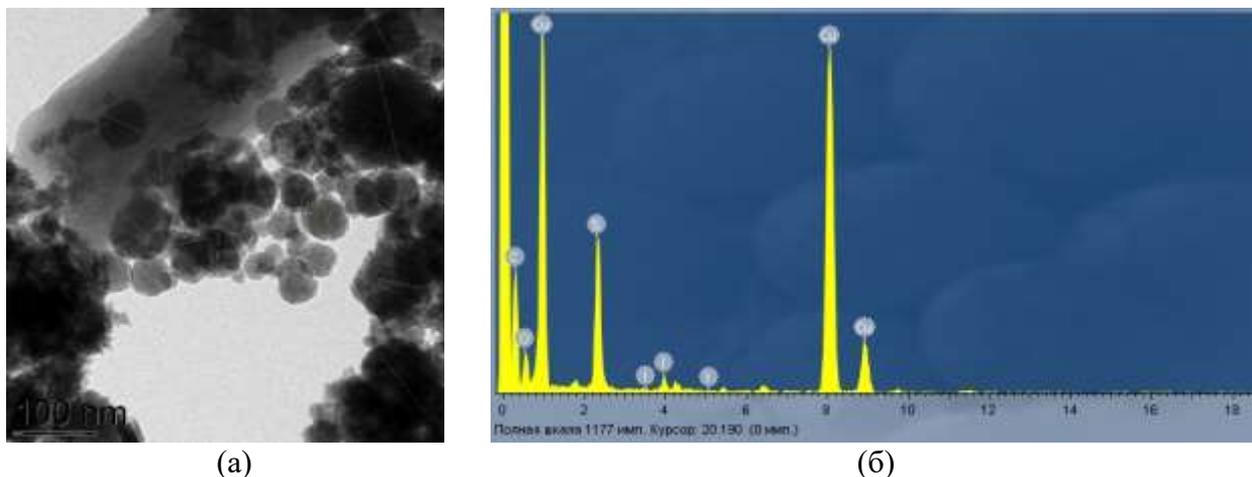
<sup>а)</sup> Реакция А

<sup>б)</sup> Реакция Б

Далее были проведены две реакции в присутствии CuNPs 10/80 нм, 10 мол%, - одна в течение 15 мин (реакция А), другая – в течение стандартных 6 ч (реакция Б). при этом выход продукта **107** в первой составил 16%, а во второй – 97%. Аналогично вышеописанному способу были отобраны алиquotы из каждой реакционной смеси после центрифугирования и использованы для проведения таких же последующих реакций (в течение 15 мин и 6 ч) с использованием растворенной меди в качестве катализатора. В реакции, проведенной с использованием реакционной смеси из реакции А, конверсия реагентов в дифенилсульфид через 15 мин составила уже 24%, а в реакции, использовавшей реакционную смесь Б, за те же 15 мин конверсия составила всего 2%. Это хорошо согласуется с тем, что после 15 мин проведения реакции А в растворе присутствует существенно больше меди, чем по окончании реакции Б, соответственно, новая реакция при использовании реакционной смеси А идет быстрее, чем при

использовании реакционной смеси Б, что особенно хорошо заметно на начальной стадии процесса. При проведении второй реакции в течение 6 ч в первом случае (реакционная смесь из реакции А) выход **111** составил 98%, а во втором (реакционная смесь из реакции Б) он был меньше (82%), что тоже согласуется с данными о большем вымывании меди в реакциях, проводимых в течение меньшего времени. Дополнительно следует подчеркнуть, что если наночастицы CuNPs 25 нм дали возможность получить 99% выход дифенилсульфида в обеих реакциях, проводимых по 6 ч, наночастицы CuNPs 10/80 нм были все же менее эффективны (98% в первой реакции и 82% во второй).

CuNPs 10/80 нм в ходе модельной реакции превращается в частицы, в основном являющиеся рыхлыми аморфными фазами сферической формы без четкого определения границ (Рис. 47а), поэтому оказалось довольно затруднительным найти сферические частицы и определить средний размер таких частиц, который составил 45 нм. Данные энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии образца показывают наличие иода и серы на поверхности образца после проведения реакции, что свидетельствует об адсорбции иодида цезия, образующегося в ходе тиолирования из карбоната цезия, а также, очевидно некоторых серосодержащих соединений (Рис. 47б). В данном эксперименте не удалось определить степень окисления меди в образце в связи с тем, что электронографические исследования не дали результата из-за низкой кристалличности частиц.



**Рисунок 47.** (а) Микрофотография ПЭМ трансформированных частиц CuNPs 10/80 нм после проведения реакции тиолирования иодбензола; (б) данные энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии образца CuNPs 10/80 нм после проведения реакции тиолирования иодбензола.

Наночастицы Cu/Cu<sub>2</sub>O NPs 10/35 нм в ходе реакции тиолирования иодбензола превращаются в частицы правильной кубической формы размером 50-100 нм и более (Рис. 48а). Согласно данным энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, на поверхности частиц присутствует значительное количество адсорбированного иодида



лиганда L1 никак не увеличило выхода продукта (оп. 3, 4). В реакции тиомочевины с 2 экв. иодбензола более высокий выход продукта **111** получен в присутствии CuNPs 25 нм (оп. 10, 12), а использование 3 экв. PhI привело почти к количественному выходу целевого соединения (оп. 11). При использовании более концентрированных растворов (концентрация серосодержащего реагента составляла 1 М) провели исследование эффективности и других наночастиц меди и ее оксидов: CuNPs 10/80 нм, Cu/Cu<sub>2</sub>O NPs 10/35 нм, CuONPs 65 нм, CuNPs 72 нм, CuNPs 86 нм. Оказалось, что в реакции арилирования дифенилдисульфида наилучший выход был получен в присутствии CuONPs 65 нм (оп. 7), а при арилировании тиомочевины – с использованием CuNPs 86 нм (оп. 18).

Использование CuI в качестве катализатора показало, что арилирование дифенилдисульфида приводит к 76-80% выходу продукта **111** в присутствии всех трех испытанных лигандов (L1, L2, L3) (оп. 19-21), а в реакции арилирования тиомочевины лучше других зарекомендовал себя L1 (оп. 22).

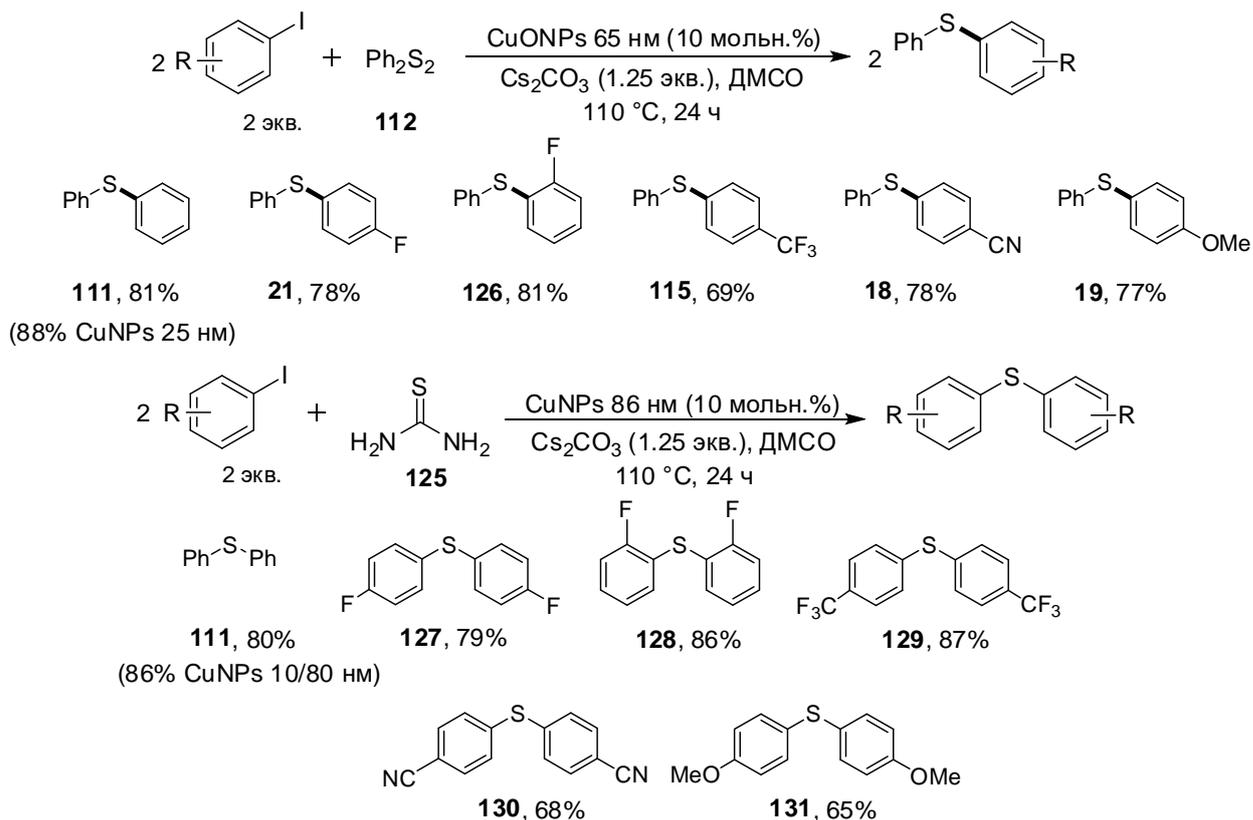
**Таблица 30.** Арилирование дифенилдисульфида (**112**) и тиомочевины (**125**) иодбензолом (2 экв.) при катализе наночастицами меди CuNPs или CuI в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (в ДМСО при 110°C, время реакции 6 ч).

Оп.	Реагент	Концентрация реагента, М	[Cu], мол%	Лиганд, мол%	Выход <b>111</b> , %
1	<b>112</b>	0.5	CuNPs 25 нм, 10	—	86
2	<b>112</b>	0.5	CuNPs 10/80 нм, 10	—	84
3 <sup>a)</sup>	<b>112</b>	0.5	CuNPs 10/80 нм, 10	—	89
4	<b>112</b>	0.5	CuNPs 25 нм, 10	L1, 10	86
5	<b>112</b>	1	CuNPs 10/80 нм, 10	—	72
6	<b>112</b>	1	Cu/Cu <sub>2</sub> O NPs 10/35 нм, 10	—	80
7	<b>112</b>	1	CuONPs 65 нм, 10	—	81
8	<b>112</b>	1	CuNPs 72 нм, 10	—	77
9	<b>112</b>	1	CuNPs 86 нм, 10	—	78
10	<b>125</b>	0.5	CuNPs 25 нм, 10	—	88 ( <b>112</b> , 5%)
11 <sup>b)</sup>	<b>125</b>	0.5	CuNPs 25 нм, 10	—	96
12	<b>125</b>	0.5	CuNPs 10/80 нм, 10	—	79
13 <sup>a)</sup>	<b>125</b>	0.5	CuNPs 10/80 нм, 10	—	86 ( <b>112</b> , 8%)
14	<b>125</b>	1	CuNPs 10/80 нм, 10	—	66 ( <b>112</b> , 11%)
15	<b>125</b>	1	Cu/Cu <sub>2</sub> O NPs 10/35 нм, 10	—	77 ( <b>112</b> , 8%)
16	<b>125</b>	1	CuONPs 65 нм, 10	—	69 ( <b>112</b> , 9%)
17	<b>125</b>	1	CuNPs 72 нм, 10	—	64 ( <b>112</b> , 11%)
18	<b>125</b>	1	CuNPs 86 нм, 10	—	80 ( <b>112</b> , 4%)
19	<b>112</b>	0.5	CuI, 5	L1, 5	76
20	<b>112</b>	0.5	CuI, 5	L2, 5	80
21	<b>112</b>	0.5	CuI, 5	L3, 5	79
22	<b>125</b>	0.5	CuI, 5	L1, 5	86
23	<b>125</b>	0.5	CuI, 5	L2, 5	74
24	<b>125</b>	0.5	CuI, 5	L3, 5	72

<sup>a)</sup> Проводили реакцию в течение 24 ч; <sup>b)</sup> Использовали 3 экв. иодбензола.

На примере нескольких замещенных арилиодидов был изучен эффект заместителей на протекание реакций арирования дифенилдисульфида и тиомочевины (Рис. 50). Взаимодействие с соединением **112** проводили в присутствии CuONPs 65 нм, а с тиомочевинной (**125**) – в присутствии CuNPs 86 нм. В первом случае реакции с 4-иодфторбензолом, 4-иодбензонитрилом и 4-иоданизолом прошли с выходами соответствующих продуктов сочетания **21**, **18** и **19** 77-78%, более того, с выходом 81% образовался продукт тиолирования 2-иодфторбензола **126**. В реакции с тиомочевинной более высокие выходы симметричных диарилсульфидов **127** и **129** обеспечили 4-иодфторбензол и 4-иод-трифторметилбензол, 4-иодбензонитрил и 4-иоданизол дали несколько меньшие выходы соответствующих продуктов **130** и **131**. И в этом случае следует отметить отличную реакционную способность 2-иодфторбензола: соединение **128** было получено с выходом 86%.

Была проверена возможность рециклизации нанокатализатора в данных реакциях, для чего были использованы CuNPs 10/80 нм. В реакции дифенилдисульфида с иодбензолом в первой реакции выход составил 84%, а во второй – всего 69%, что показывает невозможность рециклизации данных наночастиц в этом процессе. Хотя взаимодействие иодбензола с тиомочевинной дает меньший выход дифенилсульфида в первой реакции (79%), однако во втором цикле был получен такой же выход соединения **111**, а в третьем цикле он даже немного возрос до 82%. При дальнейшей рециклизации выход дифенилсульфида начинает плавно уменьшаться (72% в четвертом и пятом циклах, 69% в шестом цикле).



**Рисунок 50.** Арилирования дифенилдисульфида и тиомочевины арилиодидами.

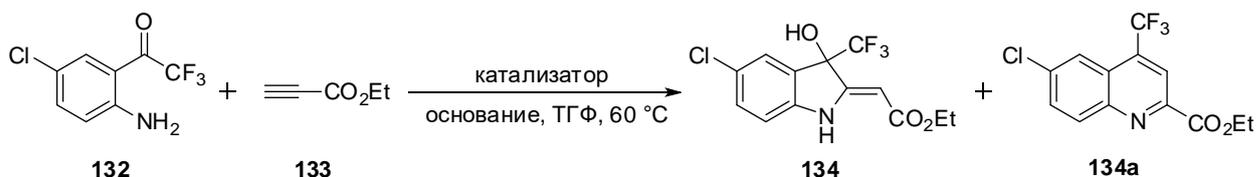
### 3.4. Наночастицы меди в реакциях внутримолекулярной гетероциклизации<sup>4</sup>

Дивергентный синтез представляет собой удобный инструмент для получения различных целевых веществ, исходя из одних и тех же исходных реагентов путем подбора и оптимизации условий реакций. Часто замена растворителей, температуры, катализаторов или введение дополнительных реагентов приводит к изменению направления реакции и получению новых изомерных продуктов. В продолжение исследований, проводимых в лаборатории в этом направлении [163-165], в настоящей работе предложен контролируемый катализаторами (AgOTf, CuNPs 25 нм-1,10-фенантролин или P(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>) региодивергентный и атомэкономичный подход к синтезу ряда изомерных продуктов, исходя из замещенных 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонов и пропиолатов или алкинонов.

<sup>4</sup> При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации автора, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования Mitrofanov A.Yu., **Murashkina A.V.**, Lyssenko K.A., Beletskaya I.P. Switchable Selectivity in the Annulation of o-Trifluoroacetylanilines and Activated Terminal Alkynes Based on Transition Metal and Phosphine Catalysis. // *Chemistry - A European Journal*. – 2023. – V. 29, № 64. – P. e202302357. EDN: CTASCY. Импакт-фактор 3,7 (JIF). Объем 0,38. п.л..

С другой стороны, известно, что гетероциклические соединения, содержащие атомы фтора, дифтор- или трифторметильные группы, находят широкое применение как биологически активные субстраты в медицине, агрохимии и в химии материалов. Хорошо известно, что наличие фтора в органической молекуле не только увеличивает липофильность, метаболическую стабильность, но также способствует возрастанию биологической активности, поэтому синтез таких соединений, несомненно, имеет ключевую задачу.

Так, в качестве исходных реагентов для исследования внутримолекулярной реакции циклизации были выбраны 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанон (**132**) и этилпропионат (**133**). Реакции проводили в виале объемом 8 мл с плотно завинчивающейся крышкой в ТГФ в атмосфере аргона. На основании ранее проведенных экспериментов по схожей тематике установили [164], что для протекания реакции необходимо наличие в реакционной смеси медного катализатора в присутствии лиганда и основания. Так, проведение реакции в присутствии 10 мольн. % KO-*t*-Bu приводило к селективному образованию индолина (**134**) с выходом только 35% за 40 часов реакции (Табл. 31, Оп. 1). Дополнительное введение 10 мольн. % катализатора CuI способствовало увеличению выхода до 53% за то же время реакции (Табл. 31, Оп. 2). В присутствии лиганда 1,10-фенантролина реакция проходила с образованием продукта **134** с выходом 86% в тех же условиях реакции, однако увеличение количеств и катализатора CuI, и лиганда не способствовало возрастанию выхода продукта (Табл. 31, Оп. 3, 4). Другие лиганды (PPh<sub>3</sub>, ДМЕДА, L1) проявили меньшую активность в тех же условиях, и продукты реакции образовывались неселективно (Табл. 31, Оп. 5) или с меньшими выходами (Табл. 31, Оп. 6,7). Отметим, что при использовании PPh<sub>3</sub> как лиганда наблюдалось образование другого продукта – этил 6-хлоро-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (**134a**) с заметным выходом 35%, что было также отдельно изучено в рамках этой работы в условиях исключительно катализа фосфинами. С целью увеличить выход продукта исследовали замену основания на более дешевый аналог K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, однако это не привело к увеличению выхода продукта (Табл. 31, Оп. 8). Использование в качестве катализатора 5 мольн. % Cu<sub>2</sub>O способствовало заметному снижению времени реакции до 16 часов (Табл. 31, Оп. 9). Однако наибольшую активность показали наночастицы меди CuNPs-25 нм, при катализе которыми продукт **134** образовывался с выходом, близким к количественному, и 82% препаративным выходом (Табл. 31, Оп. 10).



**Рисунок 51.** Оптимизация условий реакции синтеза индолина (**134**).

**Таблица 31.** Оптимизация условий реакции синтеза индолина (**134**).

Оп.	Катализатор (мол.%)	Лиганд (мол.%)	Основание	Время, ч	Выход <b>134</b> , % <sup>а)</sup>
1	-	-	<i>t</i> -BuOK	40	35
2	CuI (10)	-	<i>t</i> -BuOK	40	53
3	CuI (10)	1,10-Phen (10)	<i>t</i> -BuOK	40	86
4	CuI (20)	1,10-Phen (20)	<i>t</i> -BuOK	40	86
5	CuI (10)	PPh <sub>3</sub> (20)	<i>t</i> -BuOK	40	16 + 35 <sup>б)</sup>
6	CuI (10)	ДМЕДА (10)	<i>t</i> -BuOK	40	34
7	CuI (10)	L1 (10)	<i>t</i> -BuOK	40	40
8	CuI (10)	1,10-Phen (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	40	86
9	Cu <sub>2</sub> O (5)	1,10-Phen (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	16	89
10	CuNPs 25 нм (10)	1,10-Phen (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	16	97 (82) <sup>б)</sup>

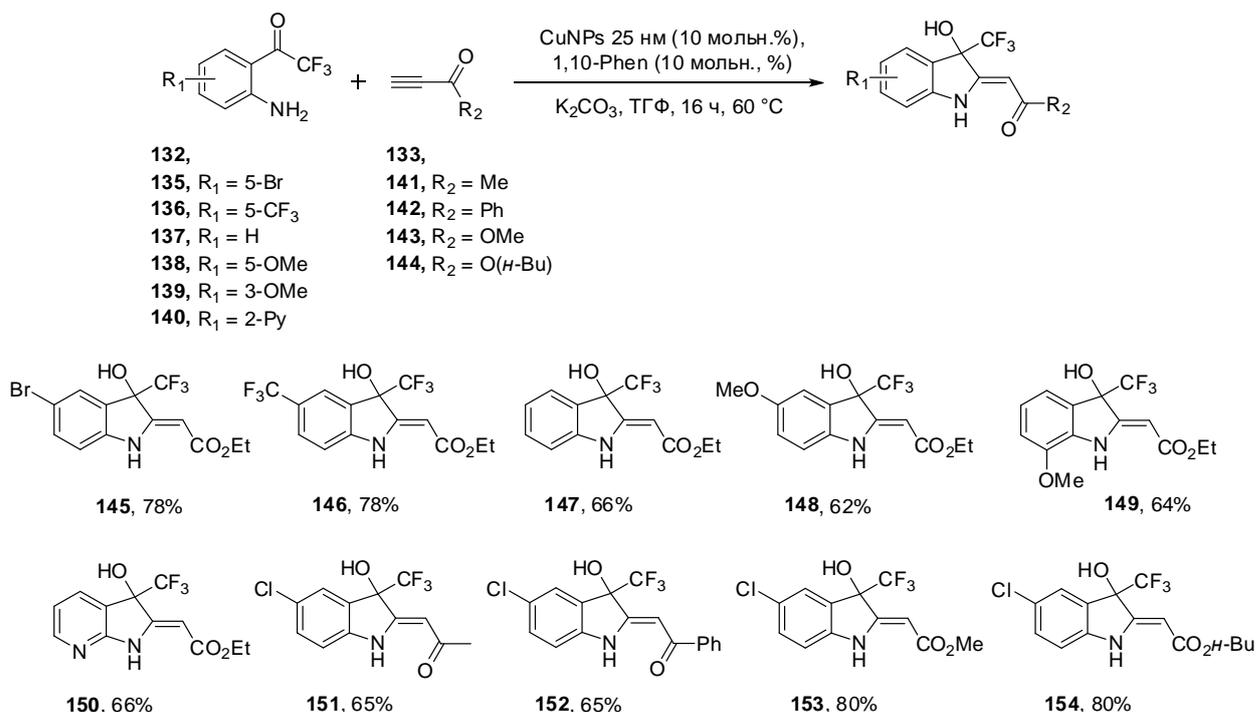
Условия реакции: **132** (0.1 ммоль), **133** (0.15 ммоль), катализатор (5-20 мол.%, 0.005-0.02 ммоль), основание (0.01 ммоль), ТГФ (1 мл), 60 °С.

<sup>а)</sup> Выход определили при помощи спектроскопии ЯМР на ядрах <sup>19</sup>F.

<sup>б)</sup> Этил 6-хлоро-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат (**134a**).

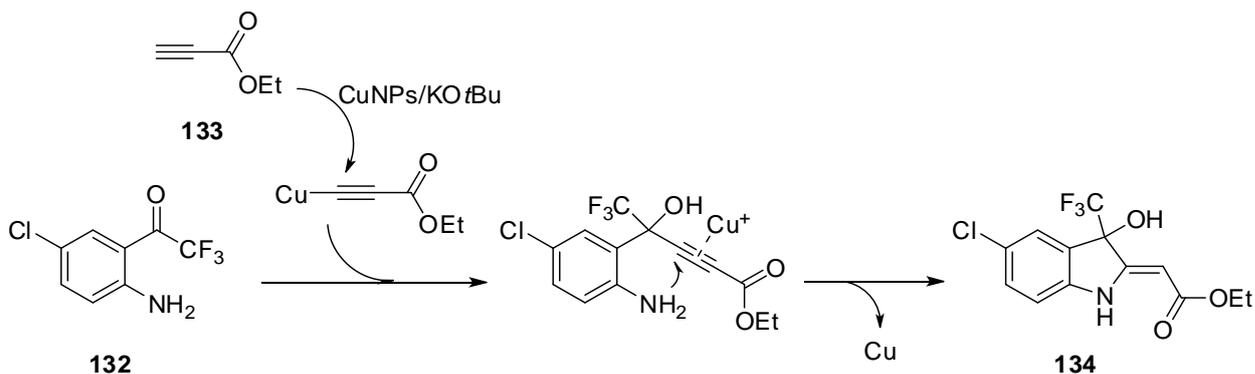
<sup>в)</sup> Выход выделенного продукта после очистки при помощи препаративной хроматографии.

Далее в оптимизированных условиях исследована возможность применения метода к другим субстратам и получена серия замещенных индолинов (**145-154**) с выходами от хороших до высоких (62-80%, Рис. 52). Показано, что природа заместителей, а также стерические факторы как в исходных производных 1-(2-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанона, так и в пропиолатах (**143**, **144**) не влияют на выход целевых индолинов. Алкиноны (**141**, **142**) так же с успехом могут быть введены в реакцию, и продукты реакции (**151**, **152**) образуются с хорошими выходами (65%).



**Рисунок 52.** Получение серии производных 2-индолин-2-илидена.

Так, на основании литературных данных известно, что переходные металлы, в том числе и соединения меди, катализируют реакции алкинирования кетонов, содержащих трифторметильный фрагмент [166, 167]. Так, на первой стадии в присутствии основания и медного катализатора происходит атака ацетиленида меди по карбонильному атому углерода, далее следует атака аминогруппы по кратной связи, приводящая к образованию целевого индолина (Рис. 53).



**Рисунок 53.** Предполагаемый механизм реакции алкинирования-внутримолекулярной циклизации, катализируемой CuNPs 25 нм.

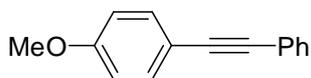
#### 4. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе “Bruker Avance-400” (рабочая частота 400.1 и 100.6 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ . В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа ( $\delta_{\text{H}}$  7.25 и  $\delta_{\text{C}}$  77.0 м.д.), спектры регистрировали в  $\text{CDCl}_3$ . Спектры  $^{19}\text{F}$  регистрировали на приборе Agilent-400MR (рабочая частота 376.4 МГц, химические сдвиги приведены относительно стандарта  $\text{CCl}_3\text{F}$ ), спектры регистрировали в  $\text{CDCl}_3$ . Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов регистрировали на приборе “Bruker Daltonics Autoflex II” с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200, 300, 400 в качестве внутренних стандартов. Микрофотографии ПЭМ получены с помощью прибора JEM 2100 (JEOL, Japan) с ускоряющим напряжением 200 кВ. Анализируемый порошок растворяли в изопропанолe и диспергировали в ультразвуковой бане в течение 5 минут. Получившуюся суспензию наносили на медную сетку, покрытую аморфной углеродной пленкой. Электронограммы и энергодисперсионные спектры регистрировали на приборе INCA Energy (Oxford Instruments, UK). ИСП-МС анализ проводился на спектрометре Agilent 7700. Для этого аликвоту реакционной смеси (0.25 мл, раствор в ДМСО или ДМФА) растворяли в 10 мл дистиллированной воды. Препаративную колоночную хроматографию осуществляли с использованием силикагеля марки Fluka 40-63 нм или “Merck” (40/60). Коммерчески доступные наночастицы CuNPs 25, 72, 86 нм, амины (**54**, **69-73**), NH-гетероциклы **46-49** и **68**, арилиодиды, арилбромиды, лиганды L0-L4, KOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , *трет*-бутилат натрия, ДМСО использовали без дополнительной очистки. ТГФ абсолютировали перегонкой над натрием в присутствии бензофенона, ДМФА перегоняли над гидридом кальция. Синтезы целевых соединений проводили в стеклянных виалах с завинчивающимися крышками на 4 и 8 мл или в сосудах Шленка с использованием прибора для параллельного синтеза Radleys Carousel 12 Plus.

##### Общий метод А синтеза соединений **2**, **6-16**.

В виалу на 8 мл с герметично завинчивающейся крышкой внесли арилгалогенид (0.25 ммоль, 58.5 мг), производное фенилацетилена (**1**, **3-5**, 1.5 экв., 0.375 ммоль, 41.2 мкл.), катализатор ([Cu] CuNPs/цеолит (4 мольн.%, 3 масс.% [Cu], 26.7 мг),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг), ДМФА (1 мл). Реакционную смесь продули аргоном, реакцию проводили в течение 2-24 часов при 120 °С. В реакционную смесь внесли EtOAc (3 мл) и пропустили через слой целита, фильтрат собрали, обработали водой (3 раза по 3 мл) для удаления ДМФА, промыли насыщенным раствором соли (4 мл) и высушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ . Из органической фазы удалили растворитель и исследовали продукты

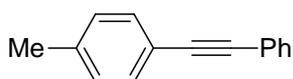
реакции при помощи  $^1\text{H}$  ЯМР (в качестве внутреннего стандарта использовали мезителен). Соединения **14-16** дополнительно очистили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента смеси петролейного эфира и этилацетата (10:1-20:1).



**1-Метокси-4-(фенилэтинил)бензол (2)** [168] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 1-йод-4-

метоксибензола (0.25 ммоль, 58.5 мг) в течение 8 часов. Выход 99%.

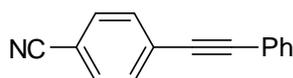
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.65 (с, 3 Н,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.66–6.76 (м, 3 Н, Ar–H), 7.11–7.26 (м, 3 Н, Ar–H), 7.30–7.41 (м, 3 Н, Ar–H).



**1-Метил-4-(фенилэтинил)бензол (6)** [169] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 1-йод-4-

метилбензола (0.25 ммоль, 54.5 мг) в течение 8 часов. Выход 99%.

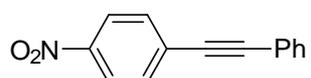
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.38 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 7.14-7.17 (м, 2Н, ArH), 7.33-7.54 (м, 7Н, ArH).



**4-(Фенилэтинил)бензонитрил (7)** [170] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 4-йодбензонитрила

(0.25 ммоль, 57.3 мг) в течение 4 часов. Выход 98%.

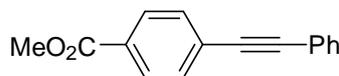
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.64-7.52 (м, 6Н), 7.48-7.43 (м, 1Н), 7.40-7.35 (м, 2Н).



**1-Нитро-4-(фенилэтинил)бензол (8)** [171] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 1-йод-4-

нитробензола (0.25 ммоль, 62.3 мг) в течение 2 часов. Выход 95%.

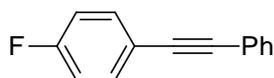
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.32-7.42 (м, 4 Н), 7.57-7.59 (м, 2 Н), 7.67-7.70 (м, 2 Н), 8.23-8.25 (м, 2 Н).



**Метил 4-(фенилэтинил)бензоат (9)** [172] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и этил 4-

йодобензоата (0.25 ммоль, 69 мг) в течение 2 часов. Выход 98%.

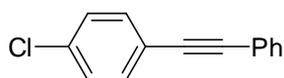
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.95 (с, 3Н), 7.38–7.40 (м, 3Н), 7.55–7.59 (м, 2Н), 7.61 (м, 2Н), 8.04 (м, 2Н).



**1-Фтор-4-(фенилэтинил)бензол (10)** [173] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 1-фтор-4-

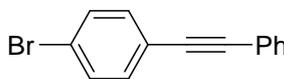
йодбензола (0.25 ммоль, 55.5 мг) в течение 4 часов. Выход 96%.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.01 (2Н, дм,  $^3J_{\text{HF}} = 8.7$  Гц), 7.30–7.33 (3Н, м), 7.47–7.50 (4Н, м).



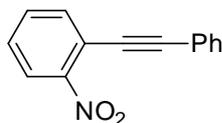
**1-Хлор-4-(фенилэтинил)бензол (11)** [174] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 1-хлор-4-йодбензол (0.25 ммоль, 59.6 мг) в течение 4 часов. Выход 98%.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.30-7.35 (м, 5H, ArH), 7.43-7.53 (м, 4H, ArH).



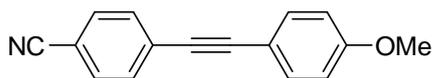
**1-Бром-4-(фенилэтинил)бензол (12)** [175] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 1-бром-4-йодбензола (0.25 ммоль, 70.7 мг) в течение 4 часов. Выход 98%.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.47-7.41 (м, 4H, H<sub>2,2'</sub>(Ph), H<sub>3,3'</sub>(Ph)); 7.34-7.28 (м, 5H).



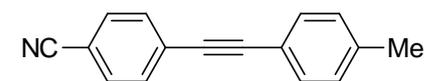
**1-Нитро-2-(фенилэтинил)бензол (13)** [171] синтезирован по методу **A** из фенилацетилена (**1**) (0.375 ммоль, 38.3 мг) и 1-йод-2-нитробензола (0.25 ммоль, 62.3 мг) в течение 2 часов. Выход 99%.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.35-7.38 (м, 3H), 7.42-7.46 (м, 1 H), 7.56-7.59 (м, 3H), 7.68-7.71 (м, 1H), 8.04-8.07 (м, 1H).



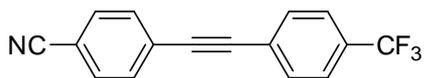
**4-((4-Метоксифенил)этинил)бензонитрил (14)** [176] синтезирован по методу **A** из 1-этинил-4-метоксибензола (**3**) (0.375 ммоль, 49.6 мг) и 4-йодбензонитрила (0.25 ммоль, 57.3 мг) в течение 24 часов. Выход 27.6 мг (40%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.86 (с, 3H), 6.92-6.94 (м, 2H), 7.50-7.52 (м, 2H), 7.64-7.58 (м, 4H).



**4-(4-Толилэтинил)бензонитрил (15)** [177] синтезирован по методу **A** из 1-этинил-4-метилбензола (**4**) (0.375 ммоль, 43.6 мг) и 4-йодбензонитрила (0.25 ммоль, 57.3 мг) в течение 24 часов. Выход 39.7 мг (61%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.31 (с, 3H), 7.19-7.21 (м, 2H), 7.44-7.46 (м, 2H), 7.58-7.65 (м, 4H).



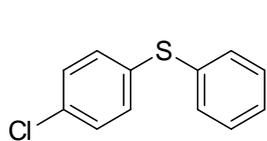
**4-((4-(Трифторметил)фенил)этинил)бензонитрил (16)** [178] синтезирован по методу **A** из 1-этинил-4-(трифторметил)бензола (**5**) (0.375 ммоль, 67.8 мг) и 4-йодбензонитрила (0.25 ммоль, 57.3 мг) в течение 24 часов. Выход 61 мг (90%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.61-7.68 (м, 8H).

### Общий метод Б синтеза соединений 18-26, 36-45.

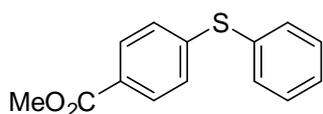
В виалу объемом 8 мл с герметично завинчивающейся крышкой, снабженную якорем магнитной мешалки, поместили арилгалогенид (1 экв., 0.25-0.5 ммоль), ароматический тиол (1.5 экв., 0.375-0.75 ммоль), катализатор CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 5.3-10.6 мг), карбонат калия (2 экв., 0.5-1.0 ммоль 69-138 мг) или KOH (2 экв., 1.0 ммоль) и ДМФА (1-2 мл). Реакционную смесь нагревали до 70, 100 или 120 °С в атмосфере аргона и перемешивали в течение 2-16 часов. По окончании времени реакции реакцию смесь охладили, добавили этилацетат и профильтровали через слой целита. Собранный фильтрат промыли водой (3 раза по 6 мл), промыли насыщенным раствором хлорида натрия (объемом 8 мл). Органический слой высушили над сульфатом натрия, удалили растворитель на ротормном испарителе и продукт подвергли хроматографированию на силикагеле с использованием смеси элюэтов петролейный эфир – этилацетат (20:1 – 10:1).

Соединения **18-21** получены методом **Б**, описание этих соединений приведено далее в разделе «Общий метод Д синтеза соединений».



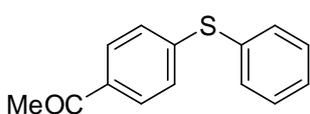
**(4-Хлорофенил)(фенил)сульфан (22)** [179] синтезирован по методу **Б** из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 1-хлор-4-йодбензола (0.25 ммоль, 59.6 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 8 часов. Выход 53 мг (96 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.14-7.22 (м, 5H), 7.21-7.27 (м, 4H).



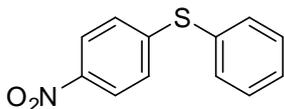
**Метил 4-(фенилтио)бензоат (23)** [180] синтезирован по методу **Б** из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и метил 4-хлорбензоата (0.25 ммоль, 43 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 2 часов. Выход 58 мг (95 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.86 (с, 3H), 7.16-7.18 (м, 2H), 7.34-7.39 (м, 3H), 7.45-7.47 (м, 2H), 7.85-7.87 (м, 2H).



**1-(4-(фенилтио)фенил)этанон (24)** [181] синтезирован по методу **Б** из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 1-(4-хлорофенил)этанона (0.25 ммоль, 38.6 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 2 часов. Выход 56.5 мг (99 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.54 (с, 3H), 7.17-7.20 (м, 2H), 7.38-7.41 (м, 3H), 7.49-7.50 (м, 2H), 7.80-7.83 (м, 2H).



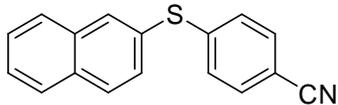
**(4-Нитрофенил)(фенил)сульфан (25)** [182] синтезирован по методу **Б** из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 1-хлор-4-нитробензола (0.25 ммоль, 39 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 2 часов. Выход 55 мг (95 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.13-7.16 (м, 2H), 7.42-7.44 (м, 3H), 7.50-7.53 (м, 2H), 8.01-8.04 (м, 2H).



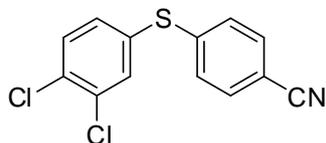
**(2-Нитрофенил)(фенил)сульфан (26)** [183] синтезирован по методу **Б** из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 1-хлор-2-нитробензола (0.25 ммоль, 39 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 2 часов. Выход 57 мг (99 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.85 (дд, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Гц), 7.19 (ддд, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Гц), 7.28-7.34 (м, 1H), 7.42-7.51 (м, 3H), 7.52-7.62 (м, 2H), 8.21 (дд, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Гц).



**4-(Нафтален-2-илтио)бензонитрил (36)** [184] синтезирован по методу **Б** из нафталин-2-тиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 120 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и карбоната калия (2 экв., 1 ммоль, 138 мг) в 2 мл ДМФА при 100 °С в течение 4 часов. Выход 128 мг (98 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.19-7.21 (м, 2H), 7.42-7.59 (м, 5H), 7.82-7.89 (м, 3H), 8.05-8.07 (м, 1H).



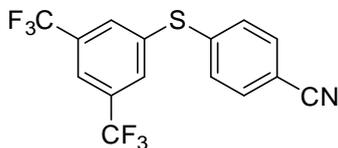
**4-[(3,4-Хлорфенил)тио]бензонитрил (37)** синтезирован по методу **Б** из 3,4-дихлоро-бензолтиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 134 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и карбоната калия (2 экв., 1 ммоль 138 мг) при 100 °С в течение 4 часов. Выход 62 мг (45 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.23-7.25 (м, 2H), 7.53-7.55 (м, 2H), 7.30 (дд, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Гц), 7.48 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Гц), 7.56 (д, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.: 109.9, 118.4, 128.4, 131.6, 131.7, 132.6, 132.7, 133.7, 133.8, 135.0, 143.4.

ГХ-МС (EI):  $m/z$  (%) = 283 (15) [ $M^{++4}$ ], 282 (11) [ $M^{++3}$ ], 281 (71) [ $M^{++2}$ ], 280 (18) [ $M^{++1}$ ], 279 (100) [ $M^+$ ], 243 (18), 210 (11), 209 (68), 208 (13), 142 (11).

Масс-спектр высокого разрешения (EI):  $m/z$  вычислено  $C_{13}H_7Cl_2N_2$  278.9676, найдено 278.9671.



**4-[[3,5-Бис(трифторметил)фенил]тио]бензонитрил (38)**

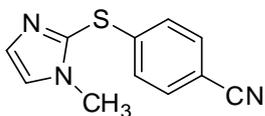
синтезирован по методу **Б** из 3,5-бис(трифторметил)-бензолтиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 184 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и карбоната калия (2 экв., 1 ммоль 138 мг) и при 100 °С в течение 4 часов. Выход 140 мг (81 %).

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.48-7.50 (м, 2H), 7.73-7.75 (м, 2H), 7.93-7.97 (м, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 111.1, 117.7, 118.8, 121.5, 122.9 (к,  $^1J_{CF} = 272.3$  Гц), 130.5, 131.6 (к,  $^3J_{CF} = 2.9$  Гц), 132.6 (к,  $^2J_{CF} = 33.6$  Гц), 132.9, 137.5, 140.8.

ГХ-МС (EI):  $m/z$  (%) = 348 (16) [ $M^++1$ ], 347 (100) [ $M^+$ ], 328 (11), 326 (13), 258 (22).

Масс-спектр высокого разрешения (EI):  $m/z$  вычислено  $C_{15}H_7F_6NS$  347.0203, найдено 347.0205.



**4-[(1-Метил-1H-имидазол-2-ил)тио]бензонитрил (39):**

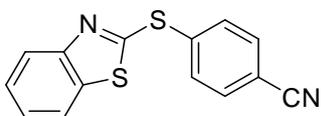
синтезирован по методу **Б** из 1-метил-1H-имидазол-2-тиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 86 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и карбоната калия (2 экв., 1 ммоль 138 мг) при 100 °С в течение 4 часов. Выход 56 мг (52 %).

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.68 (с, 3H), 7.10-7.12 (м, 2H), 7.17 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 7.50-7.52 (м, 2H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 33.9, 109.7, 118.4, 124.6, 126.8, 127.6, 130.9, 132.7, 142.7.

ГХ-МС (EI)  $m/z$  (%) = 216 (13) [ $M^++1$ ], 215 (63) [ $M^+$ ], 214 (100), 208 (10), 207 (34), 182 (12), 116 (11), 72 (10).

Масс-спектр высокого разрешения (EI):  $m/z$  Вычислено  $C_{11}H_9N_3S$  215.0517, найдено 215.0501.



**4-(Бензо[d]тиазол-2-илтио)бензонитрил (40):** синтезирован по

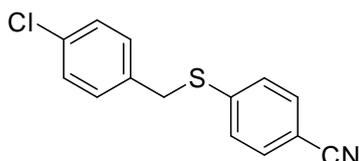
методу **Б** из бензо[d]тиазол-2-тиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 126 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и карбоната калия (2 экв., 1 ммоль 138 мг) при 100 °С в течение 4 часов. Выход 84 мг (63 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.34–7.39 (м, 1H), 7.44–7.49 (м, 1H), 7.67–7.78 (м, 5H), 7.95 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.: 12.9, 118.0, 121.1, 122.7, 125.4, 126.6, 133.0, 133.1, 136.0, 137.6, 153.4, 163.6.

ГХ-МС (EI):  $m/z$  (%) = 269 (21) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 268 (67) [ $\text{M}^+$ ], 267 (100), 208 (12), 207 (35).

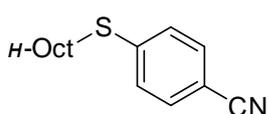
Масс-спектр высокого разрешения (EI):  $m/z$  Вычислено  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$  268.0129, найдено 268.0153.



**4-((4-Хлоробензил)тио)бензонитрил (41)** [185] синтезирован

по методу **Б** из (4-хлор-фенил)метантиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 119 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и карбоната калия (2 экв., 1 ммоль, 138 мг) при 100 °С в течение 4 часов. Выход 119 мг (92 %).

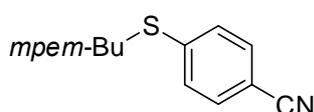
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.12 (с, 2H), 7.21-7.28 (м, 6H), 7.46-7.48 (м, 2H).



**4-(Октилтио)бензонитрил (42)** [186] синтезирован по методу **Б** из

октан-1-тиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 110 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и гидроксида калия (2 экв., 1 ммоль, 56 мг) при 120 °С в течение 4 часов. Выход 99 мг (80 %).

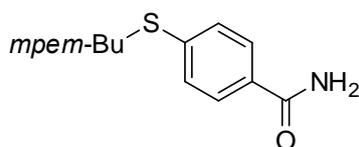
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.87 (т, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц), 1.26-1.32 (м, 8H), 1.43 (квин., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Гц), 1.68 (квин., 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Гц), 2.96 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц), 7.26-7.29 (м, 2H), 7.49-7.52 (м, 2H).



**4-(*трет*-Бутилтио)бензонитрил (43)** [187] синтезирован по

методу **Б** из 2-метилпропан-2-тиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 68 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и гидроксида калия (2 экв., 1 ммоль, 56 мг) при 70 °С в течение 4 часов. Выход 93 мг (97 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.30 (с, 9H), 7.58 (м, 2H), 7.60 (м, 2H).



**4-(*трет*-Бутилтио)бензамид (44)** синтезирован по методу **Б**

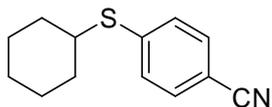
из 2-метилпропан-2-тиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 68 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и гидроксида калия (2 экв., 1 ммоль, 56 мг) при 120 °С в течение 4 часов. Выход 63 мг (60 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.20 (с, 9H), 7.38 (с, 1H), 7.49-7.51 (м, 2H), 7.78-7.81 (м, 2H), 7.98 (с, 1H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 30.2, 45.7, 127.3, 134.0, 135.3, 135.8, 166.9.

ГХ-МС (EI):  $m/z$  (%) = 209 (15) [ $\text{M}^+$ ], 153 (100), 137 (41), 136 (15), 57 (41).

Масс-спектр высокого разрешения (EI)  $m/z$ : Вычислено  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOS}$  209.0874, найдено 209.0870.

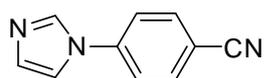


**4-(Циклогексилтио)бензонитрил (45)** [188] синтезирован по методу **Б** из циклогексантиола (1.5 экв., 0.75 ммоль, 87 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.0035 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 7.4 мг) и гидроксида калия (2 экв., 1 ммоль, 56 мг) при 120 °С в течение 4 часов. Выход 102 мг (87 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.28–1.50 (м, 5H), 1.66–1.70 (м, 1H), 1.81–1.85 (м, 2H), 2.04–2.07 (м, 2H), 3.33 (тт, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.3$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 3.6$  Гц), 7.35-7.37 (м, 2H), 7.52-7.55 (м, 2H).

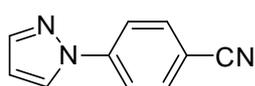
#### Общий метод В синтеза соединений 50-53.

В виалу объемом 8 мл с герметично завинчивающейся крышкой, снабженную якорем магнитной мешалки, поместили 4-йодбензонитрил (1 экв., 0.25 ммоль, 57 мг), NH-гетероцикл (1.2 экв., 0.3 ммоль), катализатор CuNPs/TiO<sub>2</sub> (5 мольн.%, 1.9 масс.%, 42 мг), карбонат калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) или карбонат цезия (2 экв., 0.5 ммоль 163 мг) и ДМФА (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 120 °С в атмосфере аргона и перемешивали в течение 16 часов. По окончании времени перемешивания реакционную смесь охладили, добавили этилацетат (3 мл), профильтровали через слой целита. Собранный фильтрат промыли водой (3 раза по 3 мл), промыли насыщенным раствором хлорида натрия (объемом 4 мл). Органический слой высушили над сульфатом магния, удалили растворитель на роторном испарителе и продукт подвергли хроматографированию на силикагеле с использованием смеси элюэтов петролейный эфир – этилацетат (20:1 – 10:1).



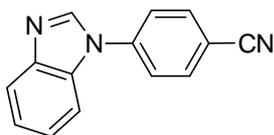
**4-(1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (50)** [189] синтезирован по методу **В** из имидазола (0.3 ммоль, 20 мг) в присутствии CuNPs/TiO<sub>2</sub> (5 мольн. %, 0.0125 ммоль, 1.9 масс. % [Cu], 42 мг) с карбонатом калия как основанием. Выход 38 мг (90 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.20 (уш. с., 1H), 7.27 (уш. с., 1H), 7.50-7.53 (м, 2H), 7.75-7.78 (м, 2H), 7.88 (уш. с., 1H).



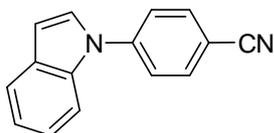
**4-(1H-пиразол-1-ил)бензонитрил (51)** [190] синтезирован по методу **В** из пиразола (0.3 ммоль, 20 мг) в присутствии CuNPs/TiO<sub>2</sub> (5 мольн. %, 0.0125 ммоль, 1.9 масс. % [Cu], 42 мг) с карбонатом калия как основанием. Выход 34 мг (82 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6.53-6.55 (дд, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Гц), 7.74-7.77 (м, 2H), 7.78 (дд, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Гц), 7.83-7.86 (м, 2H), 8.00 (д, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Гц).



**4-Бензимидазол-1-ил-бензонитрил (52)** [191] синтезирован по методу **В** из бензимидазола (0.3 ммоль, 35 мг) в присутствии CuNPs/TiO<sub>2</sub> (5 мольн. %, 0.0125 ммоль, 1.9 масс. % [Cu], 42 мг) с карбонатом калия как основанием. Выход 39 мг (72 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.37-7.41 (м, 2H), 7.56-7.59 (м, 1H), 7.66-7.69 (м, 2H), 7.87-7.90 (м, 3H), 8.15 (с, 1H).

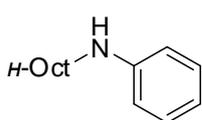


**1-(4'-Цианофенил)индол (53)** [192] синтезирован по методу **В** из индола (0.3 ммоль, 35 мг) в присутствии CuNPs/TiO<sub>2</sub> (5 мольн. %, 0.0125 ммоль, 1.9 масс. % [Cu], 42 мг) с карбонатом калия как основанием. Выход 32 мг (59 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6.85 (д, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Гц), 7.30-7.43 (м, 3H), 7.67-7.71 (м, 3H), 7.80 (д, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 1H), 7.85-7.88 (м, 2H).

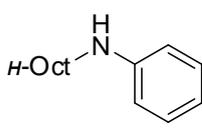
#### Общий метод Г синтеза соединений 55-67, 70-78, 91-105.

В вials объемом 4 мл с герметично завинчивающейся крышкой, снабженную якорем магнитной мешалки, поместили медьсодержащий Cu<sup>0</sup> катализатор (5-20 мольн.% [Cu]) или CuO-65 нм (10 мольн.%), лиганд (L0-L2, 10-20 мольн.%), арилиодид (0.5-1.5 ммоль), амин или *NH*-гетероцикл (0.5-0.75 ммоль), карбонат цезия (0.625 ммоль, 204 мг), ДМСО или ДМФА как растворитель (0.5-1 мл). Крышку плотно закрыли и перемешивали реакционную смесь в течение 24-48 часов при 110 °С (растворитель ДМСО) либо при 140 °С (растворитель ДМФА). По окончании времени реакции реакционную смесь охладили до комнатной температуры и центрифугировали. Твердый неорганический остаток дополнительно промыли ДМСО и отделили. Объединенные жидкие органические фракции разбавили дихлорметаном (1 мл) и экстрагировали водой (10 мл), промыли насыщенным раствором NaCl, органическую фракцию высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удалили на роторном испарителе, полученный остаток подвергли градиентному хроматографированию на силикагеле с использованием смеси элюентов петролейный эфир/дихлорметан 10:1 – 1:1, дихлорметан.



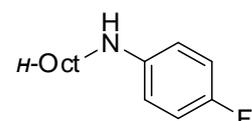
***N*-октиланилин (55)** [193] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.625 ммоль, 128 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 97 мг (95%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.80-0.84 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16-1.36 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.55 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.03 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.63 (уш. с, 1H, NH), 6.53 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}} \text{набл} = 7.8$  Гц, H2,2'(Ph)), 6.60 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц, C(4)H<sub>Ph</sub>), 7.07-7.11 (м, 2H, H3,3'(Ph)).



**4-Метил-*N*-октиланилин (56)** [194] синтезирован по методу Г из 4-йодтолуола (0.625 ммоль, 136 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 98 мг (89%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.77-0.80 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.34 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2.98 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.46 (уш. с, 1H, NH), 6.42-6.45 (м, 2H), 6.86-6.89 (м, 2H).

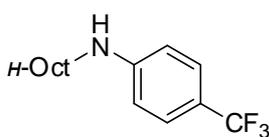


**4-Фтор-*N*-октиланилин (57)** синтезирован по методу Г из 4-фториодбензола (0.625 ммоль, 139 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 101 мг (91%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.:  $\delta$  0.72-0.76 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10-1.30 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2.90 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.55 (уш. с, 1H, NH), 6.39 (дд, 2H,  $^3J_{\text{HH}} \text{набл} = 8.7$  Гц,  $^4J_{\text{HF}} = 4.3$  Гц, H2,2'(Ph)), 6.72 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} \text{набл} = 8.7$  Гц,  $^3J_{\text{HF}} = 8.7$  Гц, H3,3'(Ph)).

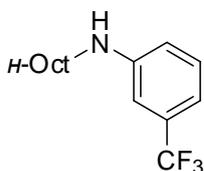
Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  12.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 111.5 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 6.8$  Гц, C2,2'(Ph)), 113.8 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21.9$  Гц, C3,3'(Ph)), 144.0 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 6.5$  Гц, C1(Ph)), 153.4 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 232.2$  Гц, C4(Ph)).

Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$ , найдено  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  224.1815, вычислено: 224.1743.



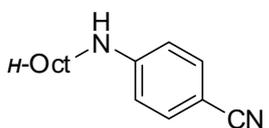
***N*-Октил-4-(трифторметил)анилин (58)** [195] синтезирован по методу Г из 1-йод-4-(трифторметил)бензола (0.625 ммоль, 170 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 111 мг (81%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.75-0.78 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10-1.32 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.02 (кв, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.18 (уш. с, 1H, NH), 6.46-6.49 (м, 2H), 7.24-7.27 (м, 2H).



**N-Октил-3-(трифторметил)анилин (59)** [195] синтезирован по методу Г из 1-йод-3-(трифторметил)бензола (0.625 ммоль, 170 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 127 мг (93%).

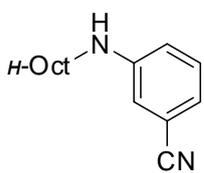
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.78-0.81 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11-1.36 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.03 (кв, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.02 (уш. с, 1H, NH), 6.65 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц, H(6)Ph), 6.69 (уш. с, 1H, H(2)Ph), 6.79 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц, H(4)Ph), 7.15 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 7.9 Гц, H(5)Ph).



**4-(Октиламино)бензонитрил (60)** [195] синтезирован по методу Г из 4-йодбензонитрила (0.625 ммоль, 143 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг),

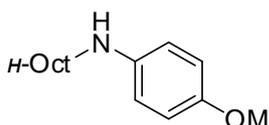
лиганда L2 (14.3 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 98 мг (85%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.75-0.78 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09-1.33 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.00 (кв, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.70 (уш. с, 1H, NH), 6.42-6.45 (м, 2H), 7.25-7.28 (м, 2H).



**3-(Октиламино)бензонитрил (61)** [196] синтезирован по методу Г из 3-йодбензонитрила (0.625 ммоль, 143 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 100 мг (87%).

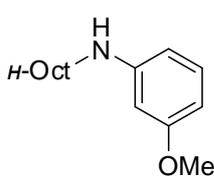
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.76-0.79 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09-1.32 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2.96 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.21 (уш. с, 1H, NH), 6.85-6.90 (м, 2H, H(2), H(6)Ph), 6.79 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц, H(4)Ph), 7.07-7.11 (м, 1H, H(5)Ph).



**4-Метокси-N-октиланилин (62)** [195] синтезирован по методу Г из 4-йоданизола (0.625 ммоль, 146 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда

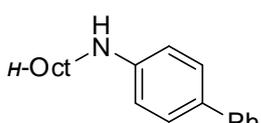
L2 (14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 107 мг (91%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.73-0.76 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.08-1.30 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2.91 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.61 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.42-6.45 (м, 2H), 6.61-6.64 (м, 2H), NH протон однозначно не отнесен.



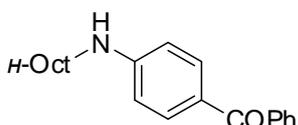
**3-Метокси-N-октиланилин (63)** [196] синтезирован по методу Г из 3-йоданизола (0.625 ммоль, 146 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 106 мг (90%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.76-0.79 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.07-1.31 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2.97 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.66 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.04 (уш. с, 1H, H(2)Ph), 6.09-6.13 (м, 2H, H(4)Ph, H(6)Ph), 6.94 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 7.6 Гц, H(5)Ph), NH протон однозначно не отнесен.



**N-Октил-[1,1'-бифенил]-4-амин (64)** [194] синтезирован по методу Г из 4-йодбифенила (0.625 ммоль, 175 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 119 мг (85%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.75-0.78 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09-1.34 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.02 (уш. т, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 5.9 Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.77 (уш. с, 1H, NH), 6.55 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 6.9 Гц, H2,2' (Ph)), 7.12 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Гц, C(4)H4<sub>Ph</sub>), 7.25-7.33 (м, 4H, H3,3' (Ph, Ph')), 7.41 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 8.0 Гц, H2,2' (Ph')).



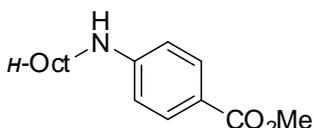
**(4-(Октиламино)фенил)(фенил)метанон (65)** синтезирован по методу Г из 4-йодбензофенона (0.625 ммоль, 193 мг) и *n*-

октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (14.3 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 130 мг (84%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.76-0.79 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10-1.35 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.07 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.58 (уш. с, 1H, NH), 6.47 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 8.6 Гц, H2,2' (Ph)), 7.34 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 7.6 Гц, H3,3' (Ph')), 7.42 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Гц, H4(Ph')), 7.58-7.62 (м, 4H, H3,3' (Ph), H2,2' (Ph')).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 41.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 109.3 (C2,2'(Ph)), 122.6 (C4(Ph)), 126.5 (2CH(Ph)), 127.6 (2CH(Ph)), 129.5 (C4(Ph')), 131.3 (2CH(Ph)), 137.9 (C1(Ph')), 151.6 (C1(Ph)), 192.7 (C=O).

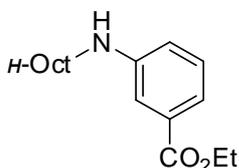
Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$ , найдено  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  310.2171, вычислено: 310.2129.



**Метил 4-(октиламино)бензоат (66)** [195] синтезирован по методу Г из метил 4-йодбензоата (0.625 ммоль, 164 мг) и *n*-

октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг), лиганда L1 (0.025 ммоль, 4.2 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 55 мг (42%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.72-0.75 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01-1.26 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.11 (уш. т, 2H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 5.6 Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.69 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.52 (уш. с, 1H, NH), 6.40-6.43 (м, 2H), 7.66-7.69 (м, 2H).

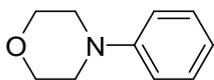


**Этил 3-(октиламино)бензоат (67)** синтезирован по методу Г из этил 3-йодбензоата (0.625 ммоль, 173 мг) и *n*-октиламина (**54**) (0.5 ммоль, 64.5 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг), лиганда L1 (0.025 ммоль, 4.2 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 72 мг (52%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.77-0.80 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.08-1.34 (м, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (т, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 1.53 (квинтет, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.04 (кв, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.25 (кв, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.87 (д. д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Гц, H(6)Ph), 7.10 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 7.8 Гц, H(5)Ph), 7.16 (уш. с, 1H, H(2)Ph), 7.23 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц, H(4)Ph), NH протон однозначно не отнесен.

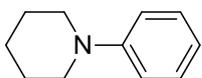
Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  12.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 59.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.3 ( $\text{CH}(\text{Ph})$ ), 115.4 ( $\text{CH}(\text{Ph})$ ), 115.7 ( $\text{CH}(\text{Ph})$ ), 127.6 ( $\text{C}5(\text{Ph})$ ), 129.8 ( $\text{C}3(\text{Ph})$ ), 147.9 ( $\text{C}1(\text{Ph})$ ), 165.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$ , найдено  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278.2120, вычислено: 278.2076.



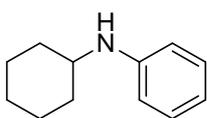
**4-Фенилморфолин (70)** [197] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), морфолина (**64**) (0.75 ммоль, 65 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L1 (0.05 ммоль, 8.4 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 80 мг (98%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.07-3.09 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.77-3.79 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.80 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Гц, C(4)H<sub>Ph</sub>), 6.82-6.85 (м, 2H), 7.18-7.22 (м, 2H).



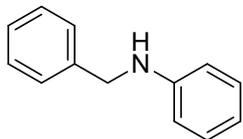
**1-Фенилпиперидин (71)** [198] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), пиперидина (**65**) (0.75 ммоль, 64 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L1 (0.05 ммоль, 8.4 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 68 мг (85%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.:  $\delta$  1.47-1.53 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.59-1.67 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.07-3.09 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.73 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц, C(4)H<sub>Ph</sub>), 6.84-6.87 (м, 2H), 7.14-7.18 (м, 2H).



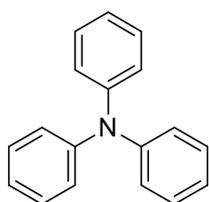
**N-Циклогексиланилин (72)** [199] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), циклогексиламина (**66**) (0.5 ммоль, 49.5 мг) в присутствии CuO NPs 65 нм (0.05 ммоль, 4 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 66 мг (75%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.03-1.22 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.24-1.37 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56-1.63 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65-1.75 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.95-2.04 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.15-3.22 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.51-6.53 (м, 2H), 6.58 (тт, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Гц,  $\text{C}(4)\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.06-7.10 (м, 2H, NH протон однозначно не отнесен).



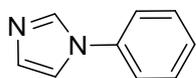
**N-Бензиланилин (73)** [199] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), бензиламина (**67**) (0.75 ммоль, 80 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 73 мг (80%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.25 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.53-6.55 (м, 2H,  $\text{H}_{2,2'}(\text{Ph})$ ), 6.60 (тт, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Гц,  $\text{C}(4)\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.04-7.08 (м, 2H,  $\text{H}_{3,3'}(\text{Ph})$ ), 7.15-7.30 (м, 5H, Bn), NH протон однозначно не отнесен.



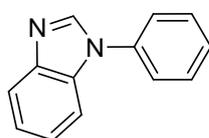
**Трифениламин (74)** [197] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), дифениламина (**68**) (0.75 ммоль, 127 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L1 (0.05 ммоль, 8.4 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 118 мг (96%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.97 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $\text{C}(4)\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.12 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}}_{\text{набл}} = 8.0$  Гц,  $\text{H}_{2,2'}(\text{Ph})$ ), 7.27-7.32 (м, 2H,  $\text{H}_{3,3'}(\text{Ph})$ ).



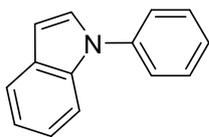
**1-Фенил-1H-имидазол (75)** [200] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), 1H-имидазола (**46**) (0.75 ммоль, 51 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L1 (0.05 ммоль, 8.4 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 65 мг (90%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.27 (уш. с, 2H,  $\text{H}_{4,5}$ (Имид.)), 7.31-7.35 (м, 3H,  $\text{H}_{2,2',4}(\text{Ph})$ ), 7.43 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}}_{\text{набл}} = 7.6$  Гц,  $\text{H}_{3,3'}(\text{Ph})$ ), 7.97 (уш. с, 1H,  $\text{H}_2$ (Имид.)).



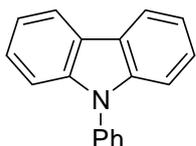
**1-Фенил-1H-бензо[d]имидазол (76)** [200] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), 1H-бензо[d]имидазола (**48**) (0.5 ммоль, 59 мг) в присутствии CuO NPs 65 нм (0.05 ммоль, 4 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14.3 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 87 мг (90%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.:  $\delta$  7.18 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц,  $\text{H}_4(\text{Ph})$ ), 7.31-7.34 (м, 1H,  $\text{H}(\text{Бензимид.})$ ), 7.50 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}}_{\text{набл}} = 7.0$  Гц  $\text{H}(\text{Бензимид.})$ ), 7.61-7.65 (м, 2H,  $\text{H}_{3,3'}(\text{Ph})$ ), 7.67 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}}_{\text{набл}} = 7.7$  Гц,  $\text{H}_{2,2'}(\text{Ph})$ ), 7.74 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Гц,  $\text{H}(\text{Бензимид.})$ ), 7.78 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $\text{H}(\text{Бензимид.})$ ), 8.57 (с, 1H,  $\text{H}_2(\text{Бензимид.})$ ).



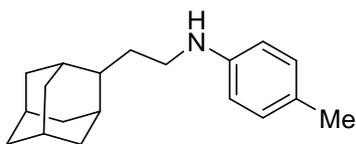
**1-Фенил-1H-индол (77)** [200] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг), 1H-индола (**49**) (0.75 ммоль, 59 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L1 (0.05 ммоль, 8.4 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 93 мг (96%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.73 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3$  Гц, H3(Инд.)), 7.19-7.28 (м, 2H, H5,6(Инд.)), 7.36-7.40 (м, 2H, H2(Инд.), H4(Ph)), 7.52-7.54 (м, 4H, H2,2',3,3'(Ph)), 7.61 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Гц, H4(Инд.)), 7.73 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Гц, H7(Инд.)).



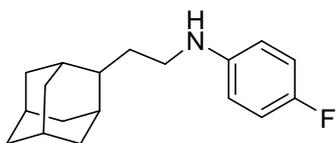
**9-Фенил-9H-карбазол (78)** [200] синтезирован по методу Г из йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг) 9H-карбазола (**69**) (0.5 ммоль, 84 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14.3 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 96 мг (79%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.17-7.22 (м, 2H, H(Карб.)), 7.30-7.34 (м, 4H, H(Карб.)), 7.39 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц, C(4)H<sub>Ph</sub>), 7.47 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}} \text{набл} = 8.9$  Гц, H2,2'(Ph)), 7.53 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} \text{набл} = 7.8$  Гц, H3,3'(Ph)), 8.06 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Гц, H(Карб.)).



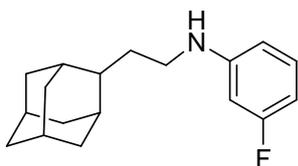
**N-[2-(2-Адамантил)этил]-4-метиланилин (91)** [201] синтезирован по методу Г из амина (**79**) (0.5 ммоль, 90 мг), 4-йодтолуола (2 экв., 1 ммоль, 218 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L0 (0.05 ммоль, 7 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 117 мг (87 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.54 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 12.6$  Гц, CH<sub>Ad</sub>), 1.70–1.92 (м, 15H, CH<sub>Ad</sub>, CH<sub>2Ad</sub>, H<sub>2CAAd</sub>), 2.24 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.09 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, CH<sub>2N</sub>), 3.49 (уш. с, 1H, NH), 6.52-6.55 (м, 2H, H(2), H(2')Ph), 6.98-7.01 (м, 2H, H(3), H(3')Ph).



**N-[2-(2-Адамантил)этил]-4-фторанилин (92)** [201] синтезирован по методу Г из амина (**79**) (0.5 ммоль, 90 мг), 1-фтор-4-йодбензола (0.625 ммоль, 139 мг) в присутствии CuNPs 10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМСО при 110 °С в течение 24 часов. Выход 123 мг (90%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.54 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 12.8$  Гц, CH<sub>Ad</sub>), 1.70–1.91 (м, 15H, CH<sub>Ad</sub>, CH<sub>2Ad</sub>, H<sub>2CAAd</sub>), 3.06 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Гц, CH<sub>2N</sub>), 3.47 (уш. с, 1H, NH), 6.54 (дд, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ ,  $^4J_{\text{H,F}} = 4.3$  Гц, H(2), H(2')Ph), 6.88 (дд, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ ,  $^3J_{\text{H,F}} = 8.7$  Гц, H(3), H(3')Ph).



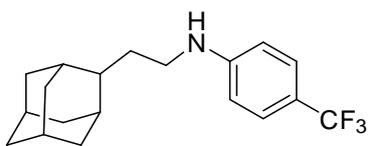
***N*-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-3-фторанилин (93)** синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 3-фториодбензола (0.625 ммоль, 138.8 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМСО при 110 °С.

Выход 127 мг (93%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.53-1.56 (м, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 1.69-1.79 (м, 9Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{CAd}$ ), 1.80-1.92 (м, 6Н,  $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 3.06-3.10 (м, 2Н,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.85 (уш. с, 1Н, NH), 6.29 (дт, 1Н,  $^3J_{\text{HF}} = 11.7$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Гц, H(2)Ph), 6.34-6.39 (м, 2Н, H(4), H(6)Ph), 7.08 (кв., 1Н,  $^3J_{\text{HH}} = ^4J_{\text{HF}} = 7.7$  Гц, H(5)Ph).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.0 ( $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 28.2 ( $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 31.6 ( $2\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 31.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 32.3 ( $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 38.3 ( $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 39.1 ( $2\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 42.1 ( $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 42.5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 99.3 д. ( $^2J_{\text{CF}} = 25.3$  Гц, C4(Ph)), 103.5 д. ( $^2J_{\text{CF}} = 21.7$  Гц, C2(Ph)), 108.7 (C6(Ph)), 130.2 д. ( $^3J_{\text{CF}} = 10.5$  Гц, C5(Ph)), 150.0 д. ( $^2J_{\text{CF}} = 10.9$  Гц, C1(Ph)), 154.1 д. ( $^1J_{\text{CF}} = 242.2$  Гц, C3(Ph)).

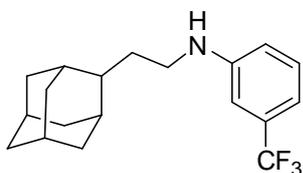
Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$  найдено: 274.1946  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено, 274.1971.



***N*-[2-(2-Адамантил)этил]-4-(трифторметил)анилин (94)**

[201] синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 1-йод-4-(трифторметил)-бензола (0.625 ммоль, 170 мг) в присутствии CuNPs 10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМСО при 110 °С в течение 24 часов. Выход 133 мг (82%).

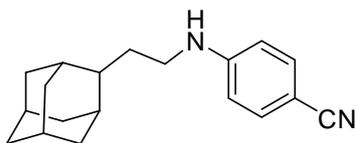
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.55 (д, 2Н,  $^3J_{\text{HH}} = 12.3$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 1.70–1.91 (м, 15Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{CAd}$ ), 3.13 (т, 2Н,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.98 (уш. с, 1Н, NH), 6.56-6.59 (м, 2Н, H(2), H(2')Ph), 7.36-7.39 (м, 2Н, H(3), H(3')Ph).



**[2-(2-Адамантил)этил]-3-(трифторметил)анилин (95)** [202]

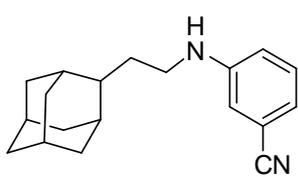
синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 1-йод-3-(трифторметил)-бензола (0.625 ммоль, 170 мг) в присутствии CuNPs 10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМСО при 110 °С в течение 24 часов. Выход 150 мг (93%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.55-1.58 (м, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ); 1.71-1.93 (м, 15 Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{CAd}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ); 3.11-3.15 (м, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.88 (уш. с, 1 Н, NH); 6.73 (д, 1 Н, H(6)Ph,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Гц), 6.80 (уш. с, 1 Н, H(2)Ph); 6.92 (д, 1 Н, H(4)Ph,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Гц); 7.25 (т, 1 Н, H(5)Ph,  $^3J_{\text{HH}}$  набл = 7.9 Гц).


**4-[2-(2-Адамантил)этил](амино)бензонитрил (96) [202]**

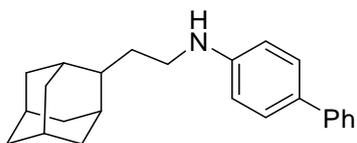
синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 4-йод-бензонитрила (0.625 ммоль, 143 мг) в присутствии CuNPs 10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМСО при 110 °С в течение 24 часов. Выход 123 мг (88%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.51-1.54 (м, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ); 1.67-1.76 (м, 15 Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ); 3.10-3.14 (м, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 4.35 (уш. с, 1 Н, NH); 6.52-6.55 (м, 2Н, H(2,2')Ph); 7.37-7.40 (м, 2Н, H(3,3')Ph).


**3-[2-(2-Адамантил)этил](амино)бензонитрил (97) [202]**

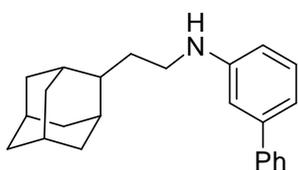
синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 3-йод-бензонитрила (0.625 ммоль, 143 мг) в присутствии CuNPs 10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМСО при 110 °С в течение 24 часов. Выход 125 мг (89%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.52-1.55 (м, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 1.68-1.90 (м, 15 Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ); 3.06-3.09 (м, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.94 (уш. с, 1 Н, NH); 6.74-6.78 (м, 2 Н, H(2), H(6)Ph); 6.91 (д, 1 Н, H(4)Ph,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц); 7.17-7.21 (м, 1 Н, H(5)Ph).


**N-[2-(2-Адамантил)этил][1,1'-бифенил]-4-амин (98) [202]**

синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 4-йодо-1,1'-бифенила (0.625 ммоль, 175 мг) в присутствии CuNPs 10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМФА при 140 °С в течение 24 часов. Выход 149 мг (90%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.55-1.59 (м, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ); 1.74-1.95 (м, 15 Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ); 3.15-3.19 (м, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.97 (уш. с, 1 Н, NH); 6.71-6.73 (м, 2 Н,  $o\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.28 (тт, 1 Н, C(4)H<sub>Ph</sub>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Гц); 7.39-7.43 (м, 2 Н,  $m\text{-CH}_{\text{Ph}}$ ); 7.46-7.48 (м, 2 Н,  $m\text{-CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.56-7.58 (м, 2 Н,  $o\text{-CH}_{\text{Ph}}$ ).


**N-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-[1,1'-бифенил]-3-амин (99)**

синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 3-йод-1,1'-бифенила (2 экв., 1 ммоль, 280 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L0 (0.05 ммоль, 7 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 122 мг (74 %).

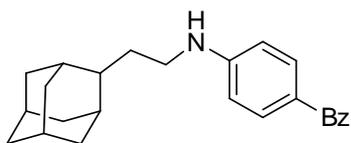
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.61 (уш. д, 2Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ); 1.77-1.99 (м, 15 Н,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ); 3.19-3.23 (м, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.86 (уш. с, 1 Н, NH); 6.86 (д.д, 1 Н,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  Гц H(6)Ar); 6.88 (т, 1 Н,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  Гц H(2)Ar); 6.99 (д, 1 Н,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц, H(4)Ar); 7.30

(т, 1 H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Гц H(5)Ar); 7.38 (т.т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Гц, H(4)Ph); 7.45-7.49 (м, 2 H, H(3,3')Ph); 7.63-7.66 (м, 2 H, H(2,2')Ph).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.0 (CH<sub>Ad</sub>), 28.1 (CH<sub>Ad</sub>), 31.6 (2CH<sub>2Ad</sub>), 31.9 (2CH<sub>Ad</sub>), 32.5 (CH<sub>2Ad</sub>), 38.3 (CH<sub>2Ad</sub>), 39.1 (2CH<sub>2Ad</sub>), 42.0 (CH<sub>Ad</sub>), 42.5 (CH<sub>2N</sub>), 111.5 (CH(Ar)), 111.8 (CH(Ar)), 116.3 (CH(Ar)), 127.1 (2CH(Ph)), 128.5 (2CH(Ph)), 129.5 (C5(Ar)), 141.7 (C3(Ar)), 142.3 (C1(Ph)), 148.8 (C1(Ar)).

Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$  найдено: 332.2352 C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, 332.2378.

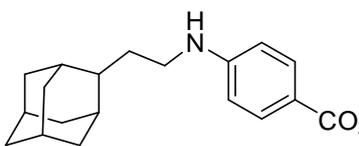
#### 4-[2-(2-Адамантил)этил]((амино)(фенил)(фенил)]-метанон



(100) [202] синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), (4-йодфенил)-(фенил)метанона (0.625 ммоль, 193 мг) в присутствии CuNPs 10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМФА при 140 °С в течение 24 часов. Выход 129 мг (72%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.52-1.55 (м, 2 H, CH<sub>Ad</sub>); 1.68-1.90 (м, 15 H, CH<sub>Ad</sub>, H<sub>2</sub>C<sub>Ad</sub>, AdCH<sub>2</sub>); 3.16-3.19 (м, 2 H, CH<sub>2N</sub>); 4.48 (уш. с, 1 H, NH); 6.57-6.59 (м, 2 H, *o*-CH<sub>Ar</sub>); 7.42-7.45 (м, 2 H, *m*-CH<sub>Ph</sub>); 7.48-7.53 (м, 1 H, *p*-CH<sub>Ph</sub>); 7.70-7.72 (м, 2 H, *m*-CH<sub>Ar</sub>); 7.73-7.75 (м, 2 H, *o*-CH<sub>Ph</sub>).

#### Метил 4-((2-(адамантан-2-ил)этил)амино)бензоат (101)

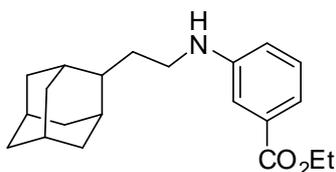


синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), метил 4-йодбензоата (0.625 ммоль, 164 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 74 мг (47%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.52-1.55 (м, 2H, CH<sub>Ad</sub>), 1.68-1.78 (м, 9H, CH<sub>Ad</sub>, H<sub>2</sub>C<sub>Ad</sub>, AdCH<sub>2</sub>), 1.78-1.89 (м, 6H, H<sub>2</sub>C<sub>Ad</sub>), 3.11-3.16 (м, 2H, CH<sub>2N</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 (уш. с, 1H, NH), 6.53-6.56 (м, 2H, H2,2'(Ar)), 7.84-7.87 (м, 2H, H3,3'(Ar)).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.9 (CH(Ad)), 28.1 (CH(Ad)), 31.6 (2CH<sub>2</sub>(Ad)), 31.9 (2CH(Ad)), 32.2 (CH<sub>2</sub>Ad), 38.2 (CH<sub>2</sub>(Ad)), 39.0 (2CH<sub>2</sub>(Ad)), 42.0 (CH(Ad), CH<sub>2N</sub>), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 111.4 (C2,2'(Ar)), 118.1 (C(4)Ar), 131.5 (C3,3'(Ar)), 151.9 (C(1)Ar), 167.3 (C=O).

Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$  найдено: 314.2087 C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, 314.2120.



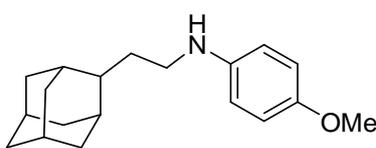
#### Этил 3-((2-(адамантан-2-ил)этил)амино)бензоат (102)

Синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), этил 3-йодбензоата (0.625 ммоль, 172.5 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14.3 мг) в ДМФА при 140 °С. Выход 80 мг (49%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.37 (т, 3H,  $^3J_{\text{HH}}=7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 1.52-1.55 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 1.70-1.91 (м, 15H,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ), 3.10-3.14 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.81 (уш. с, 1H, NH), 4.35 (кв., 2H,  $^3J_{\text{HH}}=7.14$  Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.76 (дд, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=8.0$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=1.9$  Гц, H(6)Ph), 7.20 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=7.8$  Гц, H(5)Ph), 7.27 (т, 1H,  $^4J_{\text{HH}}=1.9$  Гц, H(2)Ph), 7.36 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=7.6$  Гц, H(4)Ph).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}(\text{Ad})$ ), 28.1 ( $\text{CH}(\text{Ad})$ ), 31.6 ( $2\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 31.8 ( $2\text{CH}(\text{Ad})$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 39.0 ( $2\text{CH}_2(\text{Ad})$ ), 42.0 ( $\text{CH}(\text{Ad})$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 60.7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 113.1 ( $\text{CH}(\text{Ar})$ ), 117.0 ( $\text{CH}(\text{Ar})$ ), 118.1 ( $\text{CH}(\text{Ar})$ ), 128.9 ( $\text{C}5(\text{Ar})$ ), 131.2 ( $\text{C}3(\text{Ar})$ ), 148.3 ( $\text{C}1(\text{Ar})$ ), 167.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

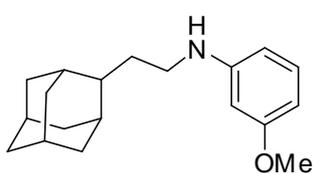
Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$  найдено: 328.2241  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено, 328.2277.



***N*-[2-(2-Адамантил)этил]-4-метоксианилин (103) [201]**

синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 4-йоданизола (0.625 ммоль, 146 мг) в присутствии  $\text{CuNPs}$  10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМФА при 140 °С в течение 24 часов. Выход 130 мг (91%).

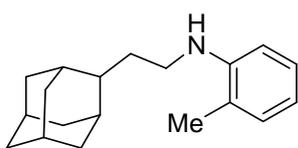
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.54 (д, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 12.3$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 1.70–1.90 (15H,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ), 3.07 (т, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.74 (с, 3H, NH), 6.61 (м, 2H, H2,2'(Ar)), 6.79 (м, 2H, H3,3'(Ar)).



***N*-[2-(2-Адамантил)этил]-3-метоксианилин (104) [202]**

синтезирован по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 3-йоданизола (0.625 ммоль, 146 мг) в присутствии  $\text{CuNPs}$  10/80 (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L2 (0.05 ммоль, 14 мг) в ДМФА при 140 °С в течение 24 часов. Выход 134 мг (94%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.54-1.57 (м, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ); 1.71-1.93 (м, 15 H,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ); 3.09-3.12 (м, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.73 (уш. с, 1 H, NH); 3.78 (с, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 6.18 (т, 1 H, H(2)Ph,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц); 6.24 (дд, H(4)Ph,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц); 6.28 (дд, 1 H, H(6)Ph,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц); 7.09 (т, H(5)Ph,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц).



***N*-(2-(Адамантан-2-ил)этил)-2-метиланилин (105) синтезирован**

по методу Г из амина (79) (0.5 ммоль, 90 мг), 2-йодтолуола (1.5 ммоль, 327 мг) в присутствии  $\text{CuNPs}$  25 нм (0.05 ммоль, 3.2 мг), лиганда L1 (0.05 ммоль, 8.4 мг) в ДМСО при 110 °С. Выход 104 мг (77%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.56-1.59 (м, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 1.74-1.98 (м, 15H,  $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{H}_2\text{C}_{\text{Ad}}$ ,  $\text{AdCH}_2$ ), 2.34 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16-3.20 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.71 (уш.с, 1H, NH), 6.67 (д, 1 H,  $^3J_{\text{HH}}$

=8.1 Гц, H(6)Ph), 6.69 (т, 1 H,  $^3J_{\text{набл}}=7.3$  Гц, H(4)Ph), 7.08 (д, 1 H,  $^3J_{\text{HH}}=7.2$  Гц, H(3)Ph), 7.18 (т, 1 H,  $^3J_{\text{набл}}=7.7$  Гц, H(5)Ph).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 28.2 ( $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 31.7 ( $2\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 32.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 32.5 ( $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 38.3 ( $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 39.1 ( $2\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 42.3 ( $\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 42.6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 109.8 ( $\text{CH}(\text{Ar})$ ), 116.8 ( $\text{CH}(\text{Ar})$ ), 121.8 ( $\text{C}2(\text{Ar})$ ), 127.1 ( $\text{CH}(\text{Ar})$ ), 130.0 ( $\text{CH}(\text{Ar})$ ), 146.1 ( $\text{C}1(\text{Ar})$ ).

Масс-спектр МАЛДИ:  $m/z$  найдено: 270.2193  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено, 270.2222.

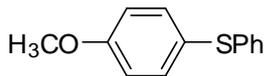
#### Общий метод Д синтеза соединений.

В виалу объемом 4 мл с герметично завинчивающейся крышкой, снабженную якорем магнитной мешалки, поместили арилгалогенид (1 экв., 0.5 ммоль), тиофенол (1 экв., 0.5 ммоль, 55 мг), катализатор  $\text{Cu}(0)\text{NPs}$  (5-10 мольн. %, мг), карбонат цезия (экв., ммоль мг), ДМСО, ДМФА или  $\text{MeCN}$  (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в атмосфере аргона и перемешивали в течение 6 или 24 часов. По окончании времени реакции реакцию смесь охладили, центрифугировали, фильтрат отделили, осадок промыли 1 мл ДМСО и повторно центрифугировали. Объединили органические фракции промыли водой и экстрагировали 2 мл дихлорметана. Собранный фильтрат высушили над безводным сульфатом натрия, удалили растворитель на роторном испарителе и продукт подвергли хроматографированию на силикагеле с использованием петролейного эфира в качестве элюэнта или смеси элюэнтов петролейный эфир – этилацетат (20:1 – 10:1).



**4-(Фенилтио)бензонитрил (18)** [181] синтезирован по методу **Б** из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 4-йодбензонитрила (0.25 ммоль, 57 мг) в присутствии  $\text{CuNPs}$ /цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. %  $[\text{Cu}]$ , 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 2 часов. Выход 52 мг (99 %). Синтезирован по методу **Д** из тиофенола (1 экв., 0.5 ммоль, 55 мг) и 4-йодбензонитрила (0.5 ммоль, 114.5 мг) в (0.5 ммоль,) в присутствии  $\text{CuNPs}$  25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 74 мг (70%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.12-7.15 (м, 2H), 7.39-7.42 (м, 3H), 7.43-7.46 (м, 2H), 7.47-7.50 (м, 2H).



**(4-Метоксифенил)(фенил)сульфан (19)** [181] синтезирован по методу **Б** из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 1-йод-4-метоксибензола (0.25 ммоль, 58.5 мг) в присутствии  $\text{CuNPs}$ /цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. %  $[\text{Cu}]$ , 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 16 часов. Выход 32 мг (60 %). Синтезирован по методу **Д** из тиофенола (0.5 ммоль, 55 мг), 1-йод-4-метоксибензола (0.5 ммоль, 117 мг) в присутствии  $\text{CuNPs}$  25 нм (5 мольн. %, 0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 63 мг (58%). В условиях катализа  $\text{CuNPs}$  10/80 нм

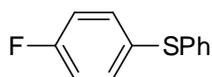
(10 мольн. %, 0.05 ммоль, 3.2 мг) в течение 24 часов выход продукта составил 103 мг (95%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.80 (с, 3H), 6.85-6.88 (м, 2H), 7.09-7.15 (м, 3H), 7.19-7.21 (м, 2H), 7.37-7.49 (м, 2H).



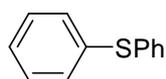
**Фенил(4-толил)сульфан (20)** [181] синтезирован по методу Б из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 4-йодтолуола (0.25 ммоль, 54.5 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 16 часов. Выход 48 мг (97 %). Синтезирован по методу Д из тиофенола (0.5 ммоль, 55 мг), 1-йод-4-метилбензола (0.5 ммоль, 116 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (5 мольн. %, 0.025 ммоль, 1.6 мг) в течение 6 часов. Выход продукта после хроматографического выделения 59 мг (59%). В условиях катализа CuNPs 10/80 нм (10 мольн. %, 0.05 ммоль, 3.2 мг) в течение 24 часов выход продукта составил 86 мг (86%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.32 (с, 3H), 7.10-7.13 (м, 2H), 7.14-7.19 (м, 1H), 7.22-7.27 (м, 4H), 7.27-7.30 (м, 2H).



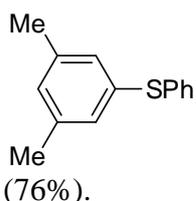
**(4-Фторфенил)(фенил)сульфан (21)** [181] синтезирован по методу Б из тиофенола (1.5 экв., 0.375 ммоль, 41 мг) и 1-фтор-4-йодбензола (0.25 ммоль, 55.5 мг) в присутствии CuNPs/цеолит (0.7 мольн. %, 0.00175 ммоль, 3.0 масс. % [Cu], 3.7 мг) и карбоната калия (2 экв., 0.5 ммоль, 69 мг) при 120 °С в течение 8 часов. Выход 49 мг (96 %). Синтезирован по методу Д из тиофенола (0.5 ммоль, 55 мг), 4-фторйодбензола (0.5 ммоль, 111 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 69 мг (68%). В условиях катализа CuNPs 10/80 нм (10 мольн. %, 0.05 ммоль, 3.2 мг) в течение 24 часов выход продукта составил 86 мг (95%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.99-7.05 (д.м., 2H,  $^3J_{\text{HF}} = 8.7$  Гц, H3,3'(Ar)), 7.19-7.24 (м, 1H, H4(Ph)), 7.26-7.32 (м, 4H, H2,2',H3,3'(Ph)), 7.36-7.40 (д.м., 2H,  $^4J_{\text{HF}} = 5.0$  Гц, H2,2'(Ar)).



**Дифенилсульфид (107)** [181] синтезирован по методу Д из тиофенола (0.5 ммоль, 55 мг), йодбензола (0.5 ммоль, 102 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 92 мг (99%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.19-7.21 (м, 1H), 7.25-7.27 (м, 3H), 7.31-7.32 (м, 6H).



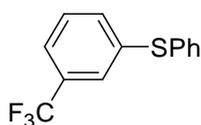
**(3,5-Диметилфенил)(фенил)сульфид (109)** [181] синтезирован по методу Д из тиофенола (0.5 ммоль, 55 мг), 3,5-диметилиодбензола (0.5 ммоль, 116 мг) в присутствии CuNPs 10/80 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 81 мг (76%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.26 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.88 (уш. с., 1H, H4(Ar)), 6.99 (уш.с., 2H, H2,2'(Ar)), 7.19-7.22 (м, 1H, H4(Ph)), 7.28-7.32 (м, 4H, H2,2'(Ph), H3,3'(Ph)).



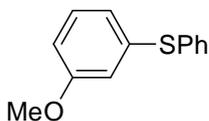
**(4-Трифторметилфенил)(фенил)сульфид (111)** [39] синтезирован по методу Д из тиофенола (0.5 ммоль, 55 мг), 4-трифторметилиодбензола (0.5 ммоль, 136 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 112 мг (88%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.16-7.20 (м, 2H, H2(Ar)), 7.27-7.32 (м, 3H, H2,2', H4(Ph)), 7.37-7.39 (м, 4H, H3,3'(Ar), H3(Ph)).



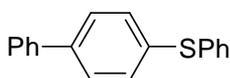
**(3-Трифторметилфенил)(фенил)сульфид (112)** [203] синтезирован по методу Д из тиофенола (0.5 ммоль, 55 мг), 3-трифторметилиодбензола (0.5 ммоль, 136 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 104 мг (82%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.36-7.46 (м, 8H, H(Ph), H4, H5, H6(Ar)), 7.54 (уш.с., 1H, H2(Ar)).



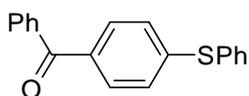
**(3-Метоксифенил)(фенил)сульфид (113)** [203] синтезирован по методу Д из 1-йод-4-метоксibenзола (0.5 ммоль, 117 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 66 мг (61%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.75 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.78 (д.д., 1H,  $^3J_{\text{HH}}=8.3$  Гц,  $^4J_{\text{набл HH}}=1.7$  Гц, H4(Ar)), 6.87 (т, 1H,  $^4J_{\text{HH}}=2.3$  Гц, H2(Ar)), 6.88 (д.д., 1H,  $^3J_{\text{HH}}=7.7$  Гц,  $^4J_{\text{набл HH}}=0.9$  Гц, H6(Ar)), 7.20 (т, 1H,  $^3J_{\text{набл HH}}=8.2$  Гц, H5(Ar)), 7.25-7.32 (м, 3H, H3, H4(Ph)), 7.36-7.38 (м, 2H, H2(Ph)).



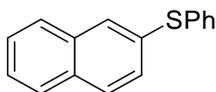
**[1,1'-Бифенил]-4-ил(фенил)сульфид (114)** [203] синтезирован по методу Д из 4-йод-1,1'-бифенила (0.5 ммоль, 140 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 98 мг (75%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.27-7.48 (м, 10H), 7.55-7.57 (м, 2H), 7.59-7.61 (м, 2H).



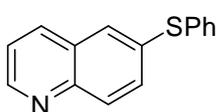
**Фенил(4-(фенилтио)фенил)метанон (115)** [204] синтезирован по методу Д из (4-иодфенил)(фенил)метанона (0.5 ммоль, 154 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 128 мг (88%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.20-7.24 (м, 2H), 7.36-7.47 (м, 5H), 7.49-7.52 (м, 2H), 7.53-7.58 (м, 1H), 7.66-7.70 (м, 2H), 7.73-7.77 (м, 2H).



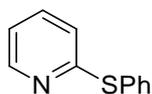
**2-(Фенилтио)нафталин (116)** [61] синтезирован по методу Д из 2-иоднафталина (0.5 ммоль, 127 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 96 мг (81%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.25-7.49 (м, 8H), 7.73-7.82 (м, 3H), 7.85 (д, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$  Гц, H1(Np)).



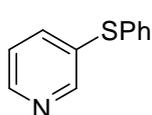
**6-(Фенилтио)хинолин (117)** [205] синтезирован по методу Д из 6-бромхинолина (0.5 ммоль, 104 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выделено с помощью хроматографии на силикагеле с элюентом петролейный эфир:EtOAc 20:3. Выход 89 мг (75%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.30-7.37 (м, 4H, H2,2'(Ph), H3,3'(Ph)), 7.41-7.43 (м, 2H, H4(Ph), H3(Q)), 7.57 (дд, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Гц, H4(Q)), 7.68 (д, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Гц, H5(Q)), 7.97-8.01 (м, 2H, H7, H8(Q)), 8.84 (д, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.9$  Гц, H2(Q)).



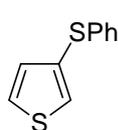
**2-(Фенилтио)пиридин (118)** [203] синтезирован по методу Д из 2-бромпиридина (0.5 ммоль, 79 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 54 мг (58%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.88 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц, H3(Py)), 6.97-7.00 (м, 1H, H5(Py)), 7.41-7.47 (м, 4H), 7.58-7.61 (м, 2H), 8.43 (д, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$  Гц, H6(Py)).



**3-(Фенилтио)пиридин (119)** [60] синтезирован по методу Д из 3-иодпиридина (0.5 ммоль, 102.5 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 78 мг (83%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.11 (дд, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 4.9$  Гц, H5(Py)), 7.17-7.23 (м, 5H, Ph), 7.46 (дд, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Гц, H4(Py)), 8.33 (д, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 4.5$  Гц, H2(Py)), 8.41 (уш.с, 1H, H6(Py)).

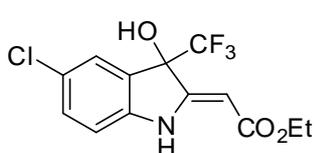


**3-(Фенилтио)тиофен (120)** [203] синтезирован по методу Д из 3-иодтиофена (0.5 ммоль, 105 мг) в присутствии CuNPs 25 нм (0.025 ммоль, 1.6 мг). Выход 67 мг (70%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J_{\text{HH}}$ , Гц): 7.07 (д, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 4.6$  Гц, H4(Th)), 7.16-7.29 (м, 5H, Ph), 7.38-7.40 (м, 2H, H2, H5(Th)).

### Общий метод E синтеза соединений 130, 141-150.

В виалу с герметично завинчивающейся крышкой на 8 мл, снабженную магнитной мешалкой, поместили производное 1-(2-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанона **128-136** (0.2 ммоль), электронодефицитный алкин **129, 137-140** (0.3 ммоль), катализатор CuNPs (10 мольн.%, 0.02 ммоль, 1.3 мг), лиганд 1,10-фенантролин (10 мольн.%, 0.02 ммоль, 3.6 мг),  $K_2CO_3$  (10 мольн.%, 0.02 ммоль, 2.8 мг) и ТГФ (2 мл), реакционную смесь продули аргоном и перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. По окончании реакции удалили растворитель и очистили продукт при помощи препаративной колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан).



**(Z)-Этил 2-(5-хлоро-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)ацетат (130)** синтезирован по методу E из 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона (**128**) (0.2 ммоль, 44.8 мг) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг). Выход 47.4 мг (82%).

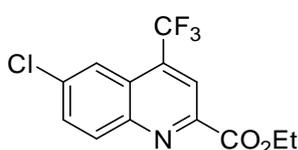
Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.29 (с, 1H), 7.49 (д,  $^4J_{HH} = 2.1$  Гц, 1H), 7.30 (дд,  $^3J_{HH} = 8.4$ ,  $^4J_{HH} = 2.1$  Гц, 1H), 6.76 (д,  $^3J_{HH} = 8.4$  Гц, 1H), 5.43 (с, 1H), 4.23 – 4.08 (м, 2H), 1.30 (т,  $^3J_{HH} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $MeOD-d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.8, 159.7 (к,  $^3J_{CF} = 7.2$  Гц), 145.6, 132.4, 128.2, 127.1, 126.7, 125.2 (к,  $^1J_{CF} = 283.4$  Гц) 112.3, 88.7, 81.3 (к,  $^2J_{CF} = 31.3$  Гц), 60.7, 14.8.

Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -80.70.

ИК (neat,  $cm^{-1}$ ): 1724 (C=O), 1178 ( $CF_3$ ).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $C_{13}H_{11}ClF_3NO_3 + H^+$ : 322.0458  $[M+H]^+$ ; найдено 322.0448.



**Этил 6-хлоро-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат (130a)** получен в качестве побочного продукта в синтезе по методу E из 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона (**128**) (0.2 ммоль, 44.8 мг) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг) при катализе

$CuI$  (10 мольн. %, 0.02 ммоль, 3.8 мг) в присутствии  $PPh_3$  (20 мольн. %, 0.04 ммоль, 10.5 мг). Выход 35%.

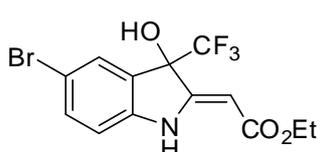
Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 8.47 (с, 1H), 8.33 (д,  $^3J_{HH} = 9.1$  Гц, 1H), 8.15 – 8.12 (м, 1H), 7.81 (дд,  $^3J_{HH} = 9.1$ ,  $^4J_{HH} = 2.2$  Гц, 1H), 4.57 (к,  $^3J_{HH} = 7.1$  Гц, 2H), 1.49 (т,  $^3J_{HH} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 164.1, 148.1, 146.9, 137.1, 134.9 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 32.4$  Гц), 133.2, 132.3, 124.7, 123.1, 122.9 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 275.6$  Гц) 119.1 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 4.4$  Гц), 63.0, 14.4.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -61.62.

ИК (neat): 1721 (C=O), 1177 ( $\text{CF}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_2 + \text{H}^+$ : 304.0352  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено 304.0347.



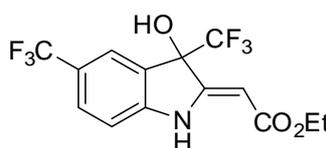
**(Z)-Этил 2-(5-бром-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)ацетат (141)** синтезирован по методу Е из 1-(2-амино-5-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанона (0.2 ммоль, 53.6 мг) (**131**) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг). Выход 57.1 мг (78%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{MeOD-}d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.57 (с, 1H), 7.45 (дд,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$  Гц, 1H), 6.92 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Гц, 1H), 5.33 (с, 1H), 4.19 (к,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 2H), 1.28 (т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{MeOD-}d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.9, 159.6, 146.0, 135.3, 129.6, 128.6, 125.2 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.7$  Гц), 114.0, 112.8, 88.8, 81.3 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 31.4$  Гц), 60.7, 14.8.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -80.64.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 365.9953  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено 365.9954.



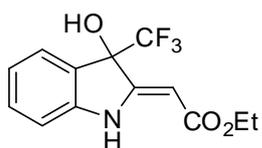
**(Z)-Этил 2-(3-гидрокси-3,5-бис(трифторметил)индолин-2-илиден)ацетат (142)** синтезирован по методу Е из 1-(2-амино-5-(трифторметил)фенил)-2,2,2-трифторэтанона (**132**) (0.2 ммоль, 51.4 мг) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг). Выход 56.4 мг (78%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.38 (с, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.60 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Гц, 1H), 6.87 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Гц, 1H), 5.48 (с, 1H), 4.18 – 3.79 (м, 2H), 3.79 (с, 1H), 1.26 (т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{MeOD-}d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.6, 159.3, 149.9, 130.2, 127.1, 125.8 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 270.1$  Гц), 125.2 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.3$  Гц), 124.2 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 32.7$  Гц), 123.7, 111.3, 90.3, 81.0 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 31.6$  Гц), 60.9, 14.8.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -61.54, -80.72.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 356.0721  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено 356.0729.



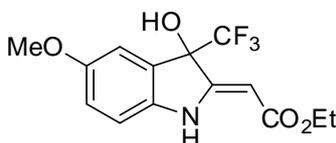
**(Z)-Этил 2-(3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)-ацетат (143)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанона (**133**) (0.2 ммоль, 37.8 мг) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг). Выход 37.9 мг (66%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 7.47 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц, 1H), 7.35 – 7.29 (м, 1H), 6.98 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Гц, 1H), 7.01 – 6.93 (м, 1H), 5.29 (с, 1H), 4.19 (к,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 2H), 1.29 (т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 170.2, 160.4, 146.7, 132.5, 126.6, 126.4, 125.4 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 283.2$  Гц), 122.3, 111.1, 87.9, 81.5 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 32.5$  Гц), 60.6, 14.8.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: -82.53.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 288.0848  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено 288.0845.



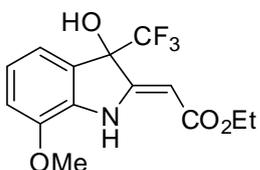
**(Z)-Этил 2-(3-гидрокси-5-метокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)ацетат (144)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-амино-5-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанона (**134**) (0.2 ммоль, 43.8 мг) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг). Выход 39.6 мг (62%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 7.07 (с, 1H), 6.91 (с, 2H), 5.23 (с, 1H), 4.18 (к,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 2H), 3.77 (с, 3H), 1.29 (т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 170.3, 160.9, 156.5, 140.3, 127.5, 125.4 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.1$  Гц), 117.6, 113.0, 111.5, 86.9, 81.7 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 31.9$  Гц), 60.5, 56.3, 14.8.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: -82.55.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4 + \text{H}^+$ : 318.0953  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено 318.0955.



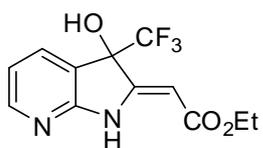
**(Z)-Этил 2-(3-гидрокси-7-метокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)ацетат (145)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-амино-3-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтанона (**135**) (0.2 ммоль, 43.8 мг) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг). Выход 40.8 мг (64%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.15 (с, 1H), 7.13 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Гц, 1H), 6.96 – 6.90 (м, 1H), 6.86 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц, 1H), 5.41 (с, 1H), 4.20 – 4.05 (м, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.49 (с, 1H), 1.28 (т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.6, 158.1, 144.2, 134.2, 125.0, 123.5 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.5$  Гц), 122.5, 117.5, 113.8, 88.0, 81.1 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 32.1$  Гц), 60.2, 55.8, 14.4.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: -80.66.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $C_{14}H_{14}F_3NO_4 + H^+$ : 318.0953  $[M+H]^+$ ; найдено 318.0946.



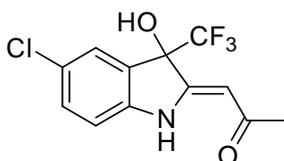
**(Z)-Этил 2-(3-гидрокси-3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пирин-2(3H)-илиден)-ацетат (146)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-аминопиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (**136**) (0.2 ммоль, 38.0 мг) и этилпропиолата (**129**) (0.3 ммоль, 29.4 мг). Выход 42.4 мг (73%).

Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, MeOD- $d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 8.18 (дд,  $^3J_{HH} = 5.3$  Гц, 1H), 7.85 (д,  $^3J_{HH} = 7.3$  Гц, 1H), 7.00 (дд,  $^3J_{HH} = 7.3$  Гц,  $^3J_{HH} = 5.3$  Гц, 1H), 5.44 (с, 1H), 4.26 – 4.19 (м, 2H), 1.30 (т,  $^3J_{HH} = 7.1$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, MeOD- $d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.6, 159.4, 157.6, 150.9, 135.6, 125.04 (к,  $^1J_{CF} = 283.4$  Гц), 120.8, 118.2, 91.2, 80.0 (к,  $^1J_{CF} = 31.4$  Гц), 61.2, 14.7.

Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, MeOD- $d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: -82.64.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $C_{12}H_{11}F_3N_2O_3 + H^+$ : 289.0800  $[M+H]^+$ ; найдено 289.0810.



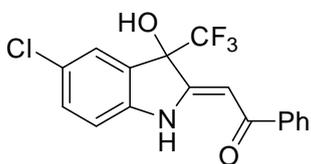
**(Z)-1-(5-Хлоро-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)-пропан-2-он (147)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона (**128**) (0.2 ммоль, 44.8 мг) и бут-3-ин-2-она (**137**) (0.3 ммоль, 20.4 мг). Выход 38.4 мг (65%).

Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, MeOD- $d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.45 (с, 1H), 7.34 (дд,  $^3J_{HH} = 8.4$ ,  $^4J_{HH} = 2.1$  Гц, 1H), 7.04 (д,  $^3J_{HH} = 8.4$  Гц, 1H), 5.87 (с, 1H), 2.21 (с, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, MeOD- $d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 199.9, 159.5, 145.4, 132.4, 128.6, 128.1, 126.8, 125.1 (к,  $^1J_{CF} = 283.3$  Гц), 113.0, 97.3, 81.7 (к,  $^2J_{CF} = 32.0$  Гц), 29.9.

Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, MeOD- $d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: -82.21.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $C_{12}H_9ClF_3NO_2 + H^+$ : 292.0352  $[M+H]^+$ ; найдено 292.0355.



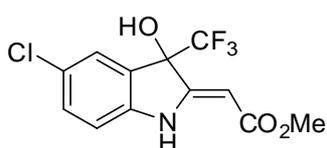
**(Z)-2-(5-Хлоро-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)-1-фенилэтанон (148)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона (**128**) (0.2 ммоль, 44.8 мг) и 1-фенилпроп-2-ин-1-она (**138**) (0.3 ммоль, 39 мг). Выход 46.3 мг (65%).

Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, MeOD- $d_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.98 (д,  $^3J_{HH} = 7.1$  Гц, 2H), 7.59 – 7.54 (м, 1H), 7.54 – 7.47 (м, 3H), 7.39 (дд,  $^3J_{HH} = 8.4$ ,  $^4J_{HH} = 2.1$  Гц, 1H), 7.11 (д,  $^3J_{HH} = 8.4$  Гц, 1H), 6.58 (с, 1H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 191.7, 161.2, 145.4, 140.2, 133.3, 132.5, 129.7, 128.9, 128.6, 128.3, 126.9, 125.2 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.7$  Гц), 113.3, 93.7, 82.0 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 31.9$  Гц).

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: -82.28.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2 + \text{H}^+$ : 354.0509  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено 354.0507.



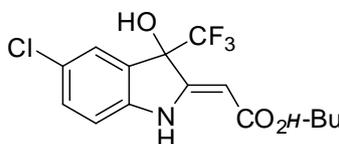
**(Z)-Метил 2-(5-Хлоро-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)ацетат (149)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона (**128**) (0.2 ммоль, 44.8 мг) и метил пропиолата (**139**) (0.3 ммоль, 25.2 мг). Выход 49.7 мг (80%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 7.42 (с, 1H), 7.32 (дд,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Гц, 1H), 6.98 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Гц, 1H), 5.31 (с, 1H), 3.73 (с, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 170.2, 159.8, 145.6, 132.4, 128.3, 127.2, 126.7, 125.1 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.3$  Гц), 112.4, 88.4, 81.4 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 31.9$  Гц), 51.5.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: -82.69.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 308.0301  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено: 308.0303.



**(Z)-Бутил 2-(5-Хлоро-3-гидрокси-3-(трифторметил)индолин-2-илиден)ацетат (150)** синтезирован по методу **Е** из 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанона (**128**) (0.2 ммоль, 44.8 мг) и бутил пропиолата (**140**) (0.3 ммоль, 37.8 мг). Выход 56.2 мг (80%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 7.42 (с, 1H), 7.32 (дд,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц, 1H), 6.97 (д,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Гц, 1H), 5.31 (с, 1H), 4.15 (т,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Гц, 2H), 1.70 – 1.63 (м, 2H), 1.47 – 1.38 (м, 2H), 0.97 (т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Гц, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: 170.0, 159.8, 145.6, 132.4, 128.3, 127.1, 126.7, 125.2 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.9$  Гц), 112.3, 88.7, 81.3 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 31.8$  Гц), 64.6, 32.1, 20.2, 14.1.

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, MeOD-*d*4),  $\delta$ , м.д.: -82.63.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_3 + \text{H}^+$ : 350.0771  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; найдено: 350.0776.

## 5. Заключение

Подводя итог проделанной работе, можно выявить следующие основные закономерности каталитической активности иммобилизованных и свободных наночастиц меди. В части CuNPs среднего размера 2-6 нм, нанесенных на различные носители, в реакциях Соногаширы наибольшую активность проявили наночастицы, иммобилизованные на цеолит Y, что дало возможность достичь практически количественных выходов целевых продуктов и позволило осуществить 4-кратную рециркуляцию катализатора без снижения выхода. При исследовании реакции тиолирования оказалось, что наилучшим образом действуют катализаторы CuNPs/цеолит Y и CuNPs/монтмориллонит МК-10, приводящие к 99% выходам диарилсульфидов, причем CuNPs/цеолит Y дает возможность использовать катализатор в 4 последовательных реакциях. В арилировании NH-гетероциклов лучше всего себя зарекомендовали себя подложки TiO<sub>2</sub> и углерод, в результате чего были достигнуты практически количественные выходы продуктов арилирования и показана возможность трехкратной рециркуляции катализатора без снижения выхода продукта. Сравнение указанных иммобилизованных нанокатализаторов с коммерчески доступными гомогенными и гетерогенными медными катализаторами показало явное преимущество первых. Кроме того, специально проведенные исследования продемонстрировали отсутствие сколько-нибудь значимого вымывания меди в раствор, что однозначно свидетельствует о том, что катализ протекает гетерогенно.

Значительное развитие в настоящей работе получило применение коммерчески доступных наночастиц меди для образования связей углерод-азот и углерод-сера. В результате многочисленных проведенных экспериментов было показано, что реакции аминирования арилгалогенидов успешнее всего протекают в присутствии *O,O'*-лигандов, таких как 2-ацетилциклогексанон, 2-изобутирилциклогексанон и *рац*-БИНОЛ, при этом в реакцию возможно введение, с одной стороны, широкого круга (гетеро)ариллиодидов и бромидов, а с другой стороны – представительного ряда алифатических аминов (в том числе, адамантанаминов, ценных с точки зрения их биологической активности) и NH-гетероциклов. В оптимизированных условиях выходы целевых продуктов превышают 90%, при этом не наблюдается определенной зависимости от электронных эффектов заместителей в ароматических фрагментах. Показано, что в ходе реакции происходит заметное вымывание меди в раствор, степень которого сильно зависит от природы наночастиц и строения реагентов, а образовавшиеся реакционные смеси обладают определенной каталитической активностью, что свидетельствует о весьма существенном

вкладе гомогенного катализа. Тем не менее, во многих случаях продемонстрирована успешная рециклизация катализаторов (до 10 циклов без заметного снижения выхода при использовании системы CuNPs 25 нм/2-изобутирилциклогексанон), а также заметно большая эффективность нанокатализаторов по сравнению с широко используемым гомогенным катализатором CuI. Исследования катализаторов, проведенные с помощью электронной микроскопии ПЭМ и СЭМ, электронографии, рентгеновской энергодисперсионной спектроскопии показали, что в ходе реакции наночастицы претерпевают окисление в  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{CuO}$  и  $\text{CuO}_2$ , в зависимости от строения лигандов и реагентов, также общей тенденцией является изменение среднего размера наночастиц. Чаще происходит их укрепление, вплоть до образования микроразмерных частиц оксидов меди, но в ряде случаев наблюдается и обратный процесс, приводящий к увеличению доли CuNPs меньшего размера.

В реакциях тиолирования арилиодидов показана возможность катализа иммобилизованными наночастицами без добавления лигандов, при этом возможно достижение практически количественных выходов диарилсульфидов. Изучение вымывания меди в раствор показало, что, в отличие от реакций аминирования, в данном процессе вначале происходит практически полное растворение меди, а затем, по мере прохождения реакции, наблюдается возвращение меди в осадок. Это свидетельствует о гомогенном характере катализа. Возможности рециклизации нанокатализаторов в образовании связи C-S существенно меньше, чем в реакциях аминирования; продемонстрирована возможность применения дифенилдисульфида и тиомочевины вместо тиофенола для образования диарилсульфидов.

Таким образом, в результате проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. В результате исследования каталитической активности наночастиц меди, иммобилизованных на различные носители (цеолит,  $\text{TiO}_2$ , монтмориллонит (МК-10) и активированный углерод) показано наиболее успешное применение материала CuNPs/цеолит в качестве катализатора в реакциях Соногаширы-Хагихара между фенилацетиленами и арилиодидами. Оказалось возможным повторно использовать наночастицы меди в 4 последовательных циклах данной реакции с сохранением высокого выхода продуктов.

2. С использованием того же материала – CuNPs/цеолит – с успехом осуществлен катализ реакций арилирования ароматических и алифатических тиолов арилиодидами и активированными арилхлоридами. Продемонстрирована успешная рециклизация

катализатора в 4 последовательных циклах с сохранением высокого выхода продукта во всех циклах.

3. Катализатор CuNPs/TiO<sub>2</sub> оказался наиболее активным в реакциях арилирования NH-гетероциклов (имидазола, пиразола, бензимидазола и индола), при этом наилучшую рециклизуемость с образованием продуктов с высокими выходами продемонстрировали наночастицы CuNPs/C<sub>акт.</sub>.

4. Осуществлено успешное применение каталитических систем на основе неиммобилизованных наночастиц меди 25 нм в присутствии 2-изобутирилциклогексанона и бифракционных наночастиц меди 10/80 нм в присутствии *rac*-БИНОЛа в реакциях аминирования арилйодидами ряда алфатических и ароматических аминов, а также NH-гетероциклов. Показана возможность введения в реакции аминирования арилбромидов в качестве арилирующих агентов. Оказалось возможным повторно использовать наночастицы меди в 8-9 последовательных циклах на примере модельной реакции аминирования *n*-октиламина йодбензолом.

5. Наночастицы меди 25 нм и 10/80 нм в безлигандных условиях эффективно катализируют реакции арилирования и гетероарилирования тиофенола.

6. С использованием ИСП-МС проведено изучение вымывания меди в раствор из неиммобилизованных CuNPs, которое показало, что процесс сильно зависит от природы наночастиц и состава реакционной среды. В случае реакций аминирования арилгалогенидов вымывание меди не превышает 2% масс., в то время как в реакциях тиолирования вымывание происходит более интенсивно, в особенности на начальном этапе реакции. Вымытая в раствор медь обладает заметной каталитической активностью, что свидетельствует о заметном вкладе гомогенного катализа. С помощью микроскопии ПЭМ, СЭМ, данных электронографии и рентгеновской энергодисперсионной спектроскопии продемонстрировано превращение CuNPs в оксиды меди (I) и (II) и изменение их средних размеров в ходе реакций аминирования.

7. В условиях катализа свободными CuNPs 25 нм региоселективной реакции между 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами и пропиолатами или алкинонами получена серия замещенных индолинов с выходами от хороших до высоких.

Относительно перспектив данных исследований можно сказать следующее. Во-первых, необходимо более глубоко проанализировать реакционные смеси в реакциях аминирования и тиолирования для выявления соединений меди, находящихся в растворе, чтобы более глубоко понять природу вымывания меди и, соответственно, объяснить более эффективный катализ в присутствии CuNPs по сравнению с известными гомогенными катализаторами. Во-вторых, дальнейшие исследования должны коснуться возможностей

катализа CuNPs для получения сложных молекул, обладающих специфическими полезными свойствами, в частности, речь идет о реакциях с участием полиаминов, образования полиазамакроциклов, проведения реакций с более сложными субстратами, содержащими разнообразные функциональные группы. В-третьих, необходим дальнейший поиск эффективных лигандов для осуществления реакций при более низких температурах, широкого введения в реакции более доступных (гетеро)арилбромидов и хлоридов. Наконец, необходимо провести более углубленное изучение превращений наночастиц в ходе реакций на разных этапах протекания процесса, а также в ходе рециклизации, для выявления закономерностей, влияющих на их реакционную способность.

**6. Список литературы**

1. R. Pathak, V.D. Punetha, S. Bhatt, M. Punetha. A review on copper-based nanoparticles as a catalyst: synthesis and applications in coupling reactions. *J. Mater. Sci.* - 2024. - V. 59. - № 15. - P. 6169-6205.
2. M.B. Gawande, A. Goswami, F.-X. Felpin, T. Asefa, X. Huang, R. Silva, X. Zou, R. Zboril, R.S. Varma. Cu and Cu-Based Nanoparticles: Synthesis and Applications in Catalysis. *Chem. Rev.* - 2016. - V. 116. - № 6. - P. 3722-3811.
3. Q. Yang, Y. Zhao, D. Ma. Cu-Mediated Ullmann-Type Cross-Coupling and Industrial Applications in Route Design, Process Development, and Scale-up of Pharmaceutical and Agrochemical Processes. *Org. Process Res. Dev.* - 2022. - V. 26. - № 6. - P. 1690-1750.
4. M. Camats, D. Pla, M. Gómez. Copper nanocatalysts applied in coupling reactions: a mechanistic insight. *Nanoscale.* - 2021. - V. 13. - № 45. - P. 18817-18838.
5. R. Chinchilla, C. Nájera. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* - 2007. - V. 107. - № 3. - P. 874-922.
6. C.E. Castro, E.J. Gaughan, D.C. Owsley. Indoles, Benzofurans, Phthalides, and Tolanes via Copper(I) Acetylides. *J. Org. Chem.* - 1966. - V. 31. - № 12. - P. 4071-4078.
7. R.D. Stephens, C.E. Castro. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics<sup>1</sup>. *J. Org. Chem.* - 1963. - V. 28. - № 12. - P. 3313-3315.
8. L. Cassar. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *J. Organomet. Chem.* - 1975. - V. 93. - № 2. - P. 253-257.
9. H.A. Dieck, F.R. Heck. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. *J. Organomet. Chem.* - 1975. - V. 93. - № 2. - P. 259-263.
10. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* - 1975. - V. 16. - № 50. - P. 4467-4470.
11. F. Mohajer, M.M. Heravi, V. Zadsirjan, N. Poormohammad. Copper-free Sonogashira cross-coupling reactions: an overview. *RSC Adv.* - 2021. - V. 11. - № 12. - P. 6885-6925.
12. A.V. Murashkina, A.Y. Mitrofanov, I.P. Beletskaya. Copper in Cross-Coupling Reactions: I. Sonogashira-Hagihara Reaction. *Russ. J. Org. Chem.* - 2019. - V. 55. - № 10. - P. 1445-1458.
13. K. Okuro, M. Furuune, M. Miura, M. Nomura. Copper-catalyzed coupling reaction of aryl and vinyl halides with terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.* - 1992. - V. 33. - № 37. - P. 5363-5364.

14. N. Panda, A.K. Jena, S. Mohapatra. Ligand-free Fe–Cu Cocatalyzed Cross-coupling of Terminal Alkynes with Aryl Halides. *Chem. Lett.* - 2011. - V. 40. - № 9. - P. 956-958.
15. C.-H. Lin, Y.-J. Wang, C.-F. Lee. Efficient Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides. *Eur. J. Org. Chem.* - 2010. - V. 2010. - № 23. - P. 4368-4371.
16. W.-T. Tsai, Y.-Y. Lin, Y.-A. Chen, C.-F. Lee. Ligand-Free Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides and Vinyl Halides. *Synlett.* - 2014. - V. 25. - № 03. - P. 443-447.
17. B.-X. Tang, F. Wang, J.-H. Li, Y.-X. Xie, M.-B. Zhang. Reusable Cu<sub>2</sub>O/PPh<sub>3</sub>/TBAB System for the Cross-Couplings of Aryl Halides and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* - 2007. - V. 72. - № 16. - P. 6294-6297.
18. L. Tang, C. Wu, Q. Hu, Q. Li, W. Zhang. Cross-coupling reactions using porous multipod Cu<sub>2</sub>O microcrystals as recoverable catalyst in aqueous media. *Appl. Organomet. Chem.* - 2018. - V. 32. - № 1. - P. e3980.
19. R.T. Addanki Tirumala, A. P. Dadgar, F. Mohammadparast, S.B. Ramakrishnan, T. Mou, B. Wang, M. Andiappan. Homogeneous versus heterogeneous catalysis in Cu<sub>2</sub>O-nanoparticle-catalyzed C–C coupling reactions. *Green Chem.* - 2019. - V. 21. - № 19. - P. 5284-5290.
20. Y. Yuan, H. Zhu, D. Zhao, L. Zhang. Ligand-Free Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction. *Synthesis.* - 2011. - V. 2011. - № 11. - P. 1792-1798.
21. M.B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg. Palladium-free and ligand-free Sonogashira cross-coupling. *Green Chem.* - 2004. - V. 6. - № 4. - P. 215-218.
22. H. Oka, K. Kitai, T. Suzuki, Y. Obora. N,N-Dimethylformamide-stabilized copper nanoparticles as a catalyst precursor for Sonogashira–Hagihara cross coupling. *RSC Adv.* - 2017. - V. 7. - № 37. - P. 22869-22874.
23. R. Hashemi Fath, S.J. Hoseini. Synthesis of thiospinel CuCo<sub>2</sub>S<sub>4</sub> and CuCo<sub>2</sub>S<sub>4</sub>/reduced-graphene oxide nanohybrids as highly effective catalysts for the Sonogashira reaction. *New J. Chem.* - 2017. - V. 41. - № 9. - P. 3392-3398.
24. B. Wang, Y. Wang, X. Guo, Z. Jiao, G. Jin, X. Guo. Reduced graphene oxide supported Cu<sub>2</sub>O nanoparticles as an efficient catalyst for Sonogashira coupling reaction. *Catal. Commun.* - 2017. - V. 101. - № - P. 36-39.
25. J. Kou, A. Saha, C. Bennett-Stamper, R.S. Varma. Inside-out core–shell architecture: controllable fabrication of Cu<sub>2</sub>O@Cu with high activity for the Sonogashira coupling reaction. *Chem. Commun.* - 2012. - V. 48. - № 47. - P. 5862-5864.
26. W. Sun, L. Gao, X. Sun, G. Zheng. A novel route with a Cu(ii)-MOF-derived structure to synthesize Cu/Cu<sub>2</sub>O NPs@graphene: the electron transfer leads to the synergistic effect of the

- Cu(0)–Cu(i) phase for an effective catalysis of the Sonogashira cross-coupling reactions. *Dalton Trans.* - 2018. - V. 47. - № 16. - P. 5538-5541.
27. T. Li, B. Xu. Mechanically Strong Heterogeneous Catalysts via Immobilization of Powderous Catalysts to Porous Plastic Tablets. *Chin. J. Chem.* - 2021. - V. 39. - № 10. - P. 2673-2678.
28. R. Arundhathi, D. Damodara, K.V. Mohan, M.L. Kantam, P.R. Likhari. Monodispersed and Stable Nano Copper(0) from Copper- Aluminium Hydrotalcite: Importance in C–C Couplings of Deactivated Aryl Chlorides. *Adv. Synth. Catal.* - 2013. - V. 355. - № 4. - P. 751-756.
29. L. Kaur, H. Deol, M. Kumar, V. Bhalla. Integrating CuO–Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanocomposites and Supramolecular Assemblies of Phenazine for Visible-Light Photoredox Catalysis. *Chem. Asian J.* - 2020. - V. 15. - № 6. - P. 892-898.
30. H. Deol, S. Pramanik, M. Kumar, I.A. Khan, V. Bhalla. Supramolecular Ensemble of a TICT-AIEE Active Pyrazine Derivative and CuO NPs: A Potential Photocatalytic System for Sonogashira Couplings. *ACS Catal.* - 2016. - V. 6. - № 6. - P. 3771-3783.
31. Y. Li, X. Feng, Z. Li. Visible-light-initiated Sonogashira coupling reactions over CuO/TiO<sub>2</sub> nanocomposites. *Catal. Sci. Technol.* - 2019. - V. 9. - № 2. - P. 377-383.
32. M. Shanmugam, A. Sagadevan, V.P. Charpe, V.K.K. Pampana, K.C. Hwang. Cu<sub>2</sub>O Nanocrystals-Catalyzed Photoredox Sonogashira Coupling of Terminal Alkynes and Arylhalides Enhanced by CO<sub>2</sub>. *ChemSusChem.* - 2020. - V. 13. - № 2. - P. 287-292.
33. Y. Zhou, J. Zhao. Glaser coupling- and Sonogashira coupling-control over Cu<sub>x</sub>O nanoparticles/carbon nanotube by switching visible-light off and on. *Appl. Catal. B.* - 2022. - V. 300. - № - P. 120721.
34. F. Minghao, T. Bingqing, H.L. Steven, J. Xuefeng. Sulfur Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* - 2016. - V. 16. - № 11. - P. 1200-1216.
35. A. Ghaderi. Advances in transition-metal catalyzed thioetherification reactions of aromatic compounds. *Tetrahedron.* - 2016. - V. 72. - № 32. - P. 4758-4782.
36. I.P. Beletskaya, V.P. Ananikov. Transition-Metal-Catalyzed C–S, C–Se, and C–Te Bond Formations via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. *Achievements and Challenges. Chem. Rev.* - 2022. - V. 122. - № 21. - P. 16110-16293.
37. J. Goldberg. 699. Ueber eine neue Darstellungsweise von Alkylthiosalicylsäuren. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* - 1904. - V. 37. - № 4. - P. 4526-4527.

38. F. Abedinifar, S. Bahadorikhalili, B. Larijani, M. Mahdavi, F. Verpoort. A review on the latest progress of C-S cross-coupling in diaryl sulfide synthesis: Update from 2012 to 2021. *Appl. Organomet. Chem.* - 2022. - V. 36. - № 1. - P. e6482.
39. H.-J. Xu, Y.-F. Liang, X.-F. Zhou, Y.-S. Feng. Efficient Recyclable CuI-Nanoparticle-Catalyzed S-Arylation of Thiols with Aryl Halides on Water under Mild Conditions. *Org. Biomol. Chem.* - 2012. - V. 10. - № 13. - P. 2562-2568.
40. K. Swapna, S.N. Murthy, M.T. Jyothi, Y.V.D. Nageswar. Nano-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> as a Magnetically Separable and Reusable Catalyst for the Synthesis of Diaryl/Aryl Alkyl Sulfides via Cross-Coupling Process under Ligand-Free Conditions. *Org. Biomol. Chem.* - 2011. - V. 9. - № 17. - P. 5989-5996.
41. N. Panda, A.K. Jena, S. Mohapatra. Heterogeneous magnetic catalyst for S-arylation reactions. *Appl. Catal. A: Gen.* - 2012. - V. 433-434. - № - P. 258-264.
42. R. Panigrahi, S.K. Sahu, P.K. Behera, S. Panda, L. Rout. CuMoO<sub>4</sub> Bimetallic Nanoparticles, An Efficient Catalyst for Room Temperature C-S Cross-Coupling of Thiols and Haloarenes. *Chem. Eur. J.* - 2020. - V. 26. - № 3. - P. 620-624.
43. Y. Feng, X. Zhao, J. Wang, F. Zheng, H. Xu. Copper(I) Oxide Catalyzed Formation of C-S Bond Mediated by N,N'-Type Ligand. *Chin. J. Chem.* - 2009. - V. 27. - № 12. - P. 2423-2425.
44. H.-J. Xu, X.-Y. Zhao, Y. Fu, Y.-S. Feng. Ligand-Free C-S Bond Formation Catalyzed by Copper(I) Oxide. *Synlett.* - 2008. - V. 2008. - № 19. - P. 3063-3067.
45. W. Chen, X. Liu, H. Li, Z. Fan, B. Zheng, Z. Weng, Z. Lai, K.-W. Huang. C-S Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Recyclable Core-Shell Structured Copper/Cu<sub>2</sub>O Nanowires Under Ligand-Free Conditions. *J. Mol. Engin. Mater.* - 2015. - V. 03. - № 01n02. - P. 1540001.
46. S. Jammi, S. Sakthivel, L. Rout, T. Mukherjee, S. Mandal, R. Mitra, P. Saha, T. Punniyamurthy. CuO Nanoparticles Catalyzed C-N, C-O, and C-S Cross-Coupling Reactions: Scope and Mechanism. *J. Org. Chem.* - 2009. - V. 74. - № 5. - P. 1971-1976.
47. L. Rout, T.K. Sen, T. Punniyamurthy. Efficient CuO-Nanoparticle-Catalyzed C-S Cross-Coupling of Thiols with Iodobenzene. *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2007. - V. 46. - № 29. - P. 5583-5586.
48. R.S. Schwab, D. Singh, E.E. Alberto, P. Piquini, O.E.D. Rodrigues, A.L. Braga. C-S Cross-Coupling of Thiols with Aryl Iodides under Ligand-Free Conditions Using Nano Copper Oxide as a Recyclable Catalyst in Ionic Liquid. *Catal. Sci. Technol.* - 2011. - V. 1. - № 4. - P. 569-573.
49. H.N. Cuong, S. Pansambal, S. Ghotekar, R. Oza, N.T. Thanh Hai, N.M. Viet, V.-H. Nguyen. New frontiers in the plant extract mediated biosynthesis of copper oxide (CuO)

- nanoparticles and their potential applications: A review. *Environ. Res.* - 2022. - V. 203. - № - P. 111858.
50. H. Alinezhad, K. Pakzad. C-S cross-coupling reaction using novel and green synthesized CuO nanoparticles assisted by *Euphorbia maculata* extract. *Appl. Organomet. Chem.* - 2019. - V. 33. - № 10. - P. e5144.
51. H. Veisi, B. Karmakar, T. Tamoradi, S. Hemmati, M. Hekmati, M. Hamelian. Biosynthesis of CuO nanoparticles using aqueous extract of herbal tea (*Stachys Lavandulifolia*) flowers and evaluation of its catalytic activity. *Sci. Rep.* - 2021. - V. 11. - № 1. - P. 1983.
52. S.G. Babu, R. Karvembu. Room Temperature Ullmann Type C–O and C–S Cross Coupling of Aryl Halides with Phenol/Thiophenol Catalyzed by CuO Nanoparticles. *Tetrahedron Lett.* - 2013. - V. 54. - № 13. - P. 1677-1680.
53. Y.S. Panova, A.S. Kashin, M.G. Vorobev, E.S. Degtyareva, V.P. Ananikov. 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.
54. A.S. Kashin, D.M. Arkhipova, L.T. Sahharova, J.V. Burykina, V.P. Ananikov. Revealing Catalyst Self-Adjustment in C–S Cross-Coupling through Multiscale Liquid-Phase Electron Microscopy. *ACS Catal.* - 2024. - V. 14. - № 8. - P. 5804-5816.
55. B.C. Ranu, A. Saha, R. Jana. Microwave-Assisted Simple and Efficient Ligand Free Copper Nanoparticle Catalyzed Aryl-Sulfur Bond Formation. *Adv. Synth. Catal.* - 2007. - V. 349. - № 17-18. - P. 2690-2696.
56. T. Yamamoto, Y. Sekine. Condensation of thiophenols with aryl halides using metallic copper as a reactant. Intermediation of cuprous thiophenolates. *Can. J. Chem.* - 1984. - V. 62. - № 8. - P. 1544-1547.
57. Y. Wang, X. Guo, M. Lü, Z. Zhai, Y. Wang, X. Guo. Cu<sub>2</sub>O/SiC as efficient catalyst for Ullmann coupling of phenols with aryl halides. *Chin. J. Catal.* - 2017. - V. 38. - № 4. - P. 658-664.
58. S. Mallick, S. Rana, K. Parida. A facile method for the synthesis of copper modified amine-functionalized mesoporous zirconia and its catalytic evaluation in C–S coupling reaction. *Dalton Trans.* - 2011. - V. 40. - № 36. - P. 9169-9175.
59. D. Sengupta, B. Basu. An efficient heterogeneous catalyst (CuO@ARF) for on-water C-S coupling reaction: an application to the synthesis of phenothiazine structural scaffold. *Org. Med. Chem. Lett.* - 2014. - V. 4. - № 1. - P. 17.
60. C.-K. Chen, Y.-W. Chen, C.-H. Lin, H.-P. Lin, C.-F. Lee. Synthesis of CuO on mesoporous silica and its applications for coupling reactions of thiols with aryl iodides. *Chem. Commun.* - 2010. - V. 46. - № 2. - P. 282-284.

61. A. Kamal, V. Srinivasulu, J.N.S.R.C. Murty, N. Shankaraiah, N. Nagesh, T. Srinivasa Reddy, A.V. Subba Rao. Copper Oxide Nanoparticles Supported on Graphene Oxide- Catalyzed S-Arylation: An Efficient and Ligand-Free Synthesis of Aryl Sulfides. *Adv. Synth. Catal.* - 2013. - V. 355. - № 11-12. - P. 2297-2307.
62. L.Z. Yaoyao Zhang, Biao Han, Weishuang Li, Bojie Li, Lei Zhu. Research Progress of Chitosan Supported Copper Catalyst in Organic Reactions. *Chinese J. Org. Chem.* - 2022. - V. 42. - № 1. - P. 33-53.
63. S. Frindy, A. el Kadib, M. Lahcini, A. Primo, H. García. Copper Nanoparticles Stabilized in a Porous Chitosan Aerogel as a Heterogeneous Catalyst for C–S Cross-coupling. *ChemCatChem.* - 2015. - V. 7. - № 20. - P. 3307-3315.
64. C. Gonzalez-Arellano, R. Luque, D.J. Macquarrie. Microwave Efficient S-Arylation of Thiols with Aryl Iodides Using Supported Metal Nanoparticles. *Chem. Commun.* - 2009. - V. - № 11. - P. 1410-1412.
65. P. Veerakumar, M. Velayudham, K.-L. Lu, S. Rajagopal. Highly dispersed silica-supported nanocopper as an efficient heterogeneous catalyst: application in the synthesis of 1,2,3-triazoles and thioethers. *Catal. Sci. Technol.* - 2011. - V. 1. - № 8. - P. 1512-1525.
66. P.K. Samanta, R. Biswas, S.N. Bhaduri, S. Ray, P. Biswas. Copper(0) Nanoparticles Immobilized on SBA-15: a Versatile Recyclable Heterogeneous Catalyst for Solvent and Ligand Free C–S Coupling Reaction from Diverse Substrates. *Microporous Mesoporous Mater.* - 2021. - V. 323. - № - P. 111198.
67. R.K. Sharma, R. Gaur, M. Yadav, A.K. Rathi, J. Pechousek, M. Petr, R. Zboril, M.B. Gawande. Maghemite-Copper Nanocomposites: Applications for Ligand-Free Cross-Coupling (C–O, C–S, and C–N) Reactions. *ChemCatChem.* - 2015. - V. 7. - № 21. - P. 3495-3502.
68. R.B.N. Baig, R.S. Varma. A Highly Active and Magnetically Retrievable Nanoferrite–DOPA–Copper Catalyst for the Coupling of Thiophenols with Aryl Halides. *Chem. Commun.* - 2012. - V. 48. - № 20. - P. 2582-2584.
69. S. Kovács, Z. Novák. Oxidoreductive coupling of thiols with aryl halides catalyzed by copper on iron. *Org. Biomol. Chem.* - 2011. - V. 9. - № 3. - P. 711-716.
70. M.M. Heravi, V. Zadsirjan. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv.* - 2020. - V. 10. - № 72. - P. 44247-44311.
71. G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chem. Rev.* - 2008. - V. 108. - № 8. - P. 3054-3131.
72. P. Oeser, J. Koudelka, A. Petrenko, T. Tobrman. Recent Progress Concerning the N-Arylation of Indoles. *Molecules.* - 2021. - V. 26. - № 16. - P.

73. I.P. Beletskaya, A.D. Averin. Metal-catalyzed reactions for the C(sp<sup>2</sup>)-N bond formation: achievements of recent years. *Russ. Chem. Rev.* - 2021. - V. 90. - № 11. - P. 1359.
74. J. Lindley. Tetrahedron report number 163: Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen. *Tetrahedron.* - 1984. - V. 40. - № 9. - P. 1433-1456.
75. F. Ullmann. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* - 1903. - V. 36. - № 2. - P. 2382-2384.
76. I. Goldberg. Über Phenylierung von primären aromatischen Aminen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* - 1907. - V. 40. - № 4. - P. 4541-4546.
77. M.A. Khan, J.B. Polya. Syntheses of heterocyclic compounds. Part II. N-arylazoles by Ullmann condensation. *J. Chem. Soc. (C).* - 1970. - V. - № 1. - P. 85-91.
78. A.F. Pozharskii, B.K. Martsokha, A.M. Simonov. *J. Gen. Chem. USSR.* - 1963. - V. 33. - № - P. 994-995.
79. D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao. Accelerating Effect Induced by the Structure of  $\alpha$ -Amino Acid in the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with  $\alpha$ -Amino Acids. Synthesis of Benzolactam-V8. *J. Am. Chem. Soc.* - 1998. - V. 120. - № 48. - P. 12459-12467.
80. A. Kiyomori, J.-F. Marcoux, S.L. Buchwald. An efficient copper-catalyzed coupling of aryl halides with imidazoles. *Tetrahedron Lett.* - 1999. - V. 40. - № 14. - P. 2657-2660.
81. I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov. Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry. *Coord. Chem. Rev.* - 2004. - V. 248. - № 21. - P. 2337-2364.
82. F. Monnier, M. Taillefer. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2009. - V. 48. - № 38. - P. 6954-6971.
83. H. Lin, D. Sun. Recent Synthetic Developments and Applications of the Ullmann Reaction. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* - 2013. - V. 45. - № 5. - P. 341-394.
84. B. Sreedhar, R. Arundhathi, P.L. Reddy, M.L. Kantam. CuI Nanoparticles for C-N and C-O Cross Coupling of Heterocyclic Amines and Phenols with Chlorobenzenes. *J. Org. Chem.* - 2009. - V. 74. - № 20. - P. 7951-7954.
85. N. Panda, A.K. Jena, S. Mohapatra, S.R. Rout. Copper ferrite nanoparticle-mediated N-arylation of heterocycles: a ligand-free reaction. *Tetrahedron Lett.* - 2011. - V. 52. - № 16. - P. 1924-1927.
86. H.-J. Cristau, P.P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer. Highly Efficient and Mild Copper-Catalyzed N- and C-Arylations with Aryl Bromides and Iodides. *Chem. Eur. J.* - 2004. - V. 10. - № 22. - P. 5607-5622.
87. A. Correa, C. Bolm. Ligand-Free Copper-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen Nucleophiles. *Adv. Synth. Catal.* - 2007. - V. 349. - № 17-18. - P. 2673-2676.

88. X. Zhu, L. Su, L. Huang, G. Chen, J. Wang, H. Song, Y. Wan. A Facile and Efficient Oxalyldihydrazide/Ketone-Promoted Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides in Water. *Eur. J. Org. Chem.* - 2009. - V. 2009. - № 5. - P. 635-642.
89. F.-F. Yong, Y.-C. Teo, S.-H. Tay, B.Y.-H. Tan, K.-H. Lim. A ligand-free copper(I) oxide catalyzed strategy for the N-arylation of azoles in water. *Tetrahedron Lett.* - 2011. - V. 52. - № 11. - P. 1161-1164.
90. Y.-L. Wang, J. Luo, Z.-L. Liu. 8-Hydroxyquinoline Functionalized PEG-1000 Bridged Dicationic Ionic Liquid as a Novel Ligand for Copper-catalyzed N-Arylation of Imidazoles. *J. Chin. Chem. Soc.* - 2013. - V. 60. - № 8. - P. 1007-1013.
91. X. Wang, M. Wang, J. Xie. Cu<sub>2</sub>O/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF: An efficient catalytic system for N-arylation of imidazole with aryl halides under ligand-free conditions. *Synth. Commun.* - 2017. - V. 47. - № 19. - P. 1797-1803.
92. X. Wang, F. Meng, J. Zhang, J. Xie, B. Dai. 2,6-Bis(2-methylhydrazine-1-carbonyl)pyridine 1-oxide as an Efficient Ligand for Copper-Catalyzed C–N Coupling Reaction in Water. *Catal. Lett.* - 2018. - V. 148. - № 4. - P. 1142-1149.
93. J.-W. Xie, Z.-B. Yao, X.-C. Wang, J. Zhang. Cu<sub>2</sub>O/1-(2-methylhydrazine-1-carbonyl)-isoquinoline 2-oxide catalyzed C-N cross-coupling reaction in aqueous media. *Tetrahedron.* - 2019. - V. 75. - № 27. - P. 3788-3792.
94. Y.-Z. Huang, H. Miao, Q.-H. Zhang, C. Chen, J. Xu. Cu<sub>2</sub>O: a Simple and Efficient Reusable Catalyst for N-arylation of Nitrogen-containing Heterocycles with Aryl Halides. *Catal. Lett.* - 2008. - V. 122. - № 3. - P. 344-348.
95. B.-X. Tang, S.-M. Guo, M.-B. Zhang, J.-H. Li. N-Arylations of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides Using a Copper(I) Oxide Nanoparticle/1,10-Phenanthroline Catalytic System. *Synthesis.* - 2008. - V. 2008. - № 11. - P. 1707-1716.
96. L. Rout, S. Jammi, T. Punniyamurthy. Novel CuO Nanoparticle Catalyzed C–N Cross Coupling of Amines with Iodobenzene. *Org. Lett.* - 2007. - V. 9. - № 17. - P. 3397-3399.
97. S.J. Ahmadi, S. Sadjadi, M. Hosseinpour, M. Abdollahi. Granulated copper oxide nanoparticle: a novel and efficient catalyst for C–N cross-coupling of amines with iodobenzene. *Monatsh. Chem.* - 2011. - V. 142. - № 8. - P. 801-806.
98. A. Khalil, A. Fihri, M. Jouiad, R. Hashaikeh. Electrospun copper oxide nanoparticles as an efficient heterogeneous catalyst for N-arylation of indole. *Tetrahedron Lett.* - 2014. - V. 55. - № 43. - P. 5973-5975.
99. R.I. Balderas, C.V. Ciobanu, R.M. Richards. (111) Faceted Metal Oxides: A Review of Synthetic Methods. *Cryst. Growth Des.* - 2022. - V. 22. - № 10. - P. 6296-6322.

100. N.V. Suramwar, S.R. Thakare, N.T. Khaty. Room Temperature N-Arylation of 1,2,4-Triazoles under Ligand-Free Condition. *Org. Chem. Int.* - 2012. - V. 2012. - № - P. 1-7.
101. N.V. Suramwar, S.R. Thakare, N.N. Karade, N.T. Khaty. Green synthesis of predominant (111) facet CuO nanoparticles: Heterogeneous and recyclable catalyst for N-arylation of indoles. *J. Mol. Catal. A: Chem.* - 2012. - V. 359. - № - P. 28-34.
102. M.L. Kantam, J. Yadav, S. Laha, B. Sreedhar, S. Jha. N-Arylation of Heterocycles with Activated Chloro- and Fluoroarenes using Nanocrystalline Copper(II) Oxide. *Adv. Synth. Catal.* - 2007. - V. 349. - № 11-12. - P. 1938-1942.
103. S. Ganesh Babu, R. Karvembu. CuO Nanoparticles: A Simple, Effective, Ligand Free, and Reusable Heterogeneous Catalyst for N-Arylation of Benzimidazole. *Ind. Eng. Chem. Res.* - 2011. - V. 50. - № 16. - P. 9594-9600.
104. M. Halder, M.M. Islam, Z. Ansari, S. Ahammed, K. Sen, S.M. Islam. Biogenic Nano-CuO-Catalyzed Facile C–N Cross-Coupling Reactions: Scope and Mechanism. *ACS Sustain. Chem. Eng.* - 2017. - V. 5. - № 1. - P. 648-657.
105. M. Nasrollahzadeh, S.M. Sajadi, M. Maham. Tamarix gallica leaf extract mediated novel route for green synthesis of CuO nanoparticles and their application for N-arylation of nitrogen-containing heterocycles under ligand-free conditions. *RSC Adv.* - 2015. - V. 5. - № 51. - P. 40628-40635.
106. H. Veisi, S. Hemmati, H. Javaheri. N-Arylation of indole and aniline by a green synthesized CuO nanoparticles mediated by Thymbra spicata leaves extract as a recyclable and heterogeneous nanocatalyst. *Tetrahedron Lett.* - 2017. - V. 58. - № 32. - P. 3155-3159.
107. R. Zhu, L. Xing, X. Wang, C. Cheng, D. Su, Y. Hu. Highly Practical “Ligand-Free-Like” Copper-Catalyzed N-Arylation of Azoles in Lower Nitrile Solvents. *Adv. Synth. Catal.* - 2008. - V. 350. - № 9. - P. 1253-1257.
108. F.-T. Wu, N.-N. Yan, P. Liu, J.-W. Xie, Y. Liu, B. Dai. Copper powder-catalyzed N-arylation of imidazoles in water using 2-(hydrazinecarbonyl)pyridine N-oxides as the new ligands. *Tetrahedron Lett.* - 2014. - V. 55. - № 21. - P. 3249-3251.
109. Q. Yang, Y. Wang, D. Lin, M. Zhang. N-arylation of heterocycles catalyzed by activated-copper in pure water. *Tetrahedron Lett.* - 2013. - V. 54. - № 15. - P. 1994-1997.
110. M. Kidwai, N.K. Mishra, S. Bhardwaj, A. Jahan, A. Kumar, S. Mozumdar. Cu Nanoparticles in PEG: A New Recyclable Catalytic System for N-Arylation of Amines with Aryl Halides. *ChemCatChem.* - 2010. - V. 2. - № 10. - P. 1312-1317.
111. G. Pai, A.P. Chattopadhyay. N-Arylation of nitrogen containing heterocycles with aryl halides using copper nanoparticle catalytic system. *Tetrahedron Lett.* - 2016. - V. 57. - № 29. - P. 3140-3145.

112. G. Pai, A.P. Chattopadhyay. Ligand-free copper nanoparticle promoted N-arylation of azoles with aryl and heteroaryl iodides. *Tetrahedron Lett.* - 2014. - V. 55. - № 4. - P. 941-944.
113. M. Hosseini-Sarvari, F. Moeini. Nano copper(i) oxide/zinc oxide catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl halides and arylboronic acids in air. *RSC Adv.* - 2014. - V. 4. - № 14. - P. 7321-7329.
114. M.A. Bhosale, B.M. Bhanage. A facile one-step approach for the synthesis of uniform spherical Cu/Cu<sub>2</sub>O nano- and microparticles with high catalytic activity in the Buchwald–Hartwig amination reaction. *RSC Adv.* - 2014. - V. 4. - № 29. - P. 15122-15130.
115. A. Elhampour, F. Nemati, M. Kaveh. Cu<sub>2</sub>O/Nano-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: An Efficient and Magnetically Recoverable Catalyst for the Ligand-free N-Arylation of Amines and Nitrogen Heterocycles with Aryl Halides. *Chem. Lett.* - 2015. - V. 45. - № 2. - P. 223-225.
116. F. Nemati, A. Elhampour. Nano-magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@TiO<sub>2</sub>/Cu<sub>2</sub>O composite: a simple, effective and reusable heterogeneous catalyst for ligand-free N-arylation of amines and nitrogen heterocycles. *Res. Chem. Intermed.* - 2016. - V. 42. - № 10. - P. 7611-7624.
117. A.Y. Kim, H.J. Lee, J.C. Park, H. Kang, H. Yang, H. Song, K.H. Park. Highly Efficient and Reusable Copper-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl Halides. *Molecules.* - 2009. - V. 14. - № 12. - P. 5169-5178.
118. J. Németh, N. Debreczeni, I. Gresits, M. Bálint, Z. Hell. An efficient heterogeneous catalytic method for the N-arylation of pyrrole and other N-heterocycles. *Catal. Lett.* - 2015. - V. 145. - № 5. - P. 1113-1119.
119. A.J. Raiza, K. Pandian, R.G. Kumar. Biosynthesis of Copper Nanoparticles Supported on Zeolite Y and its Application in Catalytic C-N Cross Coupling Reactions between Amines and Aryl halides. *ChemistrySelect.* - 2019. - V. 4. - № 6. - P. 1964-1970.
120. D. Talukdar, G. Das, S. Thakur, N. Karak, A.J. Thakur. Copper nanoparticle decorated organically modified montmorillonite (OMMT): An efficient catalyst for the N-arylation of indoles and similar heterocycles. *Catal. Commun.* - 2015. - V. 59. - № - P. 238-243.
121. F. Nador, M.A. Volpe, F. Alonso, G. Radivoy. Synthesis of N-aryl imidazoles catalyzed by copper nanoparticles on nanosized silica-coated maghemite. *Tetrahedron.* - 2014. - V. 70. - № 36. - P. 6082-6087.
122. X. Ge, H. Zhang, M. Ge, X. Liu, S. Yuan. Cu Nanoparticles Supported on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@N-Doped Carbon Core–Shell Nanocomposites for C–N Coupling Reactions in Water. *ACS Appl. Nano Mater.* - 2021. - V. 4. - № 11. - P. 11681-11692.
123. A.M. Elgorban, N. Marraiki, A. Syed. Cu Nanoparticles Anchored over Chitosan-Alginate Modified Magnetic Nanoparticles to Explore the C-N Heterocoupling Reactions. *Polycycl. Aromat. Compd.* - 2021. - V. - № - P. 1-12.

124. K. Hoseinzade, S.A. Mousavi-Mashhadi, A. Shiri. Copper Immobilization on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Agar: An Efficient Superparamagnetic Nanocatalyst for Green Ullmann-Type Cross-Coupling Reaction of Primary and Secondary Amines with Aryl Iodide Derivatives. *J. Inorg. Organomet. Polym.* - 2021. - V. 31. - № 12. - P. 4648-4658.
125. P.L. Reddy, R. Arundhathi, D.S. Rawat. Cu(0)@Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub> NPs: an efficient reusable catalyst for the cross coupling reactions of aryl chlorides with amines and anilines. *RSC Adv.* - 2015. - V. 5. - № 112. - P. 92121-92127.
126. K.R. Reddy, N.S. Kumar, B. Sreedhar, M.L. Kantam. N-Arylation of nitrogen heterocycles with aryl halides and arylboronic acids catalyzed by cellulose supported copper(0). *J. Mol. Catal. A-Chem.* - 2006. - V. 252. - № 1. - P. 136-141.
127. H. Li, J. Bai, J. Wang, C. Li. A facile method to fabricate Cu<sub>0</sub> supported on nanofibers as efficient catalyst using N-arylation reactions. *Mol. Catal.* - 2017. - V. 431. - № - P. 49-56.
128. Z. Hongfeng, A. El-Kott, A. Ezzat Ahmed, A. Khames. Synthesis of chitosan-stabilized copper nanoparticles (CS-Cu NPs): Its catalytic activity for C-N and C-O cross-coupling reactions and treatment of bladder cancer. *Arab. J. Chem.* - 2021. - V. 14. - № 10. - P. 103259.
129. X. Ge, M. Ge, X. Chen, C. Qian, X. Liu, S. Zhou. Facile synthesis of hydrochar supported copper nanocatalyst for Ullmann CN coupling reaction in water. *Mol. Catal.* - 2020. - V. 484. - № - P. 110726.
130. H. Li, C. Li, J. Bai, C. Zhang, W. Sun. Carbon nanofiber supported copper nanoparticles catalyzed Ullmann-type coupling reactions under ligand-free conditions. *RSC Adv.* - 2014. - V. 4. - № 89. - P. 48362-48367.
131. F. Gorginpour, H. Zali-Boeini, H.A. Rudbari. A quinoxaline-based porous organic polymer containing copper nanoparticles CuNPs@Q-POP as a robust nanocatalyst toward C-N coupling reaction. *RSC Adv.* - 2021. - V. 11. - № 6. - P. 3655-3665.
132. Z. Huang, F. Li, B. Chen, F. Xue, G. Chen, G. Yuan. Nitrogen-rich copolymeric microsheets supporting copper nanoparticles for catalyzing arylation of N-heterocycles. *Appl. Catal. A-Gen.* - 2011. - V. 403. - № 1. - P. 104-111.
133. S.K. Movahed, M. Dabiri, A. Bazgir. A one-step method for preparation of Cu@Cu<sub>2</sub>O nanoparticles on reduced graphene oxide and their catalytic activities in N-arylation of N-heterocycles. *Appl. Catal. A-Gen.* - 2014. - V. 481. - № - P. 79-88.
134. S. Kazemi Movahed, P. Salari, M. Kasmaei, M. Armaghan, M. Dabiri, M.M. Amini. Copper nanoparticles incorporated on a mesoporous carbon nitride, an excellent catalyst in the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition and N-arylation of N-heterocycles. *Appl. Organomet. Chem.* - 2018. - V. 32. - № 1. - P. 1-10.

135. J. Jiao, X.-R. Zhang, N.-H. Chang, J. Wang, J.-F. Wei, X.-Y. Shi, Z.-G. Chen. A Facile and Practical Copper Powder-Catalyzed, Organic Solvent- and Ligand-Free Ullmann Amination of Aryl Halides. *J. Org. Chem.* - 2011. - V. 76. - № 4. - P. 1180-1183.
136. L.D.S. Yadav, B.S. Yadav, V.K. Rai. Active-Copper-Promoted Expeditious N-Arylations in Aqueous Media under Microwave Irradiation. *Synthesis.* - 2006. - V. 2006. - № 11. - P. 1868-1872.
137. D. Zhu, R. Wang, J. Mao, L. Xu, F. Wu, B. Wan. Efficient copper-catalyzed amination of aryl halides with amines and NH heterocycles using rac-BINOL as ligand. *J. Mol. Catal. A: Chem.* - 2006. - V. 256. - № 1. - P. 256-260.
138. T. Dang-Bao, C. Pradel, I. Favier, M. Gómez. Making Copper(0) Nanoparticles in Glycerol: A Straightforward Synthesis for a Multipurpose Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* - 2017. - V. 359. - № 16. - P. 2832-2846.
139. F. Chahdoura, C. Pradel, M. Gómez. Copper(I) Oxide Nanoparticles in Glycerol: A Convenient Catalyst for Cross-Coupling and Azide-Alkyne Cycloaddition Processes. *ChemCatChem.* - 2014. - V. 6. - № 10. - P. 2929-2936.
140. M.M. Seitkalieva, D.E. Samoylenko, K.A. Lotsman, K.S. Rodygin, V.P. Ananikov. Metal nanoparticles in ionic liquids: Synthesis and catalytic applications. *Coord. Chem. Rev.* - 2021. - V. 445. - № - P. 213982.
141. M.T. Keßler, S. Robke, S. Sahler, M.H.G. Prechtl. Ligand-free copper(i) oxide nanoparticle-catalysed amination of aryl halides in ionic liquids. *Catal. Sci. Technol.* - 2014. - V. 4. - № 1. - P. 102-108.
142. A.R. Hajipour, F. Dordahan, F. Rafiee, M. Mahdavi. C–N cross-coupling reaction catalysed by efficient and reusable CuO/SiO<sub>2</sub> nanoparticles under ligand-free conditions. *Appl. Organomet. Chem.* - 2014. - V. 28. - № 11. - P. 809-813.
143. S. Najari, M. Jafarzadeh, K. Bahrami. Copper(II) Oxide Nanoparticles Impregnated on Melamine-Modified UiO-66-NH<sub>2</sub> Metal–Organic Framework for C–N Cross-Coupling Reaction and Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Heterocycl. Chem.* - 2019. - V. 56. - № 10. - P. 2853-2865.
144. J. Mondal, A. Biswas, S. Chiba, Y. Zhao. Cu<sub>0</sub> Nanoparticles Deposited on Nanoporous Polymers: A Recyclable Heterogeneous Nanocatalyst for Ullmann Coupling of Aryl Halides with Amines in Water. *Sci. Rep.* - 2015. - V. 5. - № 1. - P. 8294.
145. N. Barot, S.B. Patel, H. Kaur. Nitro resin supported copper nanoparticles: An effective heterogeneous catalyst for CN cross coupling and oxidative CC homocoupling. *J. Mol. Catal. A Chem.* - 2016. - V. 423. - № - P. 77-84.

146. A. Wang, J. Li, T. Zhang. Heterogeneous single-atom catalysis. *Nat. Rev. Chem.* - 2018. - V. 2. - № 6. - P. 65-81.
147. I.S. Mashkovsky, P.V. Markov, A.V. Rassolov, E.D. Patil, A.Y. Stakheev. Progress in single-atom methodology in modern catalysis. *Russ. Chem. Rev.* - 2023. - V. 92. - № 8. - P. RCR5087.
148. Y. Zhang, S. Ye, M. Gao, Y. Li, X. Huang, J. Song, H. Cai, Q. Zhang, J. Zhang. N-Doped Graphene Supported Cu Single Atoms: Highly Efficient Recyclable Catalyst for Enhanced C–N Coupling Reactions. *ACS Nano.* - 2022. - V. 16. - № 1. - P. 1142-1149.
149. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy. Copper Nanoparticles in Click Chemistry. *Acc. Chem. Res.* - 2015. - V. 48. - № 9. - P. 2516-2528.
150. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus. Alkenes as Azido Precursors for the One-Pot Synthesis of 1,2,3-Triazoles Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon. *J. Org. Chem.* - 2013. - V. 78. - № 10. - P. 5031-5037.
151. F. Alonso, A. Arroyo, I. Martín-García, Y. Moglie. Cross-Dehydrogenative Coupling of Tertiary Amines and Terminal Alkynes Catalyzed by Copper Nanoparticles on Zeolite. *Adv. Synth. Catal.* - 2015. - V. 357. - № 16-17. - P. 3549-3561.
152. S. Wahyudi, S. Soepriyanto, M.Z. Mubarak, Sutarno. Synthesis and Applications of Copper Nanopowder – A Review. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* - 2018. - V. 395. - № 1. - P. 012014.
153. T.N. Shilimkar, M.A. Anuse. Rapid extraction of lead(II) from succinate media with n-octylaniline in toluene. *Sep. Purif. Technol.* - 2002. - V. 26. - № 2. - P. 185-193.
154. T.N. Shilimkar, S.S. Kolekar, M.A. Anuse. Rapid extraction separation of aluminium(III) from associated elements with n-octylaniline from succinate media. *Sep. Purif. Technol.* - 2005. - V. 42. - № 1. - P. 55-63.
155. L.M. Huffman, S.S. Stahl. Carbon–Nitrogen Bond Formation Involving Well-Defined Aryl–Copper(III) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* - 2008. - V. 130. - № 29. - P. 9196-9197.
156. A. Casitas, X. Ribas. The role of organometallic copper(iii) complexes in homogeneous catalysis. *Chem. Sci.* - 2013. - V. 4. - № 6. - P. 2301-2318.
157. M. Li, Q. Wang, W. Guo, S. Zhou, J. Fan, L. Zhao, Z. He, Z. Lei, Y. Zhang. Mechanism and Kinetics for Copper Leaching by Complexing with Lysine Bearing Two Amino Groups. *Langmuir.* - 2025. - V. 41. - № 16. - P. 10230-10237.
158. D.B. Eremin, V.P. Ananikov. Understanding active species in catalytic transformations: From molecular catalysis to nanoparticles, leaching, “Cocktails” of catalysts and dynamic systems. *Coord. Chem. Rev.* - 2017. - V. 346. - № 1. - P. 2-19.

159. R. Saha, B. Mondal, P.S. Mukherjee. Molecular Cavity for Catalysis and Formation of Metal Nanoparticles for Use in Catalysis. *Chem. Rev.* - 2022. - V. 122. - № 14. - P. 12244-12307.
160. M.S. Lyakhovich, A.V. Murashkina, A.D. Averin, A.S. Abel, O.A. Maloshitskaya, E.N. Savelyev, B.S. Orlinson, I.P. Beletskaya. Arylation of Adamantanamines: X. Palladium- and Copper-Catalyzed Heteroarylation of Adamantane-Containing Amines with Bromopyridines. *Russ. J. Org. Chem.* - 2019. - V. 55. - № 6. - P. 737-747.
161. A.S. Abel, A.D. Averin, M.V. Anokhin, O.A. Maloshitskaya, G.M. Butov, E.N. Savelyev, B.S. Orlinson, I.A. Novakov, I.P. Beletskaya. Arylation of adamantanamines: VII. Copper(I)-catalyzed N-heteroarylation of adamantane-containing amines with halopyridines. *Russ. J. Org. Chem.* - 2015. - V. 51. - № 3. - P. 301-308.
163. C. Nájera, I.P. Beletskaya, M. Yus. Metal-catalyzed regiodivergent organic reactions. *Chem. Soc. Rev.* - 2019. - V. 48. - № 16. - P. 4515-4618.
164. A.Y. Mitrofanov, V.A. Bychkova, S.E. Nefedov, I.P. Beletskaya. Selective Metal-Controlled Synthesis of Trifluoromethylated (Indolin-2-ylidene)methyl- and Quinolin-3-ylphosphonates. *J. Org. Chem.* - 2020. - V. 85. - № 22. - P. 14507-14515.
165. I.P. Beletskaya, C. Nájera, M. Yus. Chemodivergent reactions. *Chem. Soc. Rev.* - 2020. - V. 49. - № 19. - P. 7101-7166.
166. R. Motoki, M. Kanai, M. Shibasaki. Copper(I) Alkoxide-Catalyzed Alkynylation of Trifluoromethyl Ketones. *Org. Lett.* - 2007. - V. 9. - № 16. - P. 2997-3000.
167. P. Czerwiński, M. Michalak. NHC-Cu(I)-Catalyzed Friedländer-Type Annulation of Fluorinated o-Aminophenones with Alkynes on Water: Competitive Base-Catalyzed Dibenzo[b,f][1,5]diazocine Formation. *J. Org. Chem.* - 2017. - V. 82. - № 15. - P. 7980-7997.
168. V. Mouriès, R. Waschbüsch, J. Carran, P. Savignac. A Facile and High Yielding Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Diarylalkynes Using Diethyl Dichloromethylphosphonate as Precursor. *Synthesis.* - 1998. - V. 1998. - № 03. - P. 271-274.
169. C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, L.R. Falvello. Di-2-pyridylmethylamine-Based Palladium Complexes as New Catalysts for Heck, Suzuki, and Sonogashira Reactions in Organic and Aqueous Solvents. *Org. Lett.* - 2003. - V. 5. - № 9. - P. 1451-1454.
170. H. Huang, H. Liu, H. Jiang, K. Chen. Rapid and Efficient Pd-Catalyzed Sonogashira Coupling of Aryl Chlorides. *J. Org. Chem.* - 2008. - V. 73. - № 15. - P. 6037-6040.
171. K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura. Synthesis of aryl- and vinylacetylene derivatives by copper-catalyzed reaction of aryl and vinyl iodides with terminal alkynes. *J. Org. Chem.* - 1993. - V. 58. - № 17. - P. 4716-4721.

172. T. Suzuka, Y. Okada, K. Ooshiro, Y. Uozumi. Copper-Free Sonogashira coupling in water with an amphiphilic resin-supported palladium complex. *Tetrahedron*. - 2010. - V. 66. - № 5. - P. 1064-1069.
173. N. Kakusawa, K. Yamaguchi, J. Kurita. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of ethynylstibanes with organic halides. *J. Organomet. Chem.* - 2005. - V. 690. - № 12. - P. 2956-2966.
174. M. Iwasaki, W. Kaneshika, Y. Tsuchiya, K. Nakajima, Y. Nishihara. Palladium-Catalyzed peri-Selective Chalcogenation of Naphthylamines with Diaryl Disulfides and Diselenides via C–H Bond Cleavage. *J. Org. Chem.* - 2014. - V. 79. - № 23. - P. 11330-11338.
175. P. Karastatiris, J.A. Mikroyannidis, I.K. Spiliopoulos, A.P. Kulkarni, S.A. Jenekhe. Synthesis, Photophysics, and Electroluminescence of New Quinoxaline-Containing Poly(p-phenylenevinylene)s. *Macromolecules*. - 2004. - V. 37. - № 21. - P. 7867-7878.
176. R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, G. Forte, F. Petrucci, A. Prastaro, S. Niembro, A. Shafir, A. Vallribera. Alkynylation of aryl halides with perfluoro-tagged palladium nanoparticles immobilized on silica gel under aerobic, copper- and phosphine-free conditions in water. *Org. Biomol. Chem.* - 2009. - V. 7. - № 11. - P. 2270-2273.
177. A. Tlahuext-Aca, M.N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius. Dual gold/photoredox-catalyzed C(sp)–H arylation of terminal alkynes with diazonium salts. *Chem.Sci.* - 2016. - V. 7. - № 1. - P. 89-93.
178. Y. Nishihara, E. Inoue, S. Noyori, D. Ogawa, Y. Okada, M. Iwasaki, K. Takagi. Synthesis of unsymmetrically disubstituted ethynes by the palladium/copper(I)-cocatalyzed sila-Sonogashira–Hagihara coupling reactions of alkynylsilanes with aryl iodides, bromides, and chlorides through a direct activation of a carbon–silicon bond. *Tetrahedron*. - 2012. - V. 68. - № 24. - P. 4869-4881.
179. M.A. Fernández-Rodríguez, J.F. Hartwig. A General, Efficient, and Functional-Group-Tolerant Catalyst System for the Palladium-Catalyzed Thioetherification of Aryl Bromides and Iodides. *J. Org. Chem.* - 2009. - V. 74. - № 4. - P. 1663-1672.
180. C.G. Bates, R.K. Gujadhur, D. Venkataraman. A General Method for the Formation of Aryl–Sulfur Bonds Using Copper(I) Catalysts. *Org. Lett.* - 2002. - V. 4. - № 16. - P. 2803-2806.
181. Y.-C. Wong, T.T. Jayanth, C.-H. Cheng. Cobalt-Catalyzed Aryl–Sulfur Bond Formation. *Org. Lett.* - 2006. - V. 8. - № 24. - P. 5613-5616.
182. Y. Li, C. Nie, H. Wang, X. Li, F. Verpoort, C. Duan. A Highly Efficient Method for the Copper-Catalyzed Selective Synthesis of Diaryl Chalcogenides from Easily Available Chalcogen Sources. *Eur. J. Org. Chem.* - 2011. - V. 2011. - № 36. - P. 7331-7338.

183. M. Li, J.M. Hoover. Aerobic Copper-Catalyzed Decarboxylative Thiolation. *Chem. Commun.* - 2016. - V. 52. - № 56. - P. 8733-8736.
184. J. Zhang, C.M. Medley, J.A. Krause, H. Guan. Mechanistic Insights into C–S Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Nickel Bis(phosphinite) Pincer Complexes. *Organometallics.* - 2010. - V. 29. - № 23. - P. 6393-6401.
185. M.M. Van der Walt, G. Terre'Blanche, A.C.U. Lourens, A. Petzer, J.P. Petzer. Sulfanylphthalonitrile analogues as selective and potent inhibitors of monoamine oxidase B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012. - V. 22. - № 24. - P. 7367-7370.
186. T. Okauchi, K. Kuramoto, M. Kitamura. Facile Preparation of Aryl Sulfides Using Palladium Catalysis under Mild Conditions. *Synlett.* - 2010. - V. 2010. - № 19. - P. 2891-2894.
187. M. Jouffroy, C.B. Kelly, G.A. Molander. Thioetherification via Photoredox/Nickel Dual Catalysis. *Org. Lett.* - 2016. - V. 18. - № 4. - P. 876-879.
188. M.A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J.F. Hartwig. Highly Efficient and Functional-Group-Tolerant Catalysts for the Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Thiols. *Chem. Eur. J.* - 2006. - V. 12. - № 30. - P. 7782-7796.
189. B.M. Choudary, C. Sridhar, M.L. Kantam, G.T. Venkanna, B. Sreedhar. Design and Evolution of Copper Apatite Catalysts for N-Arylation of Heterocycles with Chloro- and Fluoroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* - 2005. - V. 127. - № 28. - P. 9948-9949.
190. D. Toummini, A. Tlili, J. Bergès, F. Ouazzani, M. Taillefer. Copper-Catalyzed Arylation of Nitrogen Heterocycles from Anilines under Ligand-Free Conditions. *Chem. Eur. J.* - 2014. - V. 20. - № 45. - P. 14619-14623.
191. H. Zhang, Q. Cai, D. Ma. Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C–N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles. *J. Org. Chem.* - 2005. - V. 70. - № 13. - P. 5164-5173.
192. B.S. Lane, D. Sames. Direct C–H Bond Arylation: Selective Palladium-Catalyzed C2-Arylation of N-Substituted Indoles. *Org. Lett.* - 2004. - V. 6. - № 17. - P. 2897-2900.
193. H. Zeng, D. Cao, Z. Qiu, C.-J. Li. Palladium-Catalyzed Formal Cross-Coupling of Diaryl Ethers with Amines: Slicing the 4-O-5 Linkage in Lignin Models. *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2018. - V. 57. - № 14. - P. 3752-3757.
194. T. Harada, Y. Ueda, T. Iwai, M. Sawamura. Nickel-catalyzed amination of aryl fluorides with primary amines. *Chem. Commun.* - 2018. - V. 54. - № 14. - P. 1718-1721.
195. S. Sharif, R.P. Rucker, N. Chandrasoma, D. Mitchell, M.J. Rodriguez, R.D.J. Froese, M.G. Organ. Selective Monoarylation of Primary Amines Using the Pd-PEPPSI-IPentCl Precatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2015. - V. 54. - № 33. - P. 9507-9511.

196. S. Ge, R.A. Green, J.F. Hartwig. Controlling First-Row Catalysts: Amination of Aryl and Heteroaryl Chlorides and Bromides with Primary Aliphatic Amines Catalyzed by a BINAP-Ligated Single-Component Ni(0) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* - 2014. - V. 136. - № 4. - P. 1617-1627.
197. M.A. Topchiy, A.F. Asachenko, M.S. Nechaev. Solvent-Free Buchwald–Hartwig Reaction of Aryl and Heteroaryl Halides with Secondary Amines. *Eur. J. Org. Chem.* - 2014. - V. 2014. - № 16. - P. 3319-3322.
198. S.A. Alavi G, M.A. Nasser, M. Kazemnejadi, A. Allahresani, M. HussainZadeh. NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@ZrO<sub>2</sub>/SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/Cu/Co nanoparticles: a novel, efficient, magnetically recyclable and bimetallic catalyst for Pd-free Suzuki, Heck and C–N cross-coupling reactions in aqueous media. *New J. Chem.* - 2021. - V. 45. - № 17. - P. 7741-7757.
199. F. Vidal, J. McQuade, R. Lalancette, F. Jäkle. ROMP-Boranes as Moisture-Tolerant and Recyclable Lewis Acid Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* - 2020. - V. 142. - № 34. - P. 14427-14431.
200. H. Sharghi, S. Sepehri, M. Aberi. Cu(II) complex of pyridine-based polydentate as a novel, efficient, and highly reusable catalyst in C–N bond-forming reaction. *Mol. Divers.* - 2017. - V. 21. - № 4. - P. 855-864.
201. S.P. Panchenko, A.S. Abel, A.D. Averin, O.A. Maloshitskaya, E.N. Savelyev, B.S. Orlinson, I.A. Novakov, I.P. Beletskaya. Arylation of adamantamines: VIII. Optimization of the catalytic system for copper-catalyzed arylation of adamantane-containing amines. *Russ. J. Org. Chem.* - 2017. - V. 53. - № 10. - P. 1497-1504.
202. A.S. Borisova, D.S. Kuliukhina, A.S. Malysheva, A.V. Murashkina, A.D. Averin, V.V. Vergun, V.I. Isaeva, E.N. Savelyev, I.A. Novakov, I.P. Beletskaya. Copper-based metal-organic frameworks as catalysts for the amination of aryl iodides. *Russ. Chem. Bull.* - 2024. - V. 73. - № 12. - P. 3567-3577.
203. X. Li, J. Du, Y. Zhang, H. Chang, W. Gao, W. Wei. Synthesis and nano-Pd catalyzed chemoselective oxidation of symmetrical and unsymmetrical sulfides. *Org. Biomol. Chem.* - 2019. - V. 17. - № 11. - P. 3048-3055.
204. C. Liu, M. Szostak. Decarbonylative thioetherification by nickel catalysis using air- and moisture-stable nickel precatalysts. *Chem. Commun.* - 2018. - V. 54. - № 17. - P. 2130-2133.
205. Y. Liu, L.Y. Lam, J. Ye, N. Blanchard, C. Ma. DABCO-Promoted Diaryl Thioether Formation by Metal-Catalyzed Coupling of Sodium Sulfinates and Aryl Iodides. *Adv. Synth. Catal.* - 2020. - V. 362. - № 12. - P. 2326-2331.