

# عامل دار کردن حلقه های آروماتیک با حذف گروه نیترو از نیتروآرن ها

فاطمه زامیران، آرش قادری<sup>+</sup>\*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران

**چکیده:** امروزه برای انجام هر واکنشی در شیمی آلی با واکنشگرهای گوناگونی مواجه می شویم. هدف شیمیدانان، یافتن واکنشگرهای نوین و استفاده از روش های نوین و سازگار با محیط زیست می باشد. با توجه به این که تاکنون سنتز ترکیب های آلی با روش های گوناگون انجام شده است، به کارگیری یک روش سودمند با واکنشگرهای ارزان، غیرسمی و گزینش پذیر، با پایداری بالا دارای اهمیت فراوانی می باشد. شیمیدانان به منظور یافتن الکتروفیل های آروماتیک مناسب تر در واکنش های جفت شدن متقاطع در مطالعه های اخیر خود بر ایجاد روشی جدید متمرکز شده اند تا مشتق های نیتروآرن را به عنوان الکتروفیل مورد استفاده قرار دهند. در این مقاله مروری، کاربرد نیتروآرن ها به عنوان الکتروفیل موثر در واکنش های جفت شدن متقاطع به منظور تشکیل پیوندهای کرین - کرین، کرین - گوگرد، کرین - اکسیژن و کرین - هیدروژن مطرح شده است. طبق پژوهش های صورت گرفته، این ترکیب های در فرایند جفت شدن با نوکلئوفیل هایی مانند هترواتم ها و نوکلئوفیل های کرینی در حضور حلال ها، بازها و افزودنی های متفاوت تحت شرایط فلز یا بدون فلز قرار گرفته اند و به این ترتیب پیوندهای کرین - کرین، کرین - نیتروژن، کرین - اکسیژن، کرین - هیدروژن و کرین - گوگرد تشکیل شده است.

**واژه های کلیدی:** نیتروآرن ها، فلزها واسطه، واکنش های کوپل شدن

**KEYWORDS:** Nitroarenes, Transition metals, Cross coupling reactions.

## مقدمه

لیگاندهای پرالکترون آریل کلریدها را فعال کرده و واکنش کوپل شدن را در شرایط ملایم انجام دهند [۳]. با توجه به این مشکل های، جستجو برای یافتن الکتروفیل های جدید مورد توجه بسیاری از پژوهشگران بوده تا هم در کارهای آکادمیک و صنعتی از آنها استفاده شود و هم به عنوان گزینه های دلخواه در مورد هایی که امکان استفاده از آریل هالیدها وجود ندارد مطرح باشند. گروهی از ترکیب های که در این مقاله مروری به عنوان الکتروفیل مورد استفاده قرار گرفته اند، نیتروآرن ها هستند. از نیتروآرن ها به علت دردسترس و ارزان بودن، به عنوان منبع نیتروژن در سنتز ترکیب هایی مانند آمین ها و آمیدها [۴] و همچنین به عنوان الکتروفیل در بسیاری از واکنش ها مورد استفاده

واکنش های کوپل شدن در حضور فلزها واسطه اهمیت بسیار زیادی در سنتز آلی دارند [۱]. در بیش تر این واکنش ها از آریل هالیدها به عنوان یکی از مواد اولیه استفاده می شود [۲]. آریل هالیدها بیش تر به عنوان آلوده کننده های محیط بوده و فرآورده های جانبی که آن ها تولید می کنند باعث مشکل هایی در جداسازی و خالص سازی فرآورده پایانی از مخلوط واکنش می شود. افزون بر این، ترتیب واکنش پذیری این ترکیب های (I<<Br<Cl) با قیمت و در دسترس بودن آن ها رابطه عکس دارد (I<<Br<Cl) که این موضوع مانع از کاربرد گسترده آن ها می شود. در نتیجه برای این که واکنش از نظر اقتصادی به صرفه باشد همه تلاش ها بر این بوده که با استفاده از فلزها واسطه مناسب و

+E-mail: aghaderi@hormozgan.ac.ir

\* عهده دار مکاتبات

یون سزیم دارای بار کاتیونی زیاد، چگالی بار کم، قطبش الکترونی بالا و کمترین درجه حلال‌پوشی در مقایسه با یون فلزها قلبایی دیگر می باشد و از این رو در حلال‌های آپروتیک قطبی با ثابت دی‌الکتریک بالا حدواسط آنیون آریلوکسید را با قابلیت حل شدن بیشتر و پایدارتر ایجاد می‌کند در نتیجه دی‌آریل اتر با بازده بهتر ایجاد می‌شود (جدول ۱). از عیب‌های این روش سنتزی استفاده از کاتالیست گران رودیوم، و همچنین بازده کم فراورده‌های مورد نظر به هنگام استفاده از سابستریتهای دارای گروه‌هایی مانند بنزوییل، نیترو، سیانو، تری فلورو متیل می‌باشد (شکل ۱).

این گروه پژوهشی برای مشخص کردن منبع اکسیژن دی‌آریل اتر واکنشی در حضور  $^{18}\text{OH}_2$  در حلال DMF خشک انجام داد که این آزمایش بیانگر نقش مهم آب به عنوان منبع اکسیژن دی‌آریل اتر می باشد. طبق نتیجه‌های به دست آمده مکانیسم واکنش از دو مسیر احتمالی می‌تواند پیش رود. در مسیر A حمله ی نوکلئوفیلی مولکول آب به نیتروآرن موجب تشکیل حدواسط فنوکسید شده سپس در اثر کوپل شدن این حدواسط با آریل بورونیک اسید موجب تشکیل فراورده مورد نظر می‌شود. مسیر احتمالی B به گونه ای است که نخست هیدروکسیل دار شدن اکسایشی آریل بورونیک اسیدها موجب ایجاد حدواسط فنوکسید شده و سپس در اثر حمله نوکلئوفیلی این حدواسط به نیتروآرن موجب تشکیل فراورده مورد نظر می‌شود [۱۷].

#### استفاده از نانو ذره‌های مس در سنتز دی‌آریل اترها از نیتروآرن ها

با توجه به برخی عیب‌های موجود در واکنش جفت شدن متقاطع با استفاده از کمپلکس رودیوم، در سال ۲۰۱۲ میلادی گروه پژوهش‌های خود را گسترش داده و از کاتالیست ارزان نانو ذره‌های مس (II) اکسید برای سنتز دی‌آریل اتر استفاده کردند. در این واکنش اکسون به عنوان افزودنی نقش مهمی در افزایش بازده فراورده مورد نظر داشته است. همچنین طبق آزمایش‌های مکانیسمی اولیه صورت گرفته با استفاده از آب نشان دار شده با دوتریم مشخص گردیده است که در این واکنش‌ها آب نقش مهمی به عنوان منبع اکسیژن دی‌آریل اتر ایفا می‌کند [۱۸] (شکل ۳).

#### استفاده از کمپلکس پالادیم در سنتز دی‌آریل اترها از فیل بورونیک اسید

##### و نیتروآرن

در سال ۲۰۱۳ میلادی گروه پژوهشی دیگری جفت شدن متقاطع نیتروآرن‌های فعال و آریل بورونیک اسیدها را با استفاده از کمپلکس پالادیم گزارش کرد. هر چند بسیاری از هتروآریل بورونیک اسیدها در این روش به کار گرفته شده‌اند اما از آریل بورونیک اسیدهایی که

قرار گرفته است. این ترکیب‌ها می‌توانند در واکنش‌های  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  شرکت کرده و به راحتی خارج شوند. میزان فعالیت آن‌ها به قدری است که سرعت جانشینی یک گروه نیترو فعال شده بیشتر از سرعت آریل کلریدها و آریل برمیدهاست [۵]. افزون بر این، از دیدگاه آکادمیک شکستن پیوند نیتروژن با حلقه آروماتیک بسیار چالشی و مورد توجه خواهد بود. حضور یک استخلاف الکترون کشنده در موقعیت‌های ارتو و پارا قطبیت پیوند کربن - نیتروژن را افزایش داده و با پایدار کردن حدواسط‌های واکنش  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  از طریق رزونانس، باعث فعال کردن سوبسترا شده و جانشینی ایپسو را امکان پذیر می‌سازد [۶]. در این واکنش از نوکلئوفیل‌های گوناگونی می‌توان استفاده کرد [۷ و ۶]. با وجود مفید بودن این روش‌ها [۸]، شرایط سخت واکنش در بیش‌تر این روش‌ها، حساسیت واکنش به حضور یا عدم حضور گروه‌های الکترون کشنده و تولید شدن فراورده‌های جانبی کاربرد نیترو آرن‌ها را به عنوان سوبسترا محدود کرده است. به همین دلیل است که در واکنش‌های کوپل شدن کم‌تر نامی از نیترو آرن‌ها برده می‌شود.

#### تشکیل پیوند کربن - اکسیژن

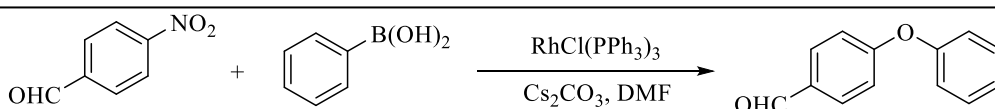
دی‌آریل اترها و مشتق‌های آن به علت حضور در بسیاری از ترکیب‌های طبیعی و پلیمرهای تجاری دسته‌ی مهمی از ترکیب‌های آلی به شمار می‌روند [۹]. به‌تازگی این ترکیب‌ها به عنوان لیگاند‌های انتخابی در برابر ژن گیرنده استروژن آلفا در فرایند متابولیک مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۰]. داروهایی با خواص ضد التهابی و ضد درد [۱۱]، معرف‌های ضد ویروس نقص ایمنی انسانی [۱۲]، معرف‌های ضد تومور [۱۳]، انواع علف کش‌های شیمیایی [۱۴] و همچنین سیکلوپپتیدهای طبیعی مانند آنتی‌بیوتیک وانکومایسی [۱۵] که حاوی واحدهای دی‌آریل اتر در ساختار خود هستند نشان‌دهنده‌ی خاصیت فیزیولوژیکی چشمگیر این ترکیب‌ها هستند و توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۱۶].

#### استفاده از کاتالیست رودیوم در سنتز دی‌آریل اترها از نیتروآرن ها

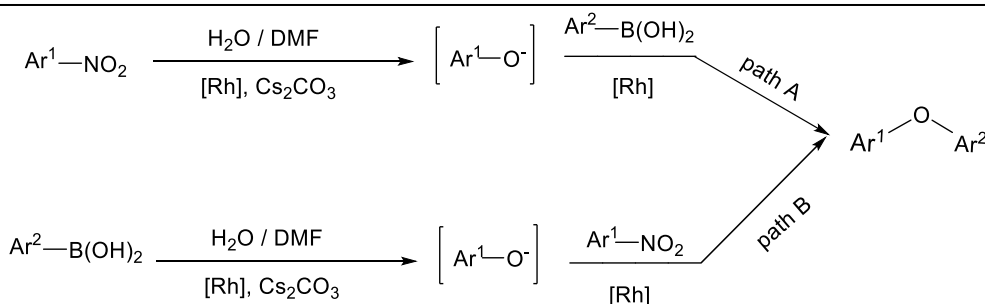
در سال ۲۰۱۱ میلادی یک گروه پژوهشی برای اولین بار واکنش جفت شدن متقاطع نیتروآرن‌های فعال و آریل بورونیک اسیدها در حضور کمپلکس رودیم (I) را گزارش کردند که دی‌آریل اتر نامتقارن با بازده درخشان به دست آمد. طبق این گزارش کمپلکس  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  نسبت به  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  و  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$  بالاترین بازده فراورده‌ها را به خود اختصاص داده است. برای این واکنش‌ها حلال‌های آپروتیک قطبی مانند DMF، NMP و DMSO مناسب بود. همچنین با بررسی اثر بازهای گوناگون، بیش‌ترین بازده در حضور سزیم کربنات به دست آمد.

جدول ۱- بررسی شرایط واکنش بین نیتروآرن و آریل بورونیک اسید در حضور کاتالیست رودیم

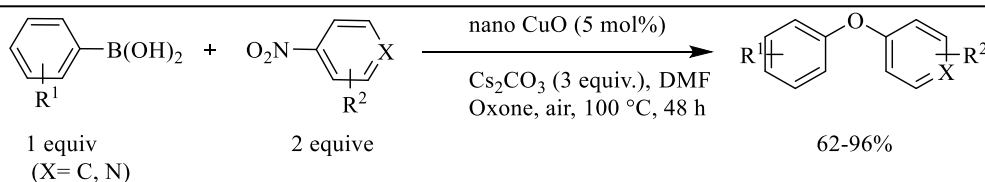
Entry	Base	Solvent	Yield (%)
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	78
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	<5
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluene	<5
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-dioxane	<5
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	xylene	<5
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	71
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NMP	60
8	NaHCO <sub>3</sub>	DMF	<5
9	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	62
10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	35



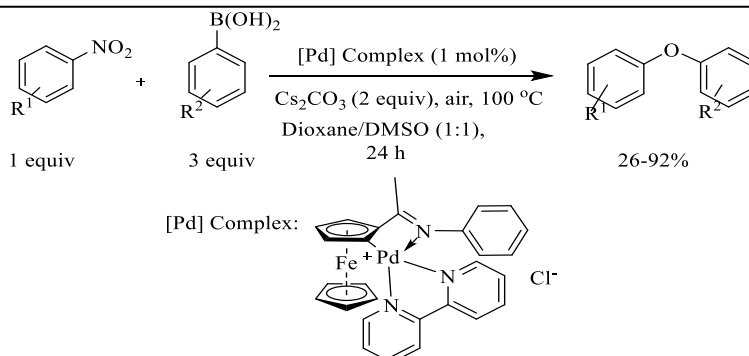
شکل ۱- جفت شدن نیتروآرن ها با آریل بورونیک اسید در حضور کمپلکس رودیم (I)



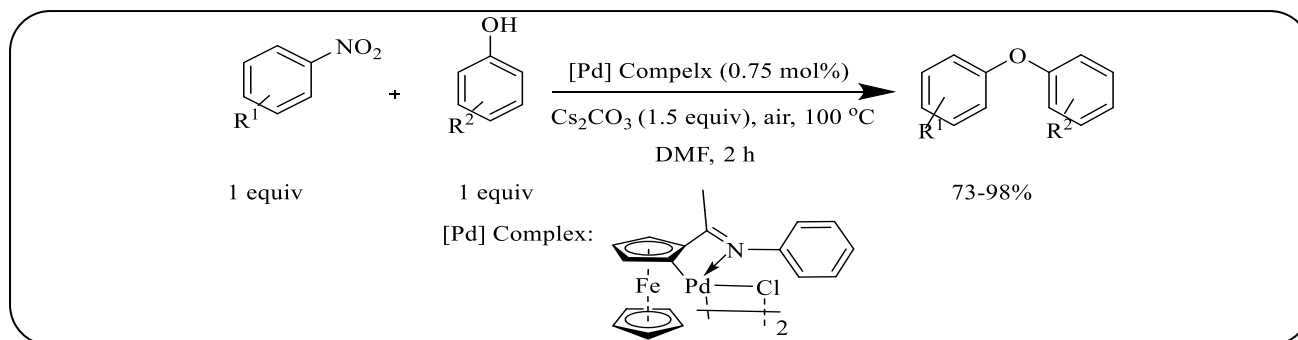
شکل ۲- مکانیسم احتمالی جفت شدن نیتروآرن ها با آریل بورونیک اسید در حضور کمپلکس رودیم (I)



شکل ۳- جفت شدن نیتروآرن های فعال و آریل بورونیک اسید با استفاده از نانو ذره های مس



شکل ۴- جفت شدن نیتروآرن های فعال و آریل بورونیک اسید با استفاده از کمپلکس پالادیم



شکل ۵ - جفت شدن متقاطع نیتروآرن‌ها با فنول با استفاده از کمپلکس از پالادیم

### استفاده از تابش ماکروویو در سنتز دی‌آریل اترها

در سال ۲۰۱۳ میلادی بدون استفاده از کاتالیست فلزی، تشکیل پیوند کربن - اکسیژن از جفت شدن نیتروآرن‌ها با فنول، با استفاده از تابش ماکروویو گزارش شد. از برتری‌های این روش سنتزی تشکیل شدن فراورده با نیتروآرن غیر فعال، استفاده از باز ضعیف و ارزان پتاسیم کربنات و انجام شدن واکنش در مدت زمان کم می‌باشد. اما هزینه‌بر بودن این روش و در دسترس نبودن دستگاه مورد نیاز باعث محدود شدن کاربرد آن شده است [۲۲] (شکل ۸).

### استفاده از کاتالیست پالادیم - کربن در سنتز دی‌آریل اترها

یک گروه پژوهشی از کاتالیست پالادیم - کربن برای جفت شدن فنول‌ها با نیتروآرن‌ها استفاده کردند. استفاده از حلال DMSO و آب برای بهبود واکنش حیاتی بود. استفاده از حلال‌های آپروتیک قطبی موجب افزایش انحلال‌پذیری و پایداری آریل اکسیدهای تشکیل شده و در نتیجه جانمایی نوکلوفیلی آسان‌تر انجام می‌شود. از برتری‌های این روش استفاده از باز ضعیف و ارزان پتاسیم کربنات می‌باشد. با مقایسه سطح LUMO در نیترو بنزن، پارا نیتروتولون و پارا نیتروبنزالدهید مشخص شده است که سطح LUMO در پارانیتروبنزالدهید پایین‌تر بوده و در نتیجه موجب جریان الکترون بهتر از فلز پالادیم به پارانیتروبنزالدهید می‌شود و موجب می‌شود تشکیل حدواسط به انرژی کم‌تری نیاز داشته باشد. تست مسمومیت جیوه نشان داده است که جزء کاتالیستی همگن در واکنش وجود دارد و افزایش اکسایشی نیتروآرن‌ها به Pd/C موجب آزاد سازی گونه‌های فعال Pd(II) که بخش فعال کاتالیستی واکنش است از سطح جامد به محلول می‌شود [۲۳] (شکل ۹).

دارای یک استخلاف در موقعیت ارتو هستند به علت ممانعت فضایی بازده کمی از فراورده‌های مورد نظر به دست آمده است. همچنین در این روش سنتزی پالادیم باعث افزایش جفت شدن آریل بورونیک اسیدها با یکدیگر و پروتون دار شدن آن‌ها شده و در نتیجه فراورده‌های جانبی تشکیل شده مانع از فرایند جداسازی و خالص‌سازی فراورده‌های مورد نظر می‌شود [۱۹] (شکل ۴).

### استفاده از کمپلکس پالادیم در سنتز دی‌آریل اترها از فنول و نیتروآرن

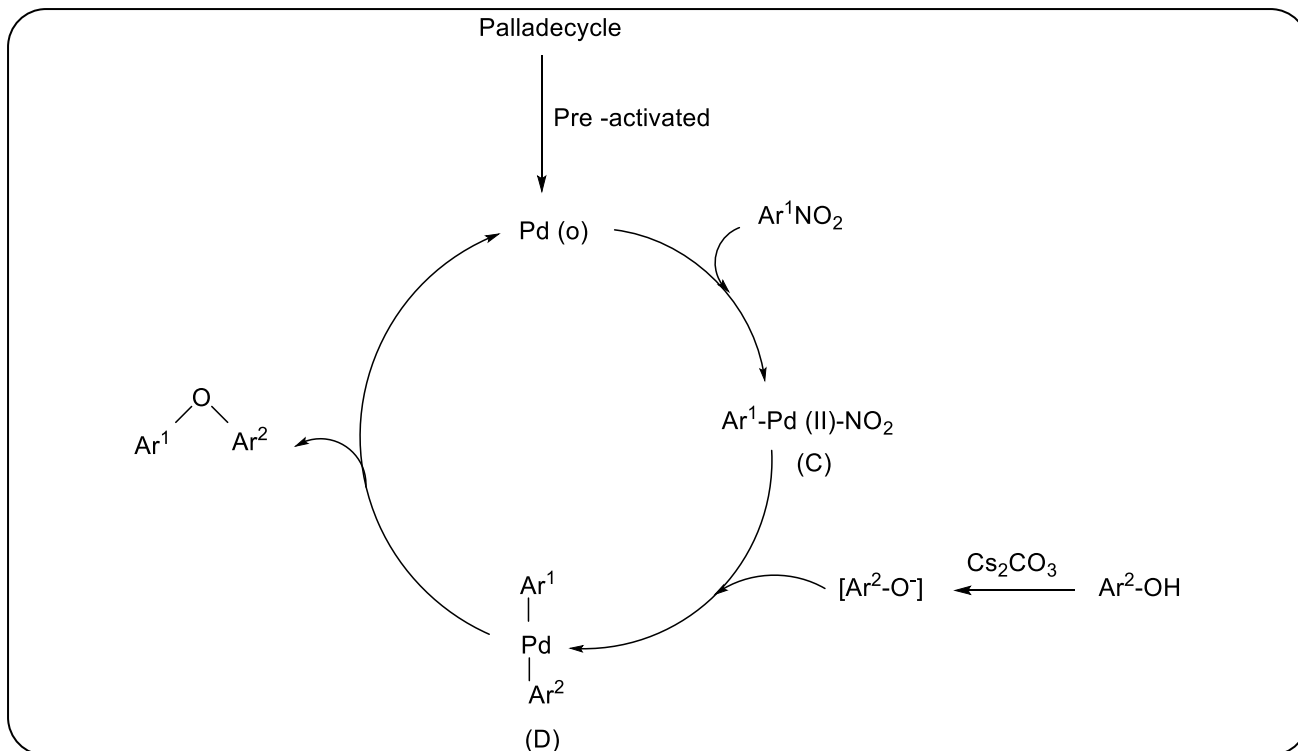
با توجه به عیب‌های موجود به هنگام استفاده از ترکیب‌های آلی آریل بورونیک اسید در واکنش‌های جفت شدن متقاطع، در سال ۲۰۱۳ میلادی گروه وانگ<sup>۱</sup> با استفاده از کمپلکس دیگری از پالادیم، جفت شدن متقاطع نیتروآرن‌ها با فنول را گزارش کرد. از برتری‌های این روش سنتزی نیاز به مقدار بسیار کمی از کاتالیست مورد نظر، زمان کوتاه واکنش، حساس نبودن آن به هوا و رطوبت و بازده بالا فراورده‌های مورد نظر است [۲۰] (شکل ۵).

مکانیسم احتمالی واکنش به گونه ای است که نخست در حضور کاتالیست فعال و نیتروآرن مرحله افزایش اکسایشی صورت گرفته و حدواسط C ایجاد می‌شود. همچنین در حضور باز سزیم کربنات حدواسط فوکسید تشکیل می‌شود در ادامه در اثر حمله نوکلوفیلی فنوکسید به حدواسط C موجب تشکیل حدواسط D شده سپس مرحله ی حذف کاهشی صورت گرفته و فراورده مورد نظر تشکیل می‌شود (شکل ۶).

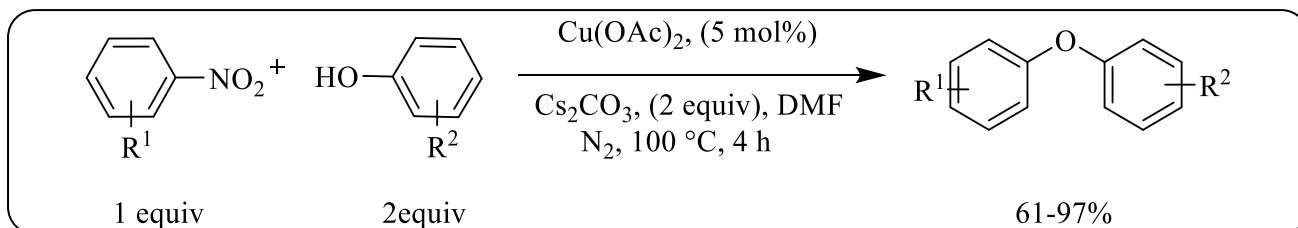
### استفاده از استات مس (II) در سنتز دی‌آریل اترها

یکی دیگر از پژوهش‌های صورت گرفته در برای تشکیل پیوند کربن - اکسیژن با جفت شدن نیتروآرن‌ها با فنول تحت جو نیتروژن و با استفاده از کاتالیست مس(II)، حلال DMF و باز سزیم کربنات است که دی‌آریل اتر با بازده درخشان به دست آمده است [۲۱] (شکل ۷).

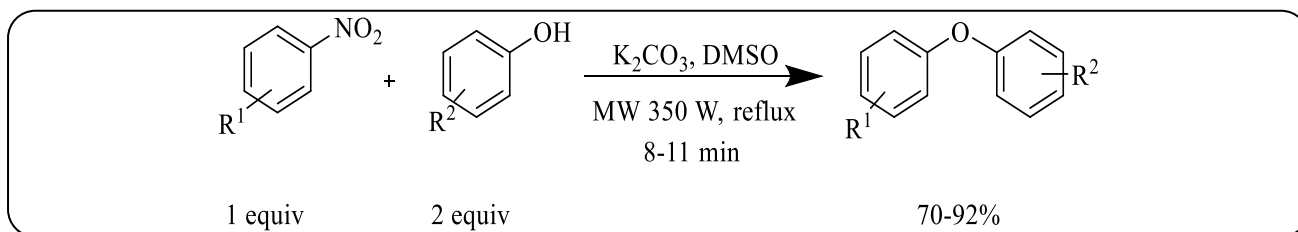
(۱) Wang



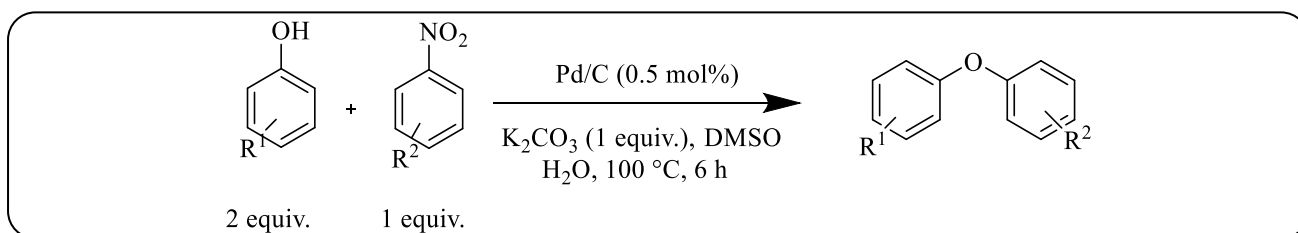
شکل ۶ - مکانیسم احتمالی جفت شدن متقاطع نیتروآرن ها با فنول با استفاده از کمپلکس از پالادیم



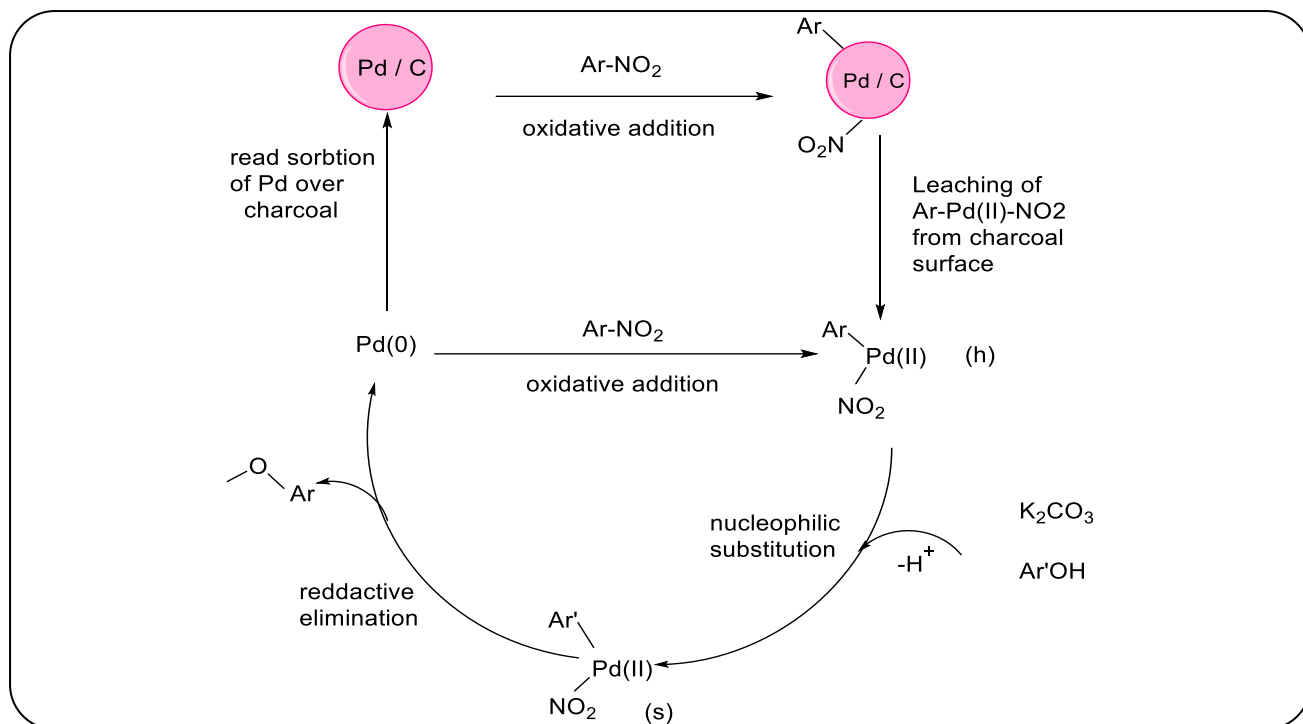
شکل ۷- جفت شدن نیتروآرن ها و فنول در جو نیتروژن



شکل ۸ - جفت شدن نیتروآرن ها با فنول با استفاده از تابش ماکروویو



شکل ۹- سنتز دی آریل اترها با استفاده از کاتالیست پالادیم-کربن



شکل ۱۰- مکانیسم احتمالی سنتز دی آریل اترها با استفاده از کاتالیست پالادیم-کربن

سنتزی استفاده از باز ضعیف و ارزان پتاسیم کربنات و قابلیت استفاده دوباره از کاتالیست برای شش بار متوالی بدون کاهش چشمگیر در فعالیت آن است [۲۴] (شکل ۱۱).

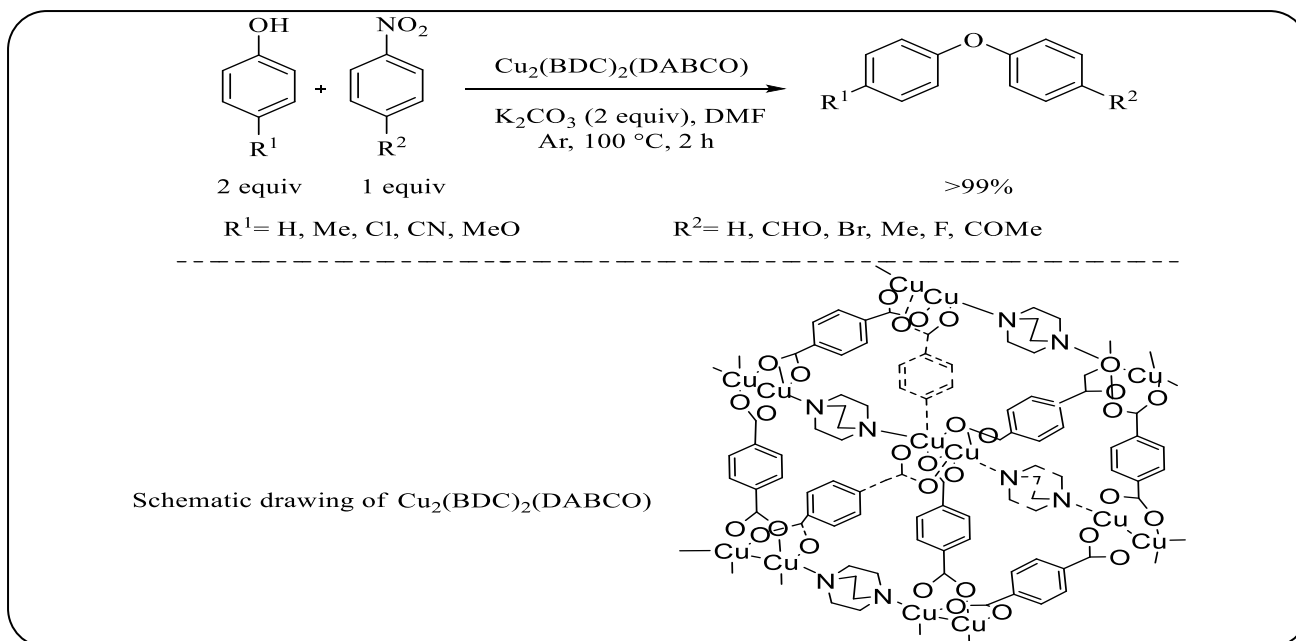
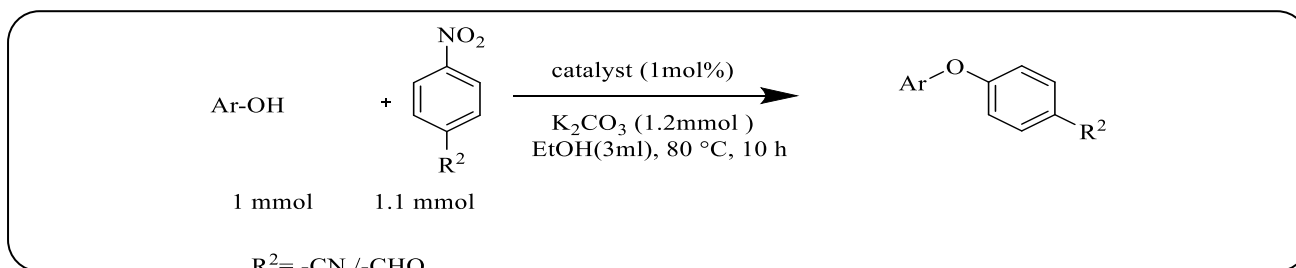
#### استفاده از کمپلکس مس - شیف باز در سنتز دی آریل اترها

در این گزارش برای سنتز دی آریل اترها در واکنش جفت شدن نیترو آرنها با فنولها از کمپلکس مس - شیف باز استفاده شده است. از برتری‌های این نوع کاتالیست ارزان بودن آن، حساس نبودن به هوا و همچنین تولید فراورده‌های جانبی کم می‌باشد. بیشترین بازده فراورده مورد نظر در حلال DMF گزارش شده است ولی با توجه به سبز بودن حلال اتانول این حلال جایگزین حلال DMF شده است. شایان ذکر است که فراورده مورد نظر در حلال‌های DMSO و متانول نیز به ترتیب با راندمان‌های ۸۷ و ۷۳ درصد تولید شدند. ولی در حلال‌های تولوئن و دی اکسان راندمان پایینی از فراورده دیده شد. همچنین باز سزیم کربنات به علت انحلال پذیری بیش‌تر در مخلوط واکنش باز بهتری بوده است اما با توجه به قیمت کم‌تر پتاسیم کربنات، این باز جایگزین باز قوی‌تر و گران قیمت سزیم کربنات شده است. واکنش در حضور باز سدیم استات یا DABCO هیچ فراورده‌ای را تولید نکرد ولی در حضور پتاسیم هیدروکسید فراورده با یک راندمان متوسط تولید شد [۲۵] (شکل ۱۲).

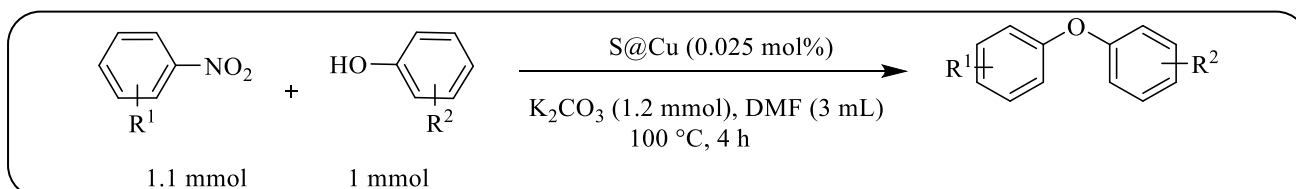
آزمون مسمومیت جیوه نشان داده است که جزء کاتالیستی همگن در واکنش وجود دارد و افزایش اکسایشی نیتروآرنها به Pd/C موجب آزاد سازی گونه‌های فعال Pd(II) که بخش فعال کاتالیستی واکنش است از سطح جامد به محلول می‌شود. در نتیجه با توجه به این آزمایش در اثر افزایش اکسایشی نیتروآرن به پالادیم صفر حدواسط h تشکیل می‌شود سپس حمله نوکلئوفیلی فنوکسید به این حدواسط موجب تشکیل حدواسط s شده در ادامه مرحله حذف کاهشی صورت گرفته و گونه پالادیم صفر و فراورده مورد نظر تشکیل می‌شود. پالادیم صفر تشکیل شده در اثر افزایش اکسایشی دوباره نیتروآرنها می‌تواند فعال شود و چرخه مکانیسمی ادامه یابد در غیر این صورت فعال نشده و به سطح کاتالیست باز می‌شود (شکل ۱۰).

#### استفاده از کاتالیست Cu<sub>2</sub>(BDC)<sub>2</sub>(DABCO) در سنتز دی آریل اترها

یک گروه پژوهشی به منظور نیتروزدایی در واکنش‌های جفت شدن مقاطع، از کمپلکس مس تثبیت شده روی صفحه آلی فلزی استفاده کرد. آن‌ها پی بردند که این کمپلکس بلوری متخلخل دارای فعالیت قابل توجهی برای جفت شدن نیتروآرن با فنول در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس است و واکنش به دمای بالا و حضور کاتالیست متکی می‌باشد. به گونه‌ای که در دمای ۳۰ درجه سلسیوس یا در غیاب کاتالیست انجام نمی‌شود. از برتری‌های این روش

شکل ۱۱- جفت شدن نیتروآرن ها با فنول در حضور کمپلکس  $\text{Cu}_2(\text{BDC})_2(\text{DABCO})$ 

شکل ۱۲- تشکیل پیوند کربن-اکسیژن با استفاده از کمپلکس مس-شیف باز



شکل ۱۳- سنتز دی آریل اترها با استفاده از کاتالیست مس تثبیت شده بر پایه سیلیکای مزوحفره

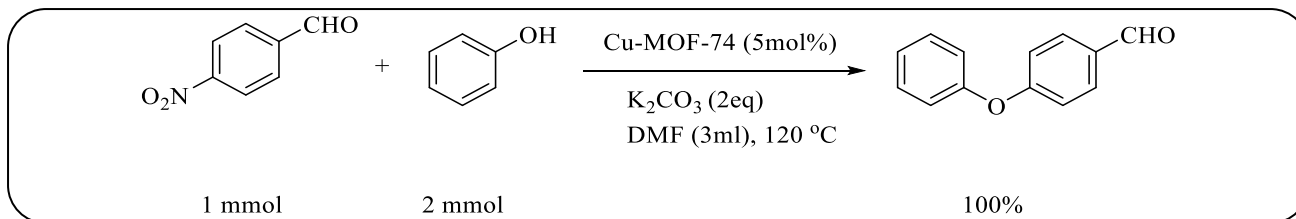
تا پنج مرتبه پشت سر هم بدون از دست دادن فعالیت کاتالیستی آن است. بیشترین بازده فراورده موردنظر در حلال دی‌متیل فرمامید گزارش شده است. در این پژوهش در حضور باز سزیم کربنات بازده بیشتری از فراورده مورد نظر گزارش شده است ولی با توجه به صرفه اقتصادی باز پتاسیم کربنات، این باز جایگزین باز قوی تر و گران سزیم کربنات شده است [۲۶] (شکل ۱۳).

#### استفاده از کاتالیست مس تثبیت شده بر پایه سیلیکای مزوحفره در سنتز دی آریل اترها

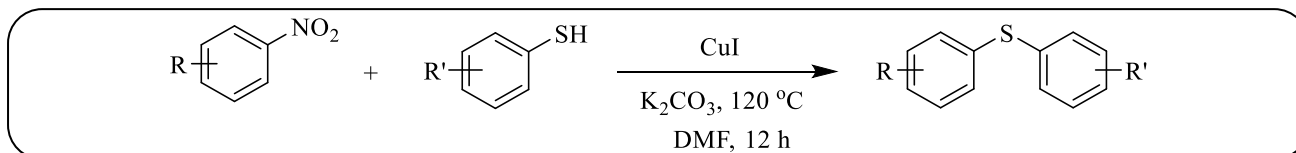
در این پژوهش برای سنتز دی آریل اترها در واکنش جفت شدن نیترو آرن ها با فنول یک کاتالیست مس بر پایه سیلیکای مزوحفره<sup>۱</sup> طراحی شده است. این کاتالیست به علت داشتن  $\text{TOF}^2$  بالا موجب افزایش بازده فراورده مورد نظر شده است. از برتری های این روش سنتزی توانایی استفاده دوباره از کاتالیست

(۱) Mesoporous silica

(۲) Turnover Frequency



شکل ۱۴- سنتز دی آریل اترها با استفاده از کاتالیست Cu-MOF-74



شکل ۱۵- سنتز دی آریل سولفیدها به کمک کاتالیست مس یدید

و کاربردهای گسترده‌ای در علوم زیست‌شناسی، شیمی دارویی و مواد شیمیایی دارند [۲۸]. از مهم‌ترین ترکیب‌هایی که دارای پیوند کربن-گوگرد می‌باشند می‌توان به دی آریل تیواترها اشاره کرد. این ترکیب‌ها از واسطه‌های مهم و مفید در سنتز و ساختمان‌های کلیدی در فراورده‌های طبیعی و ترکیب‌های زیستی فعال می‌باشند [۲۹].

#### استفاده از کاتالیست مس در سنتز دی آریل سولفیدها

یکی از روش‌های رایج سنتز این ترکیب‌های شامل کوپل شدن آریل هالیدها با تیوفنول‌ها در حضور فلزها واسطه می‌باشد. ولی با توجه به عیب‌ها این روش سنتزی گروه پژوهشی شید برای اولین بار با جایگزین کردن نیتروآرن‌ها به عنوان الکتروفیل در این نوع واکنش‌ها موفق به سنتز دی آریل تیواترها در حضور کاتالیست مس شدند. این گروه پژوهشی نخست با استفاده از پارا نیتروتولون و تیوفنول در حضور کاتالیست مس یدید، باز پتاسیم کربنات و حلال DMF در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس موفق به سنتز دی آریل تیواترها شدند. مس یدید نقش مهمی به عنوان کاتالیست در این واکنش بازی کرده به گونه‌ای که در غیاب این کاتالیست فراورده مورد نظر به میزان بسیار کمی تشکیل شده است [۳۰] (شکل ۱۵).

از عیب‌های این روش سنتزی می‌توان به استفاده از تیول‌ها به عنوان نوکلئوفیل نام برد. زیرا تیول‌ها دارای بوی ناخوشایند و فراری می‌باشند و به دلیل ویژگی کوردینه شدن قوی به فلزها، می‌توانند کاتالیست را غیر فعال نمایند و در واقع به صورت یک سم کاتالیست عمل کنند. افزون بر این، جفت شدن اکسیداتیو تیول‌ها با یک‌دیگر منجر به تشکیل دی‌سولفیدها به عنوان فراورده جانبی می‌شود. با غلبه بر این مشکل‌ها، در تیم پژوهشی ما، برای اولین بار واکنش‌های کوپل شدن سه جزئی بر روی نیترو آرن‌ها انجام شد.

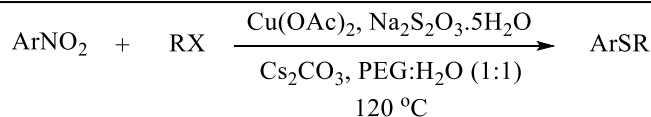
#### استفاده از کاتالیست Cu-MOF-74 در سنتز دی آریل اترها

در این گزارش از کاتالیست فعال و قابل بازیافت به منظور جفت شدن نیتروآرن‌ها با فنول استفاده شده است. از برتری‌های این شبکه آلی فلزی فعالیت کاتالیستی قابل توجه، پایداری ساختاری، داشتن سایت‌های غیر اشباع  $\text{Cu}^{2+}$ ، جداسازی آسان و توانایی استفاده دوباره از آن است. طبق آزمایش‌های اولیه صورت گرفته افزایش مقدار فنول نسبت به نیتروآرن‌ها موجب افزایش بازده فراورده مورد نظر شده است که این موضوع بیانگر نقش فنول به‌عنوان لیگاند در مکانیسم کاتالیستی واکنش مطرح شده است. همچنین بازده بیش‌تر فراورده مورد نظر به هنگام استفاده از حلال‌های قطبی به علت افزایش انحلال‌پذیری نیتروآرن‌ها نسبت به حلال‌های نا قطبی گزارش شده است. بازده فراورده مورد نظر در حضور بازهای پتاسیم کربنات، سدیم کربنات، سزیم کربنات نسبت به پتاسیم فسفات بیشتر بوده است. طبق آزمایش‌های صورت گرفته فعالیت کاتالیستی Cu-MOF-74 کاملاً تحت تاثیر بخش آنیونی بازها (کربنات، فسفات) می‌باشد. قطر بزرگ آنیون فسفات در پروتون‌زدایی فنول‌ها در حفره Cu-MOF-74 تاثیر گذار می‌باشد. افزون بر این نمک پتاسیم و سدیم نیز تاثیر چشمگیری در بازده فراورده مورد نظر داشته است. بازده بیش‌تر فراورده به هنگام استفاده از پتاسیم کربنات به علت الکترون‌گاتیوی کم‌تر نمک پتاسیم نسبت به نمک سدیم گزارش شده است. در حقیقت الکترون‌گاتیوی بیشتر موجب تمایل بیش‌تر به اتصال به آنیون فنوکسید شده که در نتیجه از تشکیل حدواسط کمپلکس مس- فنوکسید جلوگیری می‌کند و به دنبال آن از مرحله انتقال فلز و تشکیل فراورده مورد نظر جلوگیری می‌شود [۲۷] (شکل ۱۴).

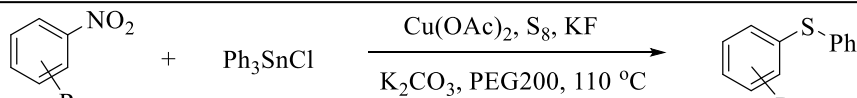
#### تشکیل پیوند کربن-گوگرد

ترکیب‌های آروماتیک دارای گوگرد در طبیعت به فراوان یافت می‌شوند

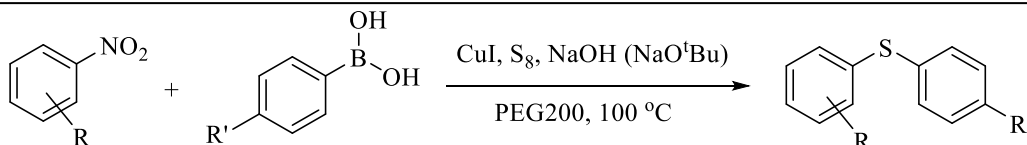




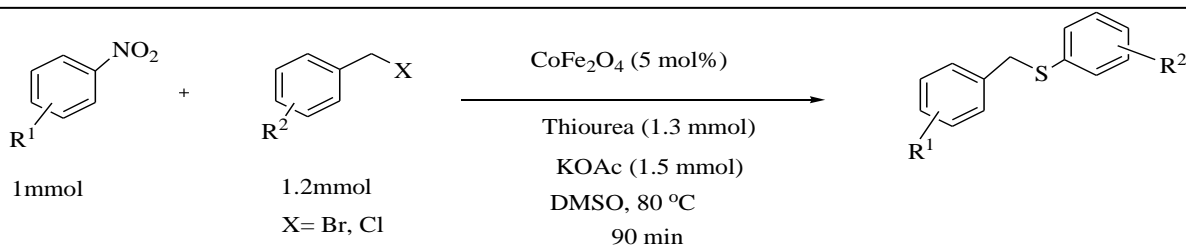
شکل ۱۶- سنتز سولفیدها به وسیله واکنش سه جزئی در حضور سدیم تیوسولفات به عنوان منبع گوگرد



شکل ۱۷- سنتز سولفیدها به وسیله واکنش سه جزئی در حضور پودر گوگرد و استات مس



شکل ۱۸- سنتز سولفیدها به وسیله واکنش سه جزئی نیترو آرنها، آریل بورونیک اسیدها و پودر گوگرد

شکل ۱۹- سنتز سولفیدها در واکنش نیتروزدایی نیتروآرن ها با استفاده از نانو ذره مغناطیسی CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

و بنزیل هالیدها در حضور کاتالیست نانوذره مغناطیسی CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> را گزارش کردند. طبق این گزارش بهترین بازده فراورده مورد نظر در حضور حلال DMSO، باز پتاسیم استات، کاتالیست CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> و تیواوره به عنوان منبع گوگرد به دست آمده است. کاتالیست نقش مهمی در واکنش بازی کرده به گونه ای که در نبود کاتالیست، فراورده مورد نظر تشکیل نشده است. از برتری های استفاده این نانو ذره مغناطیسی به عنوان کاتالیست می توان به جداسازی آسان آن از مخلوط واکنش و توانایی استفاده دوباره از آن تا ده بار بدون از دست دادن فعالیت خود اشاره کرد. به هنگام استفاده از هر دو استخلاف های الکترون دهنده و کشنده در نیتروآرن ها فراورده مورد نظر تشکیل شده است ولی در حضور نیتروآرن های دارای استخلاف الکترون دهنده مانند آمین، متیل و متوکسی در مقایسه با نیتروآرن های حاوی استخلاف الکترون کشنده مانند استیل بازده بیش تری از فراورده مورد نظر تشکیل شده است. در مورد بنزیل هالیدها نیز هر دو سبستریت بنزیل برمید و بنزیل کلرید در واکنش موثر بوده ولی در بنزیل کلرید بازده کمی از فراورده مورد نظر تشکیل شده است [۳۲] (شکل ۱۹).

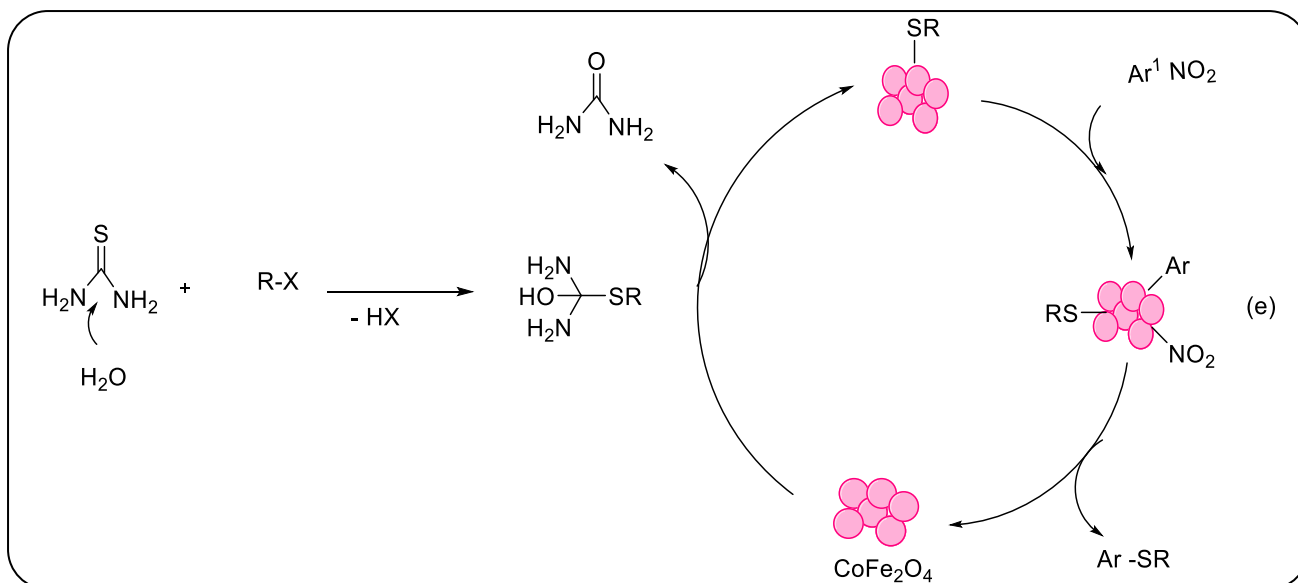
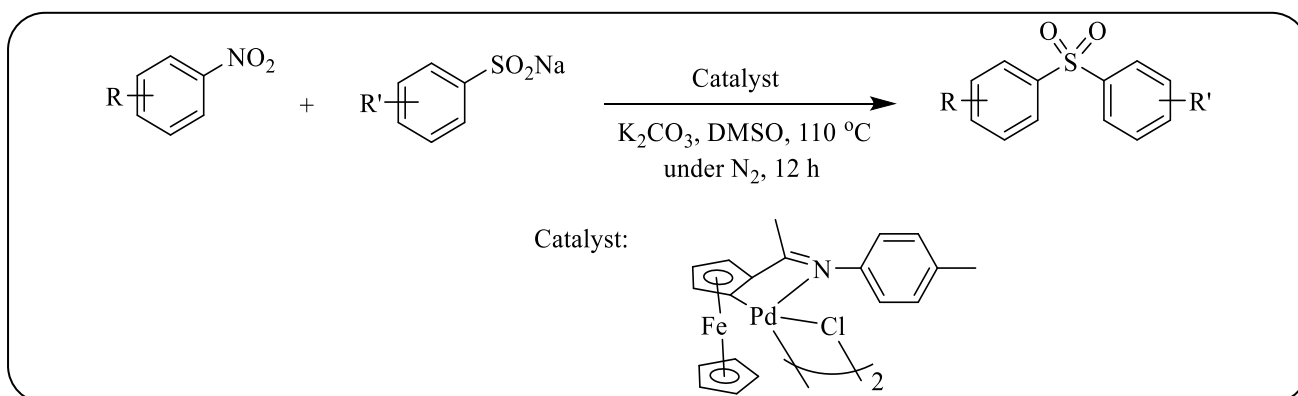
در این راستا سه راهبرد به کار گرفته شد. در استراتژی اول از واکنش نیترو آرن ها با آلکیل هالیدها در حضور سدیم تیوسولفات به عنوان منبع گوگرد، سولفیدها سنتز شدند (شکل ۱۶) [۳۱]. در این واکنش از استات مس به عنوان کاتالیست و از سزیم کربنات به عنوان باز استفاده شده است. حلال مناسب برای این واکنش مخلوط پلی اتیلن گلیکول و آب می باشد.

در روش دوم از پودر گوگرد استفاده شد و واکنش نیتروآرن ها با تری فنیل قلع کلرید در حضور کاتالیست استات مس مورد مطالعه قرار گرفت (شکل ۱۷) [۳۱]. در این واکنش پتاسیم فلوئورید نقش کلیدی فعال کننده گوگرد را دارد.

روش سومی که ما برای سنتز سولفیدها به کار گرفته شد شامل استفاده از بورونیک اسید و پودر گوگرد به عنوان منبع تیولات بود (شکل ۱۸) [۳۱]. در این واکنش پودر گوگرد به وسیله سود یا سدیم ترشیو بوتوکسید فعال شد.

#### استفاده از نانو ذره مغناطیسی CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

در سال ۲۰۱۷ میلادی گروه پژوهشی مقدم واکنش کوپل شدن نیتروآرن ها

شکل ۲۰- مکانیسم پیشنهادی سنتز سولفیدها در واکنش نیتروزدایی نیتروآرن ها با استفاده از  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ 

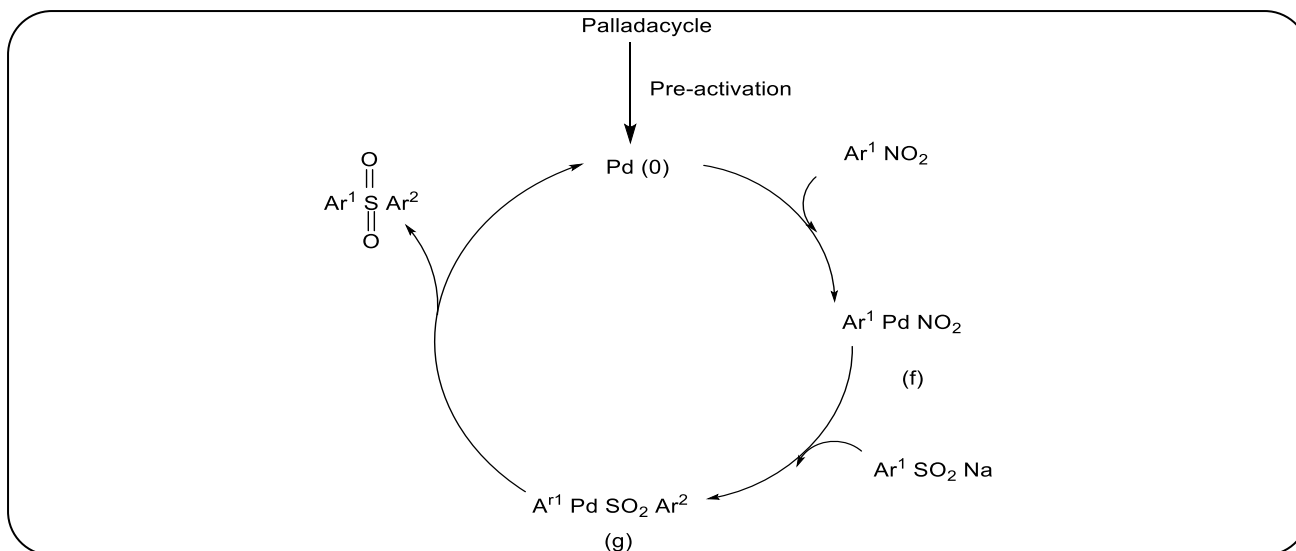
شکل ۲۱- سنتز آریل سولفون ها در واکنش نیتروزدایی نیتروآرن ها

ترکیب‌های فعال زیستی و دارویی حضور دارند. در سال ۲۰۱۴ میلادی گروهی پژوهشی برای اولین بار با استفاده از نیتروآرن‌ها و سدیم سولفینات‌ها در حضور کمپلکسی از پالادیم موفق به سنتز آریل سولفون‌ها شدند. واکنش در حضور گاز نیتروژن، باز پتاسیم کربنات، حلال DMSO و دمای ۱۱۰ درجه سلسیوس به خوبی پیش رفته و سولفون‌های مربوطه با راندمان بالایی تشکیل شده است. طبق آزمایش‌های انجام شده در حضور نیتروآرن‌های دارای استخلاف در موقعیت‌های متفاوت مشخص شده است که ممانعت فضایی نیتروآرن‌ها تأثیری در روند واکنش ایجاد نمی‌کند. همچنین به هنگام بررسی اثر الکترونی بر روی آریل سولفینات‌ها مشخص شد که در حضور آریل سولفینات‌های دارای استخلاف الکترون دهنده نسبت به استخلاف‌های الکترون کشنده بازده بهتری از فرآورده مورد نظر ایجاد می‌شود [۳۳] (شکل ۲۱).

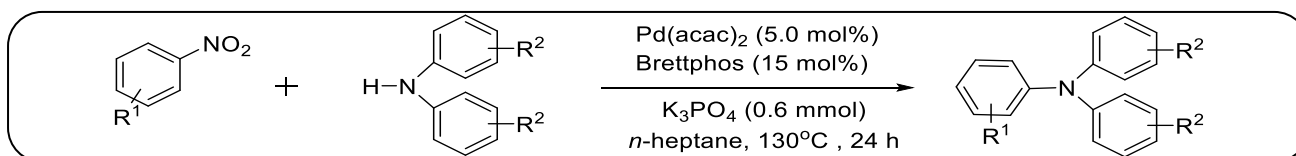
مکانیسم احتمالی واکنش به این گونه است که نخست تیواوره با آلکیل هالید وارد واکنش شده و نمک گوگرد تیو اورانیوم تشکیل می‌شود. سپس در حضور باز، تیولات و اوره به میزان مساوی تولید می‌شوند در نتیجه تیولات تولید شده با آهن کبالت واکنش می‌دهد و حدواسط e را ایجاد می‌کند که در حضور نیتروآرن مرحله افزایش اکسایشی صورت گرفته و حدواسط e از طریق شکستن پیوند کربن - نیتروژن ایجاد می‌شود. سپس فرآورده‌های مورد نظر پس از مرحله حذف کاهشی ایجاد می‌شوند و چرخه مکانیسمی کامل می‌شود (شکل ۲۰).

#### استفاده از کاتالیست پالادیم برای سنتز آریل سولفون‌ها

آریل سولفون‌ها دسته‌ی مهم دیگری از ترکیب‌های دارای پیوند کربن - گوگرد هستند که به عنوان حدواسط‌های مهمی در بسیاری از



شکل ۲۲- مکانیسم احتمالی سنتز آریل سولفون ها در واکنش نیتروزدایی نیتروآرن ها



شکل ۲۳- تشکیل پیوند کربن - نیتروژن در واکنش نیتروزدایی نیتروآرن ها

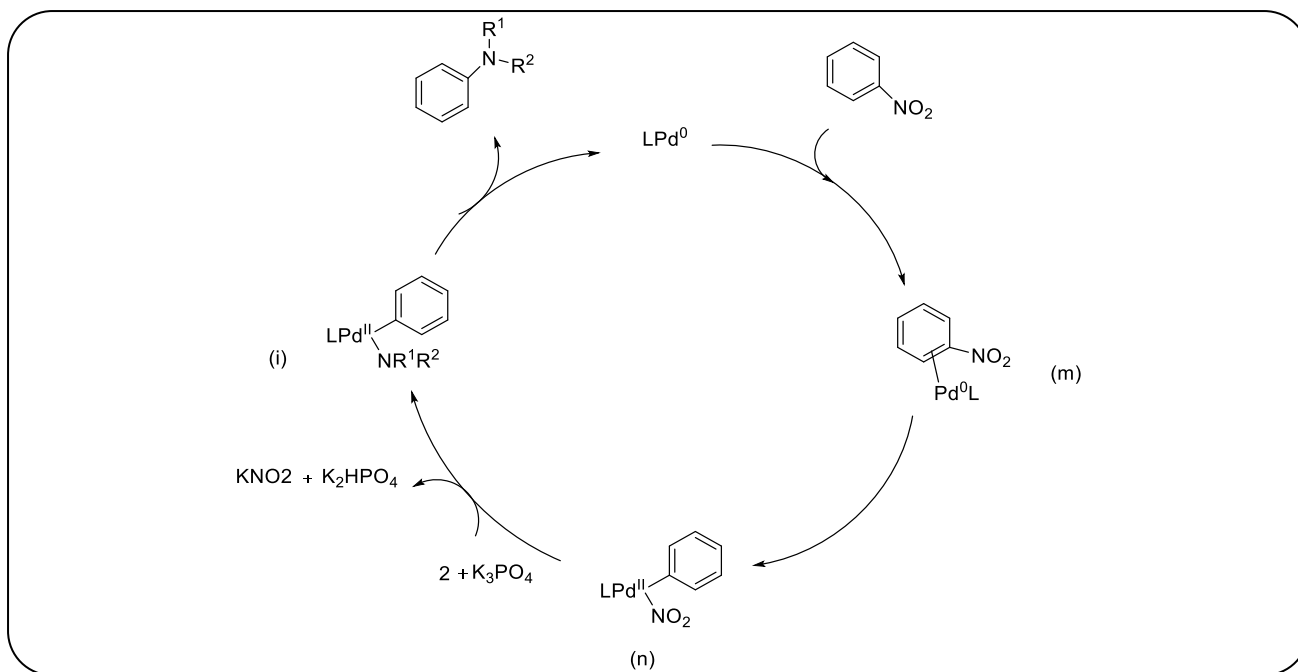
پالادیم استیل استونات، لیگاند برت فوس، باز پتاسیم فسفات و حلال هپتان در دمای ۱۳۰ درجه سلسیوس موفق به سنتز تری فنیل آمین ها شدند [۳۶] (شکل ۲۳).

طبق آزمایشات صورت گرفته در این واکنش ها به هنگام استفاده از پارافلورونیترو بنزن به عنوان الکتروفیل، تنها جانشینی گروه نیترو با دی فنیل آمین مربوطه صورت گرفته و فرآورده مورد نظر تشکیل شده است در صورتی که در واکنش های جانشینی هسته دوستی آروماتیکی گروه فلورئور به عنوان گروه ترک کننده خیلی خوب عمل می کند. در ادامه آزمایش ها به منظور بررسی عملکرد دیگر آریل آمین ها مانند آنیلین، پی پیریدین، هگزیل آمین و *N* - متیل آنیلین، از پارانیتروانیسول به عنوان الکتروفیل استفاده شده است. برای این سبستریت ها بهترین بازده در حضور حلال دی اکسان و باز پتاسیم فسفات آبدار گزارش شده است و حضور حلال های قطبی به علت محدودیت حلالیت آمین ها در حلال های دیگر ضروری می باشد. افزون بر این در این واکنش ها عملکرد پتاسیم فسفات آبدار در حلال های قطبی بهتر از پتاسیم فسفات بی آب گزارش شده است. به هنگام استفاده از آنیلین و پارانیتروانیسول فرآورده مورد نظر (تری آریل آمین) تشکیل نشد و دی فنیل آمین تشکیل شد که شاید به علت ممانعت فضایی در دی فنیل آمین های تشکیل شده

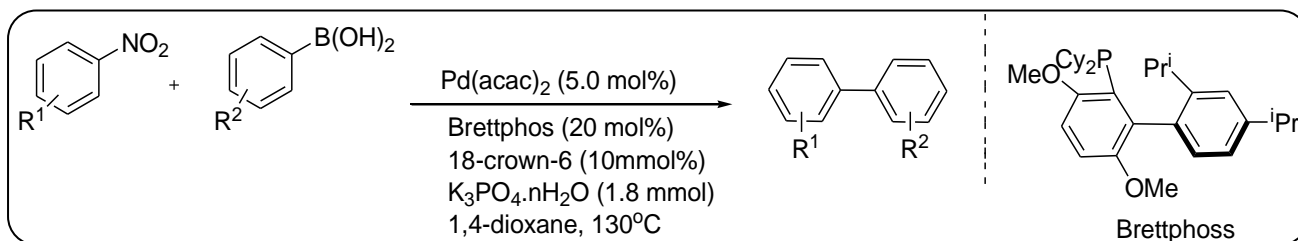
مکانیسم احتمالی واکنش به این گونه است که در نخست در اثر افزایش اکسایشی پالادیم فعال شده به نیتروآرن ها حدواسط *f* تشکیل می شود در ادامه سدیم سولفینات با حمله نوکلئوفیلی به حدواسط *f* جانشین گروه نیترو شده و حدواسط *g* ایجاد می شود سپس در اثر حذف کاهشی فرآورده مورد نظر تشکیل می شود و گونه پالادیم صفر دوباره تولید شده و چرخه کامل می شود (شکل ۲۲).

### تشکیل پیوند کربن - نیتروژن

سنتز آریل آمین ها و مشتق های آن به علت حضور در بسیاری از ترکیب های فعال دارویی، علف کش ها، پلیمرها و اجزای سازنده نمایشگرهای OLED، توجه شیمدان ها را به خود جلب کرده است [۳۴]. آمین دار شدن بوخوالد هارتویگ یک روش عالی و کارآمد برای سنتز آریل آمین ها محسوب می شود. به طور معمول در این واکنش ها، از آریل هالیدها به عنوان الکتروفیل برای جفت شدن با آمین ها یا آمیدها در حضور کاتالیست پالادیم استفاده می شود [۳۵]. ولی با توجه به عیب های آریل هالیدها، گروه پژوهشی ناکائو در سال ۲۰۱۷ میلادی برای اولین بار از نیتروآرن ها به عنوان الکتروفیل جایگزین در این گونه واکنش ها استفاده کردند. این گروه پژوهشی در نخست با استفاده از نیتروآرن ها و دی فنیل آمین ها در حضور کاتالیست



شکل ۲۴- مکانیسم احتمالی در تشکیل پیوند کربن - نیتروژن



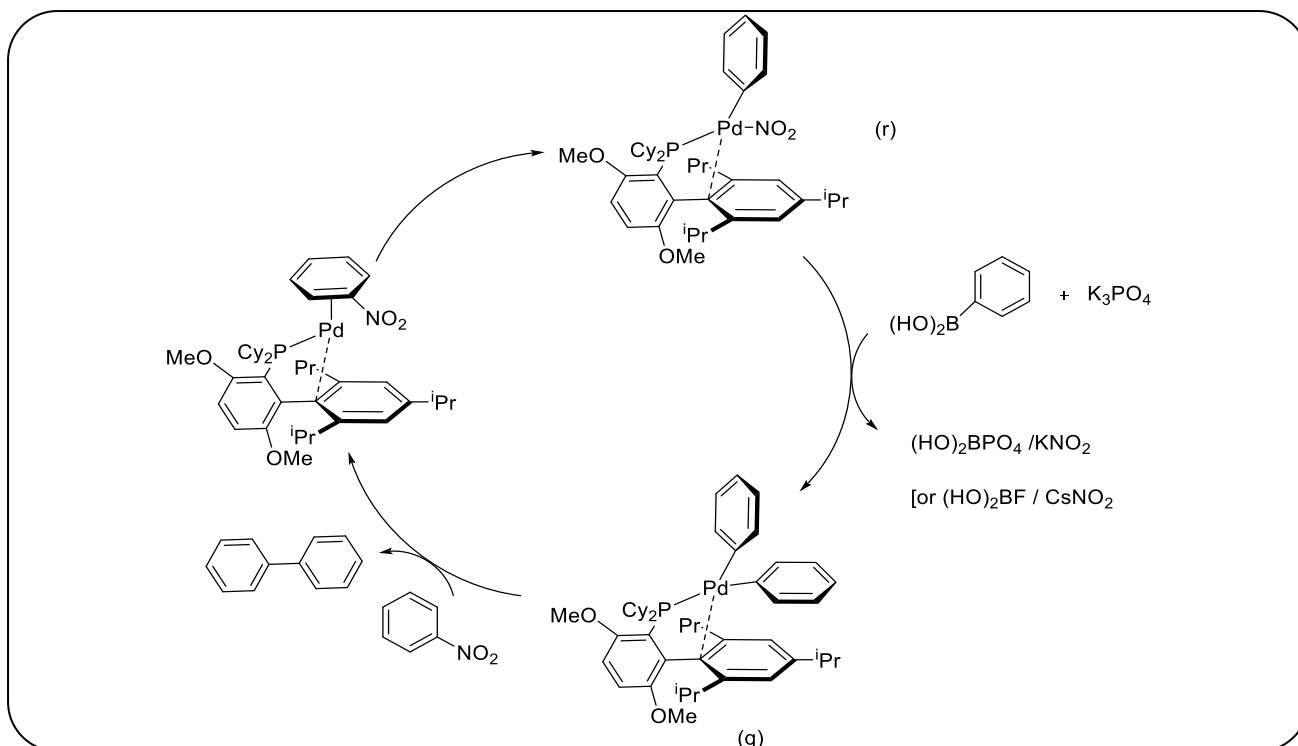
شکل ۲۵- سنتز بی آریل ها در واکنش کوپل شدن نیتروآرن ها با آریل بورونیک اسیدها

واکنش جفت شدن سوزوکی در حضور کاتالیست پالادیم یک روش پرکاربرد و مفید برای سنتز بی آریل ها به حساب می آید. به طور معمول در این گونه واکنش ها از آریل هالیدها به عنوان الکتروفیل و از آریل بورونیک اسیدها به عنوان نوکلئوفیل استفاده می شود [۴۰]. در سال ۲۰۱۷ میلادی برای اولین بار گروه پژوهشی ناکاتو گزارش کرد که برخی از نیتروآرن ها می توانند با آریل بورونیک اسیدها در حضور کاتالیست پالادیم کوپل شوند و بی آریل ها با بازده درخشان تولید شوند. طبق این گزارش حضور اتر تاجی نقش مهمی در افزایش بازده فرآورده مورد نظر دارد به گونه ای که در غیاب اتر تاجی بازده فرآورده مورد نظر به میزان چشم گیری کاهش یافته است. همچنین در این واکنش با بررسی اثر بازهای گوناگون، بیشترین بازده فرآورده مورد نظر در حضور باز پتاسیم فسفات آبدار به دست آمده است [۴۱] (شکل ۲۵).

این ترکیب ها نمی توانند به عنوان نوکلئوفیل عمل کنند و فرآورده مورد نظر را ایجاد کنند. مکانیسم احتمالی واکنش به این گونه است که نخست نیتروآرن ها با کمپلکس پالادیم (0) واکنش می دهند و حدواسط (m) را ایجاد می کنند. در مرحله بعد افزایش اکسایشی کمپلکس ایجاد شده با نیتروآرن حدواسط (n) را ایجاد کرده سپس آمین در حضور باز به عنوان نوکلئوفیل عمل کرده و با حدواسط (n) وارد واکنش می شود و حدواسط (i) ایجاد می شود و در ادامه مرحله حذف کاهشی منجر به تشکیل شدن فرآورده مورد نظر و کامل شدن چرخه مکانیسمی می شود (شکل ۲۴).

### تشکیل پیوند کربن - کربن

سنتز بی آریل ها و مشتق های آن به علت حضور در بسیاری از ترکیب های طبیعی، مواد دارویی [۳۷]، پلیمرها [۳۸]، حسگرها [۳۹]، مواد شیمیایی، رنگ ها و لیگاندها بسیار مورد توجه شیمی دانان قرار گرفته است.

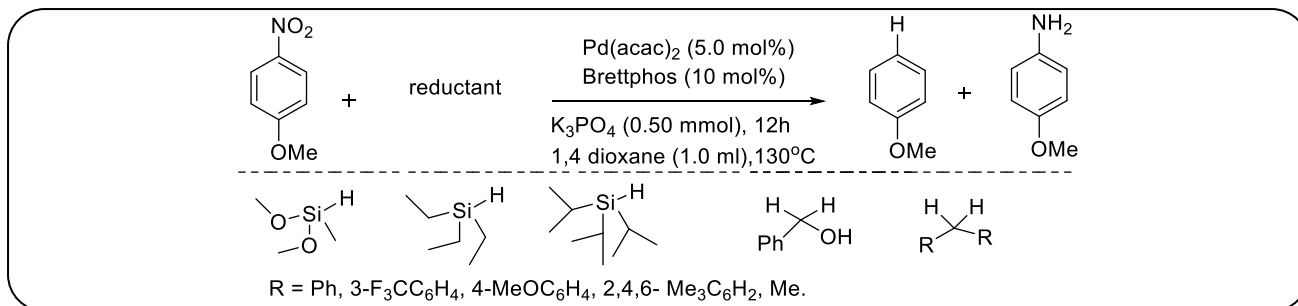


شکل ۲۶- مکانیسم پیشنهادی در سنتز بی آریل ها

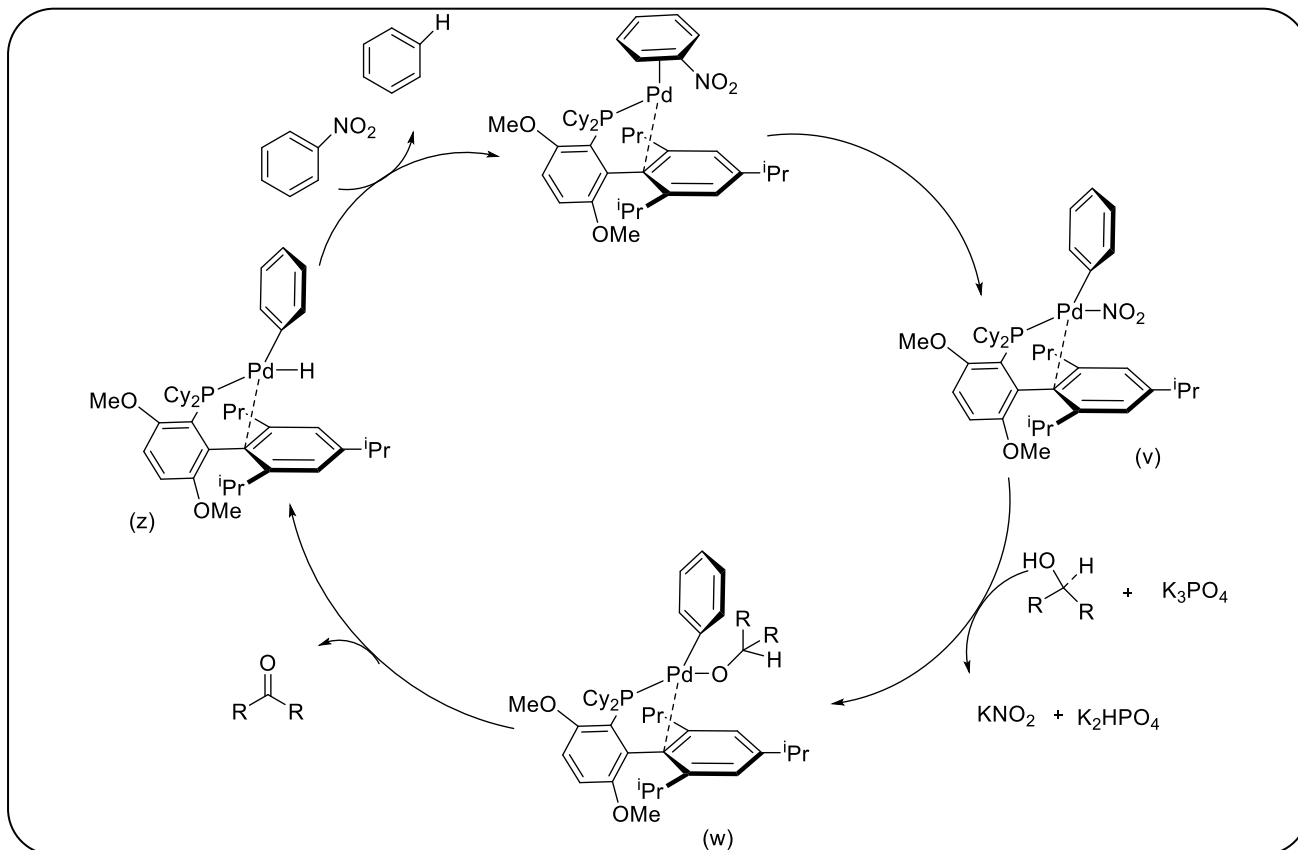
### تشکیل پیوند کربن - هیدروژن

نیتروژن زدایی کاهشی نیتروآرن ها از طریق شکستن پیوند کربن - نیترو یک موضوع چالش برانگیز در شیمی آلی محسوب می شود. برخلاف نیترودار شدن آرن ها، برای واکنش های نیتروزدایی کاهشی گزارشات کمی صورت گرفته است. مشکلات مربوط به نیتروزدایی کاهشی نیتروآرن ها به گزینش پذیری ذاتی گروه نیترو نسبت داده می شود. این ترکیب ها در شرایط کاهش به طور معمول به آنیل ها یا ترکیب های نیتروزو و هیدروکسیل آمین ها تبدیل می شوند [۴۳]. در نتیجه حذف گروه نیترو روی حلقه آروماتیک به طور معمول به تشکیل آنیلین های مربوطه و سپس به انجام دو مرحله اضافی یعنی مرحله تشخیص و یک نوع واکنش سندمایر نیاز دارد [۴۴]. افزون بر این استفاده از اسیدهای قوی در این روش نیترو زدایی تا حد زیادی عملکرد گروه های عاملی را کاهش می دهد. بنابراین ارائه یک روش ساده تر و کارآمدتر برای نیتروزدایی کاهشی نیتروآرن ها ضروری می باشد. همان گونه که پیش تر گفته شد گروه پژوهشی ناکائو با به کار بردن نیتروآرن ها در واکنش های کوپل شدن با استفاده از کاتالیست پالادیم موفق به تشکیل پیوند کربن - کربن و کربن - نیتروژن شد. این واکنش ها از مسیر افزایش اکسایشی پیوند آریل - نیترو به پالادیم (0) پیش می رفت و کاهش گروه نیترو در این واکنش ها رقابت نمی کرد.

این گروه پژوهشی به منظور یافتن اطلاعاتی در مورد مکانیسم واکنش آزمایش هایی انجام داده اند. نخست برای بررسی این که آیا واکنش شامل یک فرآیند رادیکالی است واکنش استاندارد را در حضور مهارکننده های رادیکال مانند TEMPO قرار دادند. پس از تجزیه و تحلیل واکنش مشخص شد که واکنش توسط مهارکننده های رادیکال تحت تاثیر قرار نگرفته است. همچنین طبق آزمایش های صورت گرفته مشخص شده است که نیتروزو بنزن یا آنیلین که به صورت درجا از کاهش نیتروآرن به دست آمده اند فرارده مورد نظر را ایجاد نمی کنند. همچنین محلول آبی به دست آمده از این واکنش از طریق کروماتوگرافی مایع یونی شناسایی شد که بیانگر تشکیل یون نیتريت می باشد که بازده برآورد شده با بی آریل های سنتز شده برابری داشته است. مکانیسم احتمالی واکنش به این گونه است که چرخه مکانیسمی واکنش با تشکیل کمپلکس پالادیم - نیتروآرن آغاز شده و سپس مرحله افزایش اکسایشی منجر به تشکیل حدواسط r می شود و در ادامه مرحله انتقال فلز بین حدواسط پالادیم II تشکیل شده با آریل بورونیک اسید منجر به تشکیل حدواسط q می شود و پس از مرحله حذف کاهشی بی آریل ها تشکیل می شوند (شکل ۲۶).



شکل ۲۷- تشکیل پیوند کربن- هیدروژن در واکنش نیتروزدایی کاهش نیتروآرن ها



شکل ۲۸- مکانیسم پیشنهادی در واکنش نیتروزدایی کاهش نیتروآرن ها

مکانیسم احتمالی واکنش به این گونه است که نخست پس از تشکیل شدن کمپلکس  $\pi$  بین نیتروآرن و پالادیم (0) و افزایش اکسایشی آن بین پیوند کربن- نیترو حدواسط v تولید می شود سپس جایگزینی لیگاند آلکوکسید با گروه نیتريت منجر به تشکیل حدواسط w می شود و در ادامه حذف هیدرید بتا منجر به تشکیل حدواسط z می شود. سپس مرحله حذف کاهش صورت گرفته و فراورده مورد نظر تشکیل شده و پالادیم تشکیل شده نیز دوباره به چرخه مکانیسمی باز می گردد (شکل ۲۸).

این نتیجه ها گروه ناگتو را ترغیب به واکنش نیتروزدایی تک مرحله ای از مسیر افزایش اکسایشی با استفاده از منابع هیدرید کرد. آن ها نخست برای نیتروزدایی پارانیترواتیسول از هیدروسیلان ها به عنوان منبع هیدرید استفاده کردند اما در حضور این ترکیب های نیتروزدایی به میزان بسیار کمی صورت گرفت. در نتیجه در مرحله های بعدی آزمایش های خود از الکل ها به عنوان منبع هیدرید استفاده کردند. بهترین بازده فراورده مورد نظر در حضور ایزوپروپیل الکل به عنوان منبع هیدرید، حلال دی اکسان، لیگاند برت فوس، کاتالیست پالادیم استیل استونات و دمای ۱۳۰ درجه سلسیوس به دست آمده است [۴۵] (شکل ۲۷).

## نتیجه گیری

آرن ها تهیه شوند. در مقایسه با واکنش هالوژن دار شدن به طور کلی فرایند نیترودار شدن الکتروفیلی، فرآورده های نیتروآرن را با گزینش پذیری بهتری تولید می کند. افزون بر این تعداد زیادی از آریل هالیدها در واکنش سندمایر از کاهش نیتروآرن های مربوطه و سپس جانشینی هالوژن ها تولید می شوند. بنابراین استفاده مستقیم از نیتروآرن ها به عنوان الکتروفیل به طور چشمگیری موجب افزایش کارایی واکنش های جفت شدن متقاطع می شود و همچنین مشکل های ناشی از نیاز به تولید مقدار استوکیومتری آریل هالیدها از مواد اولیه خود را کاهش می دهد [۴۶].

سنتز ترکیب های حاوی پیوندهای کربن - اکسیژن، کربن - کربن، کربن - گوگرد، کربن - نیتروژن و کربن - هیدروژن به علت کاربردهای فراوان سنتزی و زیستی امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. راه های گوناگونی برای تهیه این ترکیب ها گزارش شده است که بعضی از این روش ها به دلیل گران بودن، سمی بودن و نبود دسترسی به مواد اولیه مناسب نیستند. به طور خلاصه پژوهش های صورت گرفته در زمینه استفاده از نیتروآرن ها به عنوان الکتروفیل در واکنش های جفت شدن متقاطع گام مهمی در تشکیل پیوندهای آریل - سولفور، آریل - اکسیژن و آریل - نیتروژن بوده است. این ترکیب های در مقایسه با آریل هالیدها سازگارتر با محیط زیست و در دسترس تر می باشند و به سادگی می توانند با نیترودار کردن

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۳/۷ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۵

## مراجع

- [1] (a) Cornella J., Zarate C., Martin R., Metal-Catalyzed Activation of Ethers via C-O Bond Cleavage: A New Strategy for Molecular Diversity, *Chem. Soc. Rev.*, **43**: 8081-8097 (2014). (b) Zhang C., Tang C., Jiao N., Recent Advances in Copper-Catalyzed Dehydrogenative Functionalization via a Single Electron Transfer (SET) Process, *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 3464-3484 (2012). (c) Ghaderi A., Iwasaki T., Fukuoka A., Terao J., Kambe N., Nickel-Catalyzed Coupling of Thiomethyl-Substituted 1,3-Benzothiazoles with Secondary Alkyl Grignard Reagents, *Chem. Eur. J.*, **19**: 2951-2955 (2013).
- [2] (a) Monnier F., Taillefer M., Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**: 6954-6971 (2009). (b) Burgos C.H., Barder T.E., Huang X., Buchwald S.L., Significantly Improved Method for the Pd-Catalyzed Coupling of Phenols with Aryl Halides: Understanding Ligand Effects, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**: 4321-4326 (2006). (c) Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A., The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases, *Synth. Commun.*, **11**: 513-519 (1981). (d) Firouzabadi H., Iranpoor N., Ghaderi A., Ghavami M., Hoseini S. J., Palladium Nanoparticles Supported on Aminopropyl-Functionalized Clay as Efficient Catalysts for Phosphine-Free C-C Bond Formation via Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura Reactions, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **84**: 100-109 (2011). (e) Firouzabadi H., Iranpoor N., Ghaderi A., Solvent-Free Mizoroki-Heck Reaction Catalyzed by Palladium Nano-Particles Deposited on Gelatin as the Reductant, Ligand and the Non-Toxic and Degradable Natural Product Support, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **347**: 38-45 (2011). (f) Firouzabadi H., Iranpoor N., Ghaderi A., Gelatin as a Bioorganic Reductant, Ligand and Support for Palladium Nanoparticles. Application as a Catalyst for Ligand- and Amine-Free Sonogashira-Hagihara Reaction, *Org. Biomol. Chem.* **9**: 865-871 (2011).

- [3] (a) Evano G., Blanchard N., Toumi M., Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis., *Chem. Rev.*, **108**: 3054-3131 (2008). (b) Carril M., SanMartin R., Dominguez E., Palladium and Copper-Catalysed Arylation Reactions in the Presence of Water, with a Focus on Carbon-Heteroatom Bond Formation., *Chem. Soc. Rev.*, **37**: 639-647 (2008). (c) Alonso D.A., Najera C., Oxime-Derived Palladacycles as Source of Palladium Nanoparticles, *Chem Soc. Rev.*, **39**: 2891-2902 (2010). (d) Deraedt C., Astruc D., "Homeopathic" Palladium Nanoparticle Catalysis of Cross Carbon-Carbon Coupling Reactions, *Acc. Chem. Res.*, **47**: 494-503 (2014).
- [4] (a) Rauser M., Ascheberg Ch., Niggemann M., Electrophilic Amination with Nitroarenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **129**: 11728-11732 (2017). (b) Cheung, Ch. W., Ma. J., Hu. X., Manganese-Mediated Reductive Transamidation of Tertiary Amides with Nitroarenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**: 6789-6792 (2018).
- [5] Beck J.R., Nucleophilic Displacement of Aromatic Nitro Groups, *Tetrahedron*, **34**: 2057-2068 (1978).
- [6] N. Ono, "The Nitro Group in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, pp. 302-324 (2001).
- [7] Tjosaas F., Fiksdahl A., A Simple Synthetic Route to Methyl 3-Fluoropyridine-4-Carboxylate by Nucleophilic Aromatic Substitution, *Molecules*, **11**: 130-133 (2006).
- [8] Mondal M., Bharadwaj S.K., Bora U., O-Arylation with Nitroarenes: Metal-Catalyzed and Metal-Free Methodologies, *New J. Chem.*, **39**: 31-37 (2015).
- [9] (a) Zhang J., Zhang Z., Wang Y., Zheng X., Wang Zh., Nano-CuO-Catalyzed Ullmann Coupling of Phenols with Aryl Halides Under Ligand-Free Conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, 5112-5116 (2008).
- [10] Patch R. J., Searle L. L., Kim A. J., De D., Zhu X., Askari H. B., O'Neill J. C., Abad M. C., Rentzeperis D., Liu J., Kemmerer M., Lin L., Kasturi J., Geisler J.G., Lenhard J. M., Player M. R., Gaul M.D., Identification of Diaryl Ether-Based Ligands for Estrogen-Related Receptor as Potential Antidiabetic Agents, *J. Med. Chem.*, **54**: 788-808 (2011).
- [11] Brogden R.N., Pinder R. M., Speight T. M., Avery G. S., Fenoprofen. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Rheumatic Diseases, *Drugs.*, **13**: 241-265 (1977).
- [12] Deng H., Jung J.K., Liu T., Kuntz K.W., Snapper M.L., Hoveyda A.H., Total Synthesis of Anti-HIV Agent Chloropectin I, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**: 9032-9034 (2003).
- [13] Swapna K., Murthy S.N., Jyothi M.T., Nageswar Y.V.D., Recyclable Heterogeneous Copper Oxide on Alumina Catalyzed Coupling of Phenols and Alcohols with Aryl Halides under Ligand-Free Conditions, *Org. Biomol. Chem.*, **9**: 5978-5988 (2011).
- [14] Maiti D., Buchwald S.L., Cu-Catalyzed Arylation of Phenols: Synthesis of Sterically Hindered and Heteroaryl Diaryl Ethers, *J. Org. Chem.*, **75**: 1791-1794 (2010).
- [15] Nicolaou K. C., Boddy C. N. C., Brase S., Winssinger N., Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**: 2096-2152 (1999).
- [16] Bistri O., Corra A., Bolm C., Iron-Catalyzed C-O Cross-Couplings of Phenols with Aryl Iodides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**: 586-588 (2008).



- [17] Zheng X., Ding J., Chen J., Gao W., Liu M., Wu H., The Coupling of Arylboronic Acids with Nitroarenes Catalyzed by Rhodium, *Org. Lett.*, **13**: 1726-1729 (2011).
- [18] Zhang J., Chen J., Liu M., Zheng X., Ding J., Wu H., Ligand-Free Copper Catalyzed Coupling of Nitroarenes with Arylboronic Acid, *Green Chem.*, **14**: 912-916 (2012).
- [19] Peng D., Yu A., Wang H., Wu Y., Chang J., A 2,2'-Bipyridine-Palladacycle Catalyzed the Coupling of Arylboronic Acids with Nitroarenes, *Tetrahedron*, **69**: 6884-6889 (2013).
- [20] Wang H., Yu A., Cao A., Chang J., Wu Y., First Palladium-Catalyzed Denitrated Coupling Reaction of Nitroarenes with Phenols. *Appl. Organometal. Chem.*, **27**: 611-614 (2013).
- [21] Chen J., Wang X., Zheng X., Ding J., Liu M., Wu H., Ligand-Free Copper Catalyzed *O*-Arylation of Nitroarenes with Phenols, *Tetrahedron*, **68**: 8905-8907 (2012).
- [22] Sarkate A.P., Bahekar S.S., Wadhai V.M., Ghandge G.N., Wakte P.S., Shinde D.B., Microwave-Assisted Synthesis of Nonsymmetrical Aryl Ethers Using Nitroarenes, *Synlett*, **24**: 1513-1516 (2013).
- [23] Begum T., Mondal M., Borpuzari M.P., Kar R., Gogoi P.K., Bora U., Palladiumon-Carbon-Catalyzed Coupling of Nitroarenes with Phenol: Biaryl Ether Synthesis and Evidence of an Oxidative Addition-Promoted Mechanism, *Eur. J. Org. Chem.*, 3244–3248 (2017).
- [24] Phan N.T.S., Nguyen T.T., A Metal–Organic Framework Cu<sub>2</sub>(BDC)<sub>2</sub>(DABCO) as an Efficient and Reusable Catalyst for Ullmann-Type N-Arylation of Imidazoles, *Catal. Lett.*, **144**: 1877-1883 (2014).
- [25] Maity T., Saha D., Bhunia S., Brandão P., Das S., Koner S., A Family of Ligand and Anion Dependent Structurally Diverse Cu(II) Schiff–Base Complexes and their Catalytic Efficacy in *O*–Arylation Reaction in Ethanolic Medium, *RSC Adv.*, **5**: 82179-82191 (2015).
- [26] Maity T., Bhunia S., Das S., Koner S., Heterogeneous *O*–Arylation of Nitroarenes with Substituted Phenols over Copper Immobilized Mesoporous Silica Catalyst, *RSC Adv.*, **6**: 33380-33386 (2016).
- [27] Leo P., Orcajo G.; Briones D., Calleja G., Sánchez M., Martínez F., A Recyclable Cu-MOF-74 Catalyst for the Ligand-Free *O*-Arylation Reaction of 4-Nitrobenzaldehyde and Phenol, *Nanomaterials.*, **7**: 149-163 (2017).
- [28] (a) Ley S. V., Thomas A.W., Modern Synthetic Methods for Copper-Mediated C(aryl)-O, C(aryl)-N, and C(aryl)-S Bond Formation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**: 5400–5449 (2003). (b) Kondo T., Mitsudo T.A., Metal-Catalyzed Carbon-Sulfur Bond Formation, *Chem. Rev.*, **100**: 3205-3220 (2000).
- [29] Liu L., Stelmach J. E., Natarajan S. R., Chen M. H., Singh S. B., Schwartz C. D., Fitzgerald C. E., O'Keefe S.J., Zaller D. M., Schmatz D. M., Doherty J. B., SAR of 3,4-Dihydropyrido[3,2-d]pyrimidone p38 Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**: 3979–3982 (2003).
- [30] Bahekar S. S., Sarkate, A. P., Wadhai, V. M., Wakte, P.S., Shinde D. B., CuI Catalyzed C-S Bond Formation by Using Nitroarenes, *Catal. Commun.*, **41**: 123-125 (2013).
- [31] Rostami A., Rostami A., Ghaderi A., Copper-Catalyzed Thioetherification Reactions of Alkyl Halides, Triphenyltin Chloride, and Arylboronic Acids with Nitroarenes in the Presence of Sulfur Sources, *J. Org. Chem.*, **80**: 8694-8704 (2015).

- [32] Matloubi Moghaddam F., Pourkaveh R., Nano Cobalt Ferrite Catalyzed Coupling Reaction of Nitroarene and Alkyl Halide: An Odorless and Ligand-Free Rout to Unsymmetrical Thioether Synthesis, *Catal. Commun.*, **94**: 33-37 (2017).
- [33] Tian, H.; Cao, A.; Qiao, L.; Yu, A.; Chang, J.; Wu, Y. First Palladium-Catalyzed Denitrated Coupling of Nitroarenes with Sulfonates, *Tetrahedron*, **70**: 9107-9112 (2014).
- [34] Hartwig J.F., Evolution of a Fourth Generation Catalyst for the Amination and Thioetherification of Aryl Halides, *Acc. Chem. Res.*, **41**:1534–1544 (2008).
- [35] (a) Surry D.S., Buchwald S.L., Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**: 6338-6361 (2008). (b) Hartwig J. F., Evolution of a Fourth Generation Catalyst for the Amination and Thioetherification of Aryl Halides, *Acc. Chem. Res.*, **41**:1534-1544 (2008). (c) Louie J., Hartwig J.F., Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines From Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents, *Tetrahedron Lett.*, **36**: 3609-3612 (1995).
- [36] Inoue F., Kashihara M., Yadav R., Nakao Y., Buchwald–Hartwig Amination of Nitroarenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 13307–13309 (2017).
- [37] a) Nicolaou K. C., Boddy C.N.C., Bräse S., Winssinger N., Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics, *Angew. Chem.*, **111**: 2230–2287 (1999).
- [38] Roncali J., Conjugated Poly(thiophenes): Synthesis, Functionalization, and Applications, *Chem. Rev.*, **92**: 711–738 (1992).
- [39] Mei X., Wolf Ch., Determination of Enantiomeric Excess and Concentration of Unprotected Amino Acids, Amines, Amino Alcohols, and Carboxylic Acids by Competitive Binding Assays with a Chiral Scandium Complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**: 13326–13327 (2006).
- [40] Miyaura N.; Yamada K. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylborens with 1-Alkenyl of 1-Alkynylhalide, *Tetrahedron Lett.*, **20**: 3437–3440 (1979).
- [41] Yadav M.R., Nagaoka M., Kashihara M., Zhong R.L., Miyazaki T., Sakaki Sh., Nakao Y., The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**: 9423–9426 (2017).
- [42] (a) Fors B. P., Buchwald S. L., Pd-Catalyzed Conversion of Aryl Chlorides, Triflates, and Nonaflates to Nitroaromatics, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**: 12898-12899 (2009). (b) Lu Y., Li Y., Zhang R., Jin K., Duan C., Regioselective ortho-Nitration of *N*-Phenyl Carboxamides and Primary Anilines Using Bismuth Nitrate/Acetic Anhydride, *Tetrahedron*, **69**: 9422-9427 (2013). (c) Fan Z., Ni J., Zhang A., Meta-Selective C<sub>Ar</sub>-H Nitration of Arenes Through a Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>-Catalyzed ortho-Metalation Strategy, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**: 8470-8475 (2016).
- [43] (a) Lamson D. W., Ulrich P., Hutchins R. O., Aromatic Denitration with Borohydride. Nucleophilic Displacement of Nitrite by Hydride, *J. Org. Chem.*, **38**: 2928-2930 (1973). (b) Fielden R., Meth-Cohn, O.; Suschitzky H., Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part XXX. Action of Acid on N,N-Disubstituted o-Nitroanilines: Benzimidazole *N*-Oxide Formation and Nitro-Group Rearrangements, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**: 696-701 (1973).

- [44] (a) Liu X., Li H.Q., Ye S., Liu Y.M., He, H.Y., Cao Y., Gold-Catalyzed Direct Hydrogenative Coupling of Nitroarenes to Synthesize Aromatic Azo Compounds, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**: 7624-7628 (2014).
- [45] Kashiwara M., Yadav M.R., Nakao Y., Reductive Denitration of Nitroarenes, *Org. Lett.*, **20** : 1655-1658 (2018).
- [46] Booth G., Nitro Compounds, Aromatic; Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, New York, (2012).