

نانوهیبرید مس/آمینو کلی / گرافن اکسید کاهش یافته: یک کاتالیست کارآمد برای N-آریله کردن نوکلئوبازها و سایر ناجور حلقه‌های نیتروژن دار تحت امواج فراصوت

سمیه بهروز^{۱*} و محمدنوبید سلطانی‌راد^۲

۱- دانشیار شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران

۲- استاد شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران

دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۷، بازنگری: دی ۱۳۹۷، پذیرش: دی ۱۳۹۷

چکیده: یک روش آسان و مؤثر برای تهیه مشتق‌های N-آریل نوکلئوبازها و سایر ترکیب‌های ناجور حلقه نیتروژن دار با استفاده از نانوهیبرید مس/آمینو کلی / گرافن اکسید کاهش یافته به عنوان یک نانوکاتالیست ناهمگن و کارآمد شرح داده شده است. در این روش، واکنش N-آریل دار کردن نوکلئوبازها و سایر ترکیب‌های ناجور حلقه نیتروژن دار با آریل هالیدهای حامل گروه‌های عاملی متنوع تحت امواج فراصوت و در دمای اتاق در حضور کاتالیست نانوهیبرید مس/آمینو کلی / اکسید گرافن کاهش یافته و باز سزیم کربنات در دمای اتاق در حلال دی‌متیل سولفو کسید کاتالیست شده و مشتق‌های N-آریله شده مورد نظر با بازده بالا به دست آمد. با استفاده از روش امواج فراصوت، بهبود قابل توجهی از لحاظ بازده بالاتر و زمان واکنش کوتاه‌تر در مقایسه با روش متداول گرمایی آورده شده است. استفاده از شرایط ملایم واکنش، زمان واکنش کوتاه، قابلیت بازیافت و استفاده دوباره از کاتالیست و آسانی روش جداسازی از مهم‌ترین مزایای روش آورده شده است.

واژه‌های کلیدی: N-آریله شدن، آریل هالید، نانوکاتالیست، نوکلئوباز، امواج فراصوت

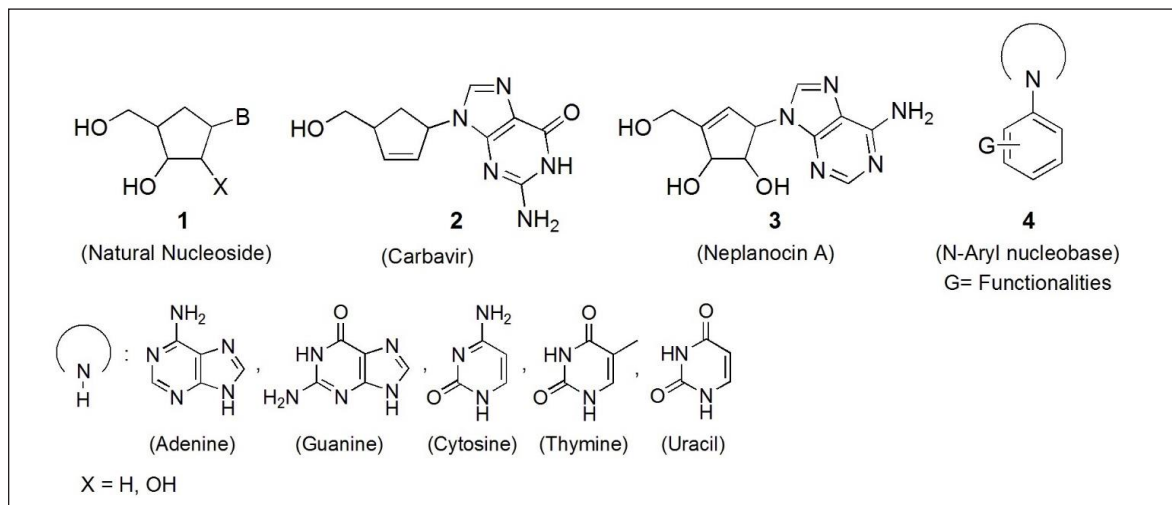
مقدمه

شده‌اند، دارای ویژگی شناخته شده دارویی از جمله ضد ویروس، ضد سرطان، ضد سوخت و ساز و ضد باکتری هستند [۲]. در ترکیب‌های نوکلئوزیدی کربن-حلقوی، اتم اکسیژن حاضر در پیوند شبه-گلیکوزیدی جای خود را به اتم کربن می‌دهد. داروهای ضد ویروس شناخته شده‌ای مانند نپلانوسین (۲) و کارباویر (۳) دارای ساختار نوکلئوزیدی کربن-حلقوی هستند که در شکل ۱ آورده شده است.

بی‌شک نوکلئوبازهای پیورینی و پیریمیدینی افزون بر داشتن نقش اساسی و ساختاری در ایجاد نوکلئوزیدها، نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک، دارای اهمیت بسیار زیاد و حیاتی در شیمی دارویی هستند [۱]. نوکلئوزیدهای کربن-حلقوی که در آن‌ها ساختار قندی ریبوز یا داکسی ریبوز موجود در نوکلئوزیدهای طبیعی (۱) با سایر گروه‌های شبه قندی حلقوی جایگزین

قندی یا شبه قندی بسیار جالب و حائز اهمیت است. این گونه جدید نوکلئوزیدی را N-آریل نوکلئوباز گویند. ساختار کلی N-آریل نوکلئوبازها (۴) در شکل ۱ نشان داده شده است.

با استفاده از دانش بیواپوستریسم امکان دست یافتن به گونه‌های جدیدی از نوکلئوزیدهای کربن-حلقوی میسر می‌شود. به عنوان مثال، در نظر گرفتن حلقه آروماتیک به جای گروه



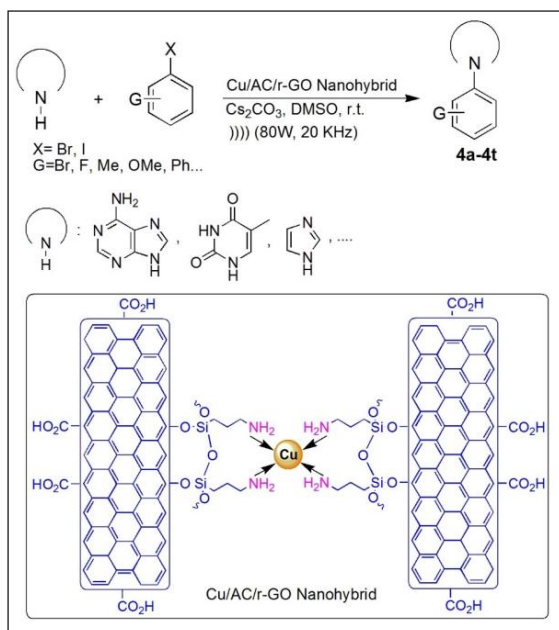
شکل ۱ ساختار نوکلئوزیدهای طبیعی (۱)، کارباویر (۲)، نیپلانوسین آ (۳) و N-آریل نوکلئوبازها (۴)

است [۱۸ تا ۲۱]. اما این روش‌ها دارای معایب متعددی از جمله چند مرحله‌ای بودن، در دسترس نبودن و عدم پایداری شیمیایی گروه آریله کننده، بازده پایین، زمان واکنش زیاد، و شرایط سخت واکنش هستند. در مقایسه با روش‌های گفته شده، واکنش مستقیم نوکلئوبازها و سایر ناجورحلقه ناجورحلقه‌های دیگر با آریل هالیدها دارای سودمندی بیشتری است زیرا آریل هالیدها در مقایسه با سایر معرف‌های آریله کننده دارای فراوانی و پایداری بیشتری هستند. بیشتر این واکنش‌ها در حضور نمک‌های مس یک ظرفیتی، یک باز قوی و یک لیگاند انجام می‌شود [۲۲ تا ۲۸]. این واکنش‌ها نیز مشکل‌های زیادی دارند، از جمله اینکه نمک‌های مس به دلیل انحلال نسبی در محیط واکنش قابل بازیافت و استفاده دوباره نیستند. همچنین، در غیاب لیگاند احتمال اکسایش مس یک ظرفیتی به مس دو ظرفیتی وجود دارد و بنابراین، حضور لیگاند در این واکنش‌ها ضروری است. حضور لیگاند که بیشتر ترکیب‌های گران‌قیمتی هستند افزون‌بر تحمیل هزینه اضافی باعث تداخل در جداسازی فراورده اصلی

N-آریل نوکلئوبازها دارای ویژگی متنوع دارویی مانند ضد ویروس [۳]، ضد باکتری [۴]، ضد سرطان [۵]، آگونیست یا آنتاگونیست برای انواع گیرنده‌های آدنوزینی [۶]، هورمون‌های آزادکننده کورتیکوتروپین [۷]، فولیک اسید [۸]، مهارکننده آنزیم‌هایی مانند فسفاتیدیل اینوسیتول ۴-کیناز [۹]، آدنوزین [۱۰] و گوانوزین [۱۱] دامیناز و زانتین اکسیداز [۱۲] هستند.

تاکنون روش‌های مؤثر بسیار اندکی برای دستیابی آسان به N-آریل نوکلئوبازها توسعه یافته است. این روش‌ها شامل ناجورحلقه دار کردن واکنشگرها [۱۳]، واکنش مستقیم نوکلئوبازها در حضور کاتالیست نمک‌های گوناگون مس با آریل بورنیک اسید [۱۴]، پتاسیم آریل تری فلورو بورات [۱۵] و نمک‌های دی آریل یدونیم [۱۶] و واکنش مستقیم بدون حضور کاتالیست از نوع جانشینی هسته دوستی (S_NAr) بین نوکلئوبازها و آریل هالیدهای دارای گروه الکترون کشنده قوی [۱۷] هستند. از این روش‌ها در تهیه مشتق‌های N-آریل ناجورحلقه‌های دیگر مانند تترازول، ایمیدازول، بنزایمیدازول، پیرازول، ایندولین استفاده شده

قرار گرفته بر گرافن اکسید کاهش یافته ($\text{CuFe}_2\text{O}_4@r\text{-GO}$) در تهیه مشتق‌های N-آریله‌اندول استفاده شده است [۳۷]. در این پژوهش، روشی آسان و کارآمد برای N-آریله کردن نوکلئوبازها و سایر ناجورحلقه های نیتروژن دار با استفاده از $\text{Cu/AC/r-GO Nanohybrid}$ و تحت تابش امواج فراصوت آورده شده است. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، نوکلئوبازهای پیورینی و پیریمیدینی و سایر N-ناجورحلقه‌های مرتبط به آن‌ها مانند آزول‌ها در حضور سزیم کربنات با آریله‌الیدها در حضور کاتالیست و تحت امواج فراصوت در حلال دی‌متیل سولفوکسید در دمای اتاق واکنش داده و منجر به مشتق‌های N-آریله شده موردنظر می‌شود.



شکل ۲ واکنش N-آریله کردن نوکلئوبازها با استفاده از کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO تحت امواج فراصوت

بخش تجربی

مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

مواد شیمیایی با خلوص بالا از شرکت‌های سیگما-آلدریج، مرک و فلوکا خریداری شدند. کاتالیست نانوهیبرید مس/آمینوکی/گرافن اکسید کاهش یافته با روش گزارش شده پیشین

می‌شود. مقدار زیاد کاتالیست مصرفی، بازده پایین، زمان واکنش زیاد، و شرایط سخت واکنش از دیگر معایب این روش‌ها است. در دهه اخیر، توجه ویژه‌ای به کاتالیست‌های ناهمگن شده است زیرا این دسته از کاتالیست‌ها ارزش اقتصادی و سازگاری زیست‌محیطی مناسبی دارند. در مقایسه با کاتالیست‌های همگن، کاتالیست‌های ناهمگن ارجح هستند زیرا استقرار گونه فعال بر بستره ناهمگن باعث افزایش پایداری کاتالیست، کاهش ضایعات، سادگی مراحل آزمایش، شرایط آرام واکنش، استخراج و بازیافت آسان کاتالیست می‌شود [۲۹]. استفاده از امواج فراصوت در تهیه ترکیب‌های آلی یک رویکرد بسیار سودمند است که کارایی آن به‌ویژه در زمینه تهیه ترکیب‌های ناجورحلقه به اثبات رسیده است [۳۰]. امواج فراصوت باعث ایجاد فشار محلی بسیار بالا، تولید گرما در داخل حباب، افزایش انتقال جرم و ایجاد جریان آشفتگی شدید در مایع می‌شود [۳۱]. این ویژگی منحصربه‌فرد امواج فراصوت تأثیر به‌سزایی بر واکنش شیمیایی از طریق ایجاد انرژی می‌گذارد. از سوی دیگر، در مقایسه با روش‌های رایج گرمایی، استفاده از تابش امواج فراصوت مزیت‌های مهمی دربر دارد. برای مثال، می‌توان به افزایش قابل‌توجه سرعت واکنش، کاهش زمان واکنش، بهبود بازده، به حداقل رساندن تشکیل فراورده جانبی با ایجاد انرژی فعال‌سازی در محیط میکرو، شرایط آسان‌تر، افزایش انتخاب‌گری، استفاده اندک از حلال، شرایط واکنش آرام و سازگاری با محیط‌زیست اشاره کرد [۳۲]. برای رفع مشکل‌های اشاره شده در مورد کاتالیست مس یک ظرفیتی و روش‌های N-آریله کردن نوکلئوبازها، در سال ۲۰۱۱ گروه پژوهشی سلطانی‌راد نانوکاتالیست ناهمگن CN-DSCS را طراحی و بدون حضور لیگاند برای N-آریله کردن نوکلئوبازها استفاده کرده‌اند [۳۳]. همچنین، این گروه کاتالیست نانوهیبرید مس/آمینوکی/گرافن اکسید کاهش یافته ($\text{Cu/AC/r-GO Nanohybrid}$) را طراحی و تهیه کرده‌اند که در تهیه نوکلئوزیدهای کربن-خطی دارای هسته ۲،۱-تری-آزولی [۳۴]، تهیه اکسازول‌ها [۳۵] و تهیه تترازول‌ها [۳۶] به‌کار گرفته شده است. همچنین، از کاتالیست ناهمگن مس‌فریت

در حلال دی‌متیل سولفوکسید (۱۰ میلی‌لیتر) قرار داده شد. سپس، مخلوط واکنش در دمای اتاق تحت امواج فراصوت به شدت ۸۰ وات قرار گرفت. پیشرفت واکنش به‌طور پیوسته با سوانگاری لایه نازک بررسی شد. پس از پایان واکنش، مخلوط واکنش از کاغذ صافی عبور داده شد تا کاتالیست جدا شود. محلول زیر صافی با آب مقطر (۱۰۰ میلی‌لیتر) رقیق و سپس، ترکیب‌های آلی موجود با اتیل استات (۱۰۰ × ۲ میلی‌لیتر) جدا شد. لایه استخراج شده مربوط به اتیل استات با نمک بدون آب سدیم سولفات خشک شده و تحت خلأ در دستگاه چرخان تقطیر شد. سپس، ماده ناخالص به دست آمده با استفاده از سوانگاری ستونی پر شده از سیلیکاژل به‌عنوان فاز ساکن و محلولی از هگزان-اتیل استات به‌عنوان شویشگر خالص سازی شد.

نتیجه‌ها و بحث

ساختار کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO با روش‌های دستگاهی متفاوتی شامل پراش پرتو ایکس (XRD)، طیف‌سنجی تفکیک انرژی (EDS)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، و طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (FTIR) شناسایی شد. الگوی XRD کاتالیست در شکل ۳ نشان داده شده است. این الگو پیک‌های مربوط به صفحه‌های (۱۱۱)، (۲۰۰)، و (۲۲۰) همراه با ساختار مکعبی با وجوه پر (FCC) از مس را نشان می‌دهد. مشاهده پیک‌های با زاویه کم که مربوط به فاصله بین لایه‌های آمینوکلئول (AC) است، نشان‌دهنده حضور احتمالی نانو ساختارهای ساخته شده از چند لایه AC است. هیبرید آمینوکلئول / گرافن اکسید (AC/GO) از طریق کاهش با هیدرازین هیدرات به هیبرید آمینوکلئول / گرافن اکسید کاهش یافته (AC/r-GO) تبدیل شده است. گرافن اکسید کاهش یافته دارای یک پیک برای C(002) در 2θ برابر با ۲۷ درجه است. این پیک مشابه با پیک کربن سیاه است [۳۸].

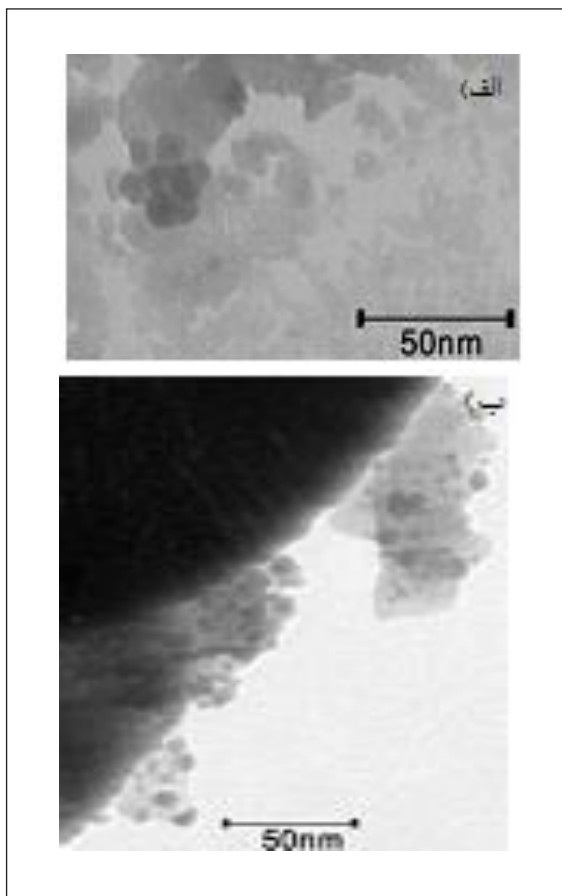
طیف EDS کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO در شکل ۴ نشان داده شده است. در این طیف حضور عناصر مس، منیزیم،

تهیه شد [۳۴]. حلال‌های استفاده شده به روش‌های استاندارد خالص‌سازی و پیشرفت واکنش‌ها با استفاده از سوانگاری لایه نازک از جنس صفحه‌های سیلیکاژل SILG/UV 254 و لامپ فرابنفش دنبال شد. کروماتوگرافی ستونی با استفاده از سیلیکاژل ۶۰ (۰.۶۳ تا ۰.۲۰۰ میلی‌متر، مش ۲۳۰-۷۰، ASTM) انجام شد. نقطه ذوب با استفاده از دستگاه الکتروترمال مدل IA 9000 در لوله‌های موئین سرباز و بدون تصحیح انجام شد. تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) با استفاده از میکروسکوپ الکترونی TEM Philips CM-10 در ۱۰۰ کیلوولت به دست آمده است. الگوی پراش پرتو ایکس (XRD) با دستگاه Brüker AXS (D8, Advance) با تابش Cu-K α در طول موج ۱.۵۴ آنگستروم به دست آمد. طیف‌سنجی تفکیک انرژی (EDS) با دستگاه طیف‌سنج فیلیپس مدل XL30 به دست آمد. طیف‌های فروسرخ تبدیل فوریه با استفاده از دستگاه شیمادزو مدل FT-IR-8300 گرفته شد. تولید امواج فراصوت در محیط واکنش با استفاده از دستگاه میسونیکس مدل S-4000 مجهز به نوک از جنس تیتانیوم با قطر ۰/۵ اینچی با توان ۲۰ کیلو هرترز که مستقیماً در درون محلول قرار گرفت، انجام شد. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن و کربن با دستگاه بروکر مدل Avance-DPX-250 اندازه‌گیری شد. طیف‌های جرم مولکولی با استفاده از طیف‌نگار جرمی مدل شیمادزو GC/MS-QP 1000-EX ثبت شد. تجزیه عنصری ترکیب‌ها با استفاده از دستگاه تجزیه عنصری پرکین-المر مدل میکروآنالایزر B-240 انجام شد.

روش عمومی تهیه مشتق‌های N-آریل نوکلئوباز

در یک ظرف سر باز استوانه‌ای شکل (۵۰ میلی‌لیتری) مخلوطی از مواد شیمیایی شامل نوکلئوباز (۱۰ میلی‌مول)، آریل هالید (۱۵ میلی‌مول)، سزیم کربنات (۱۰ میلی‌مول)، نانوهیبرید مس/آمینوکلئول / گرافن اکسید کاهش یافته (۰/۴ گرم، ۰/۰۰۸ مول درصد)

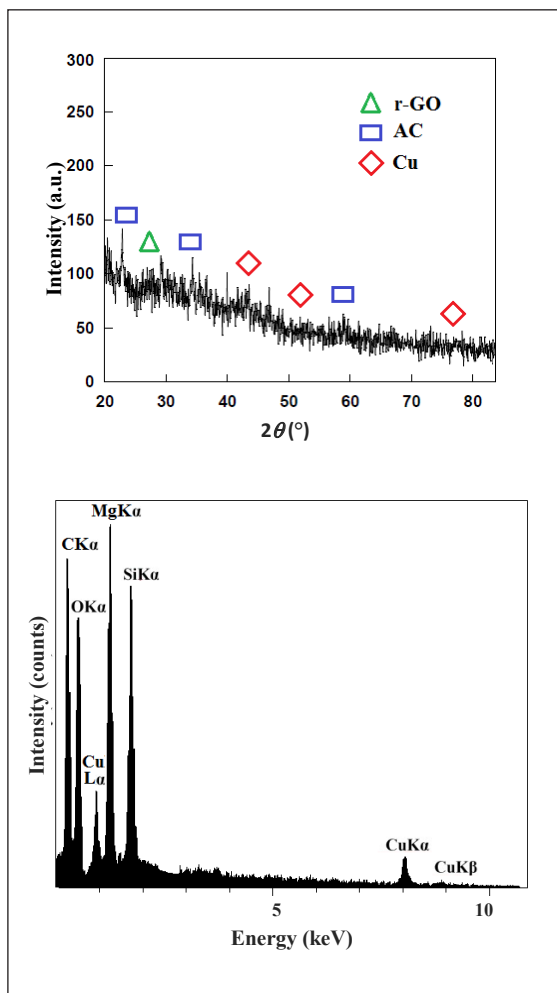
1. Chromatography 2. Energy – dispersive spectroscopy



شکل ۵ تصاویر TEM (الف) کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO ، نانوذره‌های کلی بر ورقه r-GO (ب) ذره‌های مس در فضای نانوهیبرید AC/r-GO

طیف فروسرخ تبدیل فوریه (FT-IR) کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO در شکل ۶ نشان داده شده است. در این طیف، نوارهای جذبی در 2854 cm^{-1} و 2925 cm^{-1} مربوط به گروه آلکیل آمینوکی است. نوارهای جذبی در 1034 cm^{-1} و 1116 cm^{-1} به ترتیب مربوط به Si-O-Si و Si-C نیز نشان‌دهنده حضور آمینوکی در ساختار کاتالیست است [۳۹]. همچنین، نوارهای جذبی در 1216 cm^{-1} ، 1621 cm^{-1} ، 1731 cm^{-1} و 3405 cm^{-1} نشان‌دهنده صفحه‌های گرافن اکسید کاهش‌یافته است [۴۰].

سیلیکون، اکسیژن و کربن تهیه کاتالیست را تأیید می‌کند.



شکل ۳ الگوی XRD کاتالیست

تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) از کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO در شکل ۵ نشان داده شده است. تصاویر TEM نشان‌دهنده حضور نانوذره‌های کلی در گستره ۱۰ تا ۷۰ نانومتر است که بر ورقه r-GO توزیع شده است (شکل ۵-الف). همچنین، تصویر TEM از یک نمونه تازه آماده شده، ذره‌های مس با ابعاد کمتر از ۱۵ نانومتر را در فضای هیبرید آمینوکی / گرافن اکسید کاهش‌یافته نشان می‌دهد (شکل ۵-ب).

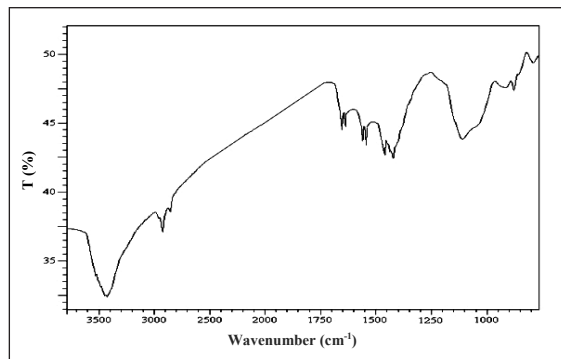
جدول ۱ بررسی اثر حلال بر واکنش مدل*

| ردیف | حلال | زمان (ساعت) | بازده** (%) |
|------|------------------|-------------|-------------|
| ۱ | DMSO | ۲ | ۸۵ |
| ۲ | DMF | ۲ | ۸۳ |
| ۳ | MeCN | ۶ | ۷۵ |
| ۴ | THF | ۸ | ۶۸ |
| ۵ | NMP | ۵ | ۶۵ |
| ۶ | Toluene | ۱۲ | ۲۷ |
| ۷ | p-Xylene | ۱۲ | ۳۰ |
| ۸ | EtOH | ۹ | ۴۸ |
| ۹ | H ₂ O | ۸ | ۵۲ |
| ۱۰ | PEG 400 | ۵ | ۵۶ |

* شرایط واکنش: تتوفیلین (۱۰ میلی مول)، برموبنزن (۱۵ میلی مول)، سزیم کربنات (۱۰ میلی مول)، کاتالیست (۰.۴ گرم، ۰.۰۰۸ مول درصد)، حلال (۱۰ میلی لیتر)
** بازده جداسازی شده

در مرحله بعدی، تأثیر تعدادی از بازهای آلی و معدنی بر پیشرفت واکنش نمونه مورد بررسی قرار گرفت که در جدول ۲ آورده شده است. عدم انجام واکنش در نبود باز، دلیل محکمی بر نقش راهبردی باز در پیشرفت واکنش است (جدول ۲، ردیف ۱). از میان بازهای امتحان شده، سزیم کربنات در جدول ۲، ردیف ۴، بهترین نتیجه را به دست داد. بنابراین، سزیم کربنات به عنوان باز برگزیده در سایر واکنش‌ها استفاده شد. افزون بر سزیم کربنات، پتاس نیز باعث پیشرفت واکنش در حداقل زمان ممکن می‌شد (جدول ۲، ردیف ۲) ولی به دلیل بازده پایین‌تر در مقایسه با سزیم کربنات از آن صرف نظر شد. باز آلی ۱-۸-دی‌آزایی‌سیکلو[۰،۴،۵]اندک-۷-ان (DBU) نیز بازده خوبی از فرآورده به دست می‌دهد (جدول ۲، ردیف ۷) ولی به دلیل قیمت بالا و بازده پایین‌تر نسبت به سزیم کربنات از آن صرف نظر شد. سایر بازها بازده متوسطی از ماده ۴g را تولید می‌کنند (جدول ۲، ردیف‌های ۳، ۵، ۶ و ۸).

اثر شدت امواج فراصوت در واکنش نمونه مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، انجام واکنش در غیاب تابش امواج فراصوت امکان‌پذیر نیست، حتی اگر واکنش به مدت ۱۲ ساعت و در دمای اتاق چرخانده شود (جدول ۳، ردیف



شکل ۶ طیف FTIR کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO

پس از تهیه و شناسایی ساختار کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO، فعالیت کاتالیستی آن برای واکنش N-آریله کردن نوکلئوبازها و سایر ناجور حلقه‌های نیتروژن‌دار مورد بررسی قرار گرفت. برای دست یافتن به شرایط بهینه، واکنش تتوفیلین با برموبنزن را به عنوان واکنش نمونه انتخاب کرده و تأثیر شرایط واکنش از جمله نوع حلال، نوع باز، شدت انرژی فراصوت، مقدار کاتالیست استفاده شده و مقایسه کاتالیست با سایر کاتالیست‌های دیگر مورد بررسی قرار گرفت.

با در نظر گرفتن نقش بسیار مهم حلال در پیشرفت واکنش، تعیین حلال مناسب یکی از مهم‌ترین عامل‌های مورد نظر است. برای این منظور، تأثیر حلال‌های رایج که در واکنش‌های آلی بیشتر استفاده می‌شوند را مورد بررسی قرار داده و مشخص شد که از همه حلال‌های به کار برده شده دی‌متیل سولفوکسید بهترین نتیجه را به دست می‌دهد که در جدول ۱، ردیف ۱ آورده شده است. بنابراین، از این حلال برای همه واکنش‌ها استفاده شد. افزون بر دی‌متیل سولفوکسید، استفاده از حلال دی‌متیل فرمامید در جدول ۱، ردیف ۲ منجر به بازده خوبی از ۴g می‌شود ولی به علت سمیت دی‌متیل فرمامید، استفاده از دی‌متیل سولفوکسید بر دی‌متیل فرمامید ترجیح داده شد. به طور معمول، حلال‌های قطبی غیر پروتون دهنده در جدول ۱، ردیف‌های ۱ تا ۵، ۴g را با بازده بالاتری در مقایسه با حلال‌های پروتون دهنده در جدول ۱، ردیف‌های ۸ تا ۱۰، به دست می‌دهند. با استفاده از حلال‌های غیر قطبی مانند تولوئن و پارازایلن در جدول ۱، ردیف‌های ۶ و ۷، فرآورده با بازده کمی تولید می‌شود.

ارتباط مقدار کاتالیست مصرفی و پیشرفت واکنش نیز مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در جدول ۴ نشان داده شده است، حضور کاتالیست نقش انکارناپذیری در پیشرفت واکنش دارد. ردیف ۱ جدول ۴ بیانگر آن است که در غیاب کاتالیست واکنش انجام نمی‌گیرد. با استفاده از مقادیر بسیار کم کاتالیست، پیشرفت واکنش کم است اما با استفاده از ۰/۴ گرم کاتالیست (۰/۰۰۸ مول درصد) فرآورده با بالاترین بازده در کمترین زمان به دست می‌آید (جدول ۴، ردیف ۶). استفاده از مقادیر بیشتر از ۰/۰۰۸ مول درصد کاتالیست، تأثیر محسوسی در پیشرفت واکنش از خود نشان نداد (جدول ۴، ردیف‌های ۷ و ۸).

جدول ۴ بررسی اثر مقدار کاتالیست مصرفی بر واکنش مدل*

| ردیف | مقدار کاتالیست (مول.%) | زمان (ساعت) | بازده** (%) |
|------|------------------------|-------------|-------------|
| ۱ | ۰ | ۱۲ | *** |
| ۲ | ۰/۰۰۴ | ۹ | ۴۱ |
| ۳ | ۰/۰۰۵ | ۷ | ۵۰ |
| ۴ | ۰/۰۰۶ | ۷ | ۶۳ |
| ۵ | ۰/۰۰۷ | ۵ | ۷۶ |
| ۶ | ۰/۰۰۸ | ۲ | ۸۵ |
| ۷ | ۰/۰۰۹ | ۲ | ۸۵ |
| ۸ | ۰/۰۱ | ۲ | ۸۶ |

* شرایط واکنش: تئوفیلین (۱۰ میلی‌مول)، برموزن (۱۵ میلی‌مول)، سزیم کرنات (۱۰ میلی‌مول)، DMSO (۱۰ میلی‌لیتر) *** بازده جداسازی شده بدون انجام واکنش

برای پی بردن به مقدار توانمندی کاتالیستی نانوهیبرید Cu/AC/r-GO در واکنش N-آریل‌دار کردن نوکلئوبازها با آریل هالید، واکنش نمونه تحت شرایط بهینه شده با سایر کاتالیست‌های دیگر انجام شد و با عملکرد کاتالیستی نانوهیبرید Cu/AC/r-GO مقایسه شد. نتایج به دست آمده در جدول ۵ حاکی از عملکرد قوی این نانوکاتالیست ناهمگن در مقایسه با سایر کاتالیست‌ها تحت تأثیر امواج فراصوت است. همچنین،

اما اعمال امواج فراصوت و همچنین، افزایش تدریجی شدت امواج فراصوت باعث افزایش بازده و کاهش زمان واکنش می‌شود. بهترین نتیجه از نظر بازده و زمان هنگامی به دست آمد که واکنش تحت تابش امواج فراصوت به شدت ۸۰ وات، برای مدت ۲ ساعت و در دمای اتاق قرار گرفت (جدول ۳، ردیف ۸). لازم به یادآوری است که افزایش شدت امواج فرا صوت بیش از ۸۰ وات تأثیر محسوسی در نتیجه واکنش نشان نداد (جدول ۳، ردیف‌های ۹ و ۱۰).

جدول ۲ بررسی اثر باز بر واکنش مدل*

| ردیف | باز | زمان (ساعت) | بازده** (%) |
|------|---------------------------------|-------------|-------------|
| ۱ | - | ۱۲ | *** |
| ۲ | KOH | ۲ | ۶۵ |
| ۳ | K ₂ CO ₃ | ۶ | ۶۲ |
| ۴ | Cs ₂ CO ₃ | ۲ | ۸۵ |
| ۵ | TEA | ۸ | ۶۳ |
| ۶ | DMAP | ۷ | ۶۰ |
| ۷ | DBU | ۲ | ۸۰ |
| ۸ | DABCO | ۷ | ۶۴ |

* شرایط واکنش: تئوفیلین (۱۰ میلی‌مول)، برموزن (۱۵ میلی‌مول)، باز (۱۰ میلی‌مول)، کاتالیست (۰/۴ گرم، ۰/۰۰۸ مول درصد)، DMSO (۱۰ میلی‌لیتر)

** بازده جداسازی شده *** بدون انجام واکنش

جدول ۳ بررسی اثر شدت امواج فرا صوت بر واکنش مدل*

| ردیف | شدت (وات) | زمان (ساعت) | بازده** (%) |
|------|-----------|-------------|-------------|
| ۱ | ۰ | ۱۲ | *** |
| ۲ | ۲۰ | ۷ | ۲۵ |
| ۳ | ۳۰ | ۶ | ۳۳ |
| ۴ | ۴۰ | ۶ | ۴۵ |
| ۵ | ۵۰ | ۵ | ۴۹ |
| ۶ | ۶۰ | ۵ | ۶۸ |
| ۷ | ۷۰ | ۵ | ۷۳ |
| ۸ | ۸۰ | ۲ | ۸۵ |
| ۹ | ۹۰ | ۲ | ۸۶ |
| ۱۰ | ۱۰۰ | ۲ | ۸۶ |

* شرایط واکنش: تئوفیلین (۱۰ میلی‌مول)، برموزن (۱۵ میلی‌مول)، سزیم کرنات (۱۰ میلی‌مول)، کاتالیست (۰/۴ گرم، ۰/۰۰۸ مول درصد)، DMSO (۱۰ میلی‌لیتر) *** بازده جداسازی شده بدون انجام واکنش

به منظور نشان دادن کارآمدی روش داده شده در این پژوهش نسبت به روش های پیشین، تهیه فنیل تئوفیلین با استفاده از روش آورده شده و روش های موجود در متون شیمی مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. نتیجه مقایسه روش های متفاوت برای تهیه فنیل تئوفیلین در جدول ۶ آورده شده است. برپایه داده های ارائه شده در جدول ۶ با استفاده از کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO در شرایط بهینه شده منجر به تهیه فنیل تئوفیلین در زمان کوتاه تر و با بازده بالاتر می شود.

پس از دستیابی به شرایط بهینه، برای اثبات تنوع پذیری و توانمندی این روش تهیه، در N-آریله کردن سایر نوکلئوبازها، گستره ای از نوکلئوبازها و N-ناجور حلقه ها با مشتق های متنوعی از آریل هالیدها شامل آریل یدیدها، آریل برمیدها و همچنین، هتروآریل هالیدها در حضور کاتالیست نانوهیبرید Cu/AC/r-GO و تحت اثر امواج فراصوت، واکنش داده که در نتیجه فراورده هایی با بازده های متوسط تا بالا به دست آمدند. ساختار و اطلاعات مربوط به فراورده ها در جدول ۷ نشان داده شده است. در این جدول، افزون بر اطلاعات مربوط به بازده و زمان واکنش های انجام شده در حضور امواج فراصوت، نتایج مربوط به انجام واکنش تحت تأثیر گرما نیز ارائه شده است. با یک مقایسه به سادگی می توان پی برد که امواج فراصوت نقش مهمی در پیشرفت واکنش ها دارند، به گونه ای که در مقایسه با روش گرمایی بازده واکنش ها به صورت قابل توجهی افزایش و زمان های واکنش کاهش معنی داری می یابند. این نتایج

کمپلکس تترا متیل اتیلن دی آمین (TMEDA) با مس یدید یک ظرفیتی نیز عملکرد به نسبت مناسبی نشان می دهد (جدول ۵، ردیف ۶). به طور کلی کاتالیست های تشکیل یافته از نمک های مس یک ظرفیتی نتایج بهتری در مقایسه با نمک های مس دو ظرفیتی از خود نشان می دهند.

جدول ۵ مقایسه کارایی کاتالیست نانوهیبرید مس/آمینوکلئول/گرافن اکسید کاهش یافته با سایر نمک های مس*

| جدول ۵ مقایسه کارایی کاتالیست نانوهیبرید مس/آمینوکلئول/گرافن اکسید کاهش یافته با سایر نمک های مس* | | | |
|---|--------------------------------------|-------------|-------------|
| ردیف | کاتالیست | زمان (ساعت) | بازده** (%) |
| ۱ | CuCl ₂ | ۱۲ | ۴۸ |
| ۲ | CuO | ۸ | ۵۹ |
| ۳ | Cu ₂ O | ۱۲ | ۵۲ |
| ۴ | Cu(OAc) ₂ | ۱۰ | ۴۶ |
| ۵ | CuI | ۵ | ۷۲ |
| ۶ | CuI-TMEDA | ۵ | ۸۰ |
| ۷ | نانوهیبرید Cu/AC/r-GO | ۲ | ۸۵ |
| ۸ | CuSO ₄ .5H ₂ O | ۱۰ | ۵۴ |

* شرایط واکنش: تئوفیلین (۱۰ میلی مول)، برموزن (۱۵ میلی مول)، سزیم کربنات (۱۰ میلی مول)، کاتالیست (۰.۰۰۸ مول درصد)، DMSO (۱۰ میلی لیتر) ** بازده جداسازی شده

* بازده جداسازی شده

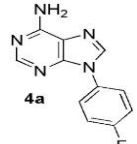
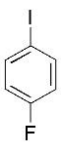
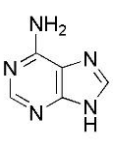
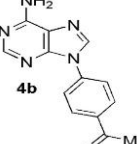
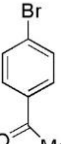
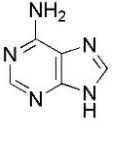

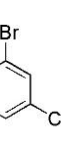
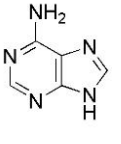
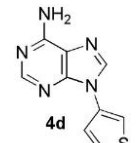
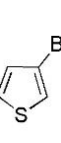
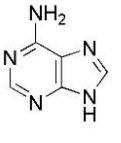
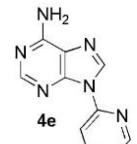
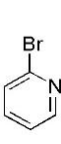
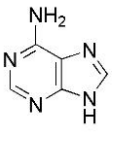
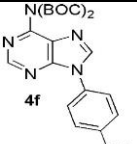
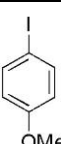
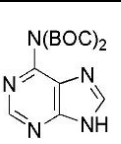
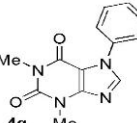
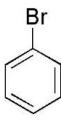
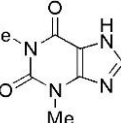
| ردیف | شرایط واکنش | زمان (ساعت) | بازده* (%) | مرجع |
|------|---|-------------|------------|------|
| ۱ | PhBr/CuBr/BHPhen/NaAsc/KOH/DMF/120 °C | ۴۸ | ۷۸ | [۱۸] |
| ۲ | PhB(OH) ₂ /Cu(OAc) ₂ /pyridine/CH ₂ Cl ₂ /40 °C | ۲۴ | ۴۵ | [۴۱] |
| ۳ | CN-DSCS/DBU/DMF/reflux | ۰.۵ | ۶۵ | [۳۳] |
| ۴ | 1,3-dimethyl-6-methylaminouracil/nitrosobenzene/Ac ₂ O/reflux | ۱۰ | ۳۱ | [۴۲] |
| ۵ | این پژوهش | ۲ | ۸۵ | - |

جدول ۶ مقایسه روش های متفاوت تهیه فنیل تئوفیلین

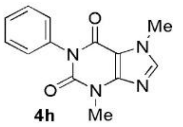
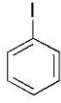
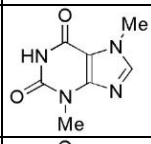
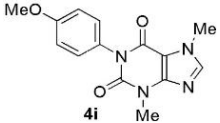
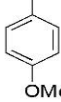
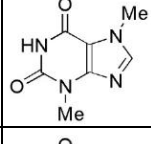
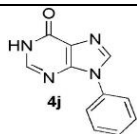

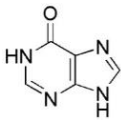
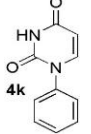

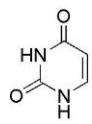
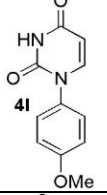
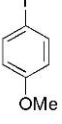
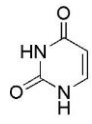
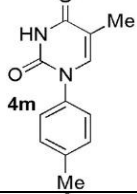
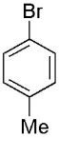
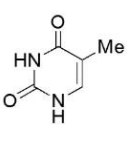
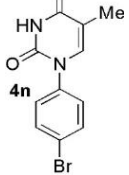
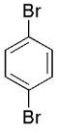
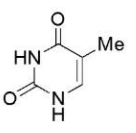
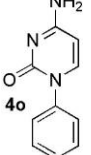
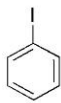
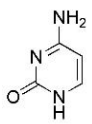
۱۱ تا ۱۵) با انواع آریل هالیدهای دارای گروه عاملی متفاوت (الکترون کشنده و یا دهنده) و یا هتروآریل هالیدها واکنش داده و مشتق‌های N-آریل نوکلئوباز مربوطه را به‌وجود می‌آورند. افزون‌بر نوکلئوبازهای یادشده، این روش دارای عملکرد مناسبی برای واکنش آزول‌ها با انواع آریل هالیدهاست (جدول ۷، ردیف‌های ۱۶ تا ۲۰).

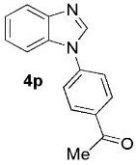
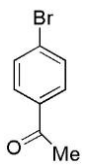
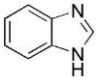
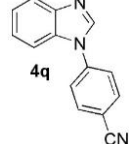
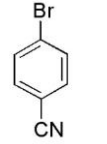
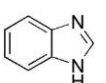
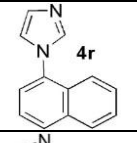
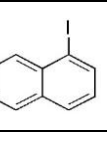
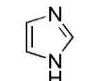
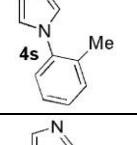
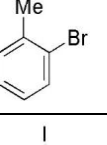
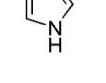
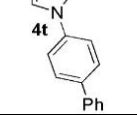
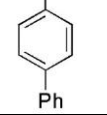
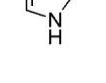
بیانگر کارایی بیشتر انجام واکنش تحت اثر امواج فراصوت در مقایسه با شرایط گرمایی است. همان‌طور که در جدول ۷ نشان داده شده است، نوکلئوبازهای پیورینی مانند آدنین، تئوفیلین، تتورومین و هیپوکزانتین (جدول ۷، ردیف‌های ۱ تا ۱۰) و نوکلئوبازهای پیریمیدینی مانند بوراسیل، تیمین و سیتوزین (جدول ۷، ردیف‌های

جدول ۷. N-آریله‌شدن نوکلئوبازها در حضور کاتالیست نانوهیبرید مس/آمینوکی / گرافن اکسید کاهش‌یافته

| مرجع | بازده (%) | | زمان (ساعت) | | فراورده | آریل هالید | نوکلئوباز | ردیف |
|------|-----------|----------|-------------|----------|---|--|---|------|
| | گرمایی*** | فراصوت** | گرمایی*** | فراصوت** | | | | |
| [۲۲] | ۶۰ | ۷۸ | ۱۳ | ۵٫۵ |  |  |  | ۱ |
| [۲۲] | ۵۷ | ۷۱ | ۱۴ | ۷ |  |  |  | ۲ |
| [۲۲] | ۶۵ | ۷۹ | ۱۲ | ۶ |  |  |  | ۳ |
| [۲۲] | ۵۲ | ۶۱ | ۱۱ | ۵ |  |  |  | ۴ |
| [۲۲] | ۸۰ | ۸۸ | ۱۲ | ۵٫۵ |  |  |  | ۵ |
| [۴۳] | ۷۱ | ۸۰ | ۱۰ | ۴٫۵ |  |  |  | ۶ |
| [۴۴] | ۶۶ | ۸۵ | ۷ | ۲ |  |  |  | ۷ |

ادامه جدول ۷

| مرجع | بازده* (%) | | زمان (ساعت) | | فراورده | آریل هالید | نوکلتوباز | ردیف |
|------|------------|----------|-------------|----------|---|---|---|------|
| | گرمایی*** | فراصوت** | گرمایی*** | فراصوت** | | | | |
| [۳۳] | ۶۰ | ۷۵ | ۱۴ | ۶ |  |  |  | ۸ |
| [۳۳] | ۶۲ | ۷۹ | ۱۳ | ۵ |  |  |  | ۹ |
| [۲۲] | ۴۸ | ۶۱ | ۱۱ | ۶ |  |  |  | ۱۰ |
| [۱۶] | ۶۷ | ۷۸ | ۱۰ | ۴ |  |  |  | ۱۱ |
| [۱۶] | ۶۱ | ۸۰ | ۹ | ۲ |  |  |  | ۱۲ |
| [۱۶] | ۶۴ | ۸۲ | ۱۱ | ۳ |  |  |  | ۱۳ |
| [۱۶] | ۵۴ | ۶۲ | ۱۳ | ۴ |  |  |  | ۱۴ |
| [۱۴] | ۴۲ | ۵۲ | ۱۲ | ۴٫۵ |  |  |  | ۱۵ |

| مرجع | بازده (%)* | | زمان (ساعت) | | فراورده | آریل هالید | نوکلئوباز | ردیف |
|------|------------|----------|-------------|----------|---|--|---|------|
| | گرمایی*** | فراصوت** | گرمایی*** | فراصوت** | | | | |
| [۴۴] | ۵۸ | ۶۷ | ۱۰ | ۴ |  |  |  | ۱۶ |
| [۴۴] | ۷۲ | ۸۰ | ۱۰ | ۴٫۵ |  |  |  | ۱۷ |
| [۴۵] | ۵۴ | ۷۰ | ۶ | ۳٫۵ |  |  |  | ۱۸ |
| [۴۶] | ۴۸ | ۶۳ | ۶ | ۳ |  |  |  | ۱۹ |
| [۴۴] | ۵۸ | ۶۵ | ۵ | ۲ |  |  |  | ۲۰ |

* بازده جداسازی شده

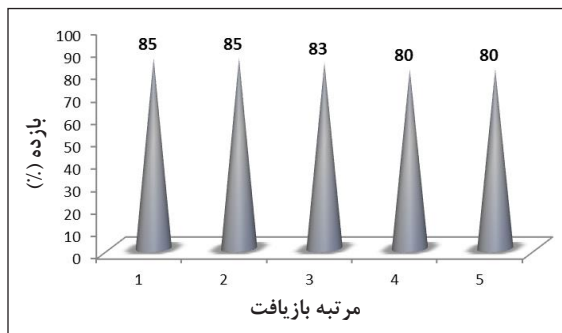
** شرایط واکنش: نوکلئوباز (۱۰ میلی‌مول)، آریل هالید (۱۵ میلی‌مول)، سزیم کربنات (۱۰ میلی‌مول)، کاتالیست (۰٫۰۰۸ مول درصد)، DMSO (۱۰ میلی‌لیتر)، امواج فراصوت ۸۰ وات

*** شرایط واکنش: نوکلئوباز (۱۰ میلی‌مول)، آریل هالید (۱۵ میلی‌مول)، سزیم کربنات (۱۰ میلی‌مول)، کاتالیست (۰٫۰۰۸ مول درصد)، DMSO (۱۰ میلی‌لیتر)، دما: ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد

فراورده پایدار ترمودینامیکی می‌شود (جدول ۷، ردیف‌های ۱ تا ۶). همچنین، به دلیل حضور گروه آمینی در موقعیت ۶ این ترکیب‌ها، آریله شدن در نیتروژن شماره ۷ به صورت ناچیز انجام می‌شود [۱۸]. در مورد تفویلین هم احتمال انجام واکنش در سمت نیتروژن شماره ۷ و یا نیتروژن شماره ۹ وجود دارد، اما ممانعت فضایی که با گروه متیل نیتروژن شماره ۳ بر نیتروژن شماره ۹ تفویلین اعمال می‌کند، به آریله شدن تفویلین در نیتروژن شماره ۷ منجر می‌شود (جدول ۷، ردیف ۷) [۱۸]. تئوبرومین یک

نوکلئوبازهای پیورینی و پیریمیدینی به عنوان هسته دوست‌های دوندانه شناخته می‌شوند. در مورد نوکلئوبازهای پیورینی مانند آدنین و مشتق‌های آن، احتمال انجام واکنش در سمت نیتروژن شماره ۷ و یا نیتروژن شماره ۹ است زیرا با حذف هیدروژن اسیدی نیتروژن شماره ۹ و تولید آنیون، به دلیل رزونانس بار منفی می‌تواند بر نیتروژن شماره ۹ و یا نیتروژن شماره ۷ قرار گیرد. در این پژوهش، تحت شرایط بهینه آریله شدن نوکلئوبازهای پیورینی به‌طور عمده از سمت نیتروژن شماره ۹ انجام و منجر به تولید

بازیافت و امکان استفاده دوباره کاتالیست تحت شرایط بهینه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج در شکل ۷ نشان داده شده است. برای مطالعه قابلیت بازیافت، کاتالیست پس از اتمام واکنش نمونه با استفاده از کاغذ صافی از مخلوط واکنش جدا شد و سپس، جامد باقی مانده به صورت متوالی ابتدا با آب مقطر (۲×۵۰ میلی لیتر) و سپس، با متانول (۳×۵۰ میلی لیتر) شسته شد. کاتالیست شسته شده در دمای °C ۸۰ به مدت یک ساعت در آون خلأ خشک شد. این کاتالیست به صورت متوالی برای ۵ واکنش پی در پی استفاده و بازیافت شد. نتایج به دست آمده در شکل ۷ حاکی از فعالیت مؤثر کاتالیست پس از ۵ بار استفاده متوالی بدون کاهش محسوس قدرت کاتالیستی است. کاهش قابل چشمگیر قدرت کاتالیستی بیانگر پیوند مستحکم گونه فعال مس در بستر کاتالیست است که امکان جدا شدن گونه فعال را به مقدار قابل توجهی کم می کند. براساس بررسی ها و تجزیه عنصری طیفسنجی نشری پلاسمای جفت شده القایی^۱ (ICP-OES) مقدار مس جدا شده از سطح کاتالیست ۰٫۰۰۴٪ پس از ۵ بار بازیافت تخمین زده شده است که این مقدار قابل چشم پوشی است.



شکل ۷ قابلیت بازیافت کاتالیست در مراتب پیایی واکنش تهیه N-آریل نوکلئوباز

نتیجه گیری

در این پژوهش، یک روش آسان و مؤثر برای تهیه مشتق های N-آریل نوکلئوبازها و سایر ترکیب های N-ناجور حلقه با استفاده از کاتالیست نانوهیبرید مس/آمینوکلئولی/گرافن/اکسید کاهش یافته

هیدروژن اسیدی بر نیتروژن شماره یک دارد و احتمال آریله شدن فقط در نیتروژن شماره یک وجود دارد (جدول ۷، ردیف های ۸ و ۹). هیپوکزانتین نیز وضعیتی مشابه با آذین دارد (جدول ۷، ردیف ۱۰). در مورد نوکلئوبازهای پیریمیدینی مانند یوراسیل و مشتق های آن، دو هیدروژن اسیدی بر نیتروژن های شماره ۱ و ۳ وجود دارند. واکنش آریله شدن نوکلئوبازهای پیریمیدینی از دیدگاه ترمودینامیکی بیشتر از سمت نیتروژن شماره ۱ انجام می شود ولی امکان آریله شدن از سمت نیتروژن شماره ۳ نیز وجود دارد که بسیار اندک است. افزون بر دو فراورده گفته شده، در نوکلئوبازهای پیریمیدینی امکان آریله شدن همزمان از سمت نیتروژن شماره ۱ و ۳ هم وجود دارد، هر چند این فراورده نیز در مقایسه با فراورده پایدار ترمودینامیکی بسیار ناچیز است. در این روش تهیه، نوکلئوبازهای پیریمیدینی به کاررفته شامل یوراسیل، تیمین و سیتوزین از سمت نیتروژن شماره ۱ آریله شدند و فراورده های پایدار ترمودینامیکی با بازده بالا به دست آمدند (جدول ۷، ردیف های ۱۱ تا ۱۵). در آنیون ایمیدازول و بنزایمیدازول، دو اتم نیتروژن معادل هستند و فقط یک اتم نیتروژن در واکنش آریله شدن شرکت می کند (جدول ۷، ردیف های ۱۶ تا ۲۰).

در آزمایشی دیگر، برای بررسی تأثیر اتم هالوژن در آریل هالید مورد استفاده، از یدوبنزن و کلروبنزن به جای برموبنزن در واکنش مدل استفاده شد. واکنش یدوبنزن با توفیلین تحت شرایط بهینه منجر به تولید ۸۷٪ از ماده ۴g پس از دو ساعت شد. همچنین، با استفاده از کلروبنزن به عنوان واکنشگر، تحت شرایط بهینه واکنش ۲۱٪ از ماده ۴g پس از یازده ساعت به دست آمد. نتایج این بررسی نشان می دهد تفاوت قابل توجهی در واکنش پذیری برموبنزن و یدوبنزن در شرایط بهینه واکنش وجود ندارد.

همان طور که پیش تر اشاره شد، قابلیت بازیافت و امکان استفاده دوباره کاتالیست یکی از مزیت های عمده کاتالیست های ناهمگن در مقایسه با کاتالیست همگن است که از دیدگاه اقتصادی و محیط زیست بسیار حائز اهمیت است. در این رابطه، قابلیت

1. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry

روش رایج گرمایی، بازده بالای فراورده‌ها، مقدار کم کاتالیست مصرفی، آسانی روش جداسازی و بازیافت آسان کاتالیست اشاره کرد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه صنعتی شیراز صمیمانه تشکر می‌کنند.

به‌عنوان یک نانوکاتالیست ناهمگن و تحت اثر امواج فراصوت برای نخستین بار شرح داده شده است. با استفاده از این روش جدید تهیه و در حضور نانوکاتالیست گفته شده تحت شرایط امواج فراصوت می‌توان به گستره وسیعی از مشتق‌های N-آریله شده نوکلئوبازها و سایر ترکیب‌های N-ناجورحلقه مرتبط دست یافت. از مزایای روش گفته شده زمان بسیار کوتاه واکنش در مقایسه با

مراجع

- [1] Chu, C.K.; Cutler, S.J.; J. Heterocycl. Chem. 23, 289-319, 1986.
- [2] De Clercq, E.; "Advances in Antiviral Drug Design", JAI Press, Greenwich, CT, 1993.
- [3] Aguado, L.; Thibaut, H.J.; Priego, E.M.; Jimeno, M.L.; Camarasa, M.J.; Neyts, J.; Pérez-Pérez, M.J.; J. Med. Chem. 53, 316-324, 2010.
- [4] Bakkestuen, A.K.; Gundersen, L.L.; Utenova, B.T.; J. Med. Chem. 48, 2710-2723, 2005.
- [5] Kode, N.; Chen, L.; Murthy, D.; Adewumi, D.; Phadtare, S.; Eur. J. Med. Chem. 42, 327-333, 2007.
- [6] Peet, N.P.; Lentz, N.L.; Sunder, S.; Dudley, M.W.; Ogden, A.M.L.; J. Med. Chem. 35, 3263-3269, 1992.
- [7] Kumagai, T.; Okubo, T.; Kataoka-Okubo, H.; Chaki, S.; Okuyama, S.; Nakazato, A.; Bioorg. Med. Chem. 9, 1357-1363, 2001.
- [8] Sen, D.; Dasgupta, A.; Sengupta, P.; Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 24, 952-958, 1985.
- [9] Young, R.C.; Jones, M.; Milliner, K.J.; Rana, K.K.; Ward, J.G.; J. Med. Chem. 33, 2073-2080, 1990.
- [10] Brakta, M.; Murthy, D.; Ellis, L.; Phadtare, S.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 1489-1492, 2002.
- [11] Baker, B.R.; Siebeneick, H.U.; J. Med. Chem. 14, 802-805, 1971.
- [12] Silipo, C.; Hansch, C.; J. Med. Chem. 19, 62-71, 1976.
- [13] M. Hocek; Eur. J. Org. Chem. 2, 245-254, 2003.
- [14] Tao, L.; Yue, Y.; Zhang, J.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q.; Helv. Chim. Acta 91, 1008-1014, 2008.
- [15] Joubert, N.; Baslé, E.; Vaultier, M.; Pucheault, M.; Tetrahedron Lett. 51, 2994-2997, 2010.
- [16] Zhou, T.; Li, T.C.; Chen, Z.C.; Helv. Chim. Acta 88, 290-296, 2005.
- [17] Khalafi-Nezhad, A.; Zare, A.; Parhami, A.; Soltani Rad, M.N.; Nejabat, G.R.; Can. J. Chem. 84, 979-985, 2006.
- [18] Riedmüller, S.; Nachtsheim, B.J.; Synlett 5, 651-655, 2015.
- [19] Ouyang, Y.Q.; Yang, Z.H.; Chen, Z.H.; Zhao, S.-Y.; Synth. Commun. 47, 771-778, 2017.
- [20] Lakshmi Kantam, M.; Neelima, B.; Venkat Reddy, C.; Neeraja, V.; J. Mol. Catal. A: Chem. 249, 201-206, 2006.
- [21] Joubert, N.; Baslé, E.; Vaultier, M.; Pucheault, M.; Tetrahedron Lett. 51, 2994-

- 2997, 2010.
- [22] Larsen, A.F.; Ulven, T.; Chem. Commun. 50, 4997-4999, 2014.
- [23] Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M.; Chem. Rev. 108, 3054-3131, 2008.
- [24] Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V.; Coord. Chem. Rev. 248, 2337-2364, 2004.
- [25] Mohammad Sajadi, S.; Maham, M.; J. Chem. Res. 38, 128-129, 2014.
- [26] Elhampour, A.; Nemati, F.; Kaveh, M.; Chem. Lett. 45, 223-225, 2016.
- [27] Pai, G.; Chattopadhyay, A.P.; Tetrahedron Lett. 57, 3140-3145, 2016.
- [28] Wang, X.; Wang, M.; Xie, J.; Synth. Commun. 47, 1797-1803, 2017.
- [29] Schlögl, R.; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 54, 3465-3520, 2015.
- [30] Cravotto, G.; Cintas, P.; Chem. Soc. Rev. 18, 180-196, 2006.
- [31] Ensminger, D; "Ultrasonics: fundamentals, technology, applications, revised and expanded", Marcel Dekker, USA; 1988.
- [32] Chen, D.; Sharma, S.K.; Mudhoo, A; "Handbook on Applications of ultrasound sonochemistry for sustainability", CRC Press, USA; 2012.
- [33] Soltani Rad, M.N.; Behrouz, S.; Doroodmand, M.M.; Moghtaderi, N.; Synthesis 23, 3915-3924, 2011.
- [34] Soltani Rad, M.N.; Behrouz, S.; Hoseini, S.J.; Nasrabadi, H.; Saberi Zare, M.; Helv. Chim. Acta 98, 1210-1224, 2015.
- [35] Behrouz, S.; Soltani Rad, M.N.; J. Chem. Res. 39, 683-687, 2015.
- [36] Soltani Rad, M.N.; Behrouz, S.; Sadeghi Dehchenari, V.; Hoseini, S. J.; J. Heterocycl. Chem. 54, 355-365, 2017.
- [37] Nakhate, A.V.; Yadav, G.D.; ChemistrySelect 2, 7150-7159, 2017.
- [38] Si, Y.; Samulski, E.T.; Chem. Mater. 20, 6792-6797, 2008.
- [39] Patil, A.J.; Muthusamy, E.; Mann, S.; Angew. Chem. Int. Ed. 43, 4928-4933, 2004.
- [40] Becerril, H.A.; Mao, J.; Liu, Z.; Stoltenberg, R.M.; Bao, Z.; Chen, Y.; ACS Nano 2, 463-470, 2008.
- [41] Kim, D.; Lee, H.; Jun, H.; Hong, S.S.; Hong, S.; Bioorg. Med. Chem. 19, 2508-2516, 2011.
- [42] Taylor, E.C.; Yoneda, F.; J. Org. Chem. 37, 4464-4465, 1972.
- [43] Jacobsen, M.F.; Knudsen, M.M.; Gothelf, K.V.; J. Org. Chem. 71, 9183-9190, 2006.
- [44] Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D.; J. Org. Chem. 70, 5164-5173, 2005.
- [45] Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; de Miguel, C.G.; Eur. J. Org. Chem. 2005, 1637-1643, 2005.
- [46] Zhu, L.; Li, G.; Luo, L.; Guo, P.; Lan, J.; You, J.; J. Org. Chem. 74, 2200-2202, 2009.

Cu/aminoclay/reduced graphene oxide nanohybrid: an efficient catalyst for N-arylation of nucleobases and other N-heterocycles under ultrasonic irradiation

Somayeh Behrouz^{1,*}, Mohammad Navid Soltani Rad²

1. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran
2. Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

Received: April 2018, Revised: December 2018, Accepted: December 2018

Abstract: An ultrasonic promoted facile and convenient procedure for the synthesis of N-aryl nucleobases and other N-heterocyclic derivatives using Cu/aminoclay/reduced graphene oxide nanohybrid as an efficient heterogeneous nano-catalyst has been described. In this approach, room temperature ultrasonic mediated N-arylation reaction of nucleobases and other N-heterocyclic compounds with aryl halides (bromide and iodide) bearing diverse functionalities catalyzed by Cu/aminoclay/reduced graphene oxide nanohybrid in the presence of Cs_2CO_3 in DMSO at room temperature furnishes the corresponding N-aryl derivatives in good to excellent yields. Utilizing ultrasonic irradiation technique provided the dramatic improvements in terms of higher yields and shorter reaction times compared with conventional heating method. The use of mild reaction conditions, short reaction time, recoverability and reusability of catalyst, and simple purification process are important advantages of the present method.

Keywords: N-Arylation, Aryl halid, Nano-catalyst, Nucleobase, Ultrasonic irradiation