

Univerzita Palackého v Olomouci

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



Diplomová práce

**Aplikace nanočástic mědi v Chan–Lam
cross-couplingových reakcích**

Autor: Mgr. Jan Stehlík

Studijní obor: Organická chemie

Vedoucí práce: Mgr. David Profous

Rok odevzdání: 2024

Prohlášení

Uvědomuje si důležitost cti ve vědecké práci i v životě, tímto prohlašuji, že jsem práci sepsal sám v kooperaci se svým vedoucím, že přejatá schémata, statě či informace jsou řádně odcitována. Prohlašuji dále, že experimentální data pocházejí z měření a bylo s nimi nakládáno v souladu se standardy vědecké etiky. Tato práce ani její významná část nebyla použita k získání stejného ani jiného akademického titulu, a souhlasím se zveřejněním jejího plného textu včetně všech příloh.

V Olomouci dne 13. 5. 2024

Jan Stehlík

Poděkování

V první řadě děkuji svému vedoucímu Mgr. Davidu Profousovi za vedení mé práce, za vše, co mne přitom naučil, za ochotu, rychlou komunikaci i notnou dávku trpělivosti. Dále bych rád poděkoval doc. RNDr. Petru Cankařovi, PhD., jakož i celé jeho výzkumné skupině a vůbec celému kolektivu Katedry organické chemie. Za stabilní pracovní prostředí náleží poděkovati i vedení Přírodovědecké fakulty UP.

Finanční zázemí bylo této práci poskytnuto z grantů IGA_PrF_2023_020 a IGA_PrF_2024_028. Na tomto místě si zaslouží poděkování daňoví poplatníci ČR.

Na závěr děkuji za udržování přijatelné míry duševního klidu a veškerou - vpravdě neocenitelnou - podporu své rodině a svým nejbližším, především pak dámám B, N, H, L a N.

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora:	Mgr. Jan Stehlík
Název práce:	Aplikace nanočástic mědi v Chan–Lam cross-couplingových reakcích
Typ práce:	diplomová
Pracoviště:	Katedra organické chemie
Vedoucí práce:	Mgr. David Profous
Rok obhajoby práce:	2024
Počet stran:	89
Klíčová slova:	Chan-Lam, anilin, nanokatalýza, Cu/rGO, cross-coupling
Počet příloh:	11
Jazyk:	český

Abstrakt:

Nanokatalyzátor Cu/rGO byla použita pro Chan-Lam cross-coupling. Reakce byla optimalizována na jednoduchých dusíkatých heterocyklech. Testováním reaktivity různých typů substrátů bylo zjištěno, že aniliny se jeví jako nejreaktivnější, a proto byly použity pro syntézu knihovny s vybranými deriváty arylboronových kyselin. V tomto heterogenním uspořádání se ukázala silná korelace mezi reaktivitou substrátu a stericky podmíněným přístupem k nukleofilnímu místu molekuly.

Bibliographical identification

Name and surname of the author:	Mgr. Jan Stehlík
Title:	The use of copper nanoparticles in Chan-Lam cross-coupling reactions
Type of thesis:	Master
Department:	Department of organic chemistry
Supervisor:	Mgr. David Profous
The year of presentation:	2024
Number of pages:	89
Keywords:	Chan-Lam, aniline, nano catalysis, Cu/rGO, cross-coupling
Number of appendices:	11
Language:	Czech

Abstract:

Cu/rGO nano catalyst was used for Chan-Lam cross-coupling. The reaction was optimized using simple N-nucleofiles. By testing the reactivity of the substrates, anilines were found as the most effective type, therefore they were chosen for synthesis a library with selected arylboronic acid derivates. For this heterogenous system was observed significant correlation between reactivity of molecule and steric access of the nucleophile site.

Obsah

Úvod.....	8
Cíle práce	9
Teoretická část	10
1 Heterogenní katalýza	10
2 Využití nanočástic mědi v organické syntéze.....	11
2.1 Multikomponentní	12
2.2 One-pot reakce	14
2.3 Syntéza heterocyklů	15
2.4 Click-reakce	16
3 Cross-couplingové reakce.....	18
3.1 Přehled nejběžnějších cross-couplingových reakcí	19
3.2 Využití nanočástic mědi pro cross-couplingové reakce	20
4 Chan-Lam cross-coupling.....	23
4.1 Parametry ovlivňující Chan-Lam cross-coupling	26
4.2 Substráty pro Chan-Lamovu reakci	27
5 Chan-Lamova reakce a nanokatalýza	31
Diskuse.....	37
6 Katalyzátor.....	37
7 Optimalizace reakce.....	37
8 Reaktivita benzimidazolů se substitucí v poloze 2	43
9 Hledání vhodných výchozích substrátů pro Chan – Lam coupling	45
10 Reakce derivátů anilinu s deriváty fenyloboronové kyseliny	49
Praktická část	53
11 Obecné metody	53
12 Obecný postup syntézy cílových derivátů pomocí Chan-Lam couplingu	

13	Jednotlivé struktury.....	54
13.1	di- <i>p</i> -tolylamin (104).....	54
13.2	4-methoxy-N-(<i>p</i> -tolyl)anilin (105).....	54
13.3	bis(4-methoxyfenyl)amin (106).....	55
13.4	4-methoxy-N-(4-nitrofenyl)anilin (107).....	55
13.5	3,4,5-trimethoxy-N-(<i>p</i> -tolyl)anilin (108).....	56
13.6	3,4,5-trimethoxy-N-fenylanilin (109).....	56
13.7	3,4,5-trimethoxy-N-(4-methoxyfenyl)anilin (110).....	57
13.8	4-methyl-N-fenylanilin (111).....	57
13.9	2-methyl-N-(4-nitrofenyl)anilinu (112).....	58
13.10	N-(4-methoxyfenyl)-3-methylanilin (113).....	58
13.11	3-methyl-N-(4-nitrofenyl)anilin (114).....	58
13.12	4-methoxy-N-phenylaniline (115).....	59
13.13	3-methyl-N-fenylanilin (116).....	59
13.14	3-methyl-N-(<i>p</i> -tolyl)anilin (117).....	59
13.15	4-nitro-N-fenylanilin (118) AN-N.....	60
13.16	1-(<i>p</i> -tolyl)-1H-benzo[d]imidazol (81a).....	60
13.17	1-fenyl-1H-benzo[d]imidazol (81b).....	60
13.18	1-(4-methoxyfenyl)-1H-benzo[d]imidazol (81c).....	61
13.19	1-(4-nitrofenyl)-1H-benzo[d]imidazol (81d).....	61
	Literatura.....	64
	Seznam použitých symbolů a zkratek.....	81
	Přílohy.....	83

Úvod

V posledních desetiletích zažívají nanotechnologie a nanomateriálová chemie bouřlivý rozvoj. Nacházejí uplatnění v elektronice, enviromentálních i energetických technologiích, medicíně, analytických aplikacích (jakou jest příkladně povrchem zesílená Ramanova spektroskopie - SERS) i v katalytických aplikacích. Základním parametrem aktivity heterogenního katalyzátoru je velikost jeho povrchu. Ten lze rozšířit buď zvětšením absolutního množství jeho hmoty nebo poměru povrchu vůči hmotnosti. Druhý přístup vede k velmi jemně dispergovanému katalyzátoru a v důsledky k částicím o velikostech v řádu nanometrů – nanočásticím.

Ve stejné době zase v oblasti organické syntézy našly své nezastupitelné místo cross-couplingové reakce. Tedy zpravidla kovem či jeho sloučeninou katalyzované reakce pojící dva různé celky v jednu větší molekulu. Typickým kovem této oblasti je paladium, ovšem existují i couplingy, v nichž se osvědčila měď. Mimo Sonogashirovy¹⁻³ reakce, kde zpravidla doprovází paladium, se jedná zejména o couplingy Ullmannův⁴ a Chan-Evans-Lamův⁵⁻⁷. Druhý zmíněný je oxidativní reakcí, která spojuje (obvykle N-) nukleofil s arylovým zbytkem boronové kyseliny či jejího derivátu (ve vzácných případech i s aryly jiný funkčních skupin).

Předložená práce se zaměřuje na propojení těchto dvou témat, tedy na využití nanokatalyzátorů na bázi mědi v oblasti Chan-Lam cross-couplingu. V teoretické části jsou nejprve ve stručnosti probrány základní principy heterogenní katalýzy se zaměřením na nanokatalýzu, dále představena literární rešerše katalytického využití nanokatalyzátorů na bázi mědi v organické syntéze. Závěr teoretické části je celý věnován Chan-Lam cross-couplingu, kde je postoupeno od základního uvedení do obecné problematiky této reakce přes několik ilustrativních příkladů klasického provedení k hlavnímu bodu, tedy k využití nanokatalyzátorů v této oblasti. Laboratorní část práce (jíž shrnují statě Diskuse a Praktické části) se pak zabývala optimalizací reakce, hledání vhodných N-nukleofilních substrátů, a nakonec syntézou knihovny látek, založené na kombinacích vybraných derivátů anilinu a arylboronových kyselin.

Cíle práce

Cílem práce je experimentálně ověřit katalytickou účinnost předem připravených nanočástic mědi (CuNP) na Chan – Lam couplingové reakci. Zejména pak srovnat katalytickou aktivitu CuNP s práškovou formou Cu, ověřit možnost recyklovat heterogenní CuNP, a také rozšířit stávající metodiku organických reakcí.

Teoretická část

1 Heterogenní katalýza

Katalyzátorem obecně je taková látka, která svou přítomností v reakční směsi snižuje aktivační energii reakce, čímž ji v porovnání s reakcí nekatalyzovanou urychluje, aniž by však sama byla jedním z reakčních partnerů a z katalytického cyklu vystupuje v téže formě, v jaké doň vstoupila. K snížení bariéry aktivační energie dochází v důsledku změny mechanismu průběhu dané reakce, typicky vzniká nejprve komplex katalyzátor-substrát, poté děj přejde k průběhu samotné reakce v tomto komplexu, a nakonec k uvolnění produktu, čímž se zároveň regeneruje katalyzátor pro další cyklus reakce.⁸ Z toho je patrné, že katalyzátoru ve směsi postačuje menší množství než samotných reaktantů. Pokud látka aktivační energii reakce naopak zvyšuje, zve se inhibítorem.

Mechanismy katalýzy můžeme rozdělit do dvou základních skupin podle počtu fází účastnících se reakce, a sice na homogenní a heterogenní. Homogenní katalyzátor je ve stejné fázi jako výchozí látka a katalyzovaná reakce se pak popisuje na molekulární úrovni, nebo každá molekula katalyzátoru vytváří samostatně svůj vlastní katalytický cyklus. Jiná situace nastává v případě katalýzy heterogenní. Zde zaujímají reaktanty a katalyzátor jinou fázi, a reakce tak probíhá pouze na fázovém rozhraní.⁸ Zjevnou nevýhodou tohoto přístupu je zapojení menšího poměru hmoty katalyzátoru zapojené do reakce vůči celkovému množství, avšak částice uvnitř se mohou zapojovat například (v případě kovové struktury katalyzátoru) do přenosu elektronů, což je klíčovým parametrem oxidačně-redukčních reakcí, odpadá zde problémy s rozpustností katalyzátoru a zejména tento přístup umožňuje snadnější separaci katalyzátoru z reakční směsi⁹, což nejen napomáhá jeho opětovnému využití, ale zároveň představuje neocenitelný přínos ve výrobních procesech, které mají velmi přísné požadavky na čistotu konečného produktu či například nízké limity pro kov, který je v katalyzátoru obsažen.

Jak bylo naznačeno výše, v případě heterogenní katalýzy dochází k reakci pouze na fázovém rozhraní, což znamená, že klíčovým parametrem určujícím reakční rychlost je zde velikost povrchu katalyzátoru. Tabulka č. 1 představuje porovnání velikosti povrchu pro stejné množství látky, avšak uspořádané do různě velkých monodisperzních kulovitých částic.

Tabulka č. 1: Porovnání velikosti povrchu monodisperzních kulových částic různého poloměru o stejné celkové hmotnosti¹⁰

Poloměr (m)	Počet částic	Celkový povrch (m ²)
10 ⁻²	1	12,6 · 10 ⁻⁴
10 ⁻⁶	10 ¹²	12,6
10 ⁻⁹	10 ²¹	12,6 · 10 ³

Z tabulky je patrné, že uspořádání hmoty do kulových částic o poloměru 1 nm, vytvoří 10⁷krát větší povrch, než když stejné množství vytvoří jedinou kouli s 1centimetrovým poloměrem. Zmenšování heterogenního katalyzátoru je tak efektivní cestou k mnohanásobnému zesílení jeho katalytických možností. Toto však není možné provádět infinitezimálně¹¹, neboť teoretickou limitaci představuje velikost atomu či molekuly katalyzátoru (což navíc přechází do oblasti katalýzy homogenní). K praktickým omezením dochází však již výše, neb zmenšování částice mění poměr atomů katalyzátoru v povrchu a uvnitř, což opět mění jeho fyzikální vlastnosti a v jejich důsledku i katalytickou aktivitu či stabilitu. Závěrem zbývá poznámka, že nutnou podmínkou průběhu heterogenní reakce je adsorpce reaktantu. Pokud je však povrch katalyzátoru již příliš malý, výchozí látka se na něj jednoduše nevejde. Proto se často ukazuje výhodným použití částic o velikosti jednotek či desítek nanometrů – nanočástic.

2 Využití nanočástic mědi v organické syntéze

V posledních letech došlo k velkému nárůstu množství publikací popisujících využití nanokatalyzátorů, včetně těch založených na mědi, v organické syntéze.¹²⁻¹⁴ Uplatňuje se jich v případě couplingů¹⁵⁻¹⁸, oxidačních^{19,20} i redukčních^{21,22}, multikomponentních^{19,23-26}, one-pot²⁷⁻³⁰ i click-reakcí^{31,32}, včetně dalších kategorií, jakými jsou například tvorby heterocyklů³³⁻³⁹ či cykloadice.⁴⁰⁻⁴³

2.1 Multikomponentní

- Mannichova reakce

Mannichova reakce je tříkomponentová reakce, v níž vystupuje keton, amin a aldehyd, přičemž meziproduktem je iminiový ion. Jejím příkladem je⁴⁴:

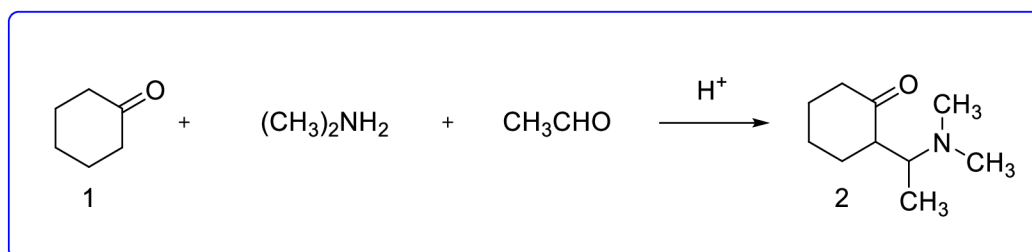


Schéma č. 1: Mannichova reakce

Jedná se o jednu z reakcí, pro jejíž katalýzu bylo již několikrát použito různých nanokompozitů na bázi mědi.^{45,46} Příkladem nanočástic mědi ukotvených na mesoporezní sílice (SBA-15) funkcionalizované aminskupinami. Reakce nejlépe probíhala v methanolu, kde bylo dosaženo 90% výtěžku a v roli aldehydu se nejlépe osvědčil benzaldehyd (90 %), oproti substituovaným, kde byly výtěžky o 10-20 % nižší. Ekvivalent mědi činil 8 %.

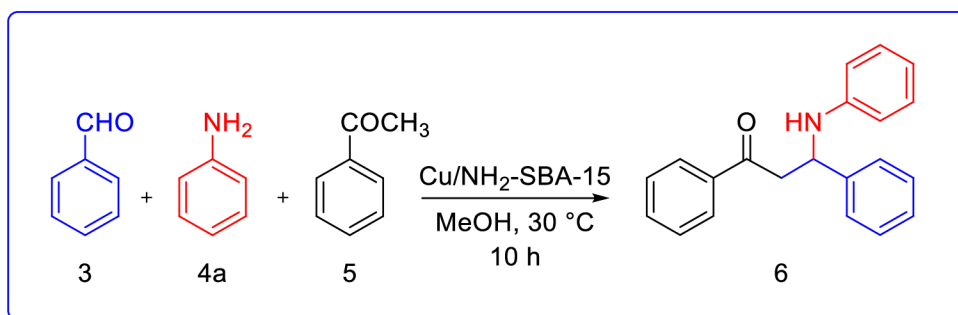


Schéma č. 2: Mannichova reakce katalyzovaná Cu/NH₂-SBA-15

Jiná skupina prováděla tutéž reakci s využitím oxidu měďnatého nanoseného na fosfátem funkcionalizovaném oxidu grafenu (CuO/PGO). Reakční uspořádání bylo obdobné, pouze katalyzátoru se použilo menší množství (30 mg) a nebylo použito methanolu. Byla testována sada jiných rozpouštědel, avšak nejvyšší výtěžky poskytla reakce bez rozpouštědla. Testována byla i sada různých derivátů anilinu i benzaldehydu, ovšem nejlépe dopadly substráty bez substituce. Nakonec byla ještě porovnána tradiční

metoda s postupem využívajícím ultrazvuk, přičemž ultrazvuk vždy poskytl přibližně o pět procentních bodů vyšší výtěžky za kratší čas (15 místo 20 minut).⁴⁷

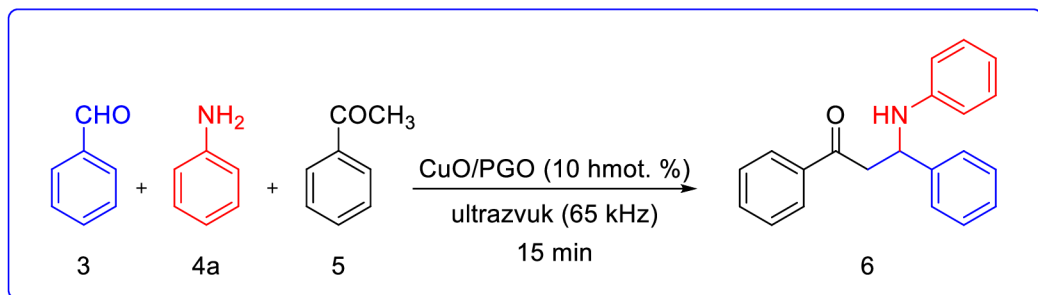


Schéma č. 3: Mannichova reakce katalyzovaná Cu//PGO

Za poznámku stojí i, že mimo ultrazvuku jsou popsány i postupy využívající mikrovlnného záření.⁴⁸

- Syntéza derivátů propargylaminu

Jedná se o další multikomponentovou reakci, v níž vystupují fenylacetylen, difenylpyrazolaldehyd a morfolin. Autoři využili nanočástic CuO sorbovaných na magnetickém Fe₃O₄, což umožnilo snadnou separaci katalyzátoru magnetickou dekantací. K reakci bylo použito 15 molárních procent katalyzátoru a výtěžky se pohybovaly v rozmezí 86-92 %.⁴⁹

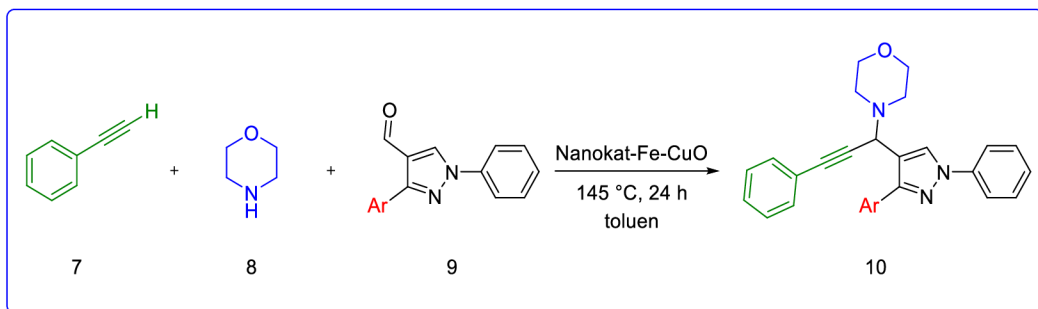


Schéma č. 4: Syntéza derivátu propargylaminu

- Syntéza chromenových derivátů

Práce představila sérii syntéz těchto tricyklických sloučenin za podmínek bez rozpouštědla. Katalyzátorem byly volné kulové nanočástice mědi o průměru 40 nm v množství 12 mol. %. Reakce běžela 60-95 min při 80 °C a poskytla pro všechny deriváty výtěžky okolo 90 %.²⁵

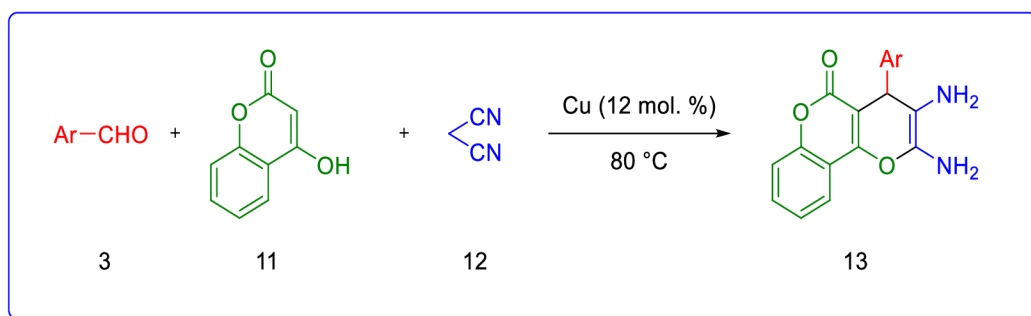


Schéma č. 5: Multikomponentní syntéza chromenového derivátu

2.2 One-pot reakce

Tato část volně navazuje na předchozí podkapitolu. Například v práci²⁹ je popsána čtyřkomponentní reakce syntézy polysubstituovaných pyrrolů v jednom reakčním kroku. Využito zde bylo 10 mol. % nanočástic CuO, které reakci oproti komerčnímu katalyzátoru trojnásobně urychlily a poskytly výtěžky mezi 65 a 81 procenty. Tři ze čtyř reakčních komponent (mimo CH₃-NO₂) byly derivatizovány. Příkladem jedné z kombinací je následující schéma:

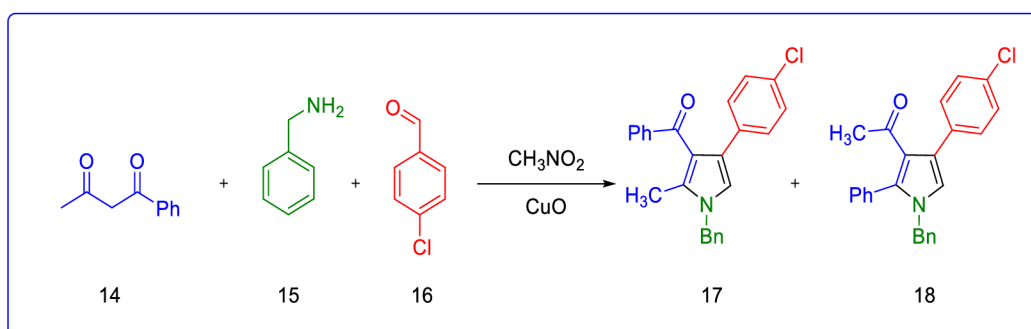


Schéma č. 6: CuO(NPs) katalyzovaná one-pot reakce

Dalším příkladem tohoto přístupu je tvorba C-arylovaných tetrazolů.⁵⁰ Klasický přístup předpokládá kyanaci arylhalogenidu a následnou [2+3] cykloadici azidu sodného. Autoři v předloženém článku spojili tyto dva reakční kroky do jednoho, kde dokázali bez nutnosti izolace produktu, s využitím nanočástic CuO připravit s vysokými výtěžky (70-90 %) sérii substituovaných arylderivátů.

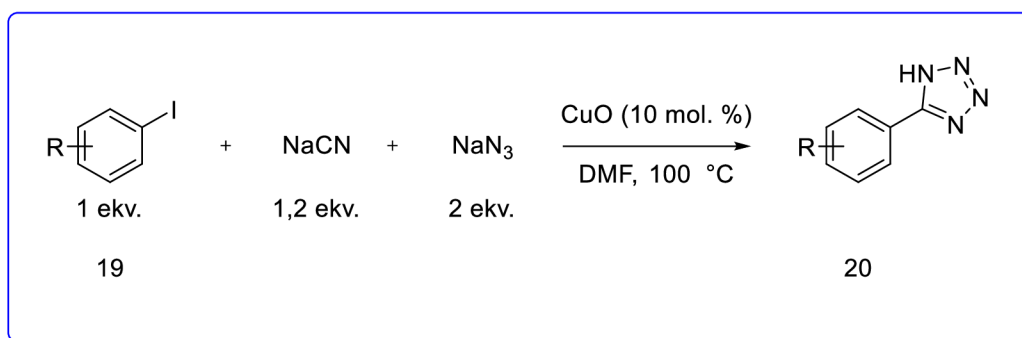


Schéma č. 7: Cykloadiční syntéza C-substituovaného tetrazolu

2.3 Syntéza heterocyklů

Syntéza heterocyklů představuje důležitou výzvu organické syntéze, neb heterocykly hrají zásadní roli v biochemických procesech. Bylo popsáno mnoho postupů k jejich syntéze s využitím kovovým (včetně měděných) nanočástic.⁵¹ Některé z nich byly ostatně k vidění již v předchozím textu.

Za příklad mohou sloužit třeba chinoliny a chinazoliny, jejichž syntézu představuje článek, v němž bylo užito co katalyzátoru nanočástic CuFe₂O₄.⁵² Reakce probíhala ve vodě po dobu okolo 30 minut (v závislosti na substrátu) a dosahovala výtěžků nad 80 %.

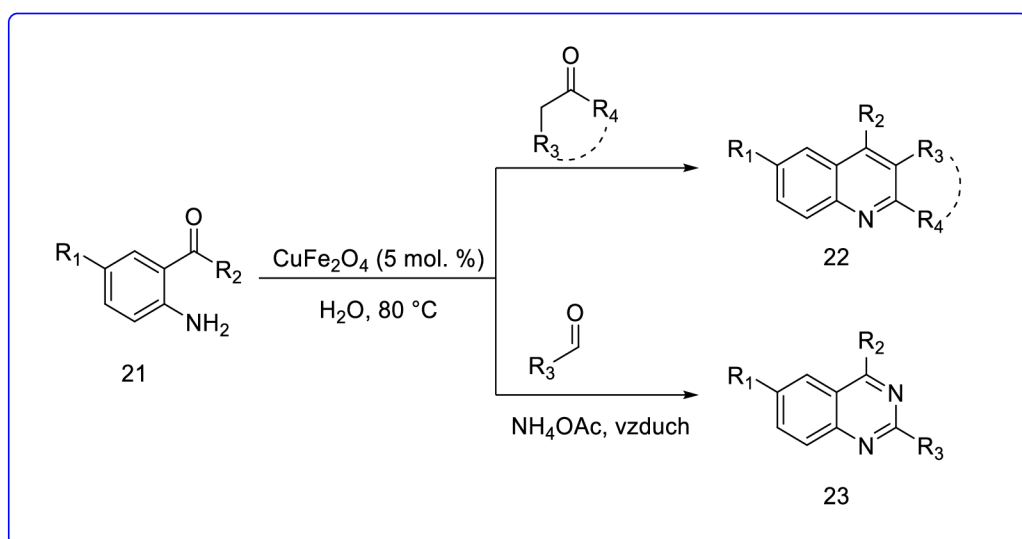


Schéma č. 8: Syntéza chinolinů a chinazolinů

Následující přístup neužívá přímo nanočástic mědi, avšak sloučenina tohoto kovu přece jen katalytickou úlohu zastává. Jedná se o molekulární CuCl₂ imobilizovaný přes organický linker na magnetické nanočástici Fe₃O₄. Stále tedy jde o heterogenní katalýzu,

jen odlišnou od výše uvedených. Sami autoři kompozit označují jako $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{DH}/\text{Ph-ImH-Phen-CuCl}_2$ a jeho struktura vypadá následovně⁵³:

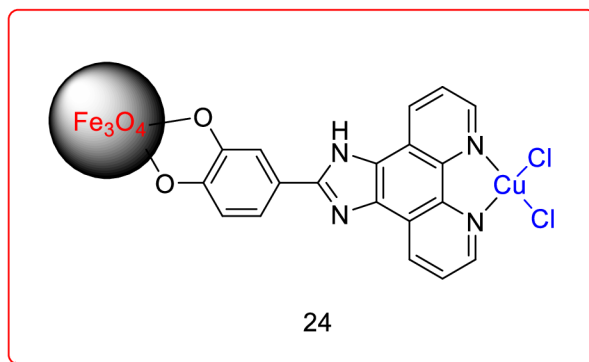


Schéma č. 9: Katalyzátor $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{DH}/\text{Ph-ImH-Phen-CuCl}_2$

Katalyzátoru bylo (v množství 10 molárních procent) použito k syntéze triaryl-1,3,5,-triazinů a 2-arylbenzothiazolů, přičemž pro oba strukturální motivy byla připravena řada derivátů o různé substituci a podmínky obou reakcí byly velmi podobné. Výtěžky převyšovaly 80, v případě benzothiazolů i 90 %.

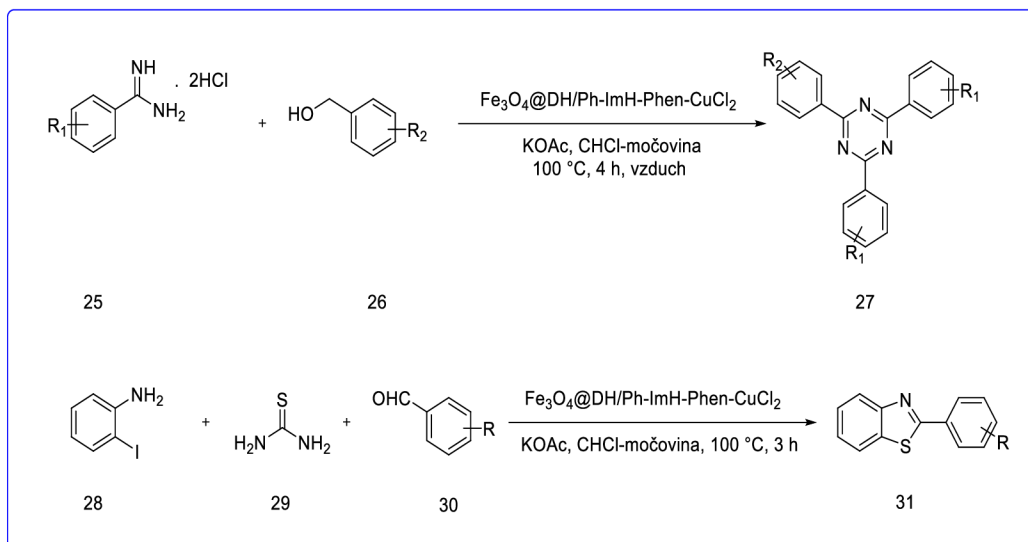


Schéma č. 10: Syntéza 1,3,5,-triazinů a 2-arylbenzothiazolů

2.4 Click-reakce

Jedná se o jeden z příkladů zavádění trendů „zelené chemie“ a jeho typickým zástupcem je mědi katalyzovaná azid-alkyn cykloadice (CuAAC), jež vede k derivátům 1,2,3-

triazinů. V případě užití anorganického azidu pak substituci na dusíku N-1 určuje třetí komponenta, jíž může být například alken, epoxid, alkylhalogenid či derivát anilinu.⁵⁴

K reakci může dojít i bez katalyzátoru termickou aktivací, ovšem v takovém případě vzniká směs produktů. Velkou výhodou cykloadice je její regioselektivita^{54,55}:

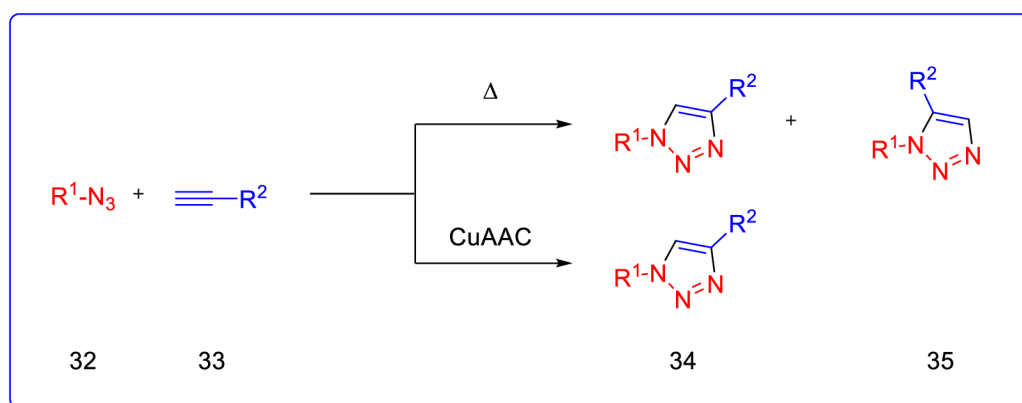


Schéma č. 11: Porovnání termické syntézy 1,2,3-triazolů s CuAAC

Využití nanočástic v této oblasti není novinkou. Již roku 2006 vyšel článek, zabývající se využitím směsi volných nanočástic mědi a oxidu měďného, právě pro výše uvedené schéma. Reakce probíhala za laboratorní teploty v toluenu po dobu 2-4 hodin. Směs byla ekvimolární s obsahem 13-20 hmotnostních procent katalyzátoru (vzhledem k azidu). Po proběhnutí reakce doznalo rozpouštědlo svého odpaření a výsledkem byl čistý regioisomer o výtěžku blízcím se kvantitativnímu.⁵⁶ Podobných článků využívajících pro takovéto reakce volných nanočástic mědi vyšla celá řada.⁵⁷⁻⁶⁰ Zejména v novějších člancích se však objevují spíše nanočástice vázané na nejrůznějších nosičích.⁶¹⁻⁶³ Mimo samotné mědi se lze setkat i s využitím kompozitních nanočástic mědi a zlata^{64,65} či stříbra.⁶⁶

3 Cross-couplingové reakce

Couplingové reakce představují enormně rozsáhlou, avšak značně heterogenní skupinu reakcí, jejíž definice je mimořádně obtížně uchopitelná. Reimann et al. roku 2022 doslova uvedli:

Despite amazing advances in cross-coupling technologies over the past several decades, there is not a consistent definition of what a cross-coupling reaction is. Often, definitions rely on comparison to “traditional” palladium-catalyzed cross-couplings pioneered in the 1970s by chemists such as Suzuki, Negishi, and Heck. While these reactions provide a basis for a cross-coupling definition, they do not define this type of transformation, originally described by Linstead almost 20 years prior.

Na další straně pak autoři navrhují vlastní definici:

We propose to define a cross-coupling reaction as the union of two distinct molecular entities in a covalent-bond forming process.⁶⁷

Byť může vyhlížeti příliš obecnou a málo vypovídající, autoři zde kladli důraz především na její užitečnost, neb couplingy hrají v současné organické syntéze těžko zastupitelnou roli a chemici jejich vymezení intuitivně rozumí, bylo by tedy ku překážce záběr zbytečně zužovati. To vede k pojetí reakčního schématu v nejširším pojetí takto:

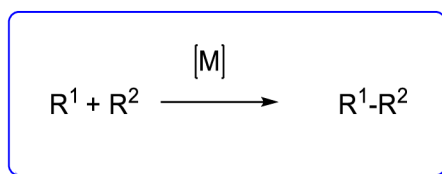


Schéma č. 13: Obecná cross-couplingová reakce

A obecný mechanismus pak vyhlíží následovně:

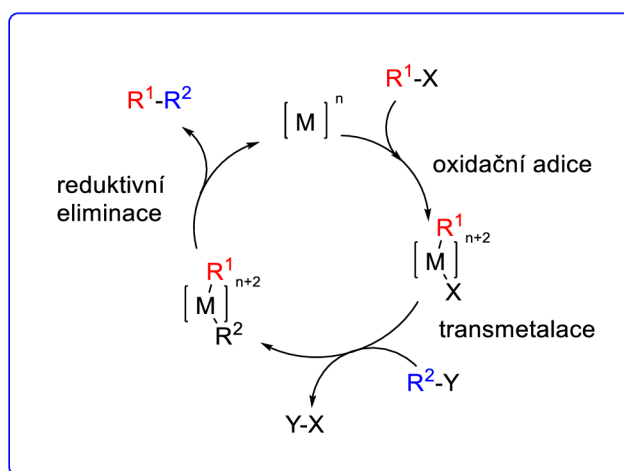


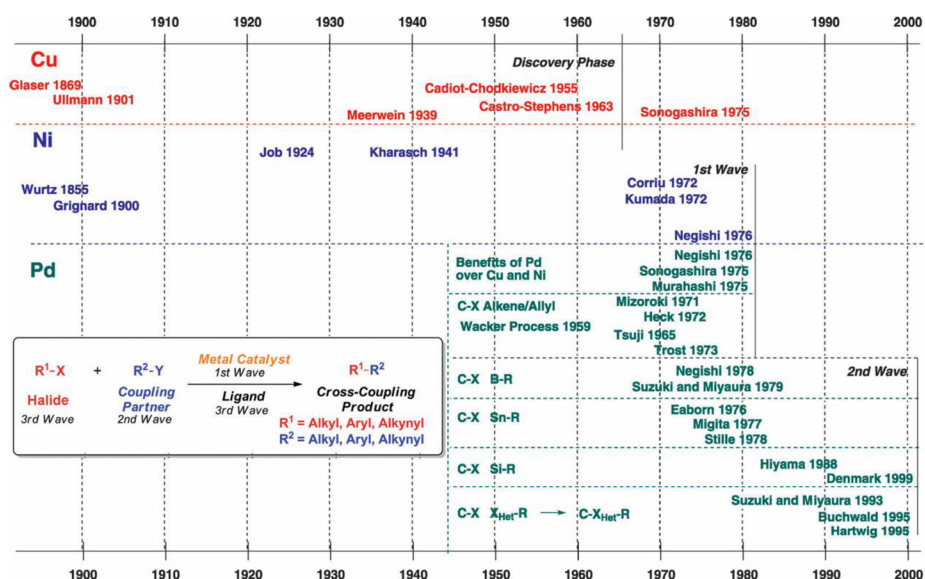
Schéma č. 14: Obecný mechanismus cross-couplingových reakcí

Je však třeba vymezit určitá kritéria pro podrobnější klasifikaci. Jimi mohou být kupříkladu⁶⁷:

- Typ vznikající vazby (C-C; C-heteroatom; heteroatom-heteroatom)
- Mechanismus reakce (polární, radikálový, oba)
- Aktivace reakce (termická, fotochemická)

3.1 Přehled nejběžnějších cross-couplingových reakcí

Roku 2010 byla udělena Nobelova cena za chemii pánům Heckovi, Negishimu a Suzukimu za paladiem katalyzované cross-couplingové reakce v organické syntéze. A byť je pro účely katalýzy tohoto typu reakcí užíváno rozličných kovů, paladium mezi nimi zaujímá doposud ústřední místo, což je patrné i z výmluvného obrázku č. 1. Předmětem zájmu této práce však jiný kov jest. Slove měď. A s ohledem na poznatky z kapitoly č. 1 bude další text zasvěcen právě využití jejích nanočástic v cross-couplingových reakcích.



Obrázek č.1: Časová osa objevu a rozvoje cross-couplingových reakcí (do roku 2000)⁶⁸

3.2 Využití nanočástic mědi pro cross-couplingové reakce

Mimo Chan-Lam couplingu, jemuž bude věnována další část práce, již došlo k rozmachu aplikací nanočástic mědi i pro ostatní cross-couplingové reakce. Jmenovitě tedy jde zejména o reakce Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Ullmannovu a Heckovu reakci.¹⁷

V případě Sonogashira couplingu vzniká C-C vazba v důsledku reakce arylhalogenidu s koncovým alkyne. Běžně bývá měděných iontů užíváno, co kokatalyzátoru k paladiu, jež je samotným katalyzátorem.

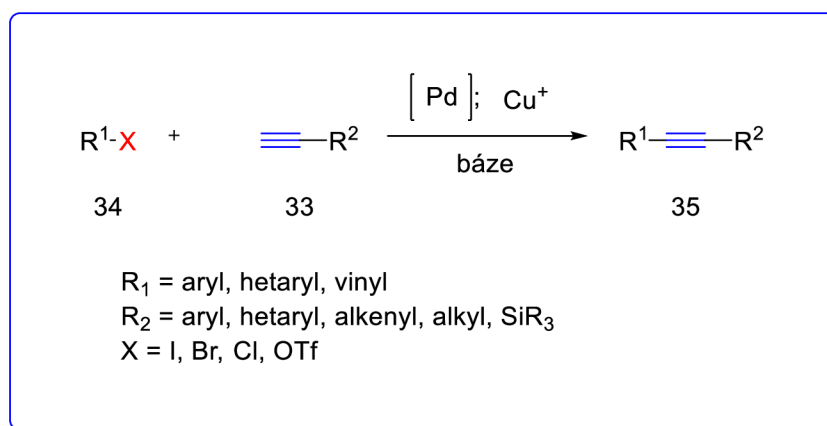


Schéma č. 15: Sonogashira coupling

Byly však popsány případy využití nanomědi, kdy se reakce obešla bez paladia. Konkrétně šlo například od nano CuO, který v množství desetinného ekvivalentu katalyzoval sérii reakcí s derivatizovanými oběma reakčními komponentami. Reakce

probíhala v DMSO při 160 °C za přítomnosti K₂CO₃ po dobu 12 h pod argonem. Výtěžky se pohybovaly ve vyšších desítkách procent a pro mnohé substráty se blížily kvantitativním:⁶⁹

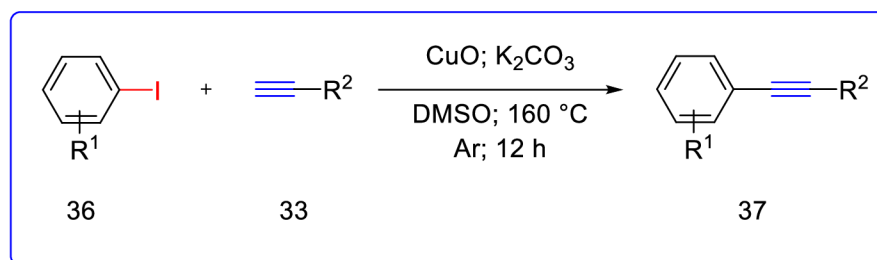


Schéma č. 16: Sonogashira coupling katalzovaný CuO (NPs-)

Obdobná reakce se objevila i v dalších pracích⁷⁰, přičemž v některých případech bylo dále užito ultrazvuku.⁷¹ Byly popsány i postupy s využitím nanokompozitů s TiO₂⁷², s paladiem^{73,74} či CuFe₂O₄ se zlatem na mikročásticích siliky.⁷⁵ Na doplnění ještě zbývá, že krom arylhalogenidů mohou v reakci vystupovati i acylchloridy. V článku, který takový přístup popisuje byly nanočástice kovové mědi naneseny na mesoporézním polymeru.⁷⁶

Dalším typem takové reakce je Heckův coupling, tedy reakce koncového olefinu s arylhalogenidem. Pro tuto reakci sice nejsou katalyzátory na bázi mědi typické, ovšem byly popsány postupy, kde se nanočástic mědi ať už samostatně^{77,78} či v kombinaci s paladiem⁷⁹ využívalo. Vyjma směsných nanočástic Cu-Pd byl popsán i postup, kde se využívalo nanočástic paládia sorbovaných na povrchu CuO.⁸⁰ Nutno však poznamenati, že výzkum v tomto směru probíhá spíš pod narativem, kterak se mědi vyhnout, než jak ji využítí.^{81,82}

Naopak v případě Suzuki-Miyaura couplingu (tedy reakce boronové kyseliny s arylhalogenidy za vzniku C-C vazby) existují práce, které naopak představují měď jako vhodnou náhradu paládia.^{83,84} V jedné z takových prací jsou měděné nanočástice naneseny na magnetickém (s obsahem Fe₃O₄) polythiofenu, a poskytují v množství pouhého 0,39% ekvivalentu vysoké výtěžky, z nichž většina přesahuje 80 % a některé se blíží kvantitativním. Daný katalyzátor je navíc znovu použitelný, aniž by ztrácel (i po pěti cyklech) svou katalytickou aktivitu.⁸⁵

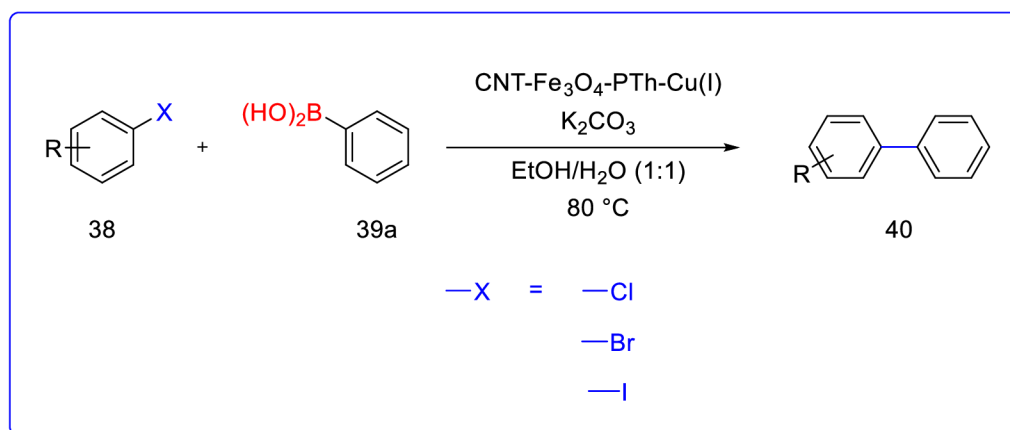


Schéma č. 17: Suzuki-Miyaura coupling

V jiné podobné práci bylo užito nanočástic mědi rovněž na magnetickém nosiči (core@shell $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ s dusíkatým linkerem), které projevily nejvyšší účinnost v množství 3,75 % ekvivalentu. V případě, že arylhalogenid byl arylchloridem, výtěžnost obvykle nepřekročila hodnotu 50 %, pokud se však jednalo o bromid či jodid, výtěžky se vždy blížily kvantitativním (nad 90 %).⁸³ Práci, v nichž bylo pro Suzukiho reakci zvoleno nanokatylátoru na bázi mědi, je však mnoho dalších.^{86–89}

Ullmannova reakce v původním provedení vypadá následovně⁹⁰:

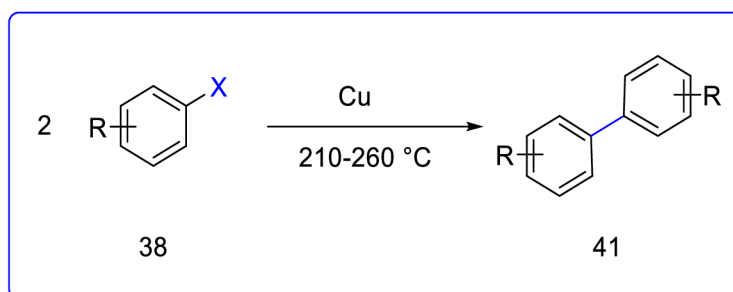


Schéma č. 18: Původní provedení Ullmannovy reakce

V zobecněném smyslu se pak jedná o elektroneutrální coupling nukleofilu s aryl halogenidem. Existují sice i postupy užívající jiných kovů (příkladem paladia^{91,92}), měď je však pro tuto reakci naprosto typická.^{4,93–95}

Co se týče využití mědi v nanoformě, tak kupříkladu v práci s nanočásticemi mědi vázanými na biguanidivově modifikovaném zirkoniu, dosáhli autoři pro širokou škálu substrátů výtěžků přesahujících 90 %, a to s nasazením 0,8 % ekvivalentu katalyzátoru. Na reakci indolu s iodbenzenem navíc byla sledována opakovaná použitelnost katalyzátoru a ukázalo se, že během osmi cyklů nedochází k snížení katalytické aktivity

a i při jedenáctém použití výtěžky stále přesahují 80 %.⁹⁶ Jiná výzkumná skupina pracovala s nanočásticemi na polymerním nosiči a zkoumala reakci různě substituovaného anilinu s fenyliodidem (v jednom případě, konkrétně na anilinu bez substituce byly vyzkoušeny i bromid a chlorid, které oba přinesly o něco nižší konverze). Množství katalyzátoru bylo 2,8 % ekvivalentu (75 mg) a reakce probíhala po dobu 24 h při 110 °C za přítomnosti K₂CO₃ (v několika málo případech bylo užito jiné báze) v polyethylenglykolu (PEG-200). Konverze byla stanovena pomocí GC a pro většinu substrátů se pohybovala okolo 90 %.⁹⁷

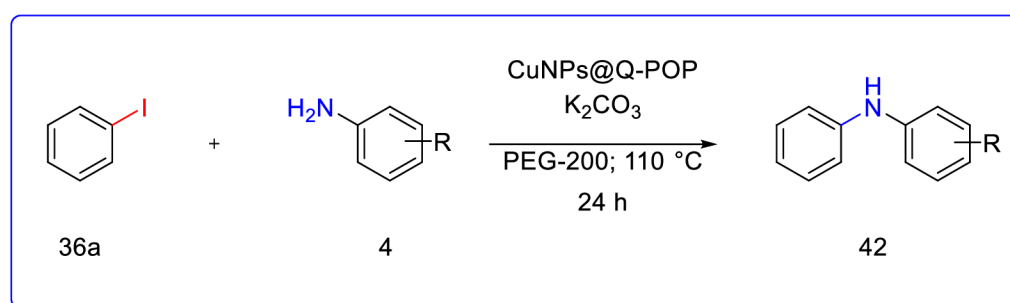


Schéma č. 19: Ullmannova reakce katalyzovaná nano Cu

V dalších pracích bylo užito například magnetických nanočástic CuFe₂O₄^{98–100}, nanočástic mědi na Fe₃O₄¹⁰¹, TiO₂¹⁰² či magneticky funkcionalizovaném oxidu grafenu¹⁰³, případně polymerních nosičích.^{104,105} Byla provedena i studie, zkoumající fotokatalytický přístup, využívající plasmonických nanočástic mědi v kompozitu s uhlíkovými nanotrubičkami. Ve všech případech byly výtěžky fotokatalyzované reakce vyšší (často i řádově) než v případě srovnávací „temné“ reakce.¹⁰⁶

4 Chan-Lam cross-coupling

Někdy též uváděn pod jmény Chan-Evans-Lam. Jedná se o cross-couplingovou reakci katalyzovanou mědí a jejími sloučeninami, při níž dochází k N-arylaci rozličných dusíkatých (popřípadě O-arylaci kyslíkatých nebo S-arylaci sírných) nukleofilů. Druhým reaktantem pak bývá arylboronová kyselina či její estery. Jsou popsány rovněž reakce, kde místo boronových kyselin vystupují siloxany, stannany či jiné organokovy.¹⁰⁷ Obvykle se však jedná o reakci podle schématu:

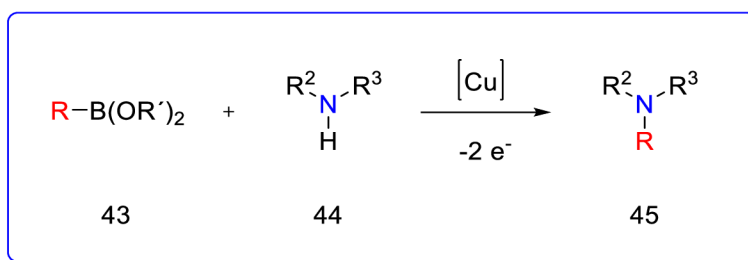


Schéma č. 20: Obecná Chan-Evans-Lam cross-coupingová reakce

Jak je vidět ze schématu, tato reakce není, na rozdíl od jiných couplingových reakcí (Ullmann, Buchwald-Hartwig) elektroneutrální, ale vyžaduje oxidační prostředí.^{108,109} Typicky přístup vzdušného kyslíku.

Navržený mechanismus Chan-Lam cross-coupingové reakce vyhlíží následovně¹¹⁰:

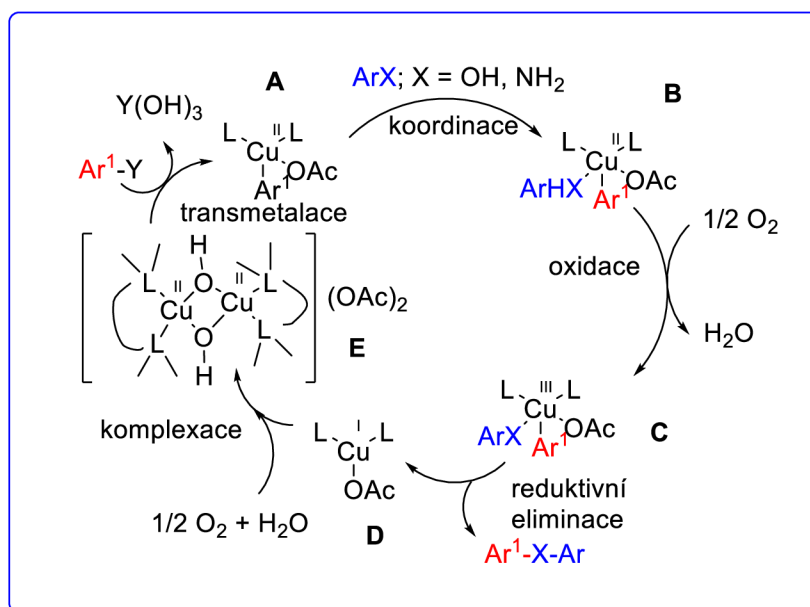


Schéma č. 21: Obecný mechanismus Chan-Evans-Lam cross-couplingu

V prvním kroku dochází k transmetalaci boronové kyseliny na měď, přičemž vzniká struktura A, na níž se dále koordinuje nukleofil. Následně dochází k oxidaci intermediátu B (zde právě vstupuje do hry vzdušný kyslík) a měď přechází do oxidačního stavu +III, který však je záhy během reaktivní eliminace redukován na +I, v kterémžto kroku dochází k odštěpení produktu. Od této chvíle dochází již pouze k regeneraci katalyzátoru pro další cyklus, tedy nejprve k vzniku komplexu a transmetalaci další molekuly boronové kyseliny a následně opět ku koordinaci nukleofilu.

Mimo této reakce však probíhají i reakce bočné, vedoucí k vedlejším produktům.¹⁰⁸ Typicky jde o homocouplingové reakce boronových kyselin:

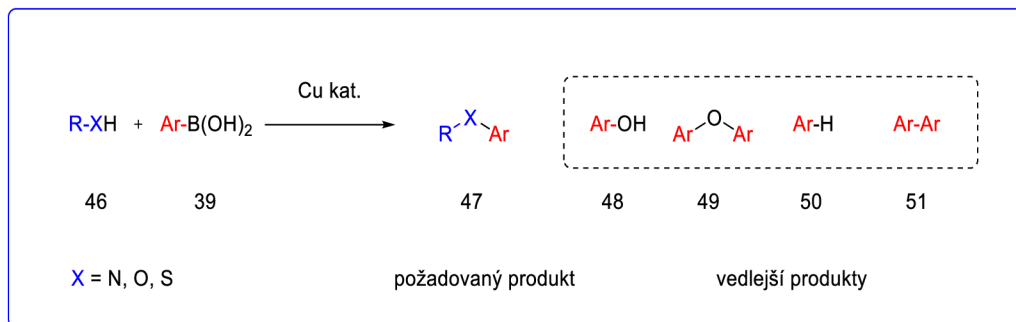
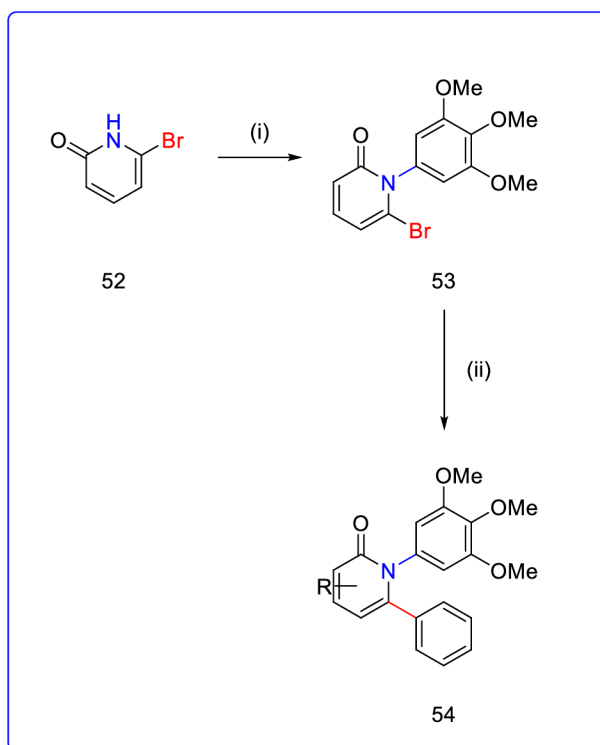


Schéma č. 22: Vznik vedlejších produktů při Chan-Lam couplingu

Výhodou Chan-Lamovy reakce je její selektivita na N- (případně O-) nukleofil, přičemž jiné – i snadno odstupující funkční skupiny, jakými jsou třeba halogeny – ponechává nedotčeny, což umožňuje sériové provedení například Chan-Lam a Suzuki couplingu bez dílčích derivatizací, jež by přidávaly reakci další kroky. Příkladem takového provedení je následující syntéza¹¹¹:



- (i) 3,4,5-trimethoxyfenylboronová kyselina, Cu(OAc)_2 , pyridine, pyridine-*N*-oxid;
 (ii) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , arylboronová kyselina, DMF, N_2 (g)

Schéma č. 23: Následné uspořádání Chan-Lam a Suzuki couplingových reakcí

Byly popsány i postupy, kde roli katalyzátoru zastává místo mědi nikl¹¹²:

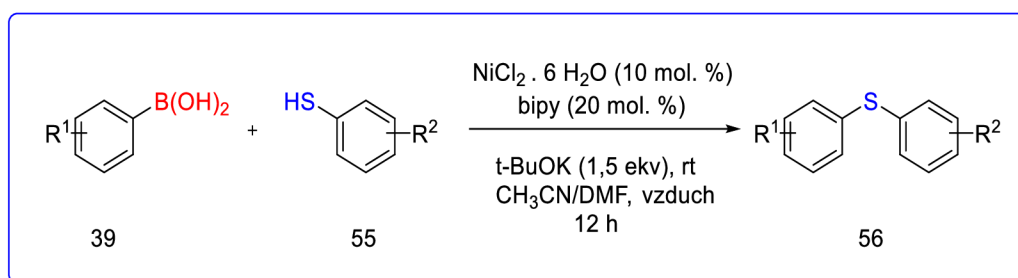
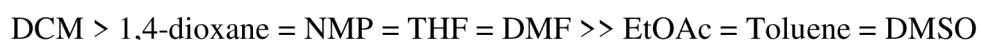


Schéma č. 23: Niklem katalyzovaný Chan-Lam cross-coupling

4.1 Parametry ovlivňující Chan-Lam cross-coupling

Průběh Chan-Lamovy reakce je mimo chemické podstaty reaktantů ovlivněn i dalšími parametry. Již výše byl nastíněn požadavek na přístup kyslíku. Je také známa svými nenáročnými teplotními požadavky, neb běžně funguje za laboratorní teploty.¹¹³ Klíčovým parametrem je však i správný výběr rozpouštědla. Roku 1998 Chan a Lam sestavili řadu rozpouštědel podle jejich vhodnosti pro tuto reakci. Ona řada tehdy vypadala následovně¹¹⁴:



Teprve později, při experimentech s využitím Chan-Lamovy reakce pro imidazoly, se ukázal být velmi vhodným rozpouštědlem methanol, v němž reakce nejenže běžela, ale zároveň poskytovala vysoké výtěžky.

Neméně důležitým parametrem jsou báze.¹¹⁴ Ač jsou popsány i případy, kdy reakce běží bez báze^{115–117}, obvykle jí užíváno bývá. Typicky jde o Et_3N či pyridin, ale užívá se i TMG ¹¹⁸, $t\text{-BuOK}$ či anorganických bází. Obvyklou daní za přístup bez báze je práce za zvýšené teploty. Jsou popsány i případy, kdy reakce běžela za teploty laboratorní, což však vyžaduje užití velkého množství katalyzátoru (1 ekv.)¹¹⁹ či alespoň přítomnost ultrazvukových vibrací.¹²⁰

- Fotokatalýza

Byly popsány postupy využití fotokatalytického uspořádání pro Chan-Lamovu reakci. Fotokatalyzátorem je polovodič, který pohlcením fotonu, jehož energie odpovídá šířce zakázaného pásu polovodiče, excituje elektron do vodivostního pásu, čímž dojde k vzniku páru elektron-díra. Katalyzátor se v tu chvíli stává biradikálem, který aktivuje okolní molekuly (typicky solvent či rozpuštěný kyslík), které se dále zapojují do samotné

reakce. Proto se v práci³⁷ použilo uspořádání dvou katalyzátorů: prvního iridiového pro fotokatalytickou tvorbu kyslíkového radikálu, jenž vstupuje do katalytického cyklu mediovaného měďnatým katalyzátorem. Průběh reakce vypadá následovně:

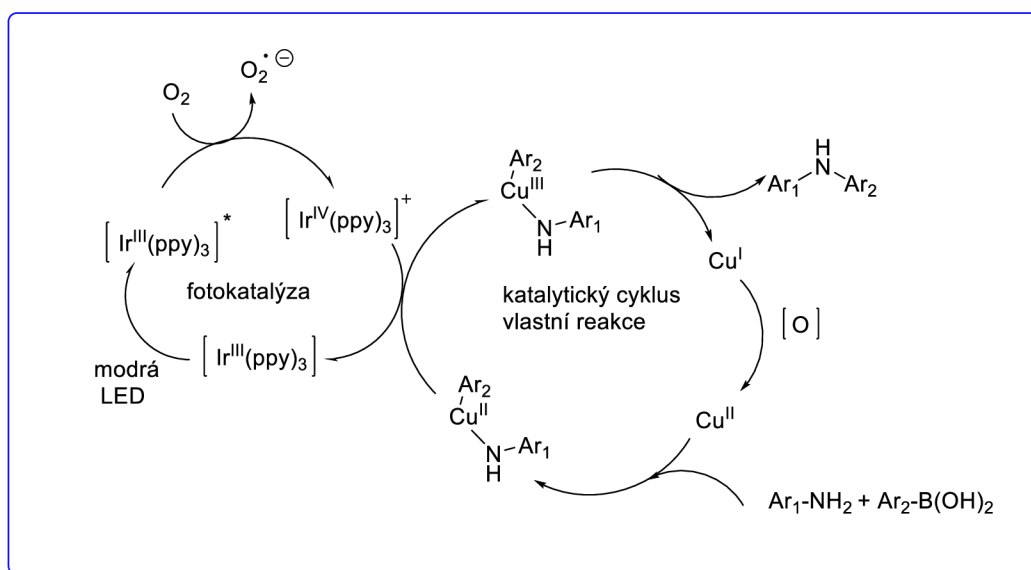


Schéma č. 25: Mechanismus fotokatalytické Chan-Lam cross-couplingové reakce

4.2 Substráty pro Chan-Lamovu reakci

K tvorbě C-N vazby (či analogických) může být užito Chan-Lam couplingu pro širokou plejádu substrátů, jakými jsou například aminy, amidy, sulfonamidy, imidy, karbamáty, hydraziny, močoviny či rozličné aromatické heterocykly.¹²¹ Z tohoto pestrého souboru budou s ohledem na praktickou část práce dále rozebrány dvě skupiny látek - aniliny a benzimidazoly.

- Aniliny

O významu anilinových barviv výmluvně hovoří již to, že sám anilin byl ve 40. letech v Německu představován, coby symbol vítězství chemie.¹²² Anilinová struktura se však vyskytuje i v léčivech, příkladně v dapsonu (antibiotikum) či prokainamidu (antiarytmikum).

V literatuře bylo užito k reakci s aniliny trialkylboranů, jež byly připraveny hydroborací styrenů.¹²¹ Samotná cross-couplingová reakce pak probíhala za refluxu v dioxanu.

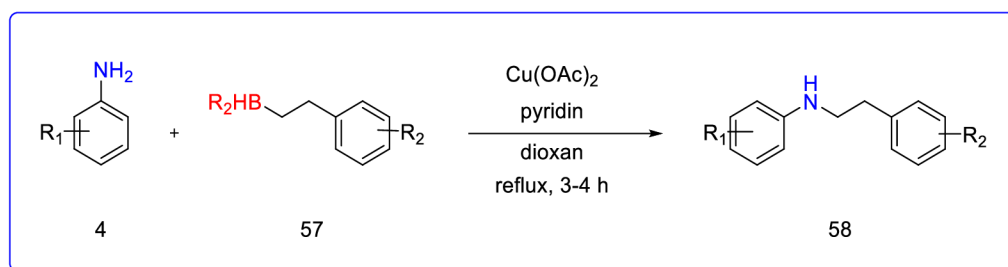


Schéma č. 26: Reakce derivátů anilinu s trialkylborany

Postup vypadal následovně: 1 mmol anilinu, 1,1 mmol trialkylboranu, 2,5 mmol $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a 3 mmol pyridinu v 15 ml dioxanu bylo refluxováno 1-6 hodin.

U obou reaktantů docházelo k výměně chemické povahy i poloh substituentů, aby mohlo dojít k porovnání vlivu elektronové struktury substrátu na průběh reakce. Reakce probíhala výrazně rychleji pro elektronově bohatší aniliny (1-2 h). Naopak pro struktury elektronově chudší probíhala reakce pomaleji (až 6 hodin) a rovněž bylo dosaženo o něco nižších výtěžků. Izolované výtěžky se pohybovaly v rozsahu 48-82 %, mimo strukturu s methylkarboxylovou substitucí anilinu v poloze ortho (**59**). V jejím případě bylo dosaženo pouze 26 %.

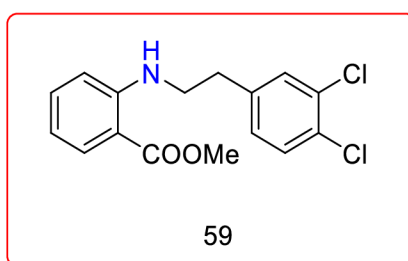


Schéma č. 27: Stericky náročná o-methylkarboxy- substituovaná struktura

Výhodou takového postupu jsou relativně dobré výtěžnosti pro široké spektrum derivátů základního skeletu. Jak však z postupu plyne, bylo toho dosaženo za cenu refluxu (tedy ne pokojové teploty, pro Chan-Lam typické) a množství použitého katalyzátoru bylo oproti výchozímu anilinu 2,5násobné.

Jiná výzkumná skupina¹²³ se zabývala otázkou zvýšení výtěžnosti reakce pro elektronově chudé aniliny a boronové kyseliny. Navržené řešení spočívalo ve využití elektrochemie a umožnilo dosáhnout relativně vysokých výtěžků i u derivátů s takovými substituenty, jakými jsou CF_3 - či nitro-skupina. V práci nebyly zkoumány všechny kombinace použitých substrátů. Pro variace anilinů byla zvolena *p*-chlorfenylboronová

kyselina, pro boronové kyseliny pak nesubstituovaný anilin. Obecně se však jednalo o reakce takového zápisu:

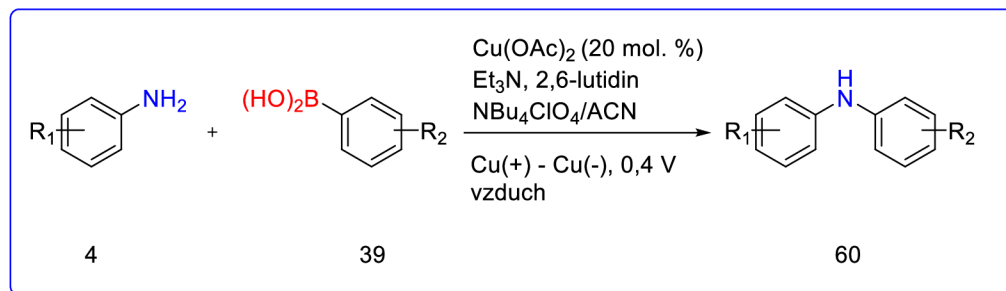


Schéma č. 28: Chan-Lam cross-coupling katalyzovaný $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

Nevýhodou je opět velké množství použitého katalyzátoru (ač zde „jen“ 20 molárních procent) a netriviální složení reakční směsi, tedy velké množství komponent.

Poslední v tomto kontextu uvedená práce¹²⁴ je pozoruhodná z několika důvodů. Předně na rozdíl od ostatních neprobíhala v kyslíkové atmosféře, nýbrž pod argonem, coby výchozí sloučenina boru zde vystupuje terciární ester boronové kyseliny a báze je v tomto případě anorganická (Cs_2CO_3). Vzhledem k tomu, že však v rámci látek tvořících rozpouštědlovou soustavu vystupuje i pyridin, je otázkou, zda zde roli báze nepřejímá (částečně i) on.

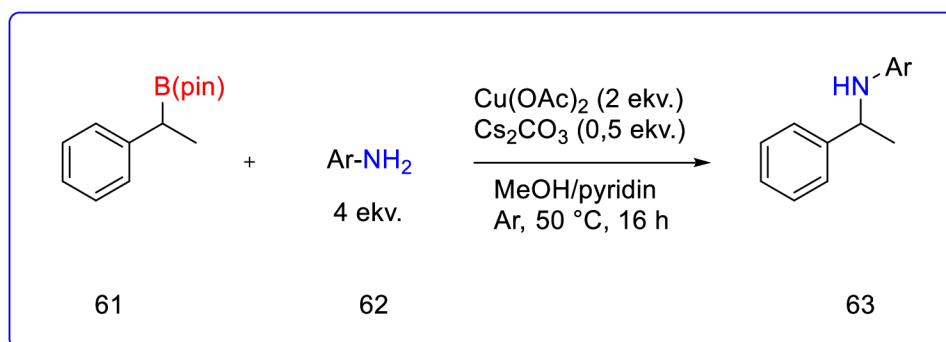


Schéma č. 29: Chan-Lam cross-coupling s terciárním esterem boronové kyseliny

Reakce poskytovala výtěžky u relevantních substrátů mezi 30 a 72 procenty. Obdobně probíhala i s anisidinem. V případě, že byl ve výchozím esteru bor navázán na kvartérním uhlíku, výtěžek reakce nepřesáhl 50 %, s výjimkou reakce s anisidinem:

Ve zmíněné práci byl oxid grafenu (GO) připraven Hummersovou metodou, která je založena na chemické oxidaci grafitu. V dalším kroku byl grafit obohacen o dusík pomocí melaminu a pyridinu. Nakonec došlo k vyredukování mědi, jejímž zdrojem byl CuCl_2 . Byla zkoumána reakce fenyloboronové kyseliny s arylaminy za variovaných rozpouštědel, bází i teplot. Nejčastějším uspořádáním bylo použití směsného rozpouštědla ethanol-voda (1:1) a K_2CO_3 coby báze. Teploty pak dosahovaly buď $50\text{ }^\circ\text{C}$ nebo bylo pracováno za refluxu.¹¹⁷

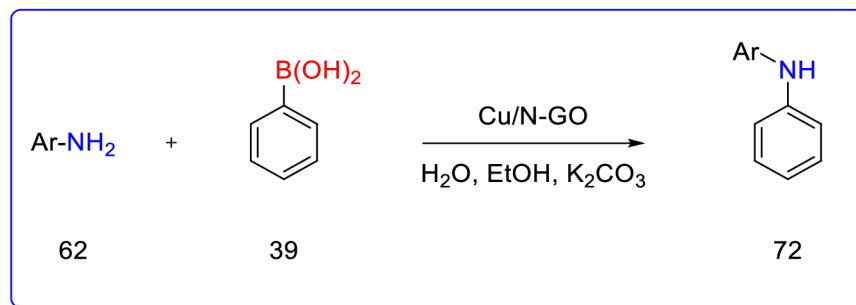


Schéma č. 33: Chan-Lam cross-coupling katalyzovaný nano Cu/N-GO

V další publikaci bylo rovněž užito mědi na grafenu (tentokrát však obohaceném o dusík) pro reakci anilinových struktur s fenyloboronovou kyselinou. S 2 mol. % bylo dosaženo v závislosti na substituci 40-98 % výtěžku. V téže práci byl přestaven i katalyzátor, jenž navíc obsahoval stříbro a TiO_2 . Zde stojí za zmínku, že reakce probíhala ve vodě. Reakční teplota byla $80\text{ }^\circ\text{C}$ a výtěžky se pohybovaly mezi 35 a 90 %.¹²⁸

V jiném článku¹²⁹, inspirovaném zelenou chemií a využitím přírodních zdrojů, vystupovaly coby katalyzátor nanočástice $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Cu}$, jež byly připraveny autoklávováním octanu měďnatého s extraktem z papájových slupek:

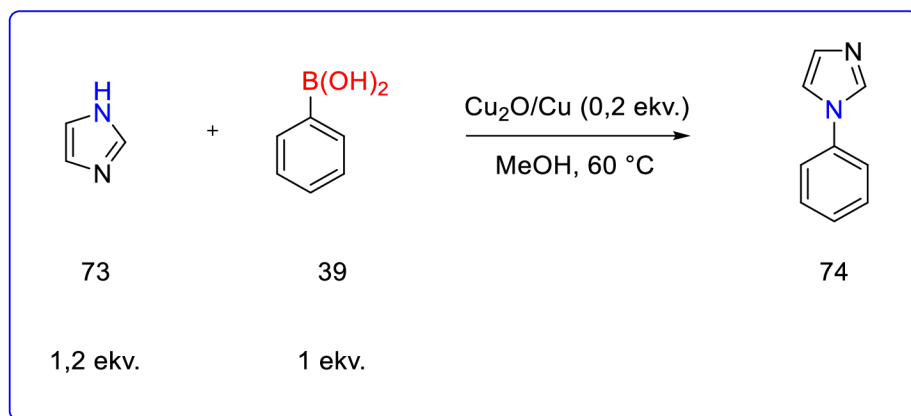
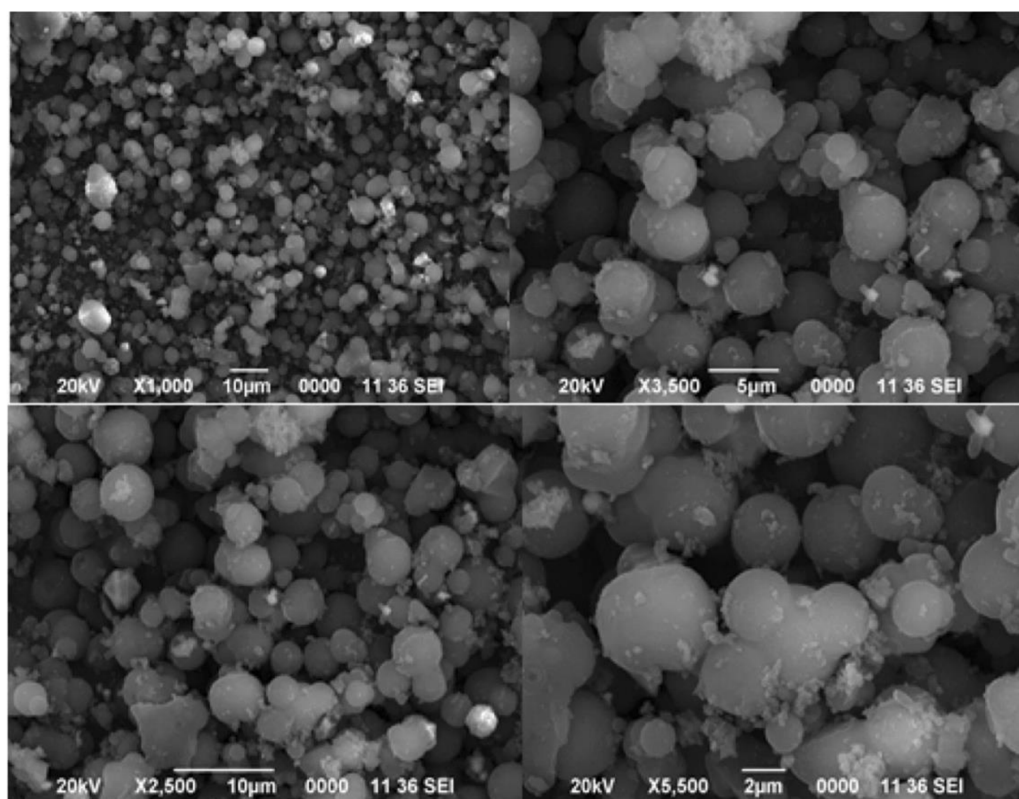


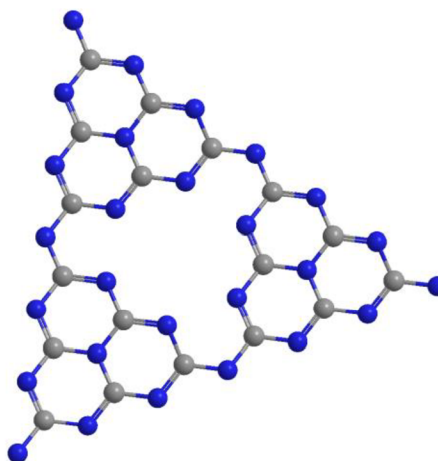
Schéma č. 34: Chan-Lam cross-coupling s imidazolem

Průběh reakce byl sledován pomocí TLC a výtěžek po 7 h činil 90 %.¹²⁹



Obrázek č. 3: $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Cu}$ připravený redukcí $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ papájovým extraktem v autoklávu¹²⁹

Dalším z hojně užívaných nosičů pro nanočástice je grafitický nitrid uhlíku ($\text{g-C}_3\text{N}_4$), materiál strukturně podobný grafenu, který však ve své planární vrstvě obsahuje pravidelně se vyskytující dusík¹³⁰ (viz obrázek č. 4). I tohoto nosiče bylo již užito v kontextu Chan-Lamovy reakce, a to jak v případě klasické chemické cesty¹³¹, tak i přístupu fotokatalytického.¹³² V případě druhého zmíněného šlo o reakce s 2-aminopyridinem za přítomnosti 0,2 mol. % katalyzátoru, v prvním pak o reakce s rozličnými typy substrátů (deriváty anilinu, imidazolu, benzimidazolu, 2-aminobenzimidazolu a indolu) a 2 hmotnostními procenty katalyzátoru. Výtěžky se v obou případech pohybovaly v řádu vyšších desítek procent.



Obrázek č. 4: Struktura grafického nitridu uhlíku (g-C₃N₄)

V práci se již výše vyskytly zmínky o využití kovů či jejich nanočástic coby nosičů, stejně jako byla řeč o směsných nanočásticích více kovů. S takovými je možné se rovněž setkat i v případě Chan-Lamovy reakce. Příkladem buď článek, kde bylo užito Fe₃O₄, na němž byla přes organický linker vázána měď. Nanopodobu zde tedy měl oxid železnato-železitý, měď (coby vlastní katalyzátor) byla zastoupena ve formě komplexu. Celkový kompozit vypadal následovně:

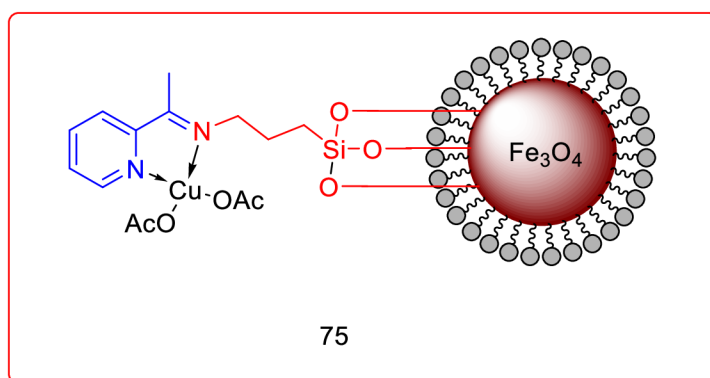


Schéma č. 35: Struktura magnetického nanokatalyzátoru Cu-ACP-Fe₃O₄@SiO₂

80 mg tohoto katalyzátoru (což odpovídalo 0,018 mol. %) bylo užito k sérii několika reakcí primárních aminů, konkrétně derivátů anilinu či naftylaminu, s boronovými kyselinami. Reakce probíhala za přítomnosti Et₃N v DMF při 60 °C po dobu dvou hodin. Výtěžky sami autoři označují za excelentní, řádově se jednalo o 80 či 90 %. Katalyzátor byl magneticky odstraněn a recyklován. V jednotlivých po sobě jdoucích cyklech lze pozorovat monotónní pokles katalytické aktivity, ačkoli nikterak dramatický – po pátém nasazení byl katalyzátor přibližně na 80 % své původní aktivity.¹³³

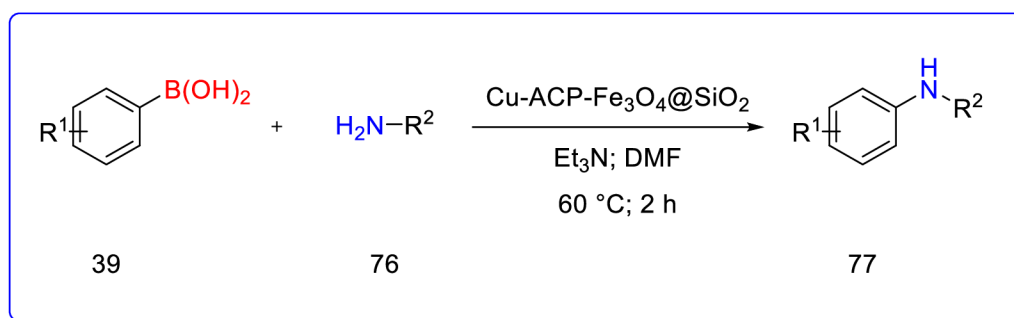


Schéma č. 36: Chan-Lam cross-coupling katalyzovaný Cu-ACP-Fe₃O₄@SiO₂

Mimo samotného Fe₃O₄ byl popsán i analogický katalyzátor, obsahující navíc TiO₂. Zde reakce probíhala při 80 °C v přítomnosti 1,9 mol. % katalyzátoru a v závislosti na substituci anilinu poskytovala různé výsledky, obvykle však opět v řádu vyšších desítek procent. Nejvyššího výtěžku bylo opět dosaženo v kombinaci nesubstituovaný anilin + fenyloboronové kyselina (92 %), avšak, což je pozoruhodné, téhož výsledku bylo dosaženo i v případě *o*-fluoroanilinu. A to navíc za čas i šestinu kratší. Poskytnuté výtěžky se stabilně držely na stejné hodnotě i po pátém cyklu reakce.¹³⁴

Analogickým způsobem byl použit i nosič na bázi magnetického CoFe₂O₄. Za laboratorní teploty poskytovala reakce N-nukleofilu (anilin, imidazol, benzylamin, benzylmethylamin a benzilamid) a fenyloboronové kyseliny různé substituce s 5 mol. % katalyzátoru výtěžky v řádu 80 %.¹³⁵

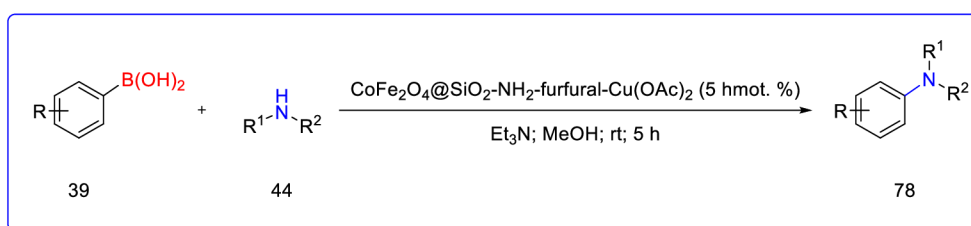


Schéma č. 37: Chan-Lam cross-coupling s katalyzátorem obsahujícím kobalt

Dalším katalyzátorem použitým opět pro reakci substituovaného anilinu (dále pak 2-aminopyrimidinu a 1-amininaftalenu) s fenyloboronovou kyselinou byl nanoporézní organokovový kompozit Cu₂(BDC)₂(BPY)-MOF, který v množství 20 mg na 1 mol anilinu poskytoval výtěžky okolo 85%. Reakce probíhala v soustavě MeOH/H₂O (1:1) v přítomnosti K₂CO₃ po dobu 1 hodiny.¹³⁶

Diskuse

V této části bude popsána kompletní optimalizace Chan-Lam couplingové reakce za katalýzy nanočásticemi mědi na jednoduchých dusíkatých heterocyklických substrátech a následná aplikace těchto podmínek na složitější substráty (aniliny, sulfoamidy, alifatické aminy, estery aminokyselin, aminoalkoholy). Studium limitací této metodologie vedlo k syntéze knihovny anilinových derivátů, které se prokázaly jako nejvhodnější substráty.

6 Katalyzátor

Ke všem uvedeným reakcím byl použit katalyzátor (Cu/rGO), jehož syntéza byla optimalizována a popsána v paralelní diplomové práci. V první řadě byl Hummersovou metodou (tzn. chemickou oxidací grafitu) připraven oxid grafenu a na něj pak navázány nanočástice mědi vzniklé redukcí Cu^{2+} iontů (z CuNO_3) hydrazinem. Střední velikost částic odpovídala 5 nm a hmotnostní zlomek mědi 8 %.¹³⁸

7 Optimalizace reakce

Na počátku byla testována reakce benzimidazolu (**70**) s tolylboronovou kyselinou (**39a**) a optimalizovány její podmínky:

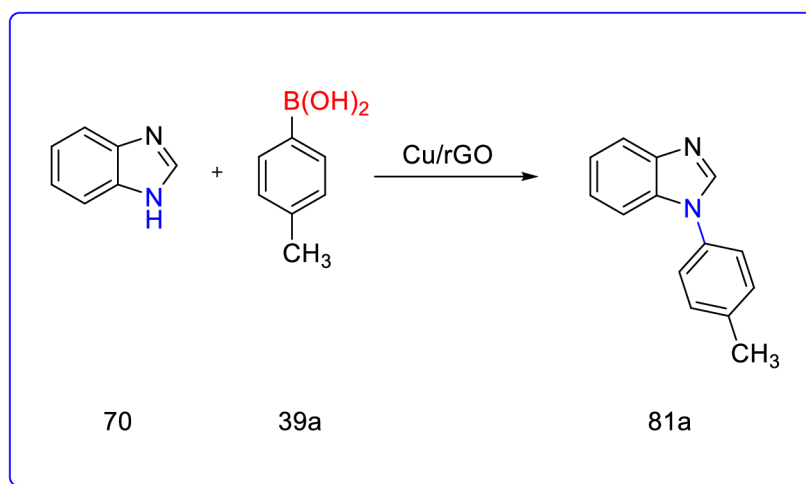


Schéma č. 40: Chan-Lam cross-coupling benzimidazolu s tolylboronovou kyselinou

Pro účely optimalizace docházelo k variaci množství použitého katalyzátoru, rozpouštědel, typu bází a jejich ekvivalentu, ekvivalentu boronové kyseliny a reakční teploty. Průběh reakce byl v tomto případě sledován v čase pomocí UPLC-MS. Jelikož nebyla provedena kalibrace ani měřeny absorpční koeficienty, nelze zde hovořit o přesné kvantifikaci konverze. Lze však s jistotou říci, že při porovnání poměrů píku plochy produktu s plochou reaktantu^a pro tutéž reakci znamená větší poměr i větší konverzi. Tohoto jednoduchého ukazatele bylo proto k optimalizaci užíváno. Pro tyto účely byly odebírány vzorky po 1, 2, 4, 6 a 24 hodinách.

Prvním rozpouštědlem, v němž byla reakce testována byl methanol a výchozí teplota 30 °C.^b Dalšími testovanými rozpouštědly a rozpouštědlovými soustavami byly MeOH, THF, dioxan, DMSO, DMSO/H₂O (4:1), EtOH, IPA, MeOH/H₂O (5:1), ethylenglykol, BuOH, DMC, DMF a MeCN. Ukázalo se, že reakce probíhá téměř výhradně v alkoholech (mimo ethylenglykolu, v němž se reaktanty nerozpouštěly). Ostatní typy rozpouštědel poskytovaly i po 24 h poměr píků buď nulový (DCM, DMSO, THF) nebo v řádu jednotek procent. Z alkoholů se pak z daleka nejlépe osvědčil methanol, který poskytoval největší konverze. S prodloužením alifatického řetězce alkoholu reaktivita při teplotě 30 °C soustavně klesala. Přídavek vody k alkoholům reakci zpomaloval, bylo proto přistoupeno k experimentům s odstraňováním vody. Přídavek 4Å molekulových sít nebo MgSO₄, avšak vedl ke zpomalení reakce, patrně v důsledku zavedení další heterogenní fáze do reakční soustavy, která mohla nepříznivě ovlivňovat možnosti a rovnováhy adsorpce reaktantů na katalyzátor.

^a Reaktantem se rozumí výchozí benzimidazol. Boronová kyselina se pro tyto účely nehodí, neboť jednak byla vždy použita v nadbytku a za druhé podléhá i bočným homocouplingovým reakcím (viz kapitulu č. 4). Navíc byla k monitorování použita na HPLC metoda „normal“, v níž ne vždy byly produkty homocouplingu pozorovatelné.

^b Jak bylo uvedeno výše, Chan-Lamova reakce běžně probíhá za laboratorní teploty. S ohledem na kolísající teplotu v laboratoři bylo 30 °C zvoleno jako teplota podobná rt, která je však jasně definována, což umožní

lepší porovnávání jednotlivých experimentů.

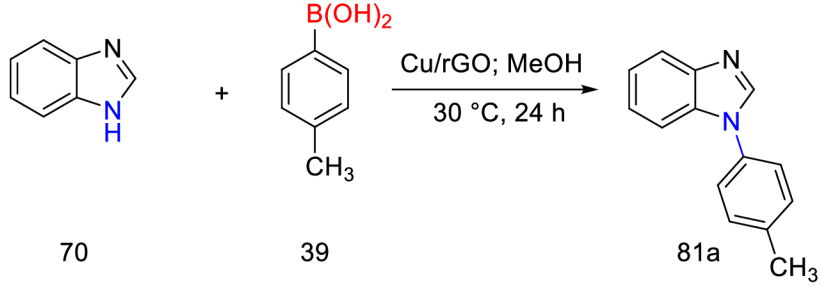
Tabulka č. 2: Optimalizace rozpouštědlové soustavy

<p>Reaction scheme: Indazole (70) + 4-methylphenylboronic acid (39) $\xrightarrow[30\text{ °C, 24 h}]{1\text{ mol. \% Cu}}$ 4-methyl-N-(1H-indazol-2-yl)aniline (81a)</p>	
Rozpouštědlo	Poměr píků (%)
MeOH	54
EtOH	28
IPA	17
BuOH	32
Ethylenglykol	nerozpouští výchozí látky
MeOH/H ₂ O (5:1)	45
DCM	< 1
DMF	1
DMSO	< 1
DMSO/H ₂ O (4:1)	4
MeCN	1
1,4-dioxan	8
THF	2

Stran množství použitého katalyzátoru se ukázalo, že při užití 5 mol. % Cu (ve formě výše popsaného katalyzátoru) bez báze po 6 h přesáhne poměr píků 80 % a do 24 h dojde ke kvantitativní konverzi oproti běžně používanému Cu₂O, který při dvojnásobné navážce, tedy (10 mol. %) dosáhl po 7,5 h 70 %. Do 24 hodin doreagoval rovněž. Byla testována i možnost regenerace katalyzátoru. Procedura sestávala z centrifugace, promytí ethanolem sedimentovaného katalyzátoru na fritě a jeho vysušení. Vysušený katalyzátor

byl velmi jemným práškem, který vykazoval aktivitu i při opětovném použití, avšak o více než polovinu nižší oproti novému.

Tabulka č. 3: Optimalizace množství katalyzátoru a jeho regenerace

		
Mol. % Cu	Poměr píků (%)	
	Původní katalyzátor	Regenerovaný katalyzátor
1	54	12
2,5	87	31
5	kvantitativní konverze	51

Dalším parametrem byl použitý ekvivalent boronové kyseliny vůči benzimidazolu. Ta byla vždy použita v nadbytku a testována pro hodnoty 1,5, 2,0 a 2,4 ekv. Nejlépe se osvědčila hodnota 2,4. S ohledem na ekonomičnost reakce a riziko homocouplingu však vyšší ekvivalenty testovány nebyly.

Tabulka č. 4: Optimalizace ekvivalentu boronové kyseliny

Ekv. boronové kyseliny	Poměr píků (%)
2,4	87
2,0	79
1,5	76

Dále byl testován vliv bázi. Již bylo známo, že na základním substrátu probíhá reakce i bez báze (viz výše: 5 % Cu, 24 h -> kvantitativní přeměna). Nejprve byly použity báze anorganické (Cs_2CO_3 a K_2CO_3 ; obě v ekvivalentu 2 vůči benzimidazolu). Obě vedly k výraznému poklesu konverze. To si vysvětlujeme (podobně jako v případě sušících aditiv) nepříznivým vlivem zavedením druhé heterogenní fáze do reakční soustavy. Větší vliv tohoto efektu v případě bázi lze vysvětlit tím, že báze se na rozdíl od sušících aditiv přímo účastní reakčního mechanismu. Bylo tedy přistoupeno k bázím organickým, které tvořili se zbytkem kapalně složky reakční směsi jedinou fází. Jmenovitě šlo o Et_3N , DIPEA, $t\text{-BuOK}$, pyridin (všechny v ekvivalentu 2 vůči benzimidazolu). Oproti reakci bez báze (54 %) přinesly zlepšení DIPEA (63 %) a zejména pak Et_3N (81 %), u kterého bylo testováno i zvýšení ekvivalentu ze 2 na 3. Tato optimalizace však již další urychlení reakce nepřinesla (78 %).

Tabulka č. 5: Optimalizace báží

70	39	81a CH ₃
Báze	Poměr píkú (%)	
-	54	
Et ₃ N	81	
DIPEA	63	
K ₂ CO ₃	24	
Cs ₂ CO ₃	18	
t-BuOK	nereaguje	
Pyridin	nereaguje	

Dalším parametrem ovlivňujícím reakční kinetiku, a tedy potenciálně využitelným pro zvýšení konverze za 24 h je teplota reakce. Nejprve bylo přikročeno k reakci v MeOH za refluxu. To však efekt nepřineslo, naopak reakci zpomalilo (11 %). Byla vyzkoušena i reakce při 0 °C, která však podle předpokladů neprobíhala vůbec, a proto bylo od dalších experimentů se snižováním reakční teploty upuštěno, obdobně jako od experimentů využívajících mikrovlnného ohřevu, jež se rovněž neosvědčily. Testována dále byla teplota 100 °C, pro níž byla vybrána 2 rozpouštědla: toluen a butanol. Toluén vedl k velmi pestré směsi nečistot, avšak butanol se osvědčil a poskytl výrazně lepší výsledky (68 %) než MeOH při refluxu (kvantitativní konverze se ovšem s 1 mol. % katalyzátoru za žádného uspořádání dosáhnouti nepodařilo).

Tabulka č. 6: Optimalizace reakční teploty

<p style="text-align: center;"> <chem>C1=CC=C(C=C1)N2C=NC=C2</chem> (70) + <chem>Cc1ccc(cc1)B(O)O</chem> (39) $\xrightarrow[\text{MeOH; 24 h}]{1 \text{ mol. \% Cu}}$ <chem>Cc1ccc(cc1)N2C=NC=C2</chem> (81a) </p>	
Rozpouštědlo - teplota	Poměr píků (%)
MeOH - 30 °C	54
MeOH - reflux	11
MeOH - 0 °C	0
BuOH - 30 °C	32
BuOH - 100 °C	68
toluen - 100 °C	nečistoty
MW ^a - MeOH - 100 °C	1
MW ^a - BuOH - 100 °C	2

a: 1 h

Na základě všech výše uvedených optimalizací byly proto k testování dalších substrátů zvoleny 2 vyhovující reakční uspořádání: v MeOH při 30 °C a v BuOH při 100 °C. V obou případech bylo používáno 5 mol. % katalyzátoru a reakce probíhala 24 h. Pokud byla v další práci použita báze, jednalo se zpravidla o trimethylamin, ovšem v případě některých substrátů probíhala reakce lépe bez něj.

8 Reaktivita benzimidazolů se substitucí v poloze 2

Po provedení kompletních optimalizací na základním skeletu benzimidazolu byla zkoumána reaktivita na benzimidazolech se substitucí v poloze 2. Už po prvních testovacích reakcích se prokázalo, že jakákoli substituce v poloze 2 vedla k výraznému snížení reaktivity. Indukčně záporně aktivní -CF₃ skupina (**82c**) ani objemný fenyl (**82b**) neumožnily reakci probíhati. V případě methylu (**82f**) došlo k rapidnímu snížení konverze na 12 % poměru píků, reakční uspořádání v BuOH při 100 °C vylepšilo průběh reakce téměř trojnásobně, avšak produkt vznikal za těchto podmínek ve směsi s několika

nečistotami. Nejlépe reagoval mezomerně kladný N,N-dimethyl-derivát (**82e**), avšak oproti základnímu substrátu ani zde nedocházelo ke kvantitativní konverzi. Výrazné snížení reaktivity vlivem jakékoli substituce v blízkosti reakčního centra bez ohledu na elektronové efekty je pravděpodobně způsobeno sterickou zábranou substituentu v poloze 2, který neumožňuje efektivní adsorpci na katalyzátor a v důsledku toho dochází i k zpomalení či úplnému zastavení dané reakce. K podložení tohoto tvrzení by však bylo dobré doplnit práci o výpočty či modely od teoretických chemiků. Shrnutí reakcí testovaných na derivátech benzimidazolu znázorňuje tabulka č. 7.

Tabulka č. 7: Přehled reaktivity substituovaného benzimidazolu

		Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Čas (h)	Poměr piků (%)
	82a	MeOH	30	24	100
		BuOH	100	24	70
	82b	MeOH	30	24	0
	82c	MeOH	30	24	0
	82e	MeOH	30	72	33
		BuOH	100	24	směs
	82f	MeOH	30	24	0
		BuOH	100	24	33

Následovaly pokusy o provedení reakcí v preparativním měřítku s různými arylboronovými kyselinami a izolaci produktů. V případě nesubstituovaného

benzimidazolu poskytl největší výtěžnost (82,5 %) methoxyderivát (**39c**), který také podle UPLC-MS jako jediný doreagoval kvantitativně. Za nízké výtěžky ostatních reakcí nesou pravděpodobně část zodpovědnosti ztráty při izolaci během sloupcové chromatografie.

Tabulka č. 8: Reakce benzimidazolu a 2-(dimethyl)aminobenzimidazolu s boronovými kyselinami

82	39	83
39a		1,3
39b		14,8
39c		82,5
39d		8,3
		-
		0
		-
		-

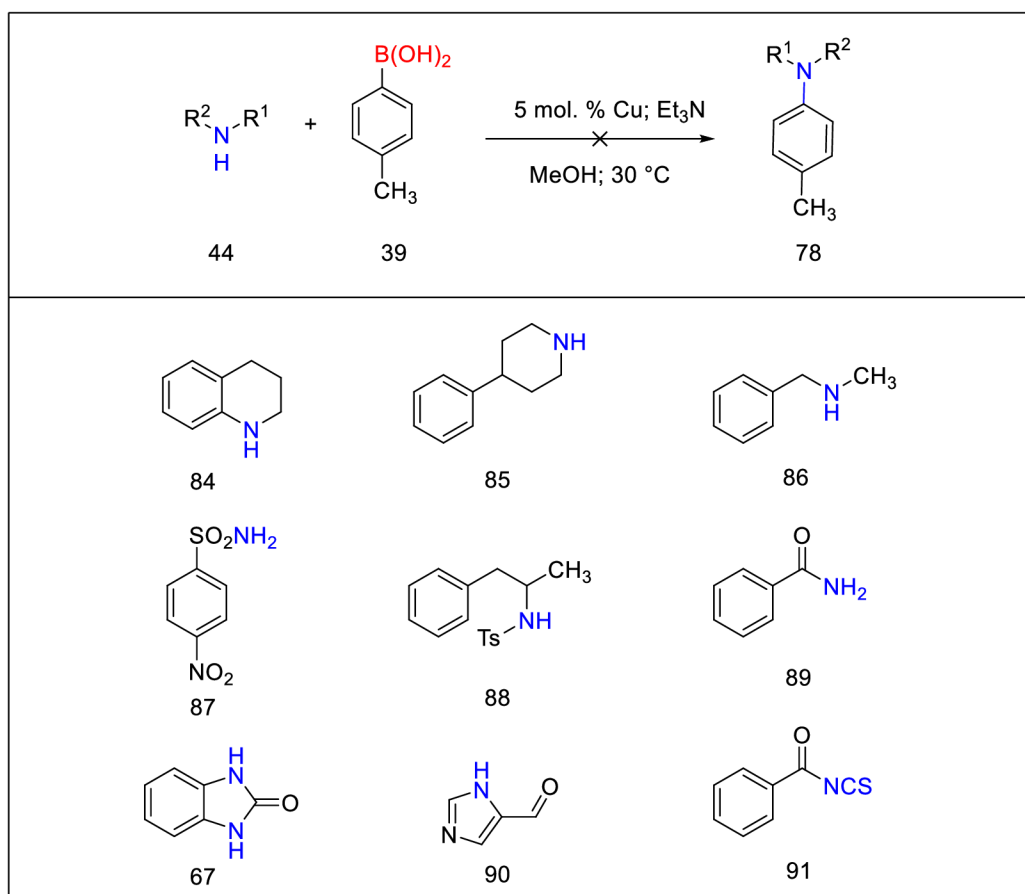
"-" značí: neizolováno

V případě 2-(dimethyl)aminobenzimidazolu (**82e**) byla reaktivita velmi špatná. Píky všech produktů byly na UPLC/MS detekovány, ovšem ukazovaly na velmi malé množství produktu. Proto bylo v tomto případě od pokusu o čištění látek upuštěno. Jedinou výjimkou, u níž takový pokus proběhl byl tolylderivát, avšak získati produkt se nepodařilo.

9 Hledání vhodných výchozích substrátů pro Chan – Lam coupling

Poté co se ukázaly deriváty benzimidazolu špatně reagujícími, došlo na hledání jiných potenciálně vhodných substrátů. Byly testovány aminokyseliny a jejich estery, aminoalkoholy, některé heterocyklické sloučeniny, sulfonamidy, sekundární aminy a své zastoupení našly i skupiny amidů a rhodanidů.

Tabulka č. 9: Příklady nereaktivních substrátů



Z těchto látek typů látek se nejvhodnějšími substráty ukázaly tolylsulfonamid (**94**) a *p*-toluidin (**4b**). Očekávaně velmi rychle reagoval imidazol (**73**), o něco hůře pyrrol (**97**), což na základě výsledků benzimidazolů bylo předpokládáno. Podíváme-li se na nearomatické heterocykly, pak tetrahydrochinolin (**84**) nereagoval vůbec, v případě piperidinu (**100**) a jeho derivátů, morfolinu (**8**) a tetrahydropyrrolu (**99**) reakce probíhala (tzn. pík hmotností odpovídající produktu Chan-Lamovy reakce byl na UPLC-MS pozorován), ale produkty se nepodařilo izolovat pomocí sloupcové chromatografie. Produkty, u nichž se izolace alespoň do nějaké míry zdařila, jsou uvedeny v tabulce č. 10.

Tabulka č. 10: Přehled izolovaných produktů různých typů dusíkatých látek

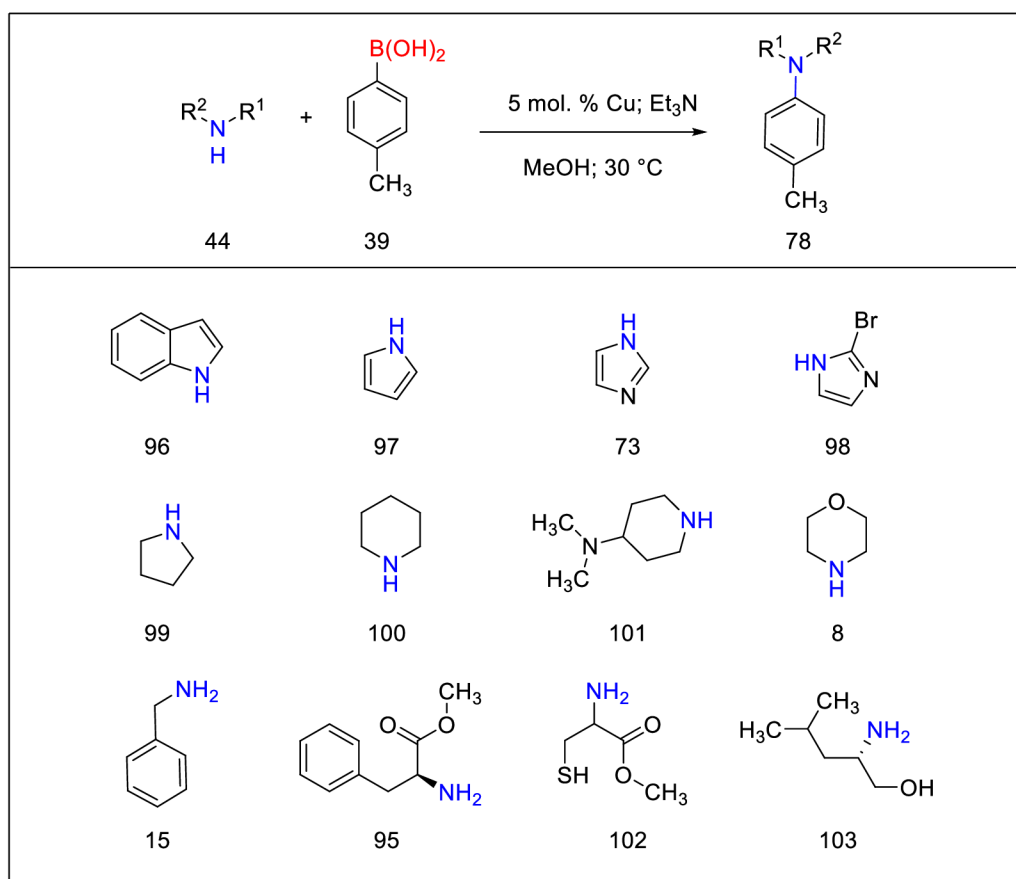
44	39	78
Substrát	Poměr píků (%)	Výtěžnost (%)
 92	-	8
 93	-	> 1
 94	38	19
 4b	56	12
 95	-	35

Z aminokyselin^c (či jejich esterů) byly testovány: pyroglutarová kyselina, histidin, cystein methylester, alanin methylester, fenylalanin methylester a fenylglycin methylester. V případě, že se jednalo o hydrochlorid, bylo použito dvojnásobné množství Et₃N, tzn. 4 místo 2 ekvivalentů. Estery alaninu (**92**) a fenylglycinu (**95**) se pak v omezené míře izolovati podařilo (viz tabulku č. 10). Z výtěžků bylo jasné, že celkové výtěžku dosahují velmi nízkých hodnot. Produkt byl zachycen na UPLC-MS ještě u methyl esterů

^c Vždy se jednalo o *L*- enantiomer

cysteinu, fenyalaninu a aminoalkoholu leucinolu, nepodařilo se je izolovat pomocí sloupcové chromatografie. Tabulka č. 11 pak obsahuje příklady substrátů, které reagovaly, ale nepodařilo se je izolovat, případně pokus o izolaci ani neproběhl.

Tabulka č. 11: Reaktivní substráty



Obecně lze říci, že nereaktivní se ukázaly substráty se záporným mezomerním efektem nebo stericky bráněným dusíkem. Stojí například za zmínku, že v případě sekundárních aminů byl pík pravděpodobného produktu na UPLC-MS pozorován pouze tehdy, jednalo-li se o dusík vázaný v cyklu (aromatické heterocykly, morfolin, piperidin). Tento jev není překvapivý s ohledem na předchozí zkušenost s benzimidazolem substituovaným v poloze 2. Zajímavé však je, že i v případě, že byl substituentem aminového dusíku pouze methyl, reakce rovněž neprobíhala.

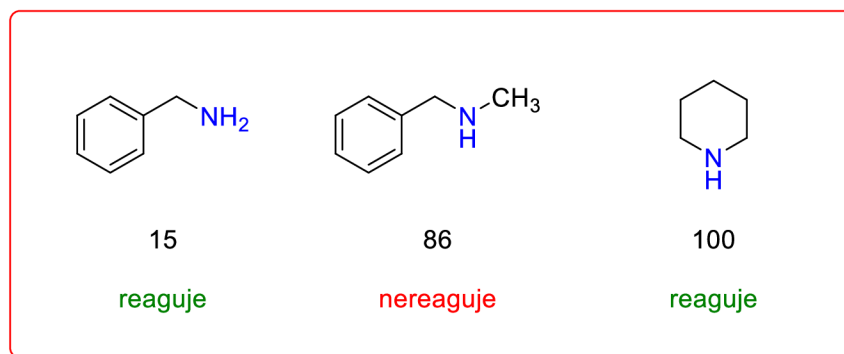


Schéma č. 41: Porovnání reaktivity různě stericky náročných aminů

Na základě výše uvedeného bylo dále pokračováno se sulfonamidy a deriváty anilinu. Přestože tolylsulfonamid (**94**) reagoval velmi dobře (v uspořádání BuOH-100 °C dosáhl poměru píků 88 %): reakce v preparativním měřítku proběhla – tak jako v případě ostatních substrátů v methanolu při 30 °C - zde poměr píků činil 38 % a izolovaný výtěžek 19 %, mesylsulfonamid (**93**) byl izolován ve výtěžku nepřekračující 1 % a nosylsulfonamid (**87**) pak nereagoval vůbec. Dalším použitým sulfonamidem byl amfetamin-tosylát (**86**), který opět nereagoval vůbec, pravděpodobně v důsledku sterického bránění dusíku. Byla tedy zahájena nová metodika práce s deriváty anilinu.

10 Reakce derivátů anilinu s deriváty fenyloboronové kyseliny

Jak bylo výše uvedeno, aniliny se ukázaly nejlepšími kandidáty pro další výzkum. To koresponduje i s faktem, že právě tato skupina je hojně v oblasti Chan-Lam cross-couplingu uváděna v literatuře (viz kapitolu č. 5). Bylo tedy zvoleno reakční uspořádání (navazující na benzimidazolovou optimalizaci), kde v přítomnosti triethylaminu a 5 mol. % Cu reagoval derivát anilinu s deriváty fenyloboronové kyseliny (*p*-H; *p*-OMe; *p*-CH₃; *p*-NO₂):

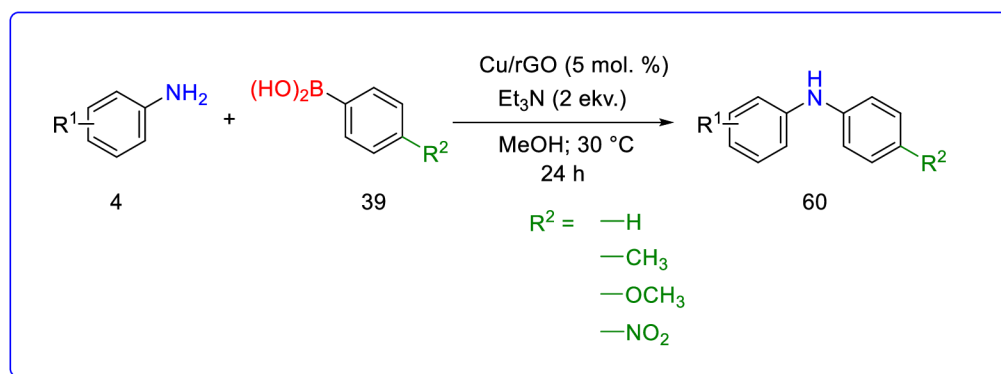


Schéma č. 42: Chan-Lam cross-coupling derivátů anilinu s různě substituovanou fenyloboronovou kyselinou **Chyba! Záložka není definována.**

Reaktivita substituovaných derivátů anilinu korelovala s poznatky dříve zjištěnými na benzimidazolech. Substituce anilinu v *o*-poloze vedla k prudkému poklesu výtěžků reakcí nebo k jejich úplnému zastavení. Sterický vliv meta a para substituentů byl dle porovnání s nesubstituovaným anilinem zanedbatelný a nevedl ke snížení výtěžků. Elektronově aktivované aniliny přinesly jen nepatrně lepší konverze naopak aniliny s elektron deficitní skupinou zapříčinily prudké snížení reaktivity, což vedlo ke konverzím v jednotkách procent společně ve směsi s dalšími produkty. V případě boronových kyselin poskytovaly lepší výtěžky tolyl- a methoxyboronová kyselina, protože u nitro- a fenyloboronové kyseliny docházelo velmi často k vzniku mnoha vedlejších produktů, které komplikovaly následnou izolaci a snižovaly výtěžek reakce.

Tabulka č. 12: Reakce *p*-toluidinu s boronovými kyselinami

Derivát anilinu	—H	—CH ₃	—OCH ₃	—NO ₂
4b	17	5	26	-
4c	12	53	12	20
4d	70	15	7	-
4a	0	46	19	25
4e	0	0	12	6
4f	13	32	53	21
4g	-	-	0	0

"-" značí: neizolováno

V případě *p*-toluidinu (**4b**), s nímž bylo pracováno již dříve při hledání vhodných substrátů, a který poskytoval na UPLC/MS za standardního reakčního uspořádání největší poměr píků, proběhla reakce se všemi boronovými kyselinami. Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo s methoxyboronovou kyselinou (**39c**; 26 %). Produkt reakce s *p*-nitroboronovou kyselinou (**39d**) se však nepodařilo pomocí sloupcové chromatografie izolovat z důvodů velkého množství vedlejších produktů a nízké konverze v kýžený produkt.

Kladný mezomerní efekt methoxyskupiny anisidinu (**4c**) v kombinaci s jejím umístěním v *p*-poloze (a tedy stericky neblokované aminoskupině) mírně podpořil reaktivitu, což vedlo k procentuálně lepším výtěžkům než u *p*-toluidinu. Nejvyššího výtěžku bylo dosaženo s tolylboronovou kyselinou (**39b**) a to 53 %. Další deriváty poskytly výtěžky mezi 10 a 20 %.

V případě trojnásobné substituce (**4d**) jádra touto skupinou (-OMe) došlo u většiny substrátů naopak k snížení reaktivity. Pouze fenylderivát (**39a**) se zbytku série vymykal výtěžkem 70 %.

Anilin (**4a**), coby standardní reaktant pro Chan-Lam coupling (viz kapitulu č. 5), který nemá aminoskupinu stericky nikterak bráněnou poskytl opět výtěžky v případě všech reaktantů, mimo fenylderivát (**39a**), jehož izolace se nezdařila. Nejvyššího výtěžku bylo dosaženo s tolylboronovou kyselinou (**39b**), a to 46 %. Nižší výtěžnost v případě methoxy- (19 %) a nitro-derivátu (25 %) může být částečně způsobena i jejich nerozpustností v použité mobilní fázi, a tedy nutností jejich sorpce na silikagel.

U *o*-toluidinu (**4e**) můžeme pozorovat rapidní snížení reaktivity oproti para derivátu. Tato skutečnost celkem jednoznačně ukazuje, že rozhodujícím parametrem průběhu reakce je zde právě sterická přístupnost aminoskupiny. Mezomerně kladná MeO-skupina na boronové kyselině poskytla v případě tohoto substrátu výtěžek 12 %. Nitroskupina pak 5,8 % a zbylé dva produkty se nezdařilo izolovati vůbec.

Stejně jako v případě toluidinu vedla *o*-substituce i u *o*-nitroanilinu (**4g**) k prudkému snížení reaktivity. Vzhledem k zápornému mezomernímu efektu, jímž navíc nitroskupina disponuje, zde docházelo pouze k minimální konverzi. Dva deriváty se izolovati nepodařilo, u zbylých dvou byla odezva na UPLC/MS tak slabá, že k pokusu o izolaci ani nedošlo.

Praktická část

11 Obecné metody

Všechny reakce byly provedeny na vzduchu při 30 °C s komerčními chemikáliemi, pokud není v postupu jinak specifikováno. Jako katalyzátor byl využit Cu/rGO (popsaný v podkapitole 5.1). Zpracování reakcí a sloupcové chromatografie byly prováděny s rozpouštědly komerční kvality bez dalšího čištění. V některých případech (viz níže) došlo k syntéze téhož produktu ze dvou odlišných kombinací reaktantů (tzn. v závislosti na substituci derivátu příslušného anilinu a boronové kyseliny).

K monitorování průběhu reakcí a analýze produktů bylo užito následujících technik: TLC, UPLC-MS a NMR.

- TLC

Analytická chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byla prováděna za použití předem potažených silikagelových destiček. K detekci bylo využito UV záření (250 nebo 366 nm) a následně byla provedena detekce pomocí roztoku KMnO_4 , ninhydrinu nebo PMA (fosfomolybdenové kyseliny).

- UPLC-MS

UPLC-MS analýza byla provedena pomocí systému složeného z UPLC chromatografu Acquity s PDA a MS detektorem (Waters). Byla použita C18 kolona X-Select HSS T3 (2.5 μm , 3.0 mm X 50 mm, + předkolonka, Waters) při 30 °C a průtok 600 $\mu\text{l}/\text{min}$. Jako MF byla použita: (A) 0,01M octan amonný v H_2O , (B) ACN, eluce: gradientová, gradient lineárně naprogramovaný dle příslušné metody (normal, slow, atd.). ESI zdroj operoval při napětí kapiláry 3 kV, s teplotou desolvatace 350 °C a teplotou zdroje 120 °C

- NMR

Všechny ^1H a ^{13}C NMR experimenty byly provedeny na přístrojích Jeol ECA400II (400 MHz) nebo Jeol ECX-500SS (500 MHz) v magnetickém poli o síle 11,75 T (s operačními frekvencemi 500,16 MHz pro ^1H a 125,77 MHz pro ^{13}C) a 9,39 T (s operačními frekvencemi 399,78 MHz pro ^1H a 100,53 MHz pro ^{13}C) při teplotě 27 °C. ^1H spektra a ^{13}C spektra byla vztažena k signálu DMSO- d_6 (^1H δ = 2,49 ppm, ^{13}C δ = 39,50 ppm) nebo chloroformu- d (^1H δ = 7,24 ppm, ^{13}C δ = 77,23 ppm). ^1H NMR data jsou uvedena v pořadí: δ , chemický posun; štěpící konstanty (v hertzech, Hz) a integrace. Zkratky

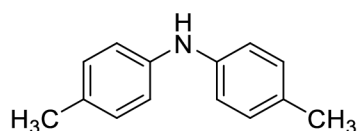
multiplicity konkrétního signálu byly označeny jako s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet), dd (dublet dubletu), tt (triplet tripletu).

12 Obecný postup syntézy cílových derivátů pomocí Chan-Lam couplingu

N-nukleofil (0,526 mmol; 1 ekv.), arylboronová kyselina (1,16 mmol; 2,2 ekv.) a Et₃N (146 μ l; 1,99 mmol; 2 ekv.) byly rozpuštěny v 1 ml MeOH. Po přidavku katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 0,05 ekv.) byla suspenze míchána po dobu 24 h při 30 °C. Výsledná reakční směs byla filtrována přes křemelinu a promyta MeOH. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku a následně přečištěn pomocí sloupcové chromatografie naplněnou silikagelem (40-63 μ m).

13 Jednotlivé struktury

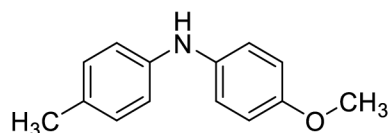
13.1 di-*p*-tolylamin (104)



Využitím obecné metody bylo z 56,4 mg *p*-toluidinu, *p*-tolylboronové kyseliny (157,3 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μ l; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 99:1) získáno 5 mg produktu (5 %).

MS (ESI), m/z (%): [M+H]⁺ 198,2

13.2 4-methoxy-N-(*p*-tolyl)anilin (105)



Tato látka byla získána dvěma cestami:

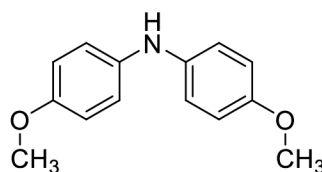
Postup A: Využitím obecné metody bylo z 56,4 mg *p*-toluidinu, *p*-methoxyboronové kyseliny (175,8 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μ l; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 99:1) získáno 29 mg produktu (26 %).

Postup B: Využitím obecné metody bylo z 67,4 mg *p*-anisidinu, *p*-tolylboronové kyseliny (157,3 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 99:1) získáno 13 mg produktu (12 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (s, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 4H), 6.85 – 6.81 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

MS (ESI), m/z (%): [M+H]⁺ 214,2

13.3 bis(4-methoxyfenyl)amin (106)

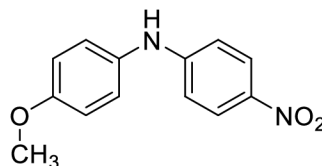


Využitím obecné metody bylo z 67,4 mg *p*-anisidinu, *p*-methoxyboronové kyseliny (175,8 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (DCM) získáno 14 mg produktu (12 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 (s, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 4H), 6.83 – 6.78 (m, 4H), 3.68 (s, 6H).

MS (ESI), m/z (%): [M+H]⁺ 230,2

13.4 4-methoxy-N-(4-nitrofenyl)anilin (107)

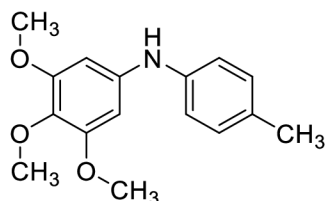


Využitím obecné metody bylo z 67,4 mg *p*-anisidinu, *p*-nitroboronové kyseliny (193,2 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (DCM) získáno 26 mg produktu (20 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.80 (s, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.94 – 6.80 (m, 4H), 6.77 – 6.65 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).

MS (ESI), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,2

13.5 3,4,5-trimethoxy-N-(p-tolyl)anilin (108)

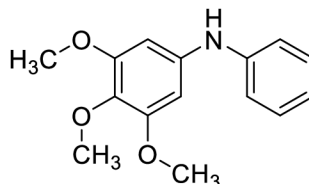


Využitím obecné metody bylo ze 100,3 mg 3,4,5-trimethoxyanilin, *p*-tolylboronové kyseliny (157,3 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (hexan/ EtOAc 6:1) získáno 21 mg produktu (15 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.85 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.29 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

MS (ESI), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,2

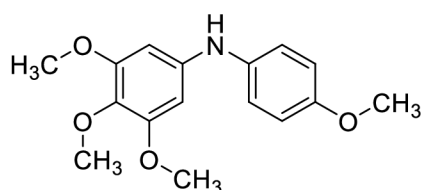
13.6 3,4,5-trimethoxy-N-fenylanilin (109)



Využitím obecné metody bylo ze 100,3 mg 3,4,5-trimethoxyanilin, fenylboronové kyseliny (141,1 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ 99:1) získáno 70 mg produktu (52 %).

MS (ESI), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260,2

13.7 3,4,5-trimethoxy-N-(4-methoxyfenyl)anilin (110)

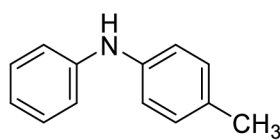


Využitím obecné metody bylo ze 100,3 mg 3,4,5-trimethoxyanilin, *p*-methoxyboronové kyseliny (175,8 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 99:1) získáno 10 mg produktu (7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.57 (s, 3H).

MS (ESI), *m/z* (%): [M+H]⁺ 290,2

13.8 4-methyl-N-fenylanilin (111)



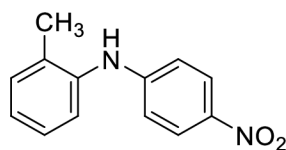
Postup A: Využitím obecné metody bylo z 50,3 μl anilinu, *p*-tolylboronové kyseliny (157,3 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (DCM) získáno 45 mg produktu (46 %).

Postup B: Využitím obecné metody bylo z 56,4 μl *p*-toluidínu, fenyloboronové kyseliny (141,1 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (toluen) získáno 16 mg produktu (17 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 6H), 6.76 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).

MS (ESI), *m/z* (%): [M+H]⁺ 184,2

13.9 2-methyl-N-(4-nitrofenyl)anilinu (112)

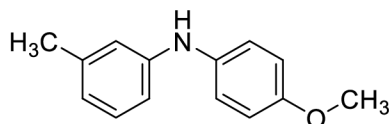


Využitím obecné metody bylo z 56,4 μl *o*-toluidinu, *p*-nitroboronové kyseliny (193,2 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ 99:1) získáno 7 mg produktu (6 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.83 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

MS (ESI) , m/z (%): $[\text{M-H}]^+$ 227,1

13.10 N-(4-methoxyfenyl)-3-methylanilin (113)

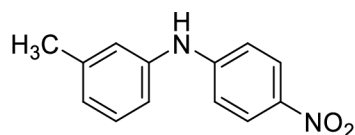


Využitím obecné metody bylo z 56,4 μl *m*-toluidinu, *p*-methoxyfenylboronové kyseliny (175,8 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (toluen/ CHCl_3 2:1) získáno 62 mg produktu (57 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.72 (s, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

MS (ESI) , m/z (%): $[\text{M+H}]^+$ 214,2

13.11 3-methyl-N-(4-nitrofenyl)anilin (114)

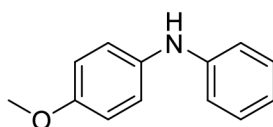


Využitím obecné metody bylo z 56,4 μl *m*-toluidinu, *p*-nitrofenylboronové kyseliny (193,2 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (toluen/ CHCl_3 2:1) získáno 25 mg produktu (21 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.22 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

MS (ESI), m/z (%): $[\text{M-H}]^+$ 227,1

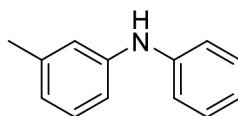
13.12 4-methoxy-N-phenylaniline (115)



Využitím obecné metody bylo z 67,4 mg *p*-anisidinu, fenyloboronové kyseliny (141,1 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (toluen/ CHCl_3 2:1) získáno 55 mg produktu (53 %).

MS (ESI), m/z (%): $[\text{M+H}]^+$ 200,2

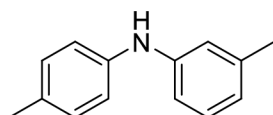
13.13 3-methyl-N-fenylanilin (116)



Využitím obecné metody bylo z 56,4 μl *m*-toluidinu, fenyloboronové kyseliny (141,1 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (hexan/EtOAc 10:1) získáno 12 mg produktu (13 %).

MS (ESI), m/z (%): $[\text{M+H}]^+$ 184,2

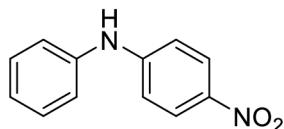
13.14 3-methyl-N-(*p*-toly)anilin (117)



Využitím obecné metody bylo z 56,4 μl *m*-toluidinu, tolylloboronové kyseliny (157,3 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et_3N (146 μl ; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (hexan/EtOAc 10:1) získáno 33 mg produktu (32 %).

MS (ESI), m/z (%): [M+H]⁺ 198,2

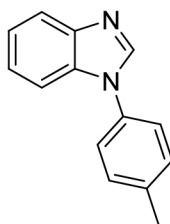
13.15 4-nitro-N-fenylanilin (118) AN-N



Využitím obecné metody bylo z 50,3 μ l anilinu, *p*-nitroboronové kyseliny (193,2 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μ l; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (hexan/EtOAc 10:1) získáno 28 mg produktu (25 %).

MS (ESI), m/z (%): [M+H]⁺ 213,1

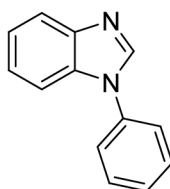
13.16 1-(*p*-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol (81a)



Využitím obecné metody bylo z 62,1 mg benzimidazolu, *p*-tolylboronové kyseliny (157,3 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μ l; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 97,5:2,5) získáno 16 mg produktu (15 %).

MS (ESI), m/z (%): [M+H]⁺ 209,2

13.17 1-fenyl-1H-benzo[d]imidazol (81b)



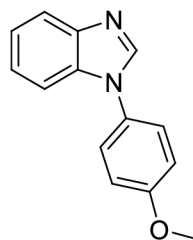
Využitím obecné metody bylo z 62,1 mg benzimidazolu, fenylboronové kyseliny (141,1 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μ l; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO

(20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 97,5:2,5) získáno 1 mg produktu (1 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 5H).

MS (ESI), *m/z* (%): [M+H]⁺ 195,2

13.18 1-(4-methoxyfenyl)-1H-benzo[d]imidazol (81c)

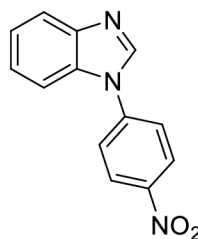


Využitím obecné metody bylo z 62,1 mg benzimidazolu, *p*-methoxyfenylboronové kyseliny (175,8 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 97,5:2,5) získáno 97 mg produktu (83 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

MS (ESI), *m/z* (%): [M+H]⁺ 225,2

13.19 1-(4-nitrofenyl)-1H-benzo[d]imidazol (81d)



Využitím obecné metody bylo z 62,1 mg benzimidazolu, *p*-nitrofenylboronové kyseliny (193,2 mg; 1,16 mmol; 2,2 ekv.), Et₃N (146 μl; 1,99 mmol; 2 ekv.) a katalyzátoru Cu/rGO (20,2 mg; 5 mol. %) a vyčištěním na sloupcové chromatografii (CHCl₃/Et₃N 97,5:2,5) získáno 11 mg produktu (8 %). I po izolaci byl produkt významně znečištěn dalšími frakcemi (27 % píku produktu vůči plochám ostatních píků na UPLC-MS).

MS (ESI), m/z (%): [M+H]⁺ 240,2

Závěr

V rámci diplomové práce bylo představeno využití měděných nanočástic nesených na redukovaném oxidu grafenu k heterogenní katalýze Chan-Lam couplingu. Práce navazovala na dřívější výzkum skupiny doc. Petra Cankaře a proto byla pro základní optimalizaci zvolena již dříve zde zkoumaná reakce benzimidazolu s tolylboronovou kyselinou. Optimalizace zahrnovala variaci rozpouštědel, využití bází, jejich ekvivalentu, ekvivalentu boronové kyseliny i katalyzátoru, vliv teploty, přítomnosti vody i mikrovlnného záření. Ze všech zkoumaných postupů se nejlépe osvědčilo uspořádání s 2 ekv. Et_3N při 30 °C v MeOH. Reakce probíhala po dobu 24 h. Po optimalizaci reakce provedena v preparativním měřítku s dalšími třemi typy boronových kyselin.

V další fázi byl benzimidazol derivatizován v poloze 2, ovšem jakákoli substituce, bez ohledu na elektronové efekty, v této pozici vedla k výraznému snížení reaktivity. V případě stericky velmi náročných (fenyl) či elektronově silně akceptorních (CF_3 -skupina) pak došlo k jejímu úplnému zastavení. Předmětem další práce proto bylo hledání dalších vhodných substrátů. Potenciálně využitelnými skupinami se ukázaly estery aminokyselin, sulfonamidy či některé heterocyklické sloučeniny (příkladně imidazol). Nejlépe se však osvědčil *p*-toluidin, pročež byly následné experimenty zasvěceny derivátům anilinu.

V případě derivátů anilinu sestávala každá série z reakce příslušného derivátu se sadou čtyř arylboronových kyselin (konkrétně se jednalo o *p*-tolyl-, fenyl-, *p*-methoxyfenyl a *p*-nitrofenyl- boronovou kyselinu). Celkem se tedy jednalo o 28 preparativních reakcí derivátů anilinu, z nichž však jen část vedla k produktům. Celkově se podařilo izolovati 19 produktů těchto reakcí. Z pohledu výtěžnosti dopadla nejhůře série reakcí *o*-nitroanilinu, jejíž všechny produkty sice byly na UPLC-MS zaznamenány, ovšem jen ve velmi malém množství, a izolovati se nepodařilo ani jediný. Nízké výtěžky přinesla i elektrondonorní methylová substituce v téže poloze, což v kontextu nereaktivity benzimidazolu substituovaných v poloze 2 svědčí o silné závislosti reaktivity na sterické přístupnosti nukleofilního místa molekuly.

Literatura

- (1) Dieck, H. A.; Heck, F. R. Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic and Vinylic Acetylene Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93* (2). [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)94049-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)94049-X).
- (2) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3).
- (3) Cassar, L. Synthesis of Aryl- and Vinyl-Substituted Acetylene Derivatives by the Use of Nickel and Palladium Complexes. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93* (2). [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)94048-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)94048-8).
- (4) Ullmann, F.; Bielecki, J. Ueber Synthesen in Der Biphenylreihe. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1901**, *34* (2). <https://doi.org/10.1002/cber.190103402141>.
- (5) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00502-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00502-4).
- (6) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R. P.; Winters, M. P. New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00503-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00503-6).
- (7) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. New Aryl/Heteroaryl C-N Bond Cross-Coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Arylation. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00504-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00504-8).
- (8) Atkins, P.; De Paula, J. *Fyzikální Chemie*; Chuchvalec, P., Ed.; Vysoká škola chemicko-technologická v Praze: Praha, 2013.
- (9) Singh, S. B.; Tandon, P. K. Catalysis: A Brief Review on Nano-Catalyst. *J. Energy*

Chem. Eng. **2014**, 2 (3).

- (10) Kvítek, L.; Panáček, A. *Základy Koloidní Chemie*; Univerzita Palackého v Olomouci: Olomouc, 2007.
- (11) Zaera, F. New Challenges in Heterogeneous Catalysis for the 21st Century. *Catalysis Letters*. 2012. <https://doi.org/10.1007/s10562-012-0801-9>.
- (12) Ojha, N. K.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Santra, S. Copper Nanoparticles as Inexpensive and Efficient Catalyst: A Valuable Contribution in Organic Synthesis. *Coordination Chemistry Reviews*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.10.004>.
- (13) Gebre, S. H. Recent Developments of Supported and Magnetic Nanocatalysts for Organic Transformations: An up-to-Date Review. *Applied Nanoscience (Switzerland)*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s13204-021-01888-3>.
- (14) Gawande, M. B.; Goswami, A.; Felpin, F. X.; Asefa, T.; Huang, X.; Silva, R.; Zou, X.; Zboril, R.; Varma, R. S. Cu and Cu-Based Nanoparticles: Synthesis and Applications in Catalysis. *Chemical Reviews*. 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00482>.
- (15) Ahmed, E.; Yallur, B. C.; Adimule, V.; Batakurki, S. R. Recent Advances on Copper Based Metal Organic Framework as Heterogenous Catalyst in Organic Coupling Reaction: A Review. *Eng. Chem.* **2023**, 3. <https://doi.org/10.4028/p-4vr580>.
- (16) Huang, Q.; Zhou, L.; Jiang, X.; Zhou, Y.; Fan, H.; Lang, W. Synthesis of Copper Graphene Materials Functionalized by Amino Acids and Their Catalytic Applications. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, 6 (16). <https://doi.org/10.1021/am502586c>.
- (17) Pathak, R.; Punetha, V. D.; Bhatt, S.; Punetha, M. A Review on Copper-Based Nanoparticles as a Catalyst: Synthesis and Applications in Coupling Reactions. *Journal of Materials Science*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10853-024-09546-z>.
- (18) Nejati, K.; Ahmadi, S.; Nikpassand, M.; Kheirollahi Nezhad, P. D.; Vessally, E. Diaryl Ethers Synthesis: Nano-Catalysts in Carbon-Oxygen Cross-Coupling Reactions. *RSC Advances*. 2018. <https://doi.org/10.1039/c8ra02818d>.

- (19) Hajjami, M.; Sheikhaei, S.; Gholamian, F.; Yousofvand, Z. Synthesis and Characterization of Magnetic Functionalized Ni and Cu Nano Catalysts and Their Application in Oxidation, Oxidative Coupling and Various Multi-Component Reactions. *Catal. Letters* **2021**, *151* (8). <https://doi.org/10.1007/s10562-020-03495-3>.
- (20) Zhang, G.; Li, Z.; Zheng, H.; Fu, T.; Ju, Y.; Wang, Y. Influence of the Surface Oxygenated Groups of Activated Carbon on Preparation of a Nano Cu/AC Catalyst and Heterogeneous Catalysis in the Oxidative Carbonylation of Methanol. *Appl. Catal. B Environ.* **2015**, *179*. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2015.05.001>.
- (21) Pradhan, N.; Pal, A.; Pal, T. Catalytic Reduction of Aromatic Nitro Compounds by Coinage Metal Nanoparticles. *Langmuir* **2001**, *17* (5). <https://doi.org/10.1021/la000862d>.
- (22) Sharma, R. K.; Monga, Y.; Puri, A. Magnetically Separable Silica@Fe₃O₄ Core-Shell Supported Nano-Structured Copper(II) Composites as a Versatile Catalyst for the Reduction of Nitroarenes in Aqueous Medium at Room Temperature. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014**, *393*. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.06.009>.
- (23) Das, D. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis Using Copper-Based Nanocatalysts. *ChemistrySelect*. 2016. <https://doi.org/10.1002/slct.201600414>.
- (24) Singh, S. B. Copper Nanocatalysis in Multi-Component Reactions: A Green to Greener Approach. *Curr. Catal.* **2017**, *7* (2). <https://doi.org/10.2174/2211544706666161228143222>.
- (25) Tanna, J. A.; Chaudhary, R. G.; Gandhare, N. V.; Rai, A. R.; Yerpude, S.; Juneja, H. D. Copper Nanoparticles Catalysed an Efficient One-Pot Multicomponents Synthesis of Chromenes Derivatives and Its Antibacterial Activity. *J. Exp. Nanosci.* **2016**, *11* (11). <https://doi.org/10.1080/17458080.2016.1177216>.
- (26) Bosica, G.; Abdilla, R. Recent Advances in Multicomponent Reactions Catalysed under Operationally Heterogeneous Conditions. *Catalysts*. 2022. <https://doi.org/10.3390/catal12070725>.
- (27) Suramwar, N. V.; Thakare, S. R.; Khaty, N. T. One Pot Synthesis of Copper Nanoparticles at Room Temperature and Its Catalytic Activity. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.04.034>.

- (28) Santra, S.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A. Metal Nanoparticles in “on-Water” Organic Synthesis: One-Pot Nano CuO Catalyzed Synthesis of Isoindolo[2,1-a]Quinazolines. *RSC Adv.* **2013**, *3* (47). <https://doi.org/10.1039/c3ra43917h>.
- (29) Saeidian, H.; Abdoli, M.; Salimi, R. One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyrroles Using Nano Copper Oxide as an Effective Heterogeneous Nanocatalyst. *Comptes Rendus Chim.* **2013**, *16* (11). <https://doi.org/10.1016/j.crci.2013.02.008>.
- (30) Shilpa, T.; Neetha, M.; Anilkumar, G. Recent Trends and Prospects in the Copper-Catalysed “on Water” Reactions. *Advanced Synthesis and Catalysis.* 2021. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001407>.
- (31) Shiri, P.; Aboonajmi, J. A Systematic Review on Silica-, Carbon-, and Magnetic Materials-Supported Copper Species as Efficient Heterogeneous Nanocatalysts in “Click” Reactions. *Beilstein Journal of Organic Chemistry.* 2020. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.52>.
- (32) Rai, R.; Chand, D. K. Multicomponent Click Reactions Catalysed by Copper(I) Oxide Nanoparticles (Cu₂ONPs) Derived Using *Oryza Sativa*. *J. Chem. Sci.* **2020**, *132* (1). <https://doi.org/10.1007/s12039-020-01774-5>.
- (33) Kaur, N.; Verma, Y.; Ahlawat, N.; Grewal, P.; Bhardwaj, P.; Jangid, N. K. Copper-Assisted Synthesis of Five-Membered O-Heterocycles. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry.* 2020. <https://doi.org/10.1080/24701556.2020.1724144>.
- (34) Sharghi, H.; Shiri, P.; Aberi, M. Five-Membered N-Heterocycles Synthesis Catalyzed by Nano-Silica Supported Copper(II)–2-Imino-1,2-Diphenylethan-1-ol Complex. *Catal. Letters* **2017**, *147* (11). <https://doi.org/10.1007/s10562-017-2173-7>.
- (35) Wang, S.; Yuan, M.; Zhang, Q.; Huang, S. Recent Progress in Copper Nanocatalysis for Sustainable Transformations. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2022**, *38*, 100698. <https://doi.org/10.1016/J.COGSC.2022.100698>.
- (36) Sonawane, H. R.; Deore, J. V.; Chavan, P. N. Reusable Nano Catalysed Synthesis of Heterocycles: An Overview. *ChemistrySelect.* 2022. <https://doi.org/10.1002/slct.202103900>.
- (37) Yoo, W. J.; Tsukamoto, T.; Kobayashi, S. Visible-Light-Mediated Chan-Lam

- Coupling Reactions of Aryl Boronic Acids and Aniline Derivatives. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (22). <https://doi.org/10.1002/anie.201500074>.
- (38) Liu, T.; Fu, H. Copper-Catalyzed Synthesis of N-Heterocyclic Compounds. *Synthesis (Germany)*. 2012. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316763>.
- (39) Abdulkin, P.; Moglie, Y.; Knappett, B. R.; Jefferson, D. A.; Yus, M.; Alonso, F.; Wheatley, A. E. H. New Routes to Cu(i)/Cu Nanocatalysts for the Multicomponent Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles. *Nanoscale* **2013**, *5* (1). <https://doi.org/10.1039/c2nr32570e>.
- (40) Selim, A.; Neethu, K. M.; Gowri, V.; Sartaliya, S.; Kaur, S.; Jayamurugan, G. Thiol-Functionalized Cellulose Wrapped Copperoxide as a Green Nano Catalyst for Regiospecific Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction: Application in Rufinamide Synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10* (12). <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100658>.
- (41) Chen, M. Y.; Xu, Z.; Chen, L.; Song, T.; Zheng, Z. J.; Cao, J.; Cui, Y. M.; Xu, L. W. Catalytic Asymmetric Huisgen Alkyne–Azide Cycloaddition of Bisalkynes by Copper(I) Nanoparticles. *ChemCatChem* **2018**, *10* (1). <https://doi.org/10.1002/cctc.201701336>.
- (42) Haldón, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. Copper-Catalysed Azide-Alkyne Cycloadditions (CuAAC): An Update. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (37). <https://doi.org/10.1039/c5ob01457c>.
- (43) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. Unsupported Copper Nanoparticles in the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Terminal Alkynes and Azides. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 10. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901446>.
- (44) McMurry, J. *Organická Chemie, Překlady v.*; VUT v Brně, VŠCHT Praha: Brno, Praha, 2015.
- (45) Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Moeini, F.; Beyzavi, M. H.; Salimi Beni, A.; Doroodmand, M. M. Mannich Reaction of Secondary Amines, Aldehydes and Alkynes in Water Using Cu/C Nanoparticles as a Heterogeneous Catalyst. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, *8* (SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1007/bf03254285>.
- (46) Mohami, R.; Shakeri, A.; Nasrollahzadeh, M. Mannich-Mediated Synthesis of a

- Recyclable Magnetic Kraft Lignin-Coated Copper Nanostructure as an Efficient Catalyst for Treatment of Environmental Contaminants in Aqueous Media. *Sep. Purif. Technol.* **2022**, 285. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.120373>.
- (47) Achary, L. S. K.; Nayak, P. S.; Barik, B.; Kumar, A.; Dash, P. Ultrasonic-Assisted Green Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds by Copper Oxide Nanoparticles Decorated Phosphate Functionalized Graphene Oxide via Mannich Reaction. *Catal. Today* **2020**, 348, 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2019.07.050>.
- (48) Dandia, A.; Bansal, S.; Sharma, R.; Rathore, K. S.; Parewa, V. Microwave-Assisted Nanocatalysis: A CuO NPs/RGO Composite as an Efficient and Recyclable Catalyst for the Petasis-Borono-Mannich Reaction. *RSC Adv.* **2018**, 8 (53). <https://doi.org/10.1039/c8ra05203d>.
- (49) Shirole, G.; Kadnor, V.; Gaikwad, S.; Kshirsagar, N.; Mhaske, G.; Shelke, S. Iron Oxide-Supported Copper Oxide Nanoparticles Catalyzed Synthesis of Propargyl Amine Derivatives via Multicomponent Approach. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42 (5). <https://doi.org/10.1007/s11164-015-2319-4>.
- (50) Yapuri, U.; Palle, S.; Gudaparthi, O.; Narahari, S. R.; Rawat, D. K.; Mukkanti, K.; Vantikommu, J. Ligand-Free Nano Copper Oxide Catalyzed Cyanation of Aryl Halides and Sequential One-Pot Synthesis of 5-Substituted-1H-Tetrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (35). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.107>.
- (51) Jinfeng, F.; Yanmei, L.; Yan, H.; Moghadasi, Z. Synthesis of Heterocycles Catalyzed by Metallic Nanoparticles (NPs). *Synthetic Communications*. 2021. <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1980888>.
- (52) Baghbanian, S. M.; Farhang, M. CuFe₂O₄ Nanoparticles: A Magnetically Recoverable and Reusable Catalyst for the Synthesis of Quinoline and Quinazoline Derivatives in Aqueous Media. *RSC Adv.* **2014**, 4 (23). <https://doi.org/10.1039/c3ra46119j>.
- (53) Fu, J.; Xuemei, Y.; Du, J.; Hou, Y.; Liu, Z.; Feng, J. Copper Complex Immobilized on Fe₃O₄ Nanoparticles: A Novel and Recoverable Heterogenous Catalyst for Synthesis of Heterocycles. *Res. Chem. Intermed.* **2024**. <https://doi.org/10.1007/s11164-024-05267-9>.

- (54) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. Copper Nanoparticles in Click Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (9). <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00293>.
- (55) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. Cu I-Catalyzed Alkyne-Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *European J. Org. Chem.* **2006**, No. 1. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500483>.
- (56) Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A. Cu/Cu-Oxide Nanoparticles as Catalyst in the “Click” Azide-Alkyne Cycloaddition. *New J. Chem.* **2006**, *30* (8). <https://doi.org/10.1039/b604297j>.
- (57) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. Copper Nanoparticles in Click Chemistry: An Alternative Catalytic System for the Cycloaddition of Terminal Alkynes and Azides. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (20). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.02.220>.
- (58) Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. PVP-Stabilized Copper Nanoparticles: A Reusable Catalyst for “Click” Reaction between Terminal Alkynes and Azides in Nonaqueous Solvents. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112* (9). <https://doi.org/10.1021/jp077603i>.
- (59) Zhang, Z.; Dong, C.; Yang, C.; Hu, D.; Long, J.; Wang, L.; Li, H.; Chen, Y.; Kong, D. Stabilized Copper(I) Oxide Nanoparticles Catalyze Azide-Alkyne Click Reactions in Water. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (10). <https://doi.org/10.1002/adsc.201000206>.
- (60) Kimber, R. L.; Lewis, E. A.; Parmeggiani, F.; Smith, K.; Bagshaw, H.; Starborg, T.; Joshi, N.; Figueroa, A. I.; van der Laan, G.; Cibin, G.; Gianolio, D.; Haigh, S. J.; Patrick, R. A. D.; Turner, N. J.; Lloyd, J. R. Biosynthesis and Characterization of Copper Nanoparticles Using *Shewanella Oneidensis*: Application for Click Chemistry. *Small* **2018**, *14* (10). <https://doi.org/10.1002/sml.201703145>.
- (61) Amini, M.; Hassandoost, R.; Bagherzadeh, M.; Gautam, S.; Chae, K. H. Copper Nanoparticles Supported on CeO₂ as an Efficient Catalyst for Click Reactions of Azides with Alkynes. *Catal. Commun.* **2016**, *85*. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.07.006>.
- (62) Mirsafaei, R.; Heravi, M. M.; Ahmadi, S.; Moslemin, M. H.; Hosseinnjad, T. In Situ Prepared Copper Nanoparticles on Modified KIT-5 as an Efficient Recyclable

- Catalyst and Its Applications in Click Reactions in Water. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2015**, *402*. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.03.006>.
- (63) Gholinejad, M.; Jeddi, N. Copper Nanoparticles Supported on Agarose as a Bioorganic and Degradable Polymer for Multicomponent Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles under Low Copper Loading in Water. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2* (12). <https://doi.org/10.1021/sc500395b>.
- (64) Koishybay, A.; Shantz, D. F. Copper-Gold Nanoparticles Encapsulated within Surface-Tethered Dendrons as Supported Catalysts for the Click Reaction. *Appl. Catal. A Gen.* **2018**, *563*. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2018.07.007>.
- (65) Jenkins, S. V.; Chen, S.; Chen, J. Gold-Copper Alloyed Nanorods for Metal-Catalyzed Organic Reactions: Implication of Surface Ligands on Nanoparticle-Based Heterogeneous Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (23). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.041>.
- (66) Singh, G.; Kumar, M.; Bhalla, V. Supramolecular Ensemble of Perylene Bisimide Derivative and Cu₂O-Ag Nanoparticles: Nano/"Dip Strip" Catalytic System for One-Pot, Three-Component Click Reaction at Room Temperature. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6* (9). <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b01515>.
- (67) Reimann, C. E.; Kim, K. E.; Rand, A. W.; Moghadam, F. A.; Stoltz, B. M. What Is a Cross-Coupling? An Argument for a Universal Definition. *Tetrahedron* **2023**, *130*. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.133176>.
- (68) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie - International Edition*. 2012. <https://doi.org/10.1002/anie.201107017>.
- (69) Yuan, Y.; Zhu, H.; Zhao, D.; Zhang, L. Ligand-Free Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction. *Synthesis (Stuttg)*. **2011**, No. 11. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260023>.
- (70) Oka, H.; Kitai, K.; Suzuki, T.; Obora, Y. N, N -Dimethylformamide-Stabilized Copper Nanoparticles as a Catalyst Precursor for Sonogashira-Hagihara Cross Coupling. *RSC Adv.* **2017**, *7* (37). <https://doi.org/10.1039/c6ra27910d>.

- (71) Safaei-Ghomi, J.; Akbarzadeh, Z. Sonochemically Synthesis of Arylethynyl Linked Triarylaminines Catalyzed by CuI Nanoparticles: A Rapid and Green Procedure for Sonogashira Coupling. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *22*. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.05.016>.
- (72) Li, Y.; Feng, X.; Li, Z. Visible-Light-Initiated Sonogashira Coupling Reactions over CuO/TiO₂ Nanocomposites. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (2). <https://doi.org/10.1039/c8cy02333f>.
- (73) Korzec, M.; Bartczak, P.; Niemczyk, A.; Szade, J.; Kapkowski, M.; Zenderowska, P.; Balin, K.; Lelątko, J.; Polanski, J. Bimetallic Nano-Pd/PdO/Cu System as a Highly Effective Catalyst for the Sonogashira Reaction. *J. Catal.* **2014**, *313*. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2014.02.008>.
- (74) Gholinejad, M.; Bahrami, M.; Nájera, C.; Pullithadathil, B. Magnesium Oxide Supported Bimetallic Pd/Cu Nanoparticles as an Efficient Catalyst for Sonogashira Reaction. *J. Catal.* **2018**, *363*. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2018.02.028>.
- (75) Gholinejad, M.; Ahmadi, J.; Nájera, C. Silica Microparticles Supported Gold and Copper Ferrite Nanoparticles: A Magnetically Recyclable Bimetallic Catalyst for Sonogashira Reaction. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (3). <https://doi.org/10.1002/slct.201600049>.
- (76) Wang, K.; Yang, L.; Zhao, W.; Cao, L.; Sun, Z.; Zhang, F. A Facile Synthesis of Copper Nanoparticles Supported on an Ordered Mesoporous Polymer as an Efficient and Stable Catalyst for Solvent-Free Sonogashira Coupling Reactions. *Green Chem.* **2017**, *19* (8). <https://doi.org/10.1039/c7gc00219j>.
- (77) Babu, S. G.; Neelakandeswari, N.; Dharmaraj, N.; Jackson, S. D.; Karvembu, R. Copper(I) Oxide on Aluminosilicate Mediated Heck Coupling of Styrene with Aryl Halides in Water. *RSC Adv.* **2013**, *3* (21). <https://doi.org/10.1039/c3ra23246h>.
- (78) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ieva, E.; Cioffi, N. Copper Bronze Catalyzed Heck Reaction in Ionic Liquids. *Org. Lett.* **2005**, *7* (4). <https://doi.org/10.1021/ol047593t>.
- (79) Nasrollahzadeh, M.; Sajadi, S. M.; Rostami-Vartooni, A.; Bagherzadeh, M. Green Synthesis of Pd/CuO Nanoparticles by Theobroma Cacao L. Seeds Extract and Their Catalytic Performance for the Reduction of 4-Nitrophenol and Phosphine-

- Free Heck Coupling Reaction under Aerobic Conditions. *J. Colloid Interface Sci.* **2015**, *448*. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.02.009>.
- (80) Elazab, H. A.; Radwan, M. A.; El-Idreesy, T. T. Facile Microwave-Assisted Synthetic Approach to Palladium Nanoparticles Supported on Copper Oxide as an Efficient Catalyst for Heck and Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Int. J. Nanosci.* **2019**, *18* (5). <https://doi.org/10.1142/S0219581X18500321>.
- (81) Palladino, C.; Fantoni, T.; Ferrazzano, L.; Muzzi, B.; Ricci, A.; Tolomelli, A.; Cabri, W. New Mechanistic Insights into the Copper-Free Heck-Cassar-Sonogashira Cross-Coupling Reaction. *ACS Catal.* **2023**, *13* (18). <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c02787>.
- (82) Deepa, M.; Selvarasu, U.; Kalaivani, K.; Parasuraman, K. Recyclable Heterogeneous Iron Supported on Imidazolium Ionic Liquid Catalysed Palladium and Copper-Free Heck Reaction. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *954–955*. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122073>.
- (83) Sonei, S.; Taghavi, F.; Khojastehnezhad, A.; Gholizadeh, M. Copper-Functionalized Silica-Coated Magnetic Nanoparticles for an Efficient Suzuki Cross-Coupling Reaction. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (3). <https://doi.org/10.1002/slct.202004148>.
- (84) Mohjer, F.; Mofatehnia, P.; Rangraz, Y.; Heravi, M. M. Pd-Free, Sonogashira Cross-Coupling Reaction. An Update. *Journal of Organometallic Chemistry.* **2021**. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.121712>.
- (85) Akbarzadeh, P.; Koukabi, N.; Kolvari, E. Polythiophene-functionalized Magnetic Carbon Nanotube-Supported Copper(I) Complex: A Novel and Retrievable Heterogeneous Catalyst for the “Phosphine- and Palladium-Free” Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Mol. Divers.* **2020**, *24* (4). <https://doi.org/10.1007/s11030-019-10016-x>.
- (86) Feng, H. J.; Sun, X.; Wang, J. W. A Novel COF-Based Cu Heterogeneous Catalyst for a Green Suzuki Cross-Coupling Reaction under Mild Conditions. *New J. Chem.* **2023**, *47* (6). <https://doi.org/10.1039/d2nj05807c>.
- (87) İnce, S.; Yalçın, M. S.; İnce, T.; Geçgel, C.; Yılmaz, M. K. Green Synthesis of CuO Nanoparticles Using *Agaricus Bisporus* Extract as a Highly Efficient Catalyst

- for the Suzuki Cross-Coupling Reaction. *Chem. Biodivers.* **2023**, *20* (12). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301411>.
- (88) Sun, L.; Li, Q.; Zheng, M.; Lin, S.; Guo, C.; Luo, L.; Guo, S.; Li, Y.; Wang, C.; Jiang, B. Efficient Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction by Loading Trace Pd Nanoparticles onto Copper-Complex-Derived Cu/C-700 Solid Support. *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, *608*. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.10.174>.
- (89) Danqing, L.; Ming, J.; Li, L.; Mohammadnia, M. Preparation and Characterization of Cu Supported on 2-(1H-Benzo[d]Imidazol-2-Yl)Aniline-Functionalized Fe₃O₄ Nanoparticles as a Novel Magnetic Catalyst for Ullmann and Suzuki Cross-Coupling Reactions. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34* (10). <https://doi.org/10.1002/aoc.5820>.
- (90) Yang, Q.; Zhao, Y.; Ma, D. Cu-Mediated Ullmann-Type Cross-Coupling and Industrial Applications in Route Design, Process Development, and Scale-up of Pharmaceutical and Agrochemical Processes. *Organic Process Research and Development.* 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00050>.
- (91) Khan, F.; Dlugosch, M.; Liu, X.; Banwell, M. G. The Palladium-Catalyzed Ullmann Cross-Coupling Reaction: A Modern Variant on a Time-Honored Process. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (8). <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00169>.
- (92) Yuan, B.; Pan, Y.; Li, Y.; Yin, B.; Jiang, H. A Highly Active Heterogeneous Palladium Catalyst for the Suzuki-Miyaura and Ullmann Coupling Reactions of Aryl Chlorides in Aqueous Media. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (24). <https://doi.org/10.1002/anie.201000576>.
- (93) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (5). <https://doi.org/10.1021/cr000664r>.
- (94) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. Copper in Cross-Coupling Reactions: The Post-Ullmann Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews.* 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.09.014>.
- (95) Akhtar, R.; Zahoor, A. F.; Irfan, M.; Bokhari, T. H.; ul Haq, A. Recent Green Synthetic Approaches toward Ullmann Reaction: A Review. *Chemical Papers.*

2022. <https://doi.org/10.1007/s11696-022-02424-5>.

- (96) Veisi, H.; Neyestani, N.; Pirhayati, M.; Ahany Kamangar, S.; Lotfi, S.; Tamoradi, T.; Karmakar, B. Copper Nanoparticle Anchored Biguanidine-Modified Zr-UiO-66 MOFs: A Competent Heterogeneous and Reusable Nanocatalyst in Buchwald-Hartwig and Ullmann Type Coupling Reactions. *RSC Adv.* **2021**, *11* (36). <https://doi.org/10.1039/d1ra02634h>.
- (97) Gorginpour, F.; Zali-Boeini, H.; Rudbari, H. A. A Quinoxaline-Based Porous Organic Polymer Containing Copper Nanoparticles CuNPs@Q-POP as a Robust Nanocatalyst toward C-N Coupling Reaction. *RSC Adv.* **2021**, *11* (6). <https://doi.org/10.1039/d0ra10741g>.
- (98) Yang, S.; Wu, C.; Zhou, H.; Yang, Y.; Zhao, Y.; Wang, C.; Yang, W.; Xu, J. An Ullmann C-O Coupling Reaction Catalyzed by Magnetic Copper Ferrite Nanoparticles. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (1). <https://doi.org/10.1002/adsc.201200600>.
- (99) Jamatia, R.; Gupta, A.; Pal, A. K. Superparamagnetic Copper Ferrite Nanoparticles Catalyzed One Step Regioselective Synthesis of Dibenzodiazepinones via Ligand and Base Free Ullmann Type Coupling Reaction. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (4). <https://doi.org/10.1002/slct.201500038>.
- (100) Srinivas, B. T. V.; Rawat, V. S.; Konda, K.; Sreedhar, B. Magnetically Separable Copper Ferrite Nanoparticles-Catalyzed Synthesis of Diaryl, Alkyl/Aryl Sulfones from Arylsulfinic Acid Salts and Organohalides/Boronic Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (4). <https://doi.org/10.1002/adsc.201301003>.
- (101) Hoseinzade, K.; Mousavi-Mashhadi, S. A.; Shiri, A. Copper Immobilization on Fe₃O₄@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. Mater.* **2021**, *31* (12). <https://doi.org/10.1007/s10904-021-02106-x>.
- (102) Vorobiev, D.; Heintz, N.; Korina, E.; Grafov, O.; Gusev, S.; Abramyan, A.; Avdin, V.; Bol'shakov, O. Testing the Support Effect on Deposited CuO Nanoparticles in Ullmann Reaction. *Inorg. Chem. Commun.* **2023**, *151*. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110608>.

- (103) Bagheri, H.; Baharfar, R. Magnetic MCR-Functionalized Graphene Oxide Complexed with Copper Nano-Particles: An Efficient and Recyclable Nanocatalyst for Ullmann C–N Coupling Reaction. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2023**, *43* (8). <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2138924>.
- (104) Gorginpour, F.; Zali-Boeini, H. Synergistic Effect of Copper Nanocrystals-Nanoparticles Incorporated in a Porous Organic Polymer for the Ullmann C–O Coupling Reaction. *Mol. Catal.* **2021**, *504*. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.111460>.
- (105) Hemmati, S.; Ahany Kamangar, S.; Yousefi, M.; Hashemi Salehi, M.; Hekmati, M. Cu(I)-Anchored Polyvinyl Alcohol Coated-Magnetic Nanoparticles as Heterogeneous Nanocatalyst in Ullmann-Type C–N Coupling Reactions. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34* (5). <https://doi.org/10.1002/aoc.5611>.
- (106) Ji, R.; Jie, X.; Zhou, Y.; Wang, Y.; Li, B.; Liu, X.; Zhao, J. Light-Assisted Ullmann Coupling of Phenols and Aryl Halides: The Synergetic Effect Between Plasmonic Copper Nanoparticles and Carbon Nanotubes from Various Sources. *Chem. - A Eur. J.* **2022**, *28* (7). <https://doi.org/10.1002/chem.202103703>.
- (107) Li, J. J. Chan–Lam C–X Coupling Reaction. In *Name Reactions*; 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-50865-4_25.
- (108) West, M. J.; Fyfe, J. W. B.; Vantourout, J. C.; Watson, A. J. B. Mechanistic Development and Recent Applications of the Chan-Lam Amination. *Chemical Reviews*. 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00491>.
- (109) Campbell Brewer, A.; Hoffman, P. C.; Martinelli, J. R.; Kobierski, M. E.; Mullane, N.; Robbins, D. Development and Scale-Up of a Continuous Aerobic Oxidative Chan-Lam Coupling. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (8). <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00125>.
- (110) Sanjeeva Rao, K.; Wu, T. S. Chan-Lam Coupling Reactions: Synthesis of Heterocycles. *Tetrahedron*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.015>.
- (111) Chen, T.; Luo, Y.; Hu, Y.; Yang, B.; Lu, W. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,6-Diaryl Pyridin-2(1H)-One Analogs. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 613–620. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.04.008>.

- (112) Bhowmik, A.; Yadav, M.; Fernandes, R. A. Room Temperature Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl-Boronic Acids with Thiophenols: Synthesis of Diarylsulfides. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (13). <https://doi.org/10.1039/d0ob00244e>.
- (113) Devi, P. S.; Saranya, S.; Anilkumar, G. Recent Advances in Chan-Lam Coupling Reaction. *Catal. Sci. Technol.* **2024**. <https://doi.org/10.1039/d4cy00034j>.
- (114) Vantourout, J. Chan-Lam Animation Studies : Solving the Chemotype Reactivity Issue, University of Strathclyde, 2018. <https://doi.org/10.48730/a0qb-zw50>.
- (115) Sharma, S.; Kaur, M.; Sharma, C.; Choudhary, A.; Paul, S. Biomass-Derived Activated Carbon-Supported Copper Catalyst: An Efficient Heterogeneous Magnetic Catalyst for Base-Free Chan-Lam Coupling and Oxidations. *ACS Omega* **2021**, *6* (30). <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01830>.
- (116) Venkateswarlu, K.; Rao, K. U. Cu(OAc)₂-Porphyrins as an Efficient Catalytic System for Base-Free, Nature Mimicking Chan-Lam Coupling in Water. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, *35* (6). <https://doi.org/10.1002/aoc.6223>.
- (117) Das, S. K.; Deka, P.; Chetia, M.; Deka, R. C.; Bharali, P.; Bora, U. Spherical CuO Nanoparticles as Catalyst for Chan-Lam Cross-Coupling Reaction under Base Free Condition. *Catal. Letters* **2018**, *148* (2). <https://doi.org/10.1007/s10562-017-2278-z>.
- (118) Keesara, S. N-(Pyridin-2-Yl)Benzamide: Efficient Ligand for the Nickel Catalyzed Chan-Lam Cross-Coupling Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (48). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.10.047>.
- (119) Koley, S.; Chowdhury, S.; Chanda, T.; Ramulu, B. J.; Anand, N.; Singh, M. S. Ligand- and Base-Free CuII-Mediated Selective S-Arylation of α -Enolic Dithioesters by Chan-Lam Coupling at Room Temperature. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (2). <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403171>.
- (120) Iraqui, S.; Kalita, B.; Star, R.; Gupta, M.; Rashid, M. H. Green Synthesis of Shape-Tunable CuFe₂O₄ NPs: A Magnetically Retrievable and Efficient Catalyst for Chan-Lam Type C-N Coupling Reactions under Base-Free Conditions. *New J. Chem.* **2023**, *47* (22). <https://doi.org/10.1039/d3nj00733b>.

- (121) Naya, L.; Larrosa, M.; Rodríguez, R.; Cruces, J. Selective Copper-Promoted Cross-Coupling Reaction of Anilines and Alkylboranes. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (7). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.144>.
- (122) Schenzinger, K. A. *Anilin: Roman Der Deutschen Farbenindustrie*; Zeitgeschichte-Verlag, 1937.
- (123) Wexler, R. P.; Nuhant, P.; Senter, T. J.; Gale-Day, Z. J. Electrochemically Enabled Chan–Lam Couplings of Aryl Boronic Acids and Anilines. *Org. Lett.* **2019**, *21* (12), 4540–4543. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.9B01434>.
- (124) Grayson, J. D.; Dennis, F. M.; Robertson, C. C.; Partridge, B. M. Chan-Lam Amination of Secondary and Tertiary Benzylic Boronic Esters. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (14). <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00976>.
- (125) Preethi, P. J.; Karthikeyan, E.; Lohita, M.; Teja, P. G.; Subhash, M.; Shaheena, P.; Prashanth, Y.; Sai, N. K. Benzimidazole: An Important Scaffold in Drug Discovery. *Asian J. Pharm. Technol.* **2015**, *5* (3). <https://doi.org/10.5958/2231-5713.2015.00021.5>.
- (126) Janíková, K.; Jedinák, L.; Volná, T.; Cankař, P. Chan-Lam Cross-Coupling Reaction Based on the Cu²⁺/TMEDA System. *Tetrahedron* **2018**, *74* (5), 606–617. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.042>.
- (127) Seyedi, N.; Shahabi Nejad, M.; Saidi, K.; Sheibani, H. Fabrication of Nitrogen-Enriched Graphene Oxide/Cu NPs as a Highly Efficient and Recyclable Heterogeneous Nanocatalyst for the Chan–Lam Cross-Coupling Reaction. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34* (1). <https://doi.org/10.1002/aoc.5307>.
- (128) Mirza-Aghayan, M.; Saeedi, M.; Boukherroub, R. Carbon–Nitrogen Bond Formation Using Modified Graphene Oxide Derivatives Decorated with Copper Complexes and Nanoparticles. *Applied Organometallic Chemistry*. 2021. <https://doi.org/10.1002/aoc.6327>.
- (129) Sarmah, M.; Sarmah, D.; Dewan, A.; Bora, P.; Boruah, P. K.; Das, M. R.; Bharali, P.; Bora, U. Dual Responsive Sustainable Cu₂O/Cu Nanocatalyst for Sonogashira and Chan-Lam Cross-Coupling Reactions. *Catal. Letters* **2023**, *153* (5). <https://doi.org/10.1007/s10562-022-04060-w>.

- (130) Zhao, Z.; Sun, Y.; Dong, F. Graphitic Carbon Nitride Based Nanocomposites: A Review. *Nanoscale*. 2015. <https://doi.org/10.1039/c4nr03008g>.
- (131) Saikia, R.; Boruah, P. K.; Ahmed, S. M.; Das, M. R.; Thakur, A. J.; Bora, U. An Avenue to Chan-Lam N-Arylation by Cu(0) Nanoparticles Immobilized Graphitic Carbon-Nitride Oxide Surface. *Appl. Catal. A Gen.* **2022**, *643*. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2022.118767>.
- (132) Di, J. Q.; Zhang, M.; Chen, Y. X.; Wang, J. X.; Geng, S. S.; Tang, J. Q.; Zhang, Z. H. Copper Anchored on Phosphorus G-C₃N₄ as a Highly Efficient Photocatalyst for the Synthesis Of N-Arylpyridin-2-Amines. *Green Chem.* **2021**, *23* (2). <https://doi.org/10.1039/d0gc03400b>.
- (133) Vibhute, S. P.; Mhaldar, P. M.; Gaikwad, D. S.; Shejwal, R. V.; Pore, D. M. Cu-ACP-Am-Fe₃O₄@SiO₂: An Efficient and Recyclable Heterogeneous Catalyst for the Chan-Lam Coupling Reaction of Boronic Acids and Amines. *Monatshefte für Chemie* **2020**, *151* (1). <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02529-w>.
- (134) Sharma, H.; Mahajan, H.; Jamwal, B.; Paul, S. Cu@Fe₃O₄-TiO₂-L-Dopa: A Novel and Magnetic Catalyst for the Chan-Lam Cross-Coupling Reaction in Ligand Free Conditions. *Catal. Commun.* **2018**, *107*. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.01.016>.
- (135) Dutta, M. M.; Phukan, P. Cu-Doped CoFe₂O₄ Nanoparticles as Magnetically Recoverable Catalyst for C-N Cross-Coupling Reaction. *Catal. Commun.* **2018**, *109*. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.02.014>.
- (136) Khosravi, A.; Mokhtari, J.; Naimi-Jamal, M. R.; Tahmasebi, S.; Panahi, L. Cu₂(BDC)₂(BPY)-MOF: An Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for the Aerobic Chan-Lam Coupling Prepared via Ball-Milling Strategy. *RSC Adv.* **2017**, *7* (73). <https://doi.org/10.1039/c7ra09772g>.
- (137) Mitrofanov, A. Y.; Murashkina, A. V.; Barabanova, A. I.; Vorozheykina, A. V.; Zubavichus, Y. V.; Khokhlov, A. R.; Beletskaya, I. P. Efficient Recyclable Cu-Catalysts for Click Reaction and Chan-Lam Coupling Based on Copolymers of N-Vinylimidazole with N-Vinylcaprolactam. *Mol. Catal.* **2023**, *541*. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2023.112915>.
- (138) Stehlík, J. Studium Katalytické Aktivity Nanočástic Ušlechtilých Kovů, Univerzita

Palackého v Olomouci, Olomouc, 2023.

Seznam použitých symbolů a zkratek

1,10-Phen – 1,10-fenantrolin

Ac – acetyl

ACN - acetonitril

Ar – aryl

BDC – kyselina tereftalová

bipy – 2,2'-bipyridin

BPY – 4,4'-bipyridin

Boc - terc-butyloxykarbonyl

Bpin – pinakolboran

CuAAC - mědí katalyzovaná azid-alkyn cykloadice

Cu(NPs) - nanočástice

DCM – dichlormethan

DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DMF – dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

glyme – dimethoxyethan

GO – oxid grafenu

MOF – metal organic framework

n-Bu – n-butyl

NMP – N-methyl-2-pyrrolidon

NMR – nukleární magnetická rezonance

OTf – triflát

PGO – fosfátem funkcionalizovaný oxid grafenu

PMA – fosfomolybdenová kyselina

rGO – redukovaný oxid grafenu

rt – laboratorní teplota

RVO – rotační vakuová odparka

t-Bu – terc-butyl

TEA – trimethylamin

THF – tetrahydrofuran

TLC – tenkovrstvá chromatografie

TMEDA - tetramethylethylendiamin

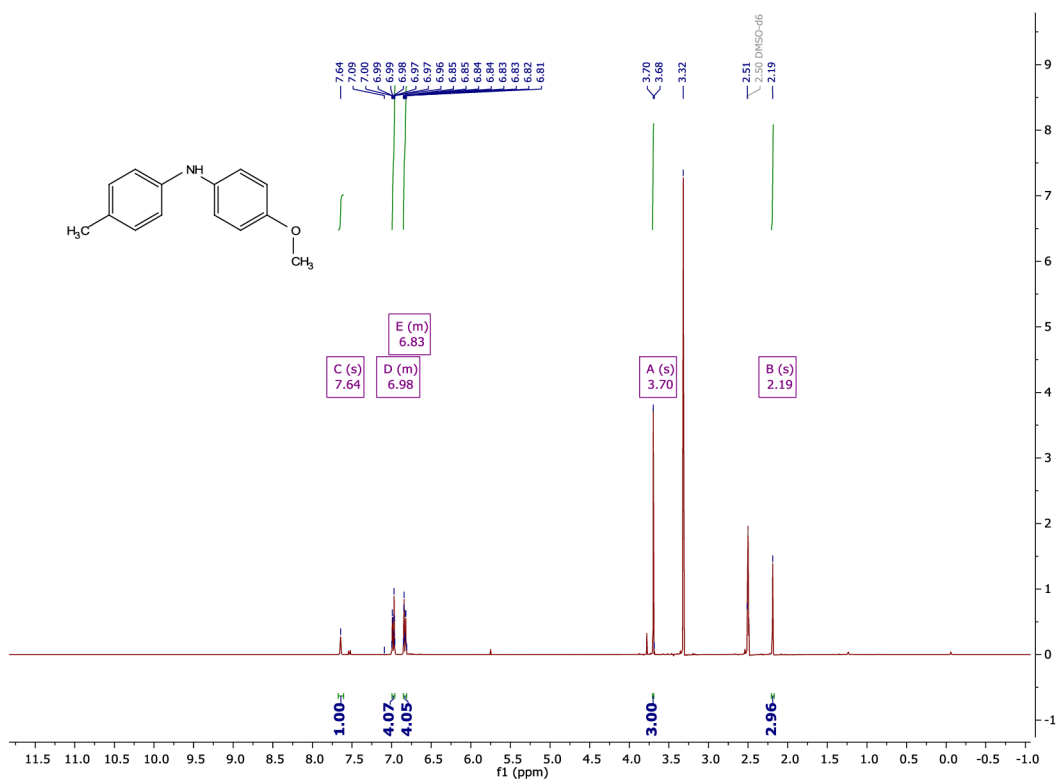
TMG – tetramethylguanidin

UPLC-MS – ultra účinná (ultra performance) kapalinová chromatografie
s hmotnostní detekcí

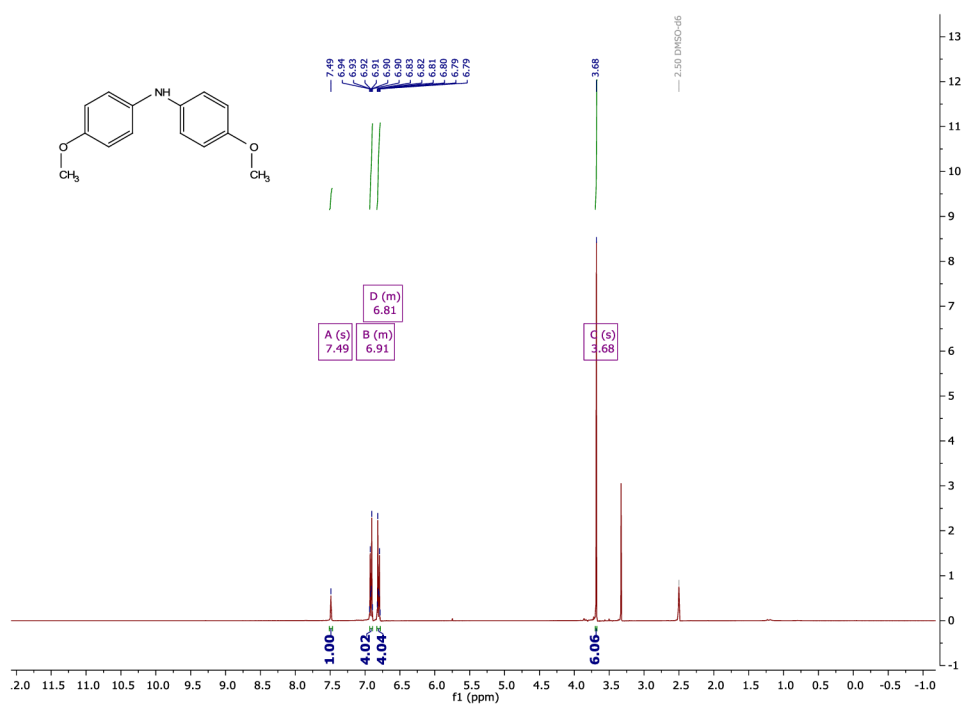
Δ – zvýšená teplota

Přílohy

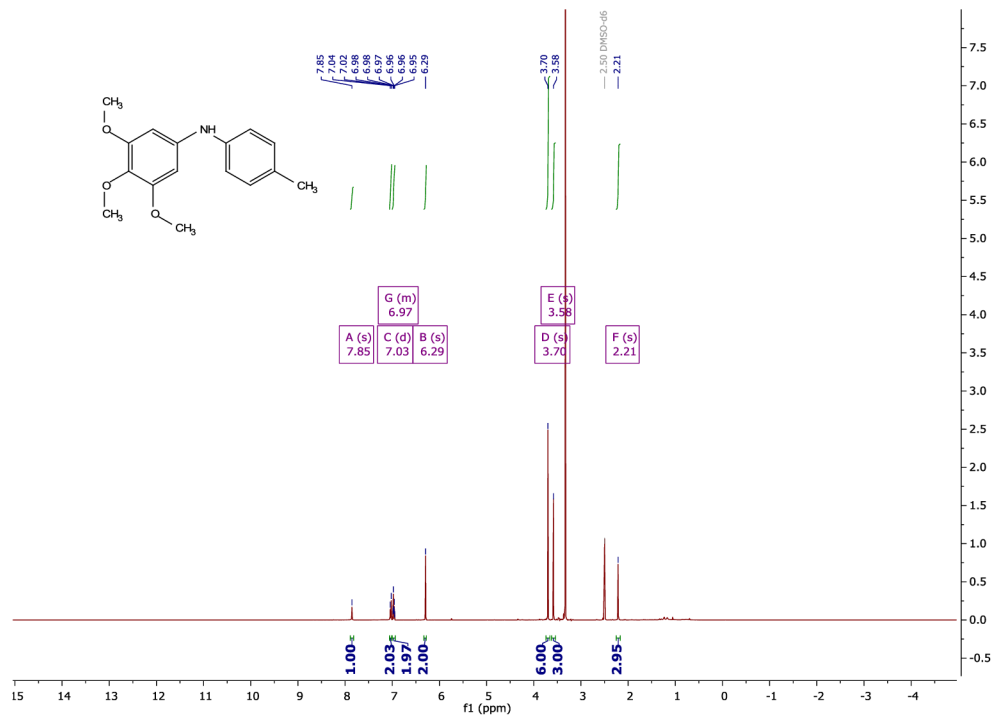
P1 ^1H NMR 4-methoxy-N-(p-tolyl)anilinu (105)



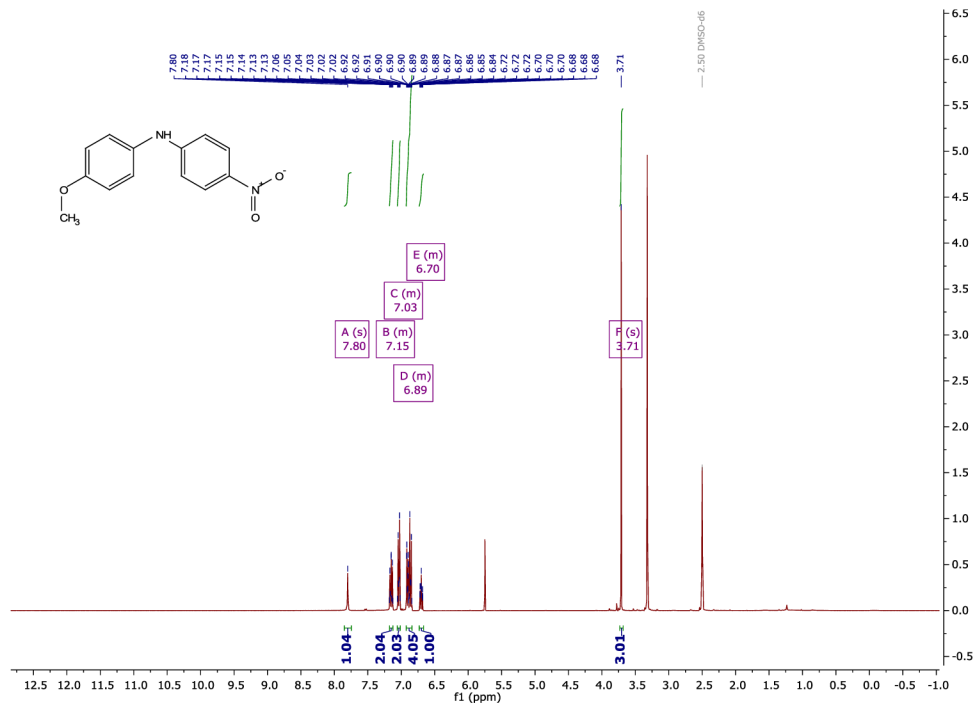
P2 ^1H NMR bis(4-methoxyfenyl)aminu (106)



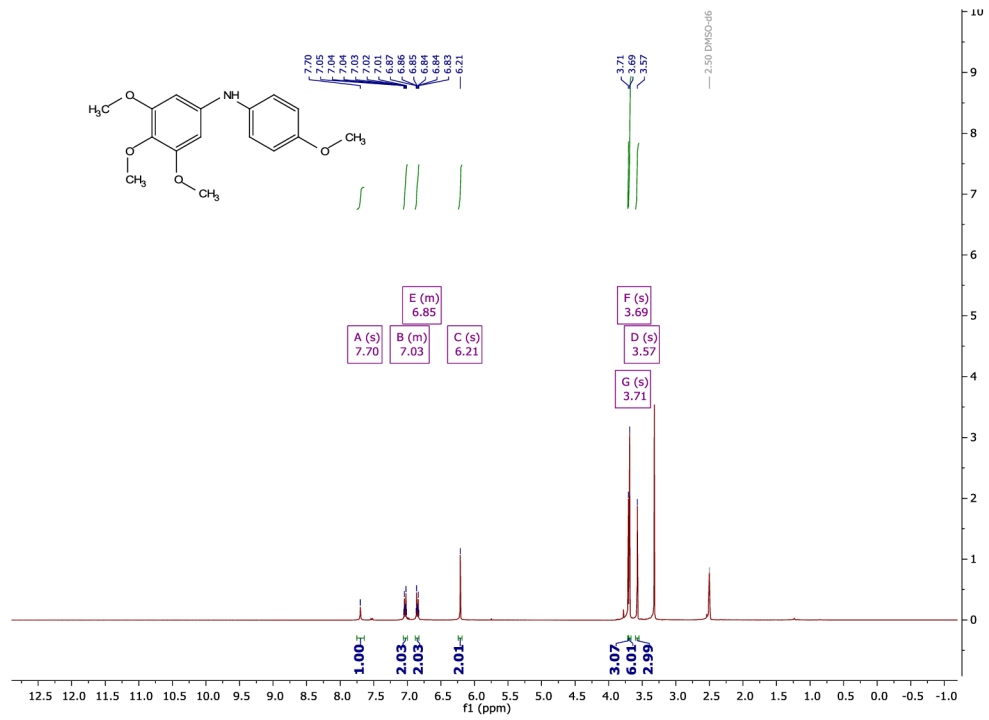
P3 ¹H NMR 3,4,5-trimethoxy-N-(p-tolyl)anilinu (108)



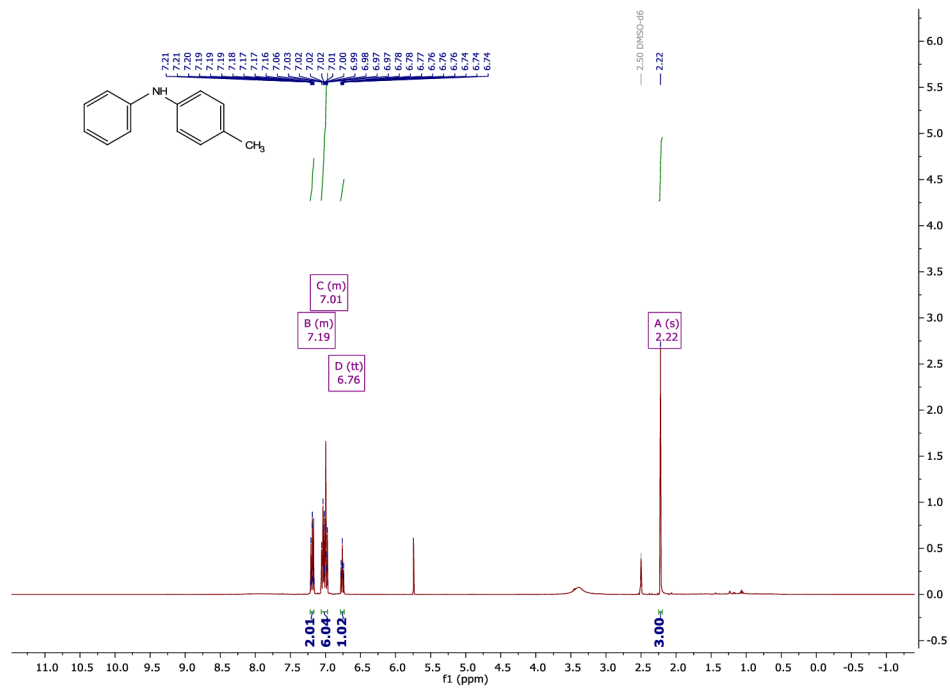
P4 ¹H NMR 4-methoxy-N-(4-nitrofenyl)anilinu (107)



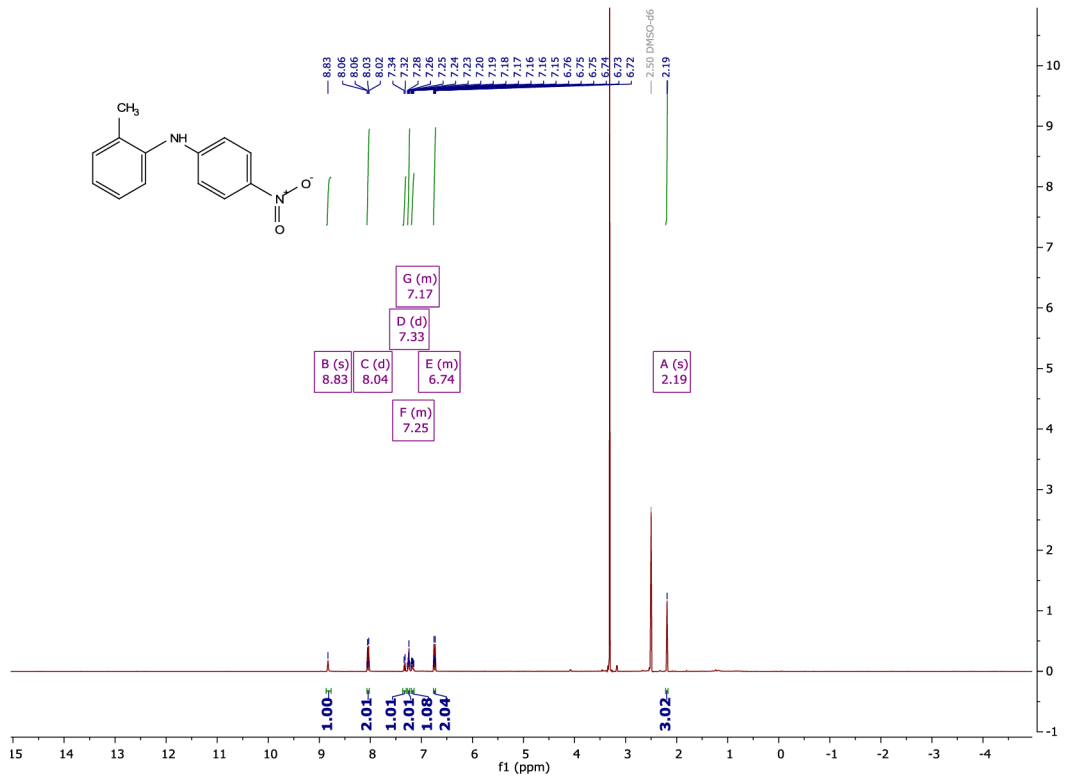
P5 1H NMR 3,4,5-trimethoxy-N-(4-methoxyphenyl)anilinu (110)



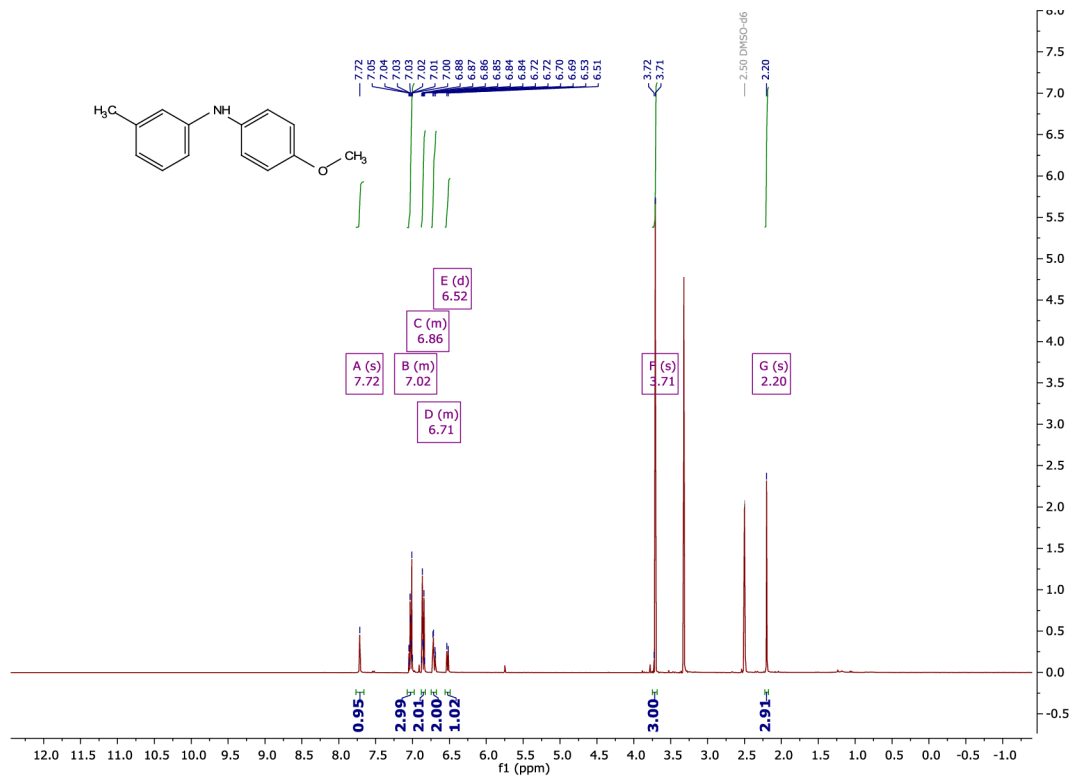
P6 1H NMR 4-methyl-N-fenylanilinu (111)



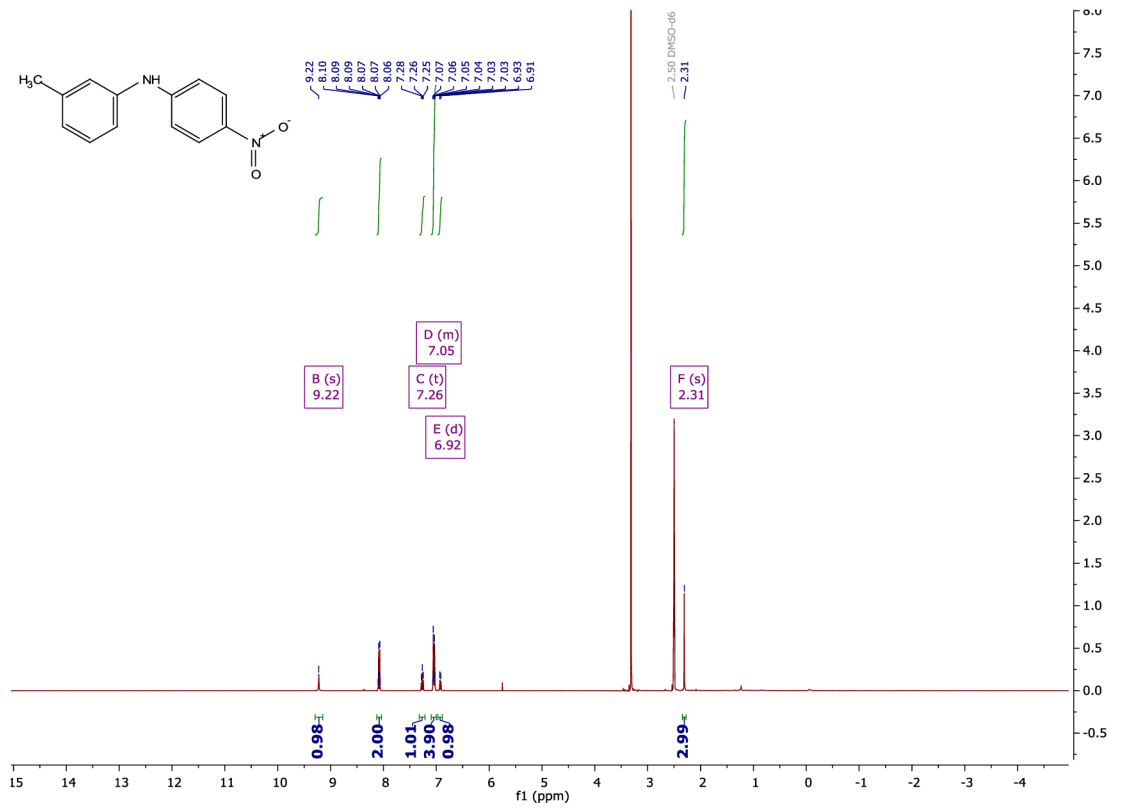
P7 ¹H NMR 2-methyl-N-(4-nitrofenyl)anilinu (112)



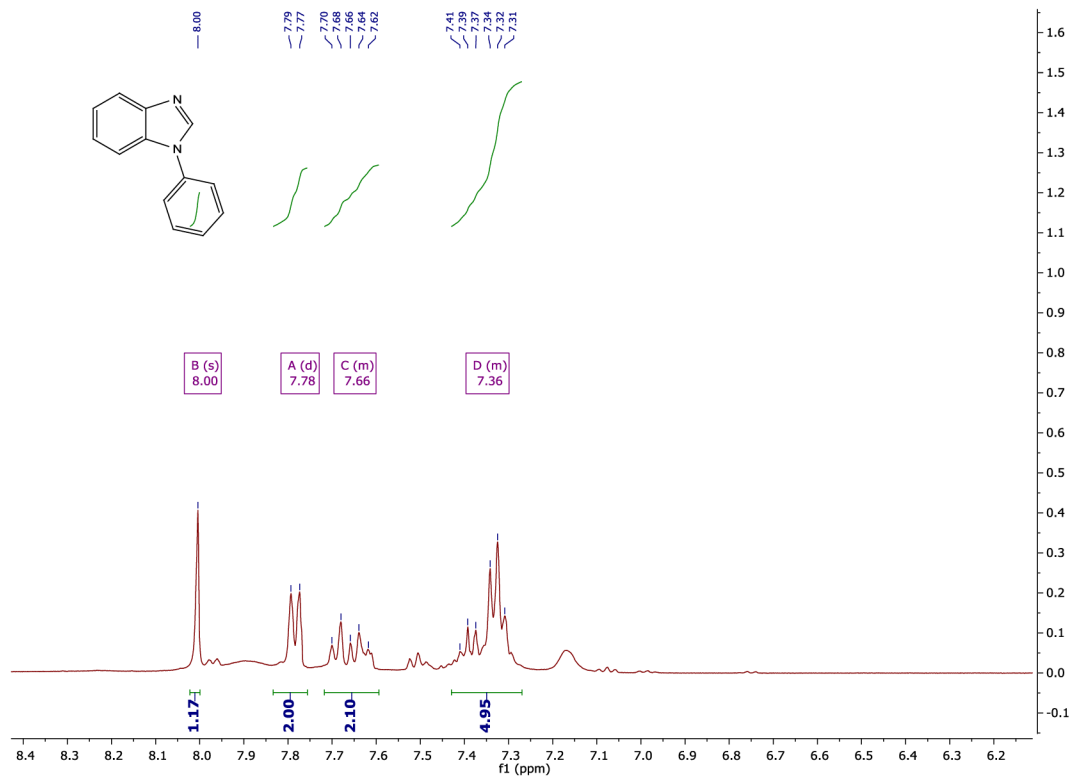
P8 ¹H NMR N-(4-methoxyfenyl)-3-methylanilinu (113)



P9 3-methyl-N-(4-nitrofenyl)anilinu (114)



P10 ¹H NMR 1-fenyl-1H-benzo[d]imidazolu (81b)



P11 ¹H NMR 1-(4-nitrofenyl)-1H-benzo[d]imidazolu (81c)

