

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2025

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

Белецкая Ирина Петровна

доктор химических наук, профессор, академик РАН

Митрофанов Александр Юрьевич

кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

Перекалин Дмитрий Сергеевич

доктор химических наук, Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук, заведующий лабораторией металлоорганических соединений (№101)

Самет Александр Викторович

доктор химических наук, Институт органической химии имени Н.Д.Зелинского Российской академии наук, лаборатория медицинской химии (№17), ведущий научный сотрудник

Ковалев Владимир Васильевич

доктор химических наук, профессор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра химии нефти и органического катализа, заведующий лабораторией макроциклических рецепторов, главный научный сотрудник

Защита диссертации состоится «18» марта 2026 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале «Диссовет»:

<https://dissovet.msu.ru/dissertation/3749>

Автореферат разослан «___» 2026 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1
кандидат химических наук

Малошицкая О. А.

Общая характеристика работы

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 использовать значительно более мягкие условия процессов и ввести в них соединения с разнообразными функциональными группами, значительно расширив пределы использования меди-катализируемых реакций. Вместе с тем, важную роль в катализе стали играть иммобилизованные на различные носители соли меди, ее комплексы, а также наночастицы меди и ее оксидов (CuNPs). Развитие медного катализа позволило во многих случаях успешно конкурировать с ранее разработанными каталитическими процессами, проходящими в присутствии комплексов дорогостоящих благородных металлов, что способствовало удешевлению синтетических процедур. Весьма важным представляется развитие катализа соединениями меди в области реакций аминирования, поскольку образование связи $C(sp^2)-N$ чрезвычайно важно для получения широчайшего спектра практически важных соединений, в первую очередь, биологически активных соединений, лекарственных препаратов, агрехимикатов. С другой стороны, именно данный процесс является одним из наиболее сложных в каталитической органической химии. Дальнейшее совершенствование меди-катализируемых реакций заключается в широком применении более дешевых (гетеро)арилбромидов и даже хлоридов, возможности многократного использования гетерогенизированных катализаторов, снижении температуры, проведении 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 меди-катализируемого образования связей углерод-углерод и углерод-элемент с использованием рециклируемых катализаторов.

Степень исследованности темы. К началу данной работы в литературе было описано немало примеров использования гетерогенизированных меди содержащих 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 мало. 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 для внутримолекулярной реакции присоединения амина по тройной связи с образованием индолинов; свободных CuNPs в реакциях аминирования и тиолирования, изучение вымывания 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, региоселективность 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 TiO_2 , цеолит Y, монтмориллонит МК-10, активированный уголь, продемонстрировано влияние строения подложки на эффективность реакций Соногаширы, аминирования и тиолирования. Впервые осуществлено систематическое изучение неиммобилизованных 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 протекание данного процесса сильно различается для реакций аминирования и тиолирования, что сказывается на изменении 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 в отсутствии лигандов. Впервые установлено, что взаимодействие 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенона с этилпропиолатом и его производными протекает региоселективно в присутствии свободных CuNPs с образованием замещенных индолинов.

Практическая и теоретическая значимость. Получены наночастицы меди, иммобилизованные на различные носители (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 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 замещенных индолинов. Реакции тиолирования, катализируемые CuNPs, позволяют получать диарилсульфиды с выходами, близкими к количественным, 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 ^1H и ^{13}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, электрононографии 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 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 неиммобилизованных CuNPs, не требуя дополнительных лигандов, и обеспечивают высокие выходы диарилсульфидов;
- 4) Использование свободных CuNPs способствует протеканию реакции электроноакцепторных терминальных алкинов с замещенными 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами с образованием производных индолинов;
- 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, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 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 (Красногорск, Россия, 2016).

Личный вклад автора. Личный вклад автора диссертации состоит в активном участии в постановке 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. В статье *Mitrofanov A.Yu., Murashkina A.V., Martín-García I., Alonso F., Beletskaya I.P. // Catalysis Science &*

Technology. – 2017. – V. 7. – P. 4401-4412 (публикация 1) вклад диссертанта состоял в исследовании активности четырех иммобилизованных на носители катализаторов в модельной реакции N-алирирования ряда NH-гетероциклов, выделении и очистке продуктов реакции и описании полученных результатов. В работах *Мурашкина А.В., Митрофанов А.Ю., Белецкая И.П.* // *Журнал органической химии.* – 2019. – Т. 55. – № 10. – С. 1483-1497 (публикация 2), *Мурашкина А.В., Митрофанов А.Ю., Белецкая И.П.* // *Журнал органической химии.* – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1647-1659 (публикация 3) *Мурашкина А.В., Митрофанов А.Ю., Белецкая И.П.* // *Журнал органической химии.* – 2020. – Т. 56. – № 3. – С. 340-359 (публикация 4) вклад диссертанта состоял в поиске, анализе и описании имеющихся в литературе данных по темам и подготовке статей к печати. В работах *Murashkina A.V., Kulikhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia Carlos R.D., Beletskaya I.P.* // *Mendeleev Communications.* – 2022. – V. 32. – № 1. – Р. 91-93 (публикация 5), *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.* // *Журнал органической химии.* – 2022. – Т. 58. – № 1. – С. 23-35 (публикация 6), *Мурашкина А.В., Фоменко В.И., Аверин А.Д., Шестеркина А.А., Белецкая И.П.* // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2025. – Т. 74. – № 9 – С. 2731-2743 (публикация 8) вклад диссертанта состоял в разработке способов получения целевых соединений, их очистке, характеризации физико-химическими методами. В работе *Mitrofanov A.Yu., Murashkina A.V., Lyssenko K.A., Beletskaya I.P.* // *Chemistry - A European Journal.* – 2023. – V. 29. – № 64. – Р. e202302357 (публикация 7) вклад диссертанта состоял в оптимизации условий получения целевых соединений, их очистке, анализе физико-химическими методами и описании эксперимента при написании статьи.

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.

Основное содержание работы

Наночастицы меди и ее оксидов в качестве катализаторов органических реакций успешно применяются уже более двух десятилетий, однако только в последние годы, в связи с ростом доступности промышленно производимых таких наночастиц, отличающихся воспроизводимостью характеристик и снижением их стоимости, данные процессы могут начать выходить за пределы отдельных лабораторных исследований. В данной работе проведены исследования как более известных иммобилизованных на носители наночастиц меди (CuNPs), так и ранее практически не изучавшихся свободных CuNPs. Из всего массива полученных данных в автореферате представлены наиболее значимые результаты по каждому из изученных видов катализаторов.

1. Иммобилизованные на носителе наночастицы меди в катализе реакций образования связей углерод-углерод, углерод-сера, углерод-азот

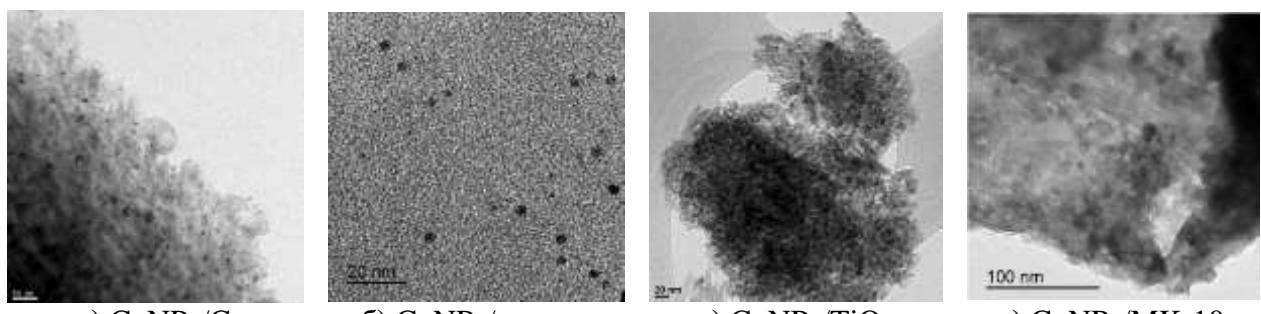


Рисунок 1. Микрофотографии (ПЭМ) иммобилизованных на носителе наночастиц меди.

При изучении нанесенных на подложки медьсодержащих нанокатализаторов основное внимание уделено влиянию носителя на эффективность протекания катализических процессов. Четыре материала, представляющие собой порошки, состоящие из наночастиц меди, иммобилизованных на такие носители, как цеолит, диоксид титана, монтмориллонит (МК-10) и активированный углерод, были предоставлены проф. Алонсо из Университета Аликанте (Испания). Они были исследованы в качестве гетерогенных катализаторов в трёх «беспалладиевых» реакциях кросс-сочетания, приводящих к образованию связей углерод-углерод, углерод-сера и углерод-азот. Микрофотографии ПЭМ исходных материалов представлены на Рис.1. Все материалы представляют собой хорошо диспергированные на носителях сферические наночастицы со средними размерами от 1 до 6 нм, покрытые тонкой оксидной пленкой, состоящей из Cu_2O и CuO . Массовая доля меди в образцах была определена с помощью метода ИСП-ОЭС и составляет: CuNPs/C – 3.5%, CuNPs/цеолит – 3.0%, CuNPs/TiO₂ – 1.9%, CuNPs/MK-10 – 1.7%.

1.1. Иммобилизованные на носителе наночастицы меди в реакции Соногаширы-Хагихара

Первоначально активность иммобилизованных на носителе наночастиц меди исследовали в модельной реакции 4-йоданизола и фенилацетиленом (**1**). Реакции проводили в присутствии иммобилизованных катализаторов (из расчета 5 мольн.% Cu) в ДМФА с основанием K_2CO_3 в атмосфере аргона в течение 4 или 8 часов (Рис. 2, 3а). Проведение модельной реакции в течение 4 часов позволило различить исследуемые материалы по активности (выходы определены по ГХМС). С наибольшим выходом (88% за 2 часа и 99% за 4 часа) продукт (**2**) образуется при катализе CuNPs/цеолит, материалы CuNPs/C и CuNPs/MK-10 демонстрируют лишь умеренную активность в этих условиях, наименьшую активность за 4 и 8 часов реакции показывают наночастицы CuNPs/TiO₂.

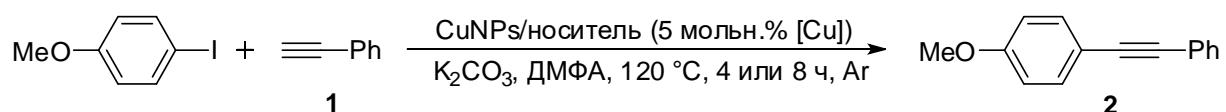
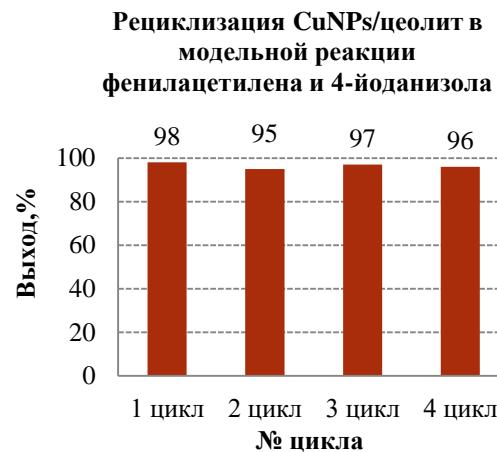


Рисунок 2. Реакция 4-йоданизола с фенилацетиленом (**1**), катализируемая CuNPs/носитель.



а) Сравнение материалов по активности в модельной реакции



б) Рециклизация материала CuNPs/цеолит в модельной реакции.

Рисунок 3. Условия реакции: 4-йоданизол (0.25 ммоль), фенилацетилен (1.5 экв., 0.375 ммоль), 5 мольн.% [Cu], K₂CO₃ (0.5 ммоль), ДМФА (1 мл), 120 °C, Ar.

Это свидетельствует о том, что активность иммобилизованных наночастиц меди сильно зависит от природы носителя и уменьшается в ряду: CuNPs/цеолит > CuNPs/C > CuNPs/MK-10 > CuNPs/TiO₂.

Возможности катализа с помощью CuNPs/цеолит исследовали в реакциях кросс-сочетания фенилацетилены (**1**) и *пара*-замещенных фенилацетиленов (**3**) 4-OMe, (**4**) 4-Me, (**5**) 4-CF₃) с различными арилгалогенидами (Hal = I, Br). Реакции проводили с 4 мол.% [Cu] катализатора в ДМФА при 120°C в присутствии K₂CO₃. С арильодидами фенилацетилен реагирует с образованием продуктов с высокими выходами в течение 2-8 часов, при этом в случае использования 4-галогениодбензолов реакции идут селективно по связи C-I (Рис. 4). Вещества выделяли экстракцией и при необходимости хроматографированием на силикагеле. Выходы продуктов хорошо воспроизводятся в нескольких экспериментах.

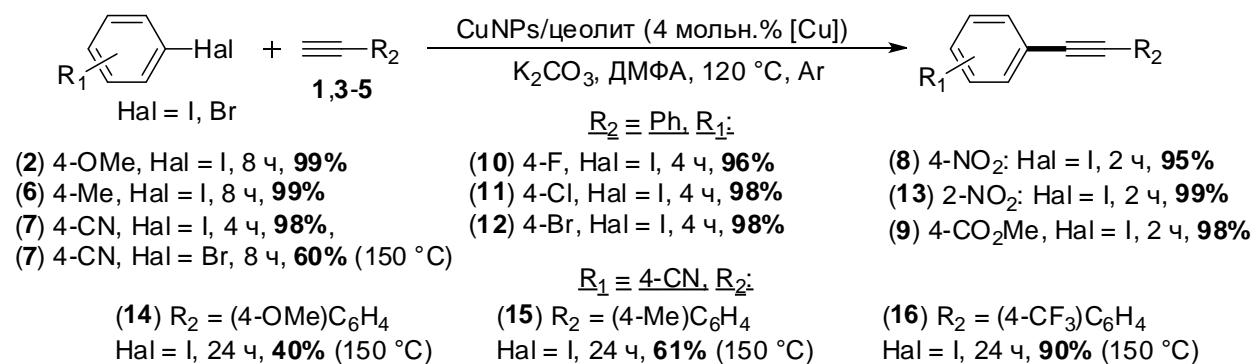


Рисунок 4. Реакция арилгалогенидов с алкинами, катализируемые CuNPs/цеолит.

Катализатор оказался менее эффективен в отношении *пара*-замещенных арилбромидов (4-OMe, 4-CN), даже при повышении температуры в реакции фенилацетилены (**1**) с 4-бромбензонитрилом до 150°C продукт (**7**) образовался с выходом 60%. Влияние электронных эффектов заместителей в ацетиленах исследовали на примере реакции *пара*-замещенных фенилацетиленов (**3**) 4-OMe, (**4**) 4-Me, (**5**) 4-CF₃) с 4-йод-

бензонитрилом, при этом показано, что с увеличением электроноакцепторного характера заместителя в исходном фенилацетилене выход продукта возрастает.

В модельной реакции 4-иоданизола с фенилацетиленом (**1**) (Рис. 1) CuNPs/цеолит был успешно регенерирован и рециклирован 4 раза. Для этого по окончании реакции центрифугировали осадок, несколько раз промывали его ДМФА и вводили в последующую реакцию в качестве катализатора. Таким же образом регенерировали катализаторы и в других реакциях. Целевой продукт (**2**) образовывался с высоким выходом (95-98%) во всех циклах, проведенных в одинаковых условиях (Рис. 3б). По данным ПЭМ материала после 4 циклов установлено, что размер частиц не меняется в ходе регенерирования и рециклизации материала. Фильтраты, собранные в ходе горячего фильтрования реакционных смесей после 1-го и 4-го цикла реакции, были изучены с помощью спектроскопии ИСП и показали незначительное вымывание каталитически неактивной меди в раствор: 0.14% масс. после первого цикла и 0.01% масс. после 4 цикла.

1.2. Иммобилизованные на носителе наночастицы меди в реакциях арилирования тиолов

Далее активность иммобилизованных на носителе наночастиц меди исследовали в катализе реакций арилирования тиолов, в качестве модельной реакции взяли взаимодействие тиофенола (**17**) с 4-йодбензонитрилом (Рис. 5).

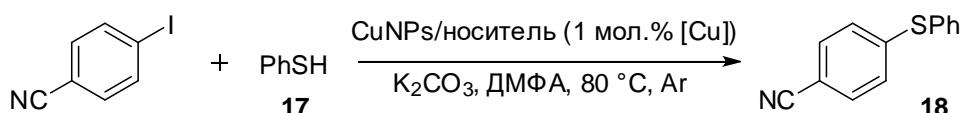
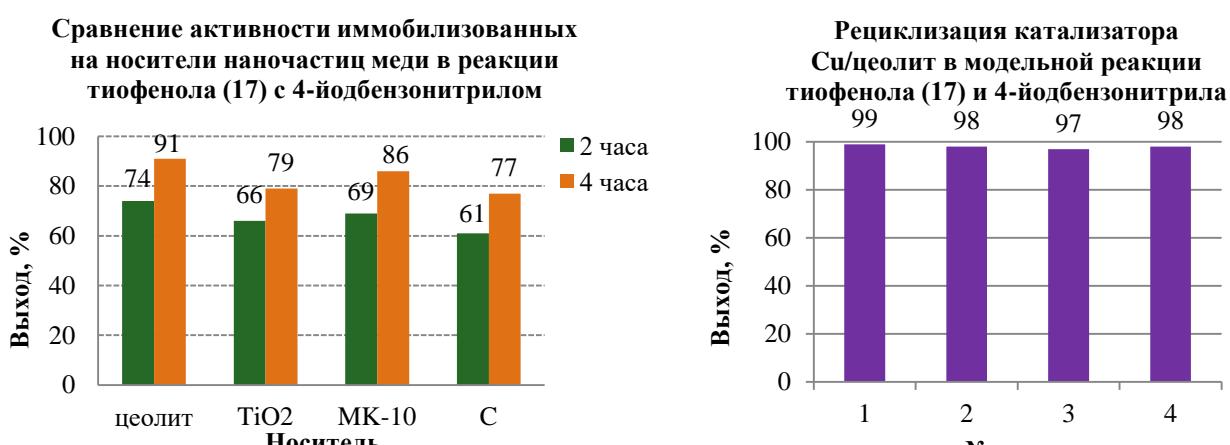


Рисунок 5. Тиолирование 4-йодбензонитрила в присутствии CuNPs/носитель.



а) Сравнение материалов по активности в модельной реакции

б) Рециклизация материала CuNPs/цеолит в модельной реакции.

Рисунок 6. Условия реакции: 4-йодбензонитрил (0.25 ммоль), тиофенол (**17**) (1.5 экв., 0.375 ммоль), 1 мольн.% [Cu], K₂CO₃ (2 экв., 0.5 ммоль), ДМФА (1 мл), 80 °C, Ar.

Реакции проводили в ДМФА (120 °C) при использовании 1 мол% [Cu] в присутствии K₂CO₃ в инертной атмосфере в течение 2 часов. В этих условиях продукт образовывался с количественным выходом в случае всех исследуемых материалов. Снижение температуры реакции до 80 °C и проведение реакции в течение 2 часов позволило различить наночастицы по активности (Рис. 6а). Так, с образованием продукта с наибольшим

выходом (74%) модельная реакция проходит при катализе CuNPs/цеолит, увеличение времени реакции до 4 часов повышает выход продукта до 91%. Установлено, что активность материалов в этих условиях уменьшается в ряду: CuNPs/цеолит > CuNPs/MK-10 > CuNPs/TiO₂ > CuNPs/C_{акт.}.

В оптимизированных условиях осуществили арилирование тиофенола (17) различными арилгалогенидами (I, Br, Cl) (Рис. 7). Реакции проводили с 0.7 мол.% катализатора при 120°C для достижения максимально возможной конверсии арилгалогенида в продукт, время реакции варьировали от 2 до 16 часов в зависимости от реакционной способности субстрата. В этих условиях тиофенол (17) реагировал с арильодидами с образованием продуктов с высокими выходами. Арилбромиды и арилхлориды, содержащие электронодонорные заместители (4-Me, 4-OMe, F), оказались нереакционноспособными в этих условиях. Электронодефицитные арилхлориды (4-CO₂Me, 4-Ac, 4-NO₂, 2-NO₂) давали высокие выходы соответствующих продуктов всего за 2 часа реакции.

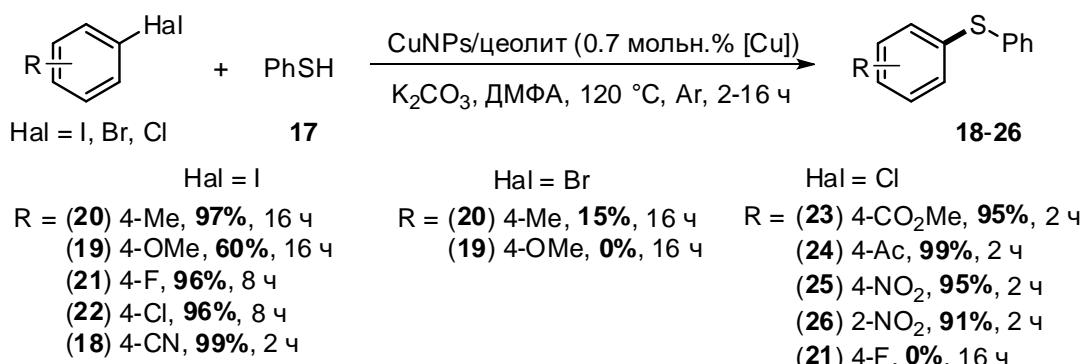


Рисунок 7. Тиолирование арилиодидов в присутствии CuNPs/цеолит.

В условиях катализа CuNPs/цеолит осуществили арилирование 4-йодбензонитрилом других тиолов (**27-35**) (Рис. 8). Реакции проводили в ДМФА в течение 4 часов при 100°C с основанием K₂CO₃ для арил- и гетероарилтиолов (**27-32**) и при 120°C с основанием KOH для алкилтиолов (**33-35**). Реакции с нафталин-2-тиолом **27** и 3,5-ди(трифторметил)-фенилтиолом **29** прошли с образованием продуктов **36**, **38** с высокими выходами (98%, 81%). Другие тиолы **28**, **30**, **31** реагировали с образованием соответствующих продуктов с умеренными выходами (45-63%). Алифатический (4-хлорфенил)метантиол **32** в этих условиях показал высокую активность, и продукт реакции **41** образовывался с высоким выходом (92%). Другие алкилтиолы **33,35** реагировали с образованием продуктов реакции **42** и **45** также с высокими выходами (80% и 87%, соответственно). Реакция 2-метилпропан-2-тиола (**34**) с 4-йодбензонитрилом в обычных условиях сопровождалась образованием продукта гидролиза цианогруппы (**44**) с выходом 60%. Снижение температуры до 70°C способствовало получению целевого тиоэфира (**43**) с высоким выходом (97%).

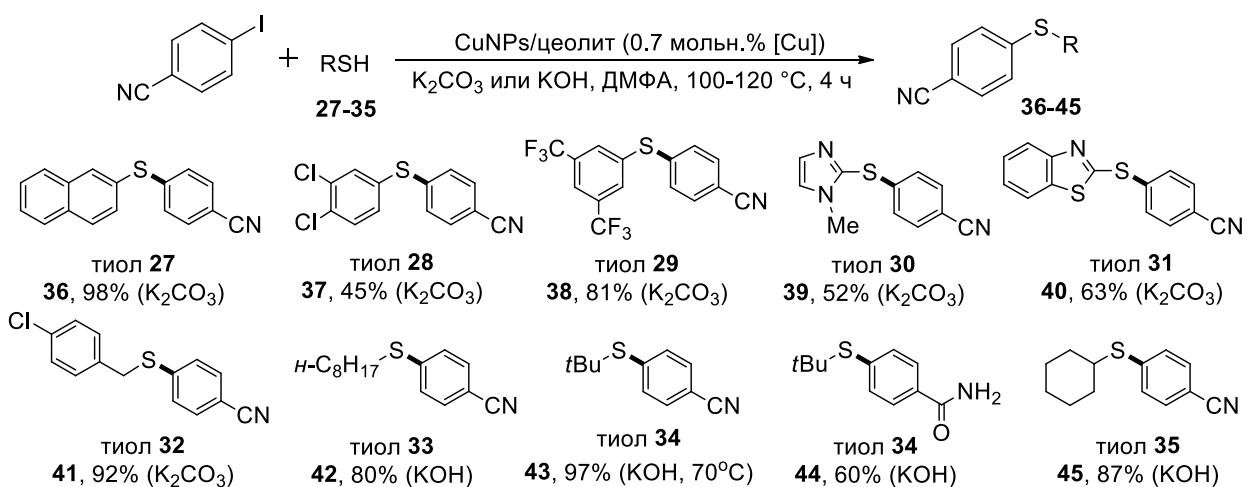


Рисунок 8. Тиолирование арилиодидов в присутствии CuNPs/цеолит.

В модельной реакции 4-йодбензонитрила с тиофенолом (**17**) (Рис. 5) катализатор был успешно регенерирован и рециклирован в 4-х последовательных циклах без снижения катализитической активности и с образованием продукта с высокими выходами после каждого цикла реакции (Рис. 6б). Содержание меди в фильтрате после 1-го и 4-го цикла реакции определяли с помощью ИСП-МС; оно оказалось незначительным (0.12% и 0.02%, соответственно). При этом вымытая в фильтрате медь оказалась катализически неактивной. Также не наблюдалось агломерирования частиц на носителе в ходе его рециклизации к 4 циклу, что доказано с помощью ПЭМ.

1.3. Иммобилизованные на носителе наночастицы меди в реакциях

арилирования NH-гетероциклов

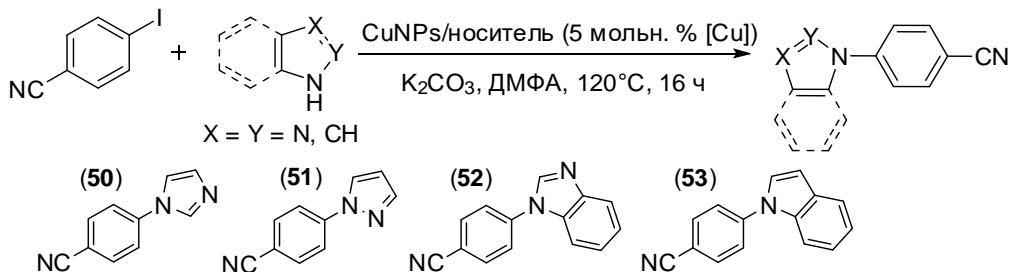


Рисунок 9. Арилирование NH-гетероциклов **46-49** в присутствии CuNPs/носитель.

Далее активность иммобилизованных на носителе наночастиц меди исследовали в реакциях арилирования NH-гетероциклов ((**46**) имидазол, (**48**) бензимидазол, (**49**) индол и (**47**) пиразол) 4-йодбензонитрилом. Реакции проводили с 5 мол.% [Cu] в присутствии основания K_2CO_3 в DMFA при 120°C в течение 16 ч (Рис. 9, 11). В этих условиях исследуемые катализаторы проявили различную активность в реакциях арилирования NH-гетероциклов, NH-гетероциклы также сильно различались по активности (Рис 11). Материал CuNPs/TiO₂ показал наилучшую активность в арилировании всех NH-гетероциклов, снижение активности наночастиц наблюдается в ряду: Cu/TiO₂ > Cu/C_{акт.} ≈ Cu/MK-10 > Cu/цеолит и сохраняется в основном для всех NH-гетероциклов. В условиях катализа Cu/TiO₂ активность NH-гетероциклов уменьшается в ряду имидазол (**46**) >

пиразол (**47**) > бензимидазол (**48**) > индол (**49**). Второй цикл реакции имидазола (**46**) и 4-йодбензонитрила при катализе CuNPs/TiO₂ сопровождался заметным снижением выхода продукта до 70% (Рис. 10, 11). Замена основания K₂CO₃ на Cs₂CO₃ привела к увеличению выхода продукта до 99% в первом цикле в случае всех наночастиц, однако на втором цикле реакции выход продукта заметно снижался во всех случаях (Рис. 12а). Наилучшие результаты по рециклизации в присутствии основания Cs₂CO₃ показали наночастицы CuNPs/C_{акт.}: катализатор сохранил высокую активность в первых 3 циклах реакции и снижение выхода продукта до 61% наблюдалось только к 4 циклу (Рис. 12б).

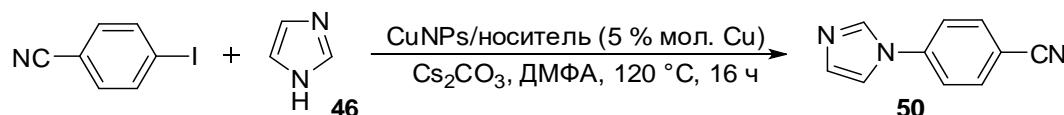


Рисунок 10. Арилирование имидазола (**46**) в присутствии иммобилизованных CuNPs.

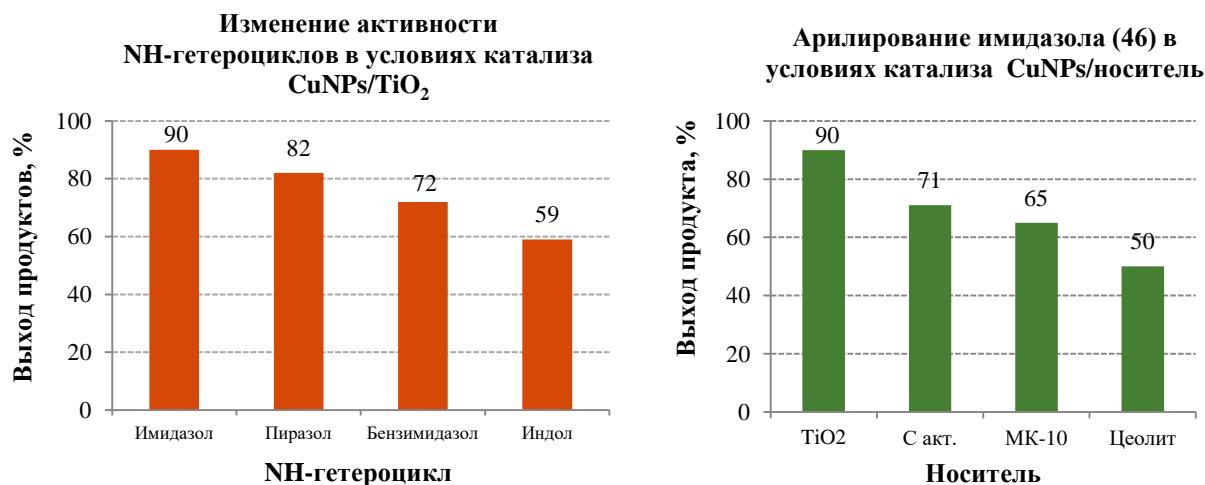


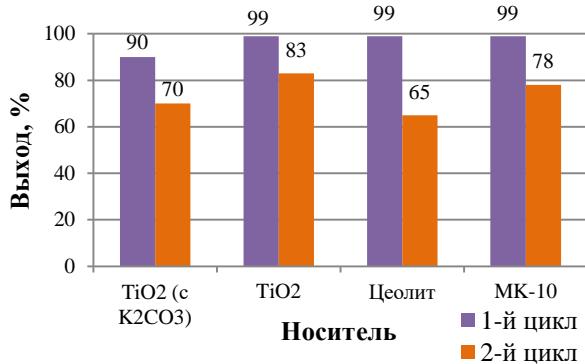
Рисунок 11. Условия реакции: 4-йодбензонитрил (0.25 ммоль), NH-гетероцикл (1.2 экв., 0.3 ммоль), 5 мольн.% [Cu], K₂CO₃ (2 экв., 0.5 ммоль), DMA (1 мл), 120 °C, 16 часов, Ar.

Вымывание меди в раствор с носителя в раствор исследовали с помощью ИСП-МС. Оно оказалось незначительным и составило 0.02 масс.% от исходного количества для CuNPs/TiO₂ (за 4 часа первого цикла); 0.005 масс. % после проведения 2-го цикла и 0.05 масс.% после 4-го цикла для CuNPs/C_{акт.}. Вымытая в раствор медь в обоих случаях оказалась катализически неактивной. Анализ подложки – диоксида титана с помощью РФЭС показал наличие на его поверхности исходных 4-йодбензонитрила и имидазола. Это свидетельствует о том, что в ходе реакции поверхность носителя TiO₂ отравляется из-за адсорбции исходных материалов, препятствующей дальнейшей успешной рециклизации катализатора.

В рамках исследования каталитического образования связей C-C, C-S и C-N проведено сравнение эффективности вышеописанных иммобилизованных нанокатализаторов CuNPs/TiO₂ и CuNPs/цеолит с коммерчески доступными соединениями меди (порошки металлической меди и ее оксидов (I) и (II), галогениды, ацетаты и трифлаты одно- и двухвалентной меди), при этом обнаружено, что во всех случаях нанокатализаторы давали

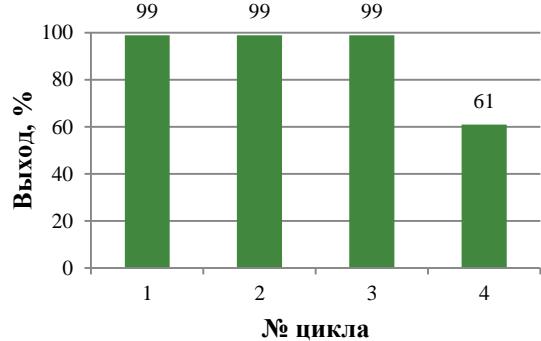
лучшие результаты, позволяя получать большие выходы продуктов в сравнимых условиях.

Рециклизация CuNPs/носитель в реакции арилирования имидазола (46) 4-йодбензонитрилом



а) Рециклизация CuNPs/TiO₂, CuNPs/цеолит и CuNPs/MK-10

Рециклизация CuNPs/C в реакции арилирования имидазола 4-йодбензонитрилом



б) Рециклизация CuNPs/C_{акт.}

Рисунок 12. Условия реакции: 4-йодбензонитрил (0.25 ммоль), NH-гетероцикл (1.2 экв., 0.3 ммоль), 5 мольн.% [Cu], K₂CO₃ или Cs₂CO₃ (2 экв., 0.5 ммоль), ДМФА (1 мл), 120°C, 16 часов, Ar.

2. Неиммобилизованные наночастицы меди в катализе реакций образования связей углерод-азот и углерод-серы

Следующим направлением работы стало исследование активности коммерчески доступных порошков наноразмерной нульвалентной меди (образцы фирмы «Sigma Aldrich», наночастицы размером 25 нм, 72 нм, 86 нм) и бифракционного порошка CuNPs-10/80 нм в реакциях кросс-сочетания Ульмана. Характеризацию порошков меди проводили с помощью ПЭМ, электронографии и рентгеновской энергодисперсионной спектроскопии, при этом установлено, что образец CuNPs-25 нм содержит индивидуальные наночастицы среднего размера 16 нм и более крупные агломераты 25-52 нм. Образцы CuNPs-72 нм и CuNPs-86 нм характеризуются довольно равномерным распределением частиц с максимальным содержанием наночастиц приведенных размеров. CuNPs-10/80 нм представляет собой смесь наночастиц среднего размера 8-10 нм и агломератов 80 нм и более. Все наночастицы покрыты тонким слоем оксидной пленки (Cu₂O и CuO).

2.1. Неиммобилизованные наночастицы меди

в реакциях арилирования аминов и NH-гетероциклов

Каталитическую активность порошков неиммобилизованных наночастиц меди (25 нм, 72 нм, 86 нм и 10/80 нм) исследовали на модельной реакции *n*-октиламина (**54**) с йодбензолом (Рис. 13). При оптимизации условий реакции исследовали влияние таких факторов, как размер наночастиц, природа лиганда (L0-L4), основания и растворителя (ДМСО или ДМФА), загрузка катализатора, температура реакции (110°C или 140°C). В ходе предварительных экспериментов подобрали следующие наиболее удачные

комбинации наночастиц и лиганда: CuNPs-25/L1 и CuNPs-10/80-L2 с соотношением [Cu]:лиганд 10:10 мол.%. В качестве основания и растворителя оптимальным оказалось применение Cs_2CO_3 и ДМСО (110°C). Важным условием успешного протекания процесса является использование достаточно концентрированных растворов (0.5 М амина). В некоторых случаях замена ДМСО на ДМФА (при 140°C) приводит к увеличению выхода продукта реакции. Реакции проводили в течение 24 часов для достижения максимальной конверсии реагирующих веществ.

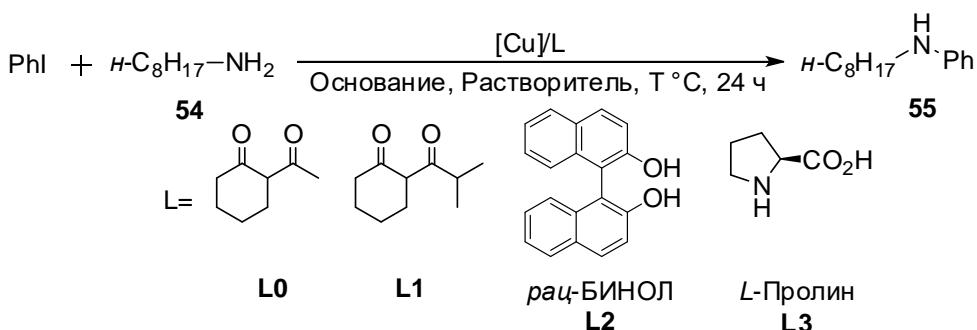


Рисунок 13. Арилирование *n*-октиламина (**54**) иодбензолом в присутствии свободных CuNPs.

Оптимизированные условия далее применяли в реакциях арилирования *n*-октиламина (**54**) *para*- и *meta*-замещенными электронодефицитными арильйодидами (Рис. 14).

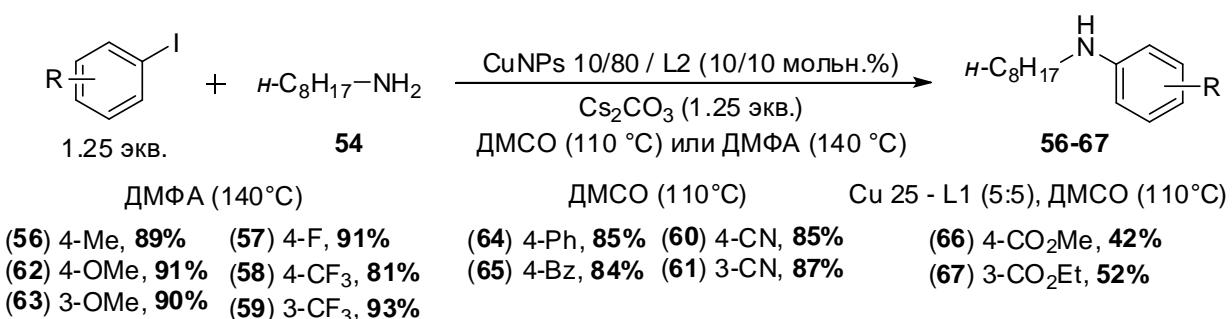


Рисунок 14. Арилирование *n*-октиламина (**54**) арилиодидами в присутствии свободных CuNPs.

В оптимизированных условиях арилирование *n*-октиламина (**54**) проходит преимущественно с высокими выходами (81-93%) при катализе CuNPs-10/80 – L2 в ДМСО при 110°C. Реакции с электроноизбыточными арильодидами проводили в ДМФА при 140°C для достижения максимального выхода. В условиях катализа с помощью CuNPs 10/80 – L2 (10:10 мол.%) в реакцию с *n*-октиламином (**54**) удалось ввести менее активные арилбромиды. Для увеличения скорости реакции необходимым оказалось введение двукратного избытка арилбромида и проведение реакции при более высокой концентрации реагентов (C = 1 М) (Рис. 15).

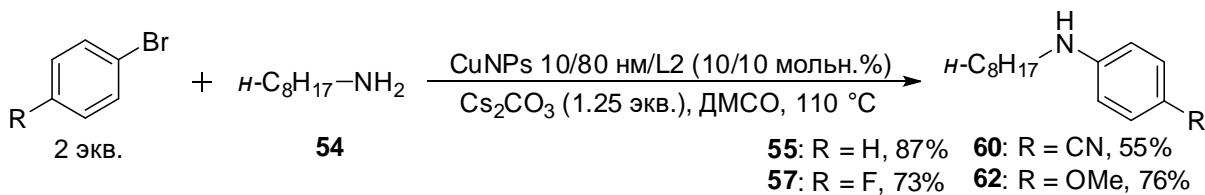


Рисунок 15. Арилирование *n*-октиламина (**54**) арилбромидами в присутствии свободных CuNPs.

В продолжение исследований изучено арилирование ряда первичных и вторичных алифатических и ароматических аминов ((69) морфолина, (70) пиперидина, (71) циклогексиламина, (72) бензиламина, (73) дифениламина), а также арилирование ряда NH-гетероциклов ((46) имидазола, (48) бензимидазола, (49) индола и (68) карбазола) в условиях катализа хорошо зарекомендовавшими себя системами CuNPs-25 – L1 и CuNPs10/80 – L2 (Рис. 16). Реакции с аминами (46, 48-49, 68-73) проводили в ДМСО при 110°C в присутствии основания Cs₂CO₃. В большинстве случаев успешным оказался катализ CuNPs-25/L1, введение в реакцию 1.5-кратного избытка исходного амина или NH-гетероцикла способствовало большему увеличению выхода продукта арилирования, чем использование избытка иодбензола. В случае бензиламина (72) и карбазола (68) более эффективной оказалась каталитическая система CuNPs-10/80 – L2, а также оптимальным оказалось использование эквимольных соотношений амина и йодбензола.

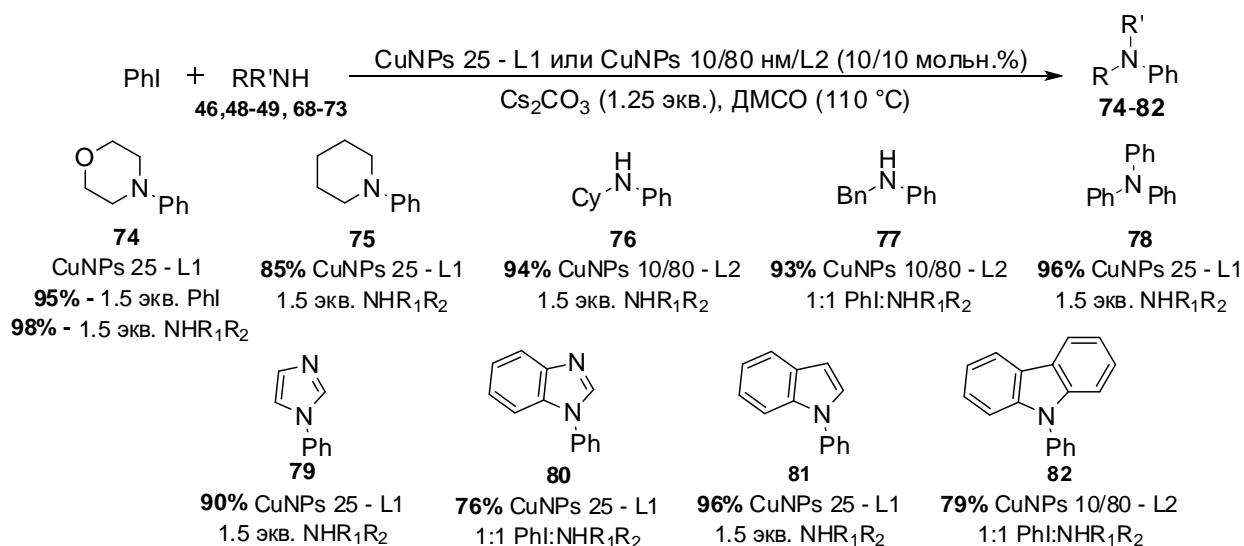


Рисунок 16. Арилирование алифатических аминов и NH-гетероциклов (**46, 48-49, 68-73**) иодбензолом в присутствии свободных CuNPs.

В качестве еще одного объекта исследований выбрали первичные амины, содержащие адамантильный структурный фрагмент (**83-88**), которые интересны своей разнообразной биологической активностью. Изучено арилирование различных 1- и 2-(адамантил)аминов йодбензолом (Рис. 17). Реакции проводили в присутствии двух наиболее эффективных катализитических систем: CuNPs-25 нм с лигандами L0 и L1 (условия А) и CuNPs 10/80 нм с лигандом L2 (условия Б) в ДМСО. В этих условиях арилирование всех адамантанаминов удалось провести с высокими выходами 81-95%, подбирая ту или иную катализитическую систему в случае каждого амина.

Дополнительно изучили арилирование адамантанамина (**83**) различными замещенными йодбензолами. Катализ проводили в условиях (Б) в ДМСО (110°C) или в ДМФА (140°C) с основанием Cs₂CO₃, продукты образовывались преимущественно с высокими выходами (до 94%) (Рис. 18).

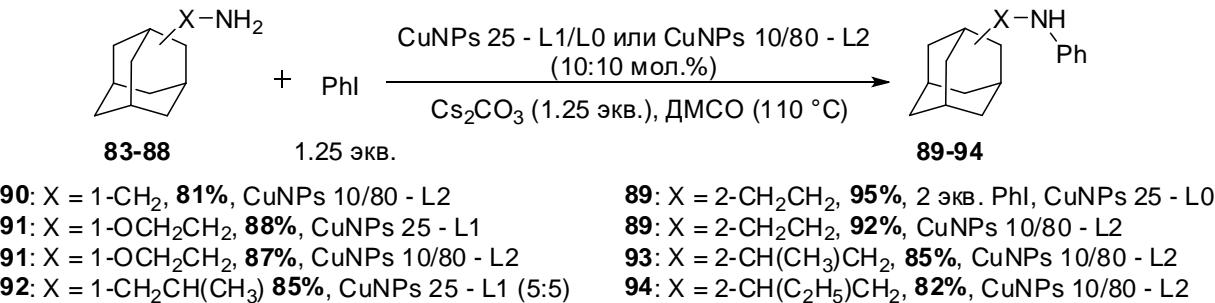


Рисунок 17. Арилирование адамантансодержащих аминов иодбензолом в присутствии свободных CuNPs.

В некоторых случаях в целях сравнения применили катализ в условиях (А), однако для достижения высоких выходов продуктов потребовался двукратный избыток соответствующего арилгалогенида.

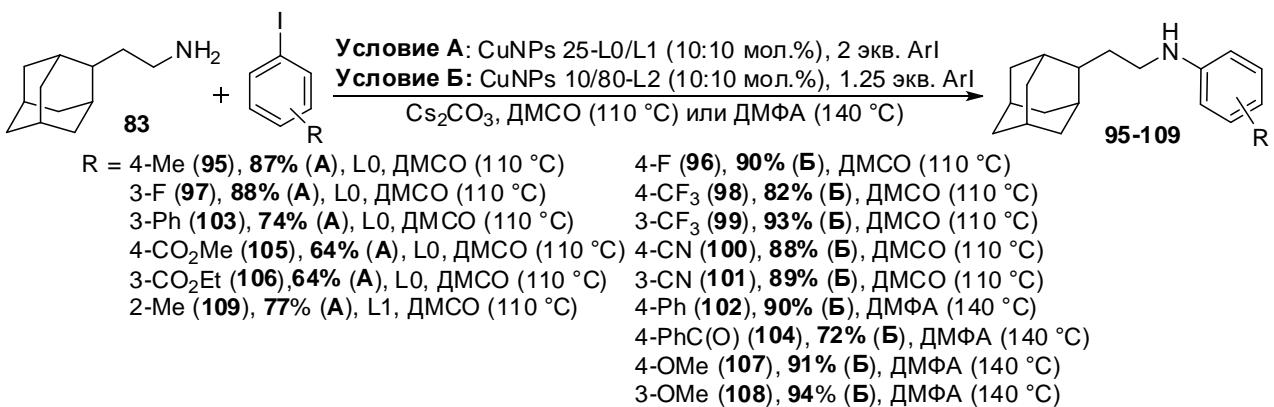


Рисунок 18. Арилирование адамантанамина (**83**) арилиодидами в присутствии свободных CuNPs.

2.2. Вымывание, рециклизация и изменение состава, морфологии и размера наночастиц меди в модельной реакции *n*-октиламина иодбензолом

1. Вымывание меди из наночастиц в раствор. Для решения вопроса о природе катализа не иммобилизованными наночастицами меди представлялось необходимым подробно исследовать вымывание меди в раствор. Влияние различных факторов на степень вымывания частиц в раствор изучали посредством нагревания наночастиц меди (25, 72, 86 и 10/80 нм) в ДМСО при 110 °C в течение 6 часов (как самих по себе, так и в присутствии отдельных компонент реакции, таких как лиганд L1, *n*-октиламин, йодбензол, взятых в стандартных для модельной реакции количествах). В экспериментах с наночастицами 25 нм и 10/80 нм с помощью ИСП-МС установили, что среди всех компонент реакции лиганд (L1) способствует наибольшему вымыванию частиц в раствор, что особенно заметно в случае наночастиц 10/80 нм (8.5% [Cu] для 25 нм и 27.5 % [Cu] для 10/80 нм). Йодбензол или комбинация *n*-октиламина и иодбензола, наоборот,

уменьшают процент вымывания (1.7 % [Cu] для PhI и 0.31% [Cu] для их смеси). Комбинацией методов ЭПР и ИСП-МС установлено, что медь в растворах присутствует в виде Cu(II).

Для изучения активности вымытой в раствор мени соответствующие растворы, полученные после вышеуказанных исследований наночастиц, охладили до комнатной температуры, центрифугировали, отдали твердый остаток и добавили к ним недостающие компоненты реакций, за исключением CuNPs, и провели новые реакции аминирования *n*-октиламина (**54**) иодбензолом в обычных условиях. Оказалось, что выход *n*-октиламилина составил во всех указанных опытах 72-77%, что свидетельствует об определенном вкладе гомогенного катализического процесса при использовании неиммобилизованных наночастиц меди.

Содержание меди в растворе по окончании реакции аминирования иодбензола *n*-октиламином (**54**), проведенной в оптимизированных условиях (CuNPs 25 нм/L1 и CuNPs 10/80 нм/L2), оказалось незначительным: доля вымытой меди составила всего 0.4% масс. для CuNPs 25 и 0.3% масс. для CuNPs 10/80. Тем не менее, и этих количеств растворенной меди в обоих случаях оказалось достаточно для катализа второго цикла реакции и образования продукта с выходами 54-58%. Реакции проводили в стандартных условиях после внесения новой порции реагентов, за исключением CuNPs, в раствор, полученный после первого цикла реакции и отделения твердого остатка центрифугированием. Отметим, что эти твердые остатки показали некоторую активность во втором цикле реакции при ее проведении и в отсутствие лиганда, при этом *n*-октиламилин образовался с низкими выходами (13% в случае 25 нм и 25% для 10/80 нм). Следует иметь в виду, что свежие CuNPs без добавления лиганда совершенно не активны. По-видимому, после первого цикла лиганды L1 и L2 адсорбируются на поверхности наночастиц, что приводит к протеканию реакции аминирования, хотя и в незначительной степени.

2. Рециклизация наночастиц. Способность наночастиц CuNPs 25 нм и CuNPs 10/80 нм к рециклизации исследовали в модельной реакции йодбензола с *n*-октиламином в присутствии лигандов L1 и L2 (Табл. 1). После каждого цикла аминирования промывали осадок несколько раз ДМСО, центрифугировали а затем вводили в новый цикл в качестве катализатора (без отдельной процедуры его выделения). Рециклизация катализической системы CuNPs 10/80 нм/L2 оказалась практически невозможной, т. к. выход N-октиламилина резко снизился с 88% на первом цикле до 33% во втором цикле. Системы CuNPs 10/80 нм-L1, CuNPs 25 нм/L1 и CuNPs 25 нм/L2 показали большую устойчивость к регенерации, и продукт аминирования образовывался с высокими выходами как минимум в 8 циклах реакции.

Таблица 1. Рециклизация медьсодержащих катализаторов в реакции арилирования *n*-октиламина (**54**) иодбензолом в ДМСО, 110 °C, 0.5 ммоль PhI, 1.25 экв. амина, 1.25 экв. Cs₂CO₃, [Cu]/L 10/10 мольн.%, 24 ч.

№ цикла	Катализическая система ([Cu]/L), выход 55 , %			
	CuNPs 10/80 нм/L2	CuNPs 10/80 нм/L1	CuNPs 25 нм/L1 ^{a)}	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	-

^{a)} [Cu]/L 20/20 мольн.%, 6 ч.

3. Изменение состава, размера и морфологии частиц после протекания первого и второго цикла модельной реакции арилирования *n*-октиламина (**54**) иодбензолом изучили с помощью микроскопии ПЭМ, СЭМ, электронографии и рентгеновской энергодисперсионной спектроскопии для катализитических систем CuNPs 25 нм/L1 и CuNPs 10/80 нм/L1 (Табл. 2). Установлено, что после первого цикла реакции CuNPs 25 нм и 10/80 нм в присутствии L1 окисляются до Cu(II), а также происходит их укрупнение, а после 2-го цикла реакции наночастицы превращаются в микроразмерные частицы размером несколько микрон. На примере систем CuNPs 25 нм/L2, CuNPs 72 нм/L1 и CuNPs 72 нм/L2 показано, что лиганд L2 препятствует укрупнению частиц в первом цикле аминирования, а в случае системы CuNPs 72 нм/L2 даже наблюдается уменьшение размеров частиц после первого цикла модельной реакции.

Таблица 2. Изменение состава, размера и морфологии частиц после 1-го и 2-го цикла модельной реакции.

Кат. система	Размер частиц после 1-го цикла	Размер частиц после 2-го цикла
CuNPs 10/80 нм/L1	Наночастицы CuO, размер 86 нм	Кристаллиты размером 7-8 $\mu\text{м}$ и толщиной 2-3 $\mu\text{м}$, есть агрегаты 50 $\mu\text{м}$
CuNPs 25 нм/L1	Наночастицы CuO, размер 20-40 нм и 80-100 нм	Укрупнение до кристаллитов размером 6-7 $\mu\text{м}$
CuNPs 25 нм/L2	Частицы Cu ₂ O, размер 27 нм	—
CuNPs 72 нм/L1	Частицы Cu ₂ O, размер 200 нм	—
CuNPs 72 нм/L2	Частицы Cu ₂ O, размер 29 нм	—

Изучено вымывание меди в реакции аминирования иодбензола в присутствии CuNPs 25 нм/L1 на разной глубине протекания процесса. С помощью ИСП-МС установлено, что уже через 30 мин после начала реакции и до конца реакции степень вымывания меди составляет примерно постоянную величину около 1.6% масс. Во втором цикле реакции степень вымывания меди уменьшается до 0.7-0.8% масс. в первый час реакции и далее до

конца реакции сохраняется в пределах 0.4-0.5% масс. (Табл. 3). С помощью ПЭМ и электронографии обнаружено, что в процессе реакции на первом цикле образуются оксид меди Cu_2O и перекись меди CuO_2 , причем средний размер наночастиц и их состав поначалу практически не меняется и находится в пределах 24-27 нм. Через 6 часов реакции в твердой фазе преимущественно наблюдаются крупные агломераты частиц размером > 100 нм. Только к концу реакции частицы превращаются (очевидно, диспропорционируют) в оксид меди (II). Выход продукта **55** на разной глубине процесса в 1-м и 2-м циклах отличается, особенно это заметно в первые 30 мин протекания реакции и на завершающем этапе после 3 ч с начала процесса.

Таблица 3. Выход *n*-октиланилина (**55**) в модельной реакции, изменение размера и состава частиц на разной глубине протекания реакции.

Время, ч	1-й цикл				2-й цикл	
	Выход 55 , % ^{a)}	Вымы-вание, %	Средний размер частиц	Состав частиц	Выход 55 , % ^{a)}	Вымы-вание, %
0.5	12	1.7	27 нм (агломераты 40 нм)	$\text{CuO}_2, \text{Cu}_2\text{O}$	20	0.8
1	30	1.8	24 нм (агломераты 40-50 нм)	$\text{CuO}_2, \text{Cu}_2\text{O}$	22	0.74
3	53	1.6	27 нм (агломераты недостаточно структурированы)	Cu_2O (возможно наличие CuO_2, CuO)	59	0.45
6	81	1.7	агломераты > 100 нм	$\text{CuO}_2, \text{Cu}_2\text{O}$	67	0.49
12	90	1.8	—	—	81	0.45
24	96	1.4	—	—	94	0.39

^{a)} Условия реакции: 0.5 ммоль PhI, 1.25 экв. амина (**54**), 1.25 экв. Cs_2CO_3 , CuNPs 25 нм/L1 10/10 мольн.%, ДМСО, 110°C.

2.2. Неиммобилизованные наночастицы меди в реакции арилирования тиолов

В продолжение исследований каталитической активности наноразмерной меди изучены реакции арилирования и гетеро(арилирование) тиофенола с их участием (Рис. 19). Диарилсульфиды были получены с выходами от высоких до почти количественных в условиях безлигандного катализа CuNPs-25 нм (5 мол.%) в ДМСО (110°C), в присутствии Cs_2CO_3 при концентрации реагентов 0.5 М. Реакции хорошо идут с арилиодидами содержащими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители, также показана возможность проведения реакций с рядом гетероарилгалогенидов. При необходимости выходы можно дополнительно увеличить увеличением времени реакции со стандартных 6 ч до 24 ч. Проведено сравнение эффективности наночастиц различного среднего размера и состава: CuNPs 10/80 нм, 72 нм, 86 нм, Cu_2O 68 нм, CuO 65 нм, а также бифракционных наночастиц Cu/Cu₂O NPs 10/35 нм. Показано, что все они могут быть успешно использованы для тиолирования иодаренов, однако наиболее эффективными являются CuNPs-25 нм. В работе также показана возможность использовать дифенилдисульфид и тиомочевину в реакциях с иодаренами, катализируемыми CuNPs, однако эффективность этих процессов ниже, и в оптимизированных условиях (10 мол%

катализатора, время реакции 24 ч) выходы составляют в среднем 80-90%, выход продукта после очистки колоночной хроматографией отмечен в скобках.

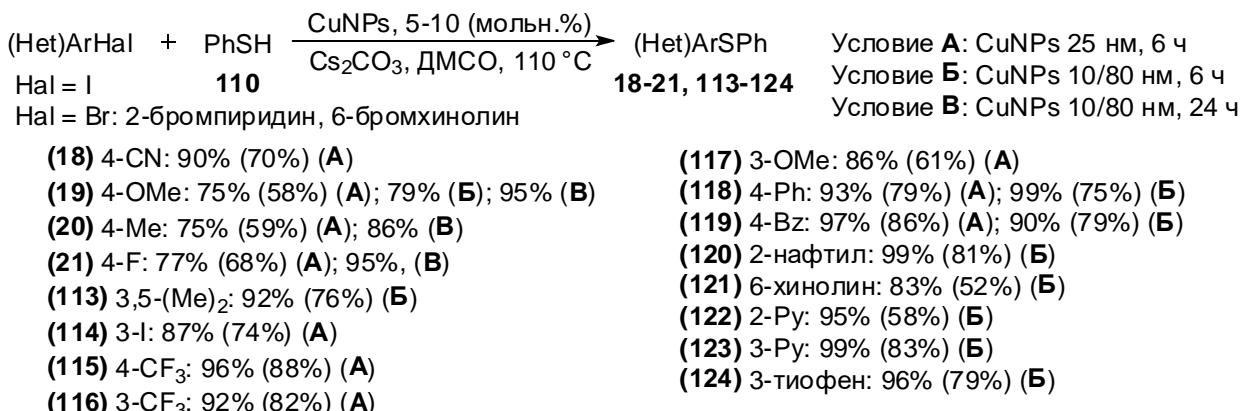


Рисунок 19. Тиолирование (гетеро)арилгалоенидов тиофенолом в присутствии свободных CuNPs.

Рециклизация CuNPs 25 нм в модельной реакции иодбензола с тиофенолом (**110**) в первых двух циклах проходила с образованием дифенилсульфида с практически количественными выходами, однако 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 побочный дифенилдисульфид, образующийся за счет окисления тиофенола ДМСО.

Вымывание меди из образца CuNPs 10/80 нм в раствор по окончании модельной реакции иодбензола с тиофенолом (**110**) в первом, втором и третьем цикле составило 2.1%, 4.1% и 8.8%, соответственно (Рис. 20а).

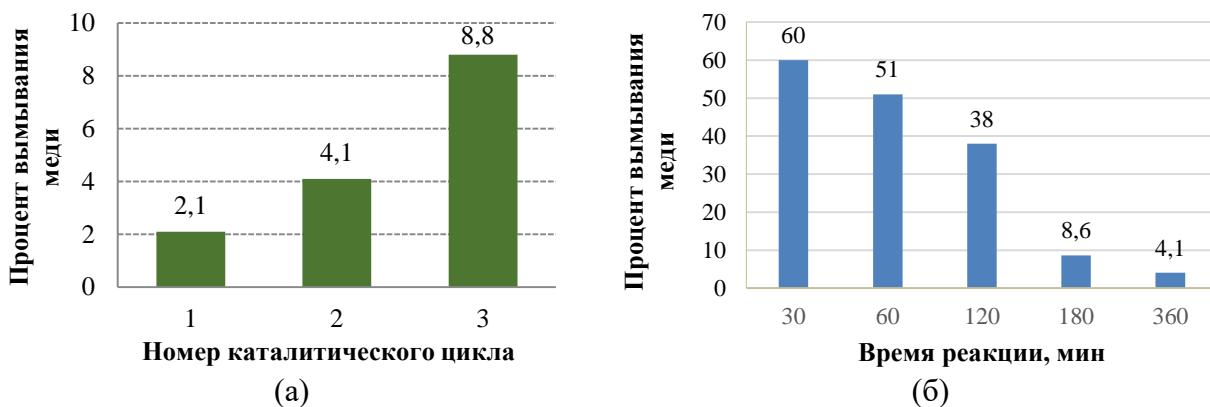


Рисунок 20. Изучение вымывания меди из нанокатализаторов (CuNPs 10/80 нм (10 мольн.%)/PhSH/PhI/Cs₂CO₃, 3.2 мг [Cu] в 1 мл ДМСО, 6 ч при 110°С): а) в ходе исследований по рециклизации; б) за различные промежутки времени.

Степень вымывания меди находится в сильной зависимости от времени проведения реакции. Так, при начальном смешивании реагентов происходит быстрое растворение всей меди, через 30 мин после начала реакции доля перешедшей в раствор меди оказалась равной 60% (при выходе целевого дифенилсульфида около 5%). Далее, по мере прохождения реакции, процент вымытой меди уменьшался, составив 4.3% непосредственно после окончания процесса через 6 ч (Рис. 20б).

Наличие катализитически активных частиц меди в растворе после проведения первого цикла модельной реакции тиофенола и иодбензола при катализе CuNPs 25 нм также подтвердили проведением второго цикла реакции без введения новой порции катализатора (Табл. 4, Оп. 1).

Таблица 4. Изучение катализитической активности вымытой в раствор медь после проведения реакций иодбензола с тиофенолом (Cs_2CO_3 , ДМСО, 110°C).

Первая реакция, после которой в реакционной смеси присутствует растворенный катализатор				Вторая реакция с использованием растворенного катализатора из первой реакции			
CuNPs, 10 мол%	C, М	Время	Выход Ph_2S , %	C, М	Время	Выход Ph_2S , %	
Оп.1	25 нм	0.5	6 ч	>99	0.5	6 ч	>99
Оп.2	10/80 нм	1	15 мин	16	1	15 мин	24
					1	6 ч	97
Оп.3	10/80 нм	1	6 ч	98	1	15 мин	2
					1	6 ч	82

Первый цикл модельной реакции тиофенола и иодбензола при катализе CuNPs 10/80 нм, 10 мол% проводили отдельно в течение 15 мин (Оп. 2) и 6 ч (Оп. 3), по окончании времени реакции смесь центрифугировали, отбирали аликвоту раствора и проводили вторую реакцию (в течение 15 мин и 6 ч) с использованием растворенной меди в качестве катализатора. Второй цикл реакции с использованием реакционной смеси из Оп. 2 в течение 6 ч дал 97% выход Ph_2S , а в случае реакционной смеси из Оп. 3 выход Ph_2S составил 82%, что также согласуется с данными о большем вымывании меди в реакциях, проводимых в течение меньшего времени.

3. Неиммобилизованные наночастицы меди в реакции алкинилирования трифтормезенильных 2-аминокетонов с последующей циклизацией

Наночастицы меди CuNPs-25 нм показали хорошую активность и высокую селективность в синтезе (индолин-2-илиден)ацетатов и других производных индолинов посредством реакции пропиолатов с замещенными 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонаами, превосходя по активности CuI и Cu_2O в одинаковых условиях (Рис. 21).

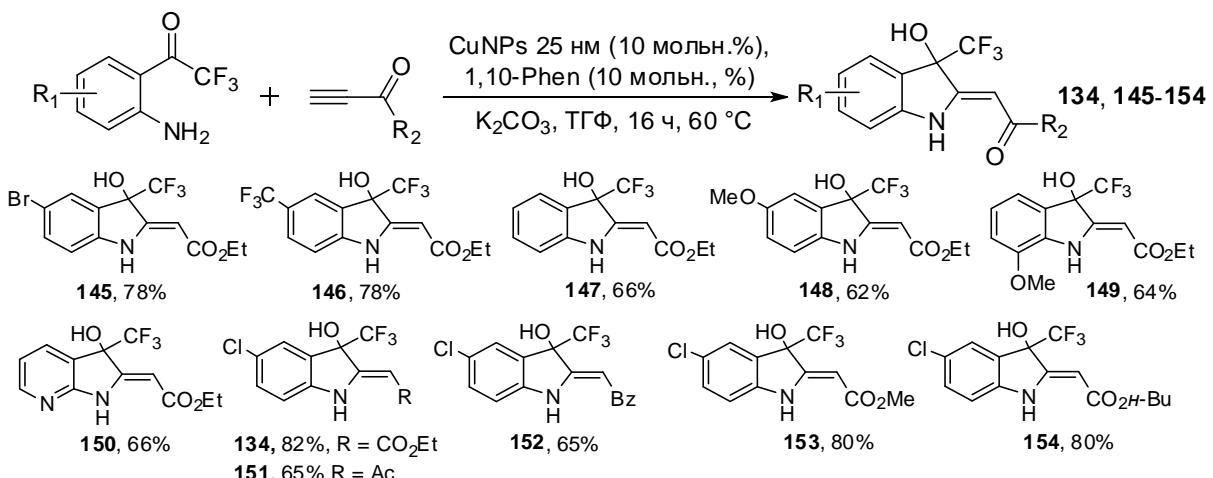


Рисунок 21. Получение серии замещенных индолинов в ходе реакции алкинилирования с последующей внутримолекулярной циклизацией, катализируемой CuNPs 25 нм.

Реакции проходили в присутствии лиганда 1,10-фенантролина в ТГФ и с катализитическим количеством основания K_2CO_3 при 60°C в инертной атмосфере (Рис. 21). Продукты реакции выделены с хорошими и высокими выходами после очистки при помощи колоночной хроматографии (62-82%). Механизм реакции включает образование на первом этапе ацетиленида меди и его последующую атаку по карбонильному атому углерода 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенона, дальнейшая атака аминогруппы по кратной связи приводит к образованию целевого индолина (Рис. 22).

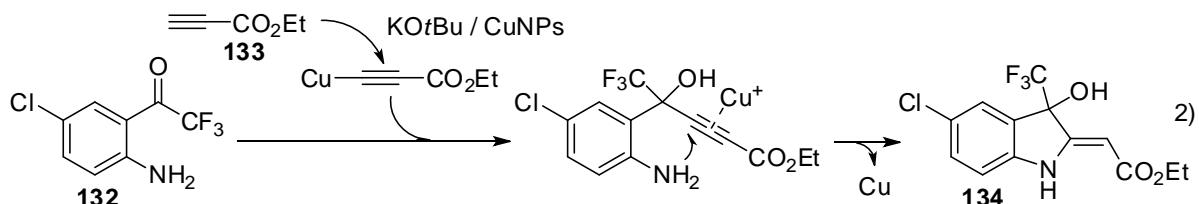


Рисунок 22. Предполагаемый механизм реакции.

Заключение

Подводя итог проделанной работе, можно сделать следующие выводы:

- 1) В результате исследования катализической активности наночастиц меди, иммобилизованных на различные носители (цеолит, 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 арильоидами. 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 арильоидами и активированными арилхлоридами. Продемонстрирована успешная рециклизация катализатора в 4 последовательных циклах с сохранением высокого выхода продукта во всех циклах.
 - 3) Катализатор CuNPs/ TiO_2 оказался наиболее активным в реакциях арилирования NH-гетероциклов (имидазола, пиразола, бензимидазола и индола), при этом наилучшую рециклируемость с образованием продуктов с высокими выходами продемонстрировали наночастицы CuNPs/C_{акт.}.
 - 4) Осуществлено успешное применение катализических систем на основе неиммобилизованных наночастиц меди 25 нм в присутствии 2-изобутирилциклогексанона и бифракционных наночастиц меди 10/80 нм в присутствии *рац*-БИНОЛа в реакциях аминирования арильоидами 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 катализической 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 алкинами получена серия замещенных индолинов с выходами от хороших до высоких.

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.

Основные результаты работы изложены в публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

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 Соногашира-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-Hagihsara 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: DYOBBT. 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.].
5. **Murashkina A.V.**, Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savylyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia Carlos R.D., Beletskaia 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.
6. **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., Beletskaia I.P. 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., Savylyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D, Beletskaia 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.]
7. Mitrofanov A.Yu., **Murashkina A.V.**, Lyssenko K.A., Beletskaia 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.
8. **Мурашкина А.В.**, Фоменко В.И., Аверин А.Д., Шестеркина А.А., Белецкая И.П. Образование связи углерод-серы 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: QLYHHX. Импакт-фактор 1,035 (РИНЦ). Объем 1,0 п.л. [Murashkina A.V., Fomenko V.I., Averin A.D., Shesterkina A.A., Beletskaia 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.].