



Semnan University



Research Article

Green and multi-component synthesis of polyfunctionalized pyrrole derivatives under solvent-free

Behjat Pouramiri*

Department of Chemistry, Qom University of Technology, Qom, Iran

PAPER INFO

Article history:

Received: 07/Jan/2023

Revised: 05/Apr/2023

Accepted: 17/Apr/2023

Keywords:

Pyrrole derivatives, Green chemistry, Ionic Liquids, Multi-component reactions, Thiadiazole.

ABSTRACT

In the present research, the design and synthesis of polyfunctionalized pyrrole derivatives using one-pot, multi-component reactions including aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate, thiadiazole derivatives, and nitromethane in the presence of 3-sulfonic acid 1-imidazolopyridinium hydrogen sulfate ([Simp]HSO₄) ionic liquid and under solvent-free conditions were discussed. Since pyrrole derivatives have various medicinal properties such as antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activity, and they are very important from biological and medicinal points of view, therefore, it is very important to provide efficient and green methods for preparing these compounds. On the other hand, considering the environmental pollution and the development of the green chemistry approach, and the recommendation to reduce the use of toxic solvents in chemical reactions, extensive research to find new synthetic methods based on the use of environmentally friendly solvents and catalysts that lead to the reduction of waste materials and products. This method used the ionic liquid 3-sulfonic acid 1-imidazolopyridinium hydrogen sulfate ([Simp]HSO₄) as a recoverable catalyst in the green synthesis of pyrrole derivatives. This method has some advantages such as high yield, no use of organic solvents, mild reaction conditions, short reaction time, and easy separation without using chromatography. The structure of all products was characterized using physical data as well as ¹HNMR, ¹³CNMR and IR spectrum.

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2023.29532.2138>

© 2024 Semnan University.

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)*Corresponding author: Assistant Professor of Organic Chemistry. E-mail address: b.pouramiri.chem@gmail.comHow to cite this article: Pouramiri, B. (2024). Green and multi-component synthesis of polyfunctionalized pyrrole derivatives under solvent-free condition. *Applied Chemistry Today*, 19(70), 121-134. (in Persian)

سنتز سبز و چندجزئی مشتقات پیرول پر استخلاف در شرایط بدون حلال

بهجت پورامیری*

گروه شیمی، دانشگاه صنعتی قم، قم، ایران

| اطلاعات مقاله | چکیده |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۱۷ | <p>در پژوهش حاضر، به طراحی و سنتز مشتقات پر استخلاف پیرول با استفاده از واکنش های تک طرفی، چند جزئی شامل آلدئید های آروماتیک، اتیل استو استات، مشتقات تیادیازول و نیترو متان در حضور کاتالیزور مایع یونی ۳- سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ($[H_2SO_4][Simp]$) و در شرایط بدون حلال پرداخته شد. از آنجاییکه مشتقات پیرول دارای خواص دارویی متنوعی مانند ضد باکتری، ضد ویروس، ضد التهاب و فعالیت آنتی اکسیدانی هستند و از لحاظ بیولوژیکی و دارویی اهمیت بسزایی دارند لذا ارائه روش های پربازده و سبز برای تهیه این ترکیبات بسیار حائز اهمیت می باشد. از طرفی دیگر، با توجه به آلودگی محیط زیست و توسعه شیمی سبز و توصیه به کاهش استفاده از حلال های سمی در واکنش های شیمیایی، در تحقیقات گسترده در جهت یافتن روش های سنتزی جدید مبتنی بر استفاده از حلال ها و کاتالیزورهای دوستدار محیط زیست که منجر به کاهش مواد زائد و محصولات جانبی سمی در فرایندهای شیمیایی می شود، همچنان ادامه دارد. این روش از مایع یونی ۳- سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ($[H_2SO_4][Simp]$) به عنوان کاتالیزور قابل بازیافت در سنتز سبز مشتقات پر استخلاف پیرول استفاده شد. این روش دارای مزایایی چون بازدهی بالا، عدم استفاده از حلال های آلی، انجام واکنش در شرایط ملایم، زمان کوتاه واکنش، جداسازی آسان بدون استفاده از روش کروماتوگرافی می باشد. ساختار محصولات سنتز شده با استفاده از داده های فیزیکی و طیف های رزونانس مغناطیس هسته هیدروژن و کربن و طیف زیر قرمز شناسایی شده است.</p> |
| بازنگری مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۱۶ | |
| پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۲۸ | |
| <p>کلمات کلیدی:</p> <p>پیرول کربوکسیلات، شیمی سبز، مایعات یونی، بدون حلال، واکنش های چندجزئی، تیادیازول.</p> | |

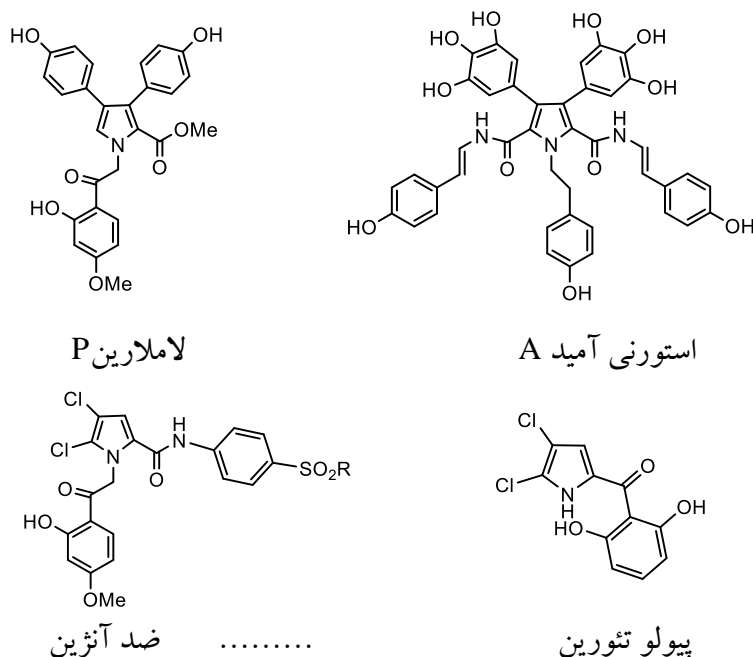
DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2023.29532.2138>

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

۱- مقدمه

پیرول یک ترکیب هتروسیکل آروماتیک پنج عضوی با فرمول مولکولی C_5H_4N یک مایع فرار بی رنگ است که در اثر قرار گرفتن در معرض هوا، تیره می شود. برای اولین بار توسط رانگ در سال ۱۸۳۴ تشخیص داده شد. در سال ۱۸۵۴ نیز از پیرولیز استخوان حاصل شد [۱]. پیرول ها و مشتقات آن ها اهمیت زیادی در شیمی دارویی دارند و خواص بیولوژیکی و دارویی گسترده ای از خود نشان می دهند. بسیاری از مشتقات پیرول دارای خواص ضد باکتری، ضد التهاب، آنتی اکسیدان، ضد تومور، ضد قارچ، ضد سل، ضد HIV هستند [۲] که در طیف گسترده ای از محصولات طبیعی و مولکول های دارویی پیدا می شوند. علاوه بر این پیرول ها به عنوان اسکلت اصلی در سنتز آلی بکار گرفته می شوند و همچنین در سایر زمینه های مهم مانند علم مواد، شیمی دارویی و صنعت مورد استفاده قرار می گیرند. پیرول های استخلاف دار به عنوان حد واسط در سنتز آلی استفاده می شوند [۳]. مشتقات پیرول در اسکلت اصلی بسیاری از مواد طبیعی مانند هموگلوبین، کلروفیل، ویتامین B12 و آنزیم های سیتوکروم ها وجود دارند

[۴]. هسته پیروول مشخصه‌ی ساختاری بسیاری از محصولات طبیعی (استورنی آمید، لاملارین، مارینوپیرول) و سنتزی (آتورواستاتین) است [۵ و ۶].



طرح ۱: ترکیبات فعال زیستی حاوی پیروول

مایعات یونی ترکیباتی هستند که در چند سال اخیر انقلابی در مراکز تحقیقاتی و صنایع شیمیایی به پا کرده اند. این ترکیبات که جزء مواد شیمیایی سبز هستند به عنوان حلال و یا کاتالیزگر نقش بسیار مهمی در توسعه شیمی سبز دارند [۷-۹]. مایعات یونی می توانند جایگزین بسیاری از حلال های معمول در صنایع دارویی باشند. مایعات یونی به ترکیباتی آلی اطلاق می شوند که از یون ها تشکیل شده و در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد به صورت مایع باشند. یکی از دلایلی که امروزه تحقیقات درباره مایعات یونی را شدت داده این است که دانشمندان در پی یافتن یک جایگزین مناسب برای حلال های آلی فرار هستند که به عنوان یکی از مهمترین منابع ایجاد آلودگی زیست محیطی در صنایع شیمیایی و دارویی هستند [۷]. مایعات یونی دسته ی جدید از نمک های آلی- معدنی هستند که اولین بار در سال ۱۹۱۴ با سنتز اتیل آمونیوم نیترات شناخته شدند و از آن زمان تاکنون هر ساله ترکیبات بسیاری با این ویژگی گزارش شده اند [۸ و ۹].

مایعات یونی دارای ویژگی های قابل توجهی هستند که می توان به موارد زیر اشاره کرد ۱- فشار بخار کمی دارند و در نتیجه بر خلاف حلال های آلی معمول غیر فرار هستند و مشکلی برای محیط زیست ایجاد نمی کنند. ۲- در طیف وسیعی از دما به حالت مایع هستند. ۳- توانایی حل کردن بسیاری از ترکیبات آلی و معدنی را در خود دارا می باشند و از آن جایی که تغییر آنیون و کاتیون سبب ایجاد تغییر در خواص فیزیکی و شیمیایی آن ها می شود لذا دامنه کاربردی آن ها وسیع است. ۴- پایداری گرمایی زیادی دارند و در دماهای بالا دچار تجزیه و تغییر ماهیت نمی شوند. این ویژگی باعث می شود که جداسازی محصول

از حلال با سهولت بیشتری انجام گرفته و قابلیت بازیافت آن^۶ها نیز افزایش یابد. ۵- بسیاری از حلال^۶های آلی و معدنی اشتعال^۶پذیر هستند از این رو خطر انجام فرایندهای شیمیایی در این حلال^۶ها بسیار بالاست در حالی که مایعات یونی اشتعال پذیر نبوده و محیطی ایمن برای انجام واکنش^۶ها فراهم می^۶نماید. ۶- با بسیاری از حلال^۶های آلی غیر قابل امتزاج هستند. ۷- هدایت گرمایی بالا و گستره الکتروشیمیایی وسیعی دارا می باشند [۱۷-۱۰].

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاههای مورد استفاده

بنزآلدهید، پارا نیترو بنزآلدهید، ۳- نیترو بنزآلدهید، پاراکلروبنزآلدهید، پارا برموبنزآلدهید، پارا متوکسی بنزآلدهید، ۲،۴-دی کلرو بنزآلدهید، تری اتیل آمین و حلال های آلی نظیر کلروفرم، پترولیوم اتر، اتانول، اتیل استات، نرمال هگزان، اسید سولفوریک، استون شستشو، از شرکت مرک آلمان خریداری شدند و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. از دستگاه های اسپکتروفتومتر Bruker FT-IR Tensor 27 جهت تهیه طیف های IR و Bruker 400MHz، برای تهیه طیف های ¹HNMR و ¹³CNMR و نقطه ذوب ترکیبات سنتز شده به وسیله دستگاه ElectrotHermal-9100 apparatus اندازه گیری و ثبت شد.

مایع یونی ۳- سولفونیک اسید ۱- ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ([Simp][HSO₄]) به عنوان کاتالیزگر بر طبق روش گزارش شده تهیه گردید [۱۸].

۲-۲- سنتز ۲- آمینو-۵- آریل-۴،۳،۱- تیادیازول

به مخلوط مشتقات بنزآلدئید و تیوسمی کاربازید در اتانول (۳۰ میلی-لیتر)، اسید کلریدریک غلیظ (۵/۰ میلی-لیتر) اضافه شد و مخلوط حاصل به مدت ۱ ساعت بازروانی گردید. پس از سرد کردن، رسوب حاصله صاف و با استفاده از اتانول نوبلور شد. سپس نسبت (۱:۱) از آریل کربالدئید تیوسمی کاربازون و سولفات آمونیوم فریک ۱۲ آب در یک ارلن ۲۵۰ میلی-لیتری حاوی مقدار زیادی آب (۱۰۰ میلی-لیتر) ریخته و ۱ ساعت بازروانی شد. واکنش همراه با تشکیل کف بود و کل مخلوط سوسپانسیون شد. بعد از ۱ ساعت دو برابر مقدار قبلی آمونیوم فریک اضافه شد و مجدداً ۳ ساعت بازروانی شد. پیشروی واکنش با TLC بررسی شد. سپس مخلوط واکنش سرد شد و جامد بدست آمده با کمک فیلتراسیون جدا و با آب شستشو داده شد. جامد حاصل در مجاورت هوا خشک شد و توسط اتانول ۹۶٪ نوبلور گردید. محصول پنبه ای شکل حاصل شد.

۲-۳- روش عمومی برای تهیه مشتقات پیرول کربوکسیلات

فرایند کلی سنتز این ترکیبات شامل واکنش تراکمی از آلدئیدهای آروماتیک (۱ میلی مول)، ۲- آمینو-۵- آریل-۴،۳،۱- تیادیازول (۱ میلی مول)، اتیل استواستات (۱ میلی مول) و نیترو متان (۱،۱ میلی مول) و مایع یونی ۳- سولفونیک اسید ۱-

ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ([Simp][HSO₄]) به عنوان کاتالیزور در مدت زمان معین و در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد (طرح ۲-۳). زمان کامل شدن واکنش با استفاده از تکنیک کرماتوگرافی لایه نازک (TLC) به دست آمد. پس از کامل شدن واکنش، رسوب حاصله طی عمل صاف کردن جدا شد. به منظور خالص سازی ترکیبات بدست آمده، تبلور مجدد با آب / اتانول (۲۰/۸۰) انجام گردید. ساختار مشتقهای پیرول سنتز شده به کمک داده های طیفی شناسایی و تایید شد. دادههای طیفی مربوطه در ادامه آورده شده است.

Ethyl 2-methyl-4-phenyl-1-(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (5a): Yellow powder, Yield 82%; m.p.: 130-132 °C. IR (KBr) (vmax, cm⁻¹): 3048, 2924, 1585 (C=N), 1697 (C=O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.10 (t, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.98–4.02 (q, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 6.40 (s, 1H, H-Pyrrole), 7.30–7.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H, arom), 7.36–7.53 (m, 5H, arom), 7.68–7.70 (d, J = 7 Hz, 2H, arom). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.89, 23.07, 61.07, 101.39, 126.20, 127.04, 128.39, 128.70, 129.31, 129.40, 130.32, 131.77, 142.06, 154.62, 162.37, 165.31.

Ethyl 1-(5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methyl-4-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (5b): White powder, Yield 65%; m.p.: 166–168 °C. IR (KBr) (vmax, cm⁻¹): 2979, 1578 (C=N), 1697 (C=O). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16 (t, J = 6 Hz, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 4.08 (q, J = 5 Hz, 2H, CH₂), 6.48 (s, 1H, H-Pyrrole), 7.39–7.46 (m, 5H, arom), 7.64–7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H, arom), 7.77–7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H, arom). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.91, 23.06, 61.04, 102.58, 126.96, 127.23, 127.93, 128.45, 128.54, 128.69, 129.12, 129.48, 130.26, 136.29, 141.98, 151.27, 154.49, 162.30, 165.27.

Ethyl 2-methyl-1-(5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (5c): Yellow powder, Yield 76%; m.p.: 210–212 °C. IR (KBr)(vmax, cm⁻¹): 3110, 2992, 1695 (C=O), 1532, 1381 (NO₂), 159 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d₆) δ (ppm): 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.99–4.00 (q, J = 6 Hz, 2H, CH₂), 6.43 (s, 1H, H-Pyrrole), 7.32–7.38 (m, 5H, arom), 7.94–7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H, arom), 8.31–8.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, arom). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO, d₆) δ (ppm): 13.89, 23.01, 61.14, 102.97, 124.51, 127.01, 127.14, 127.45, 128.54, 128.63, 128.77, 133.91, 141.85, 148.70, 150.22, 154.17, 162.19, 165.20.

Ethyl 1-(5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (5d): Cream powder, Yield 55%; m.p.: 176–178°C. IR (KBr) (vmax, cm⁻¹): 3095, 2975, 1703 (C=O), 1535, 1372 (NO₂), 1579 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d₆) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 4.01–4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 6.64 (s, 1H, H-Pyrrole), 7.60–7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H, arom), 7.73–7.75 (m, 3H, arom), 7.88–7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H, arom), 8.17–8.22 (m, 2H, arom). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 13.83, 23.20, 60.48,

101.75, 121.68, 123.45, 127.04, 127.96, 129.45, 130.54, 131.80, 133.77, 136.44, 143.98, 147.81, 151.95, 155.37, 162.59, 164.97.

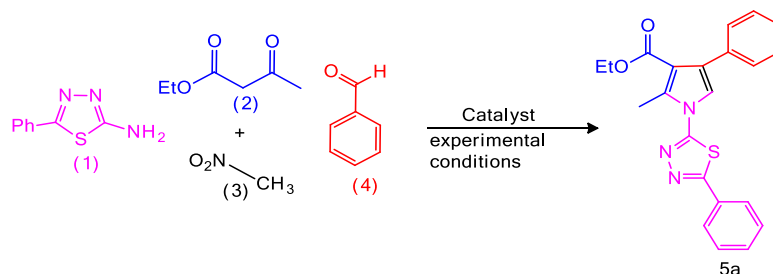
Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-1-(5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (5e): Yellow powder, Yield 70%; m.p.: 182–185°C. IR (KBr) (ν_{\max} , cm^{-1}): 3059, 2981, 1725 (C=O), 1589 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm): 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.97–3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 6.38 (s, 1H, H-Pyrrole), 7.36–7.38 (d, $J = 8.4$, 2H, arom), 7.41–7.43 (d, $J = 8.4$, 2H, arom), 7.53–7.57 (d, $J = 8.5$, 2H, arom), 7.66–7.69 (d, $J = 8.5$, 2H, arom). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm): 13.90, 23.09, 60.41, 102.16, 127.11, 127.89, 128.73, 128.95, 129.11, 129.43, 133.05, 136.35, 140.79, 151.52, 154.74, 162.28, 165.11.

۳- بحث و نتیجه گیری

۱-۳- بهینه سازی شرایط واکنش

در این مطالعه، ابتدا واکنش تراکمی از بنزالدهید (۱ میلی مول)، ۲-آمینو-۵-آریل-۴،۳،۱-تیادیازول (۱ میلی مول)، اتیل استو استات (۱ میلی مول) و نیترو متان (۱،۱ میلی مول) به عنوان واکنش الگو انتخاب شد. واکنش الگو در حضور کاتالیزگر های مختلف و در حلال های پروتیک و آپروتیک بررسی شد (جدول ۱).

جدول ۱. بهینه سازی کاتالیزگر و شرایط واکنش



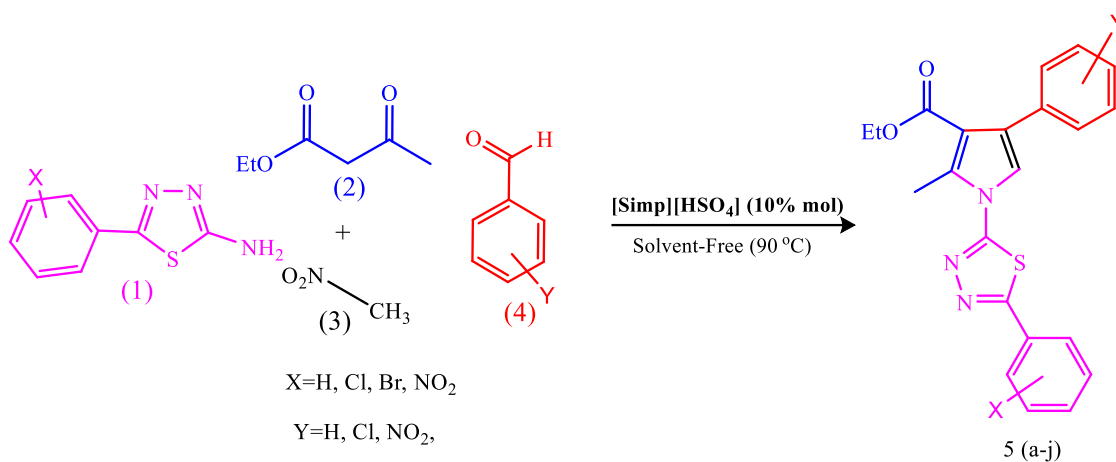
| ردیف | (% مول) کاتالیزگر | شرایط | زمان (ساعت) | (%) بازده |
|------|-------------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------|
| 1 | ----- | Solvent-Free (100 °C) | ۱۲ | ۰ |
| 2 | HCl | EtOH (r.t) | ۱۰ | ۴۰ |
| 3 | HCl | THF (Reflux) | ۶ | ۳۰ |
| 4 | La(NO ₃) ₃ (۲۰) | EtOH (Reflux) | ۶ | ۴۰ |
| 5 | La(NO ₃) ₃ (۲۰) | Solvent-Free (100 °C) | ۴ | ۳۰ |
| 6 | LaCl ₃ .7H ₂ O (۲۰) | EtOH (Reflux) | ۶ | ۴۵ |
| 7 | LaCl ₃ .7H ₂ O (۲۰) | THF (Reflux) | ۱۰ | ۳۷ |
| 8 | LaCl ₃ .7H ₂ O (۲۰) | Solvent-Free (100 °C) | ۳ | ۴۰ |
| 9 | ZnCl ₂ (۳۰) | Solvent-Free (100 °C) | ۲ | ۳۵ |
| ۱۰ | ZnCl ₂ (۲۰) | MeOH (Reflux) | ۶ | ۴۲ |
| ۱۱ | [Simp]HSO ₄ (۱۰) | Solvent-Free (r.t) | ۳ | ۵۵ |

| | | | | |
|----|-----------------------------|-----------------------|--------|----|
| ۱۲ | [Simp]HSO ₄ (۱۰) | Solvent-Free (۴۰ °C) | ۲ | ۶۰ |
| ۱۳ | [Simp]HSO ₄ (۱۰) | Solvent-Free (۹۰ °C) | ۳۰ | ۸۲ |
| ۱۴ | [Simp]HSO ₄ (۸) | Solvent-Free (۹۰ °C) | ۴۰ min | ۶۵ |
| ۱۵ | [Simp]HSO ₄ (۱۰) | Solvent-Free (۱۰۰ °C) | ۴۰ min | ۷۲ |
| ۱۶ | [Simp]HSO ₄ (۱۵) | Solvent-Free (۹۰ °C) | ۴۰ min | ۷۲ |

شرایط واکنش: بنزالدهید (۱ میلی مول)، ۲-آمینو-۵-آریل-۴،۳،۱-تیادiazول (۱ میلی مول)، اتیل استو استات (۱ میلی مول) و نیترو متان (۱،۱ میلی مول)

در واکنش مدل بدون حضور کاتالیزور بعد از گذشت ۱۲ ساعت هیچ محصولی مشاهده نشد (جدول ۱-ردیف ۱). این واکنش با کاتالیزگر هیدروژن کلرید در حلال اتانول و در دمای اتاق به مدت ۱۰ ساعت همزده شد که در این شرایط محصول مورد نظر با بازده ۴۰ درصد به دست آمد (جدول ۱-ردیف ۲). در ادامه همین واکنش در حلال آپروتیک تراهایدروفران انجام شد که بعد از گذشت ۶ ساعت تحت بازروانی محصول مورد نظر فقط با بازده ۳۰ درصد تشکیل شد (جدول ۱-ردیف ۳). در ادامه تحقیقات واکنش مدل در حضور کاتالیزورهای اسید لوئیس مانند لانتانوم نترات، لانتانوم کلرید و کلرید روی مورد بررسی قرار گرفت که در این شرایط محصول مورد نظر با بازده متوسط سنتز شد (جدول ۱-ردیف های ۴-۱۰).

در ادامه مایع یونی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ([Simp][HSO₄]) به عنوان کاتالیزور استفاده شد (جدول ۱-ردیف های ۱۱-۱۶). در حضور این مایع یونی در دمای اتاق بعد از گذشت ۳ ساعت محصول مورد انتظار با بازده ۵۵ درصدی بدست آمد. در ادامه با افزایش دما به ۹۰ درجه سانتی گراد بازده محصول به طرز چشمگیری افزایش یافت (جدول ۱-ردیف های ۱۳-۱۵ و ۱۲). با افزایش دما به ۱۰۰ درجه سانتی گراد در بازده محصول تغییری مشاهده نشد. برای بهینه سازی مقدار کاتالیزور نیز، ۸، ۱۰ و ۱۵ مول درصد از کاتالیزگر در واکنش بکار برده شد که مقدار ۱۰ مول درصد به عنوان مقدار بهینه انتخاب شد. افزایش مقدار کاتالیزور نیز تغییری در بازده محصول مورد نظر ایجاد نکرد. در ادامه به منظور بررسی جامعیت این روش، مشتقات مختلف از تیادiazول و آلدئیدهای آروماتیک در واکنش بکار برده شد (جدول ۲).

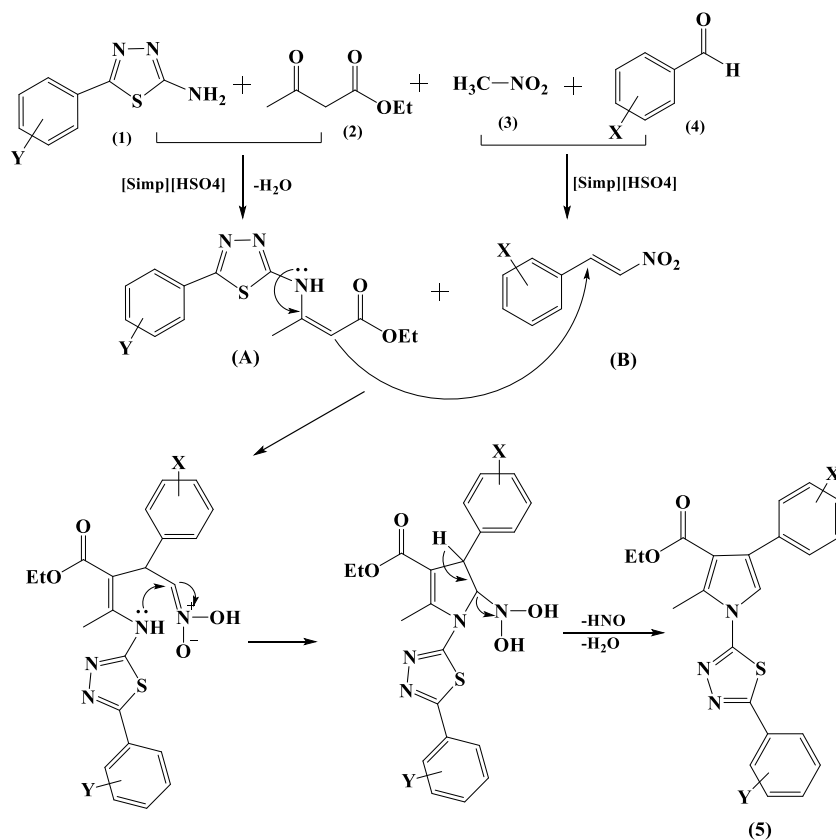
جدول ۲. سنتز مشتقات مختلف پیرول در حضور کاتالیزگر مایع یونی $[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$ 

| ردیف | X | Y | محصول | زمان (دقیقه) | بازده ^b (درصد) | نقطه ذوب (درجه سانتی گراد) |
|------|-------------------|-------------------|-------|--------------|---------------------------|----------------------------|
| 5a | H | H | | ۳۰ | ۸۲ | ۱۳۱-۱۳۴ ^{۱۹} |
| 5b | H | 4-Cl | | ۴۰ | ۸۲ | ۱۶۶-۱۶۸ |
| 5c | H | 4-NO ₂ | | ۵۰ | ۷۹ | ۲۱۰-۲۱۲ |
| 5d | 3-NO ₂ | 4-Cl | | ۳۵ | ۹۱ | ۱۷۶-۱۷۸ |
| 5e | 4-Cl | 4-Cl | | ۵۵ | ۸۹ | ۱۵۴-۱۵۶ |
| 5f | 4-Cl | 4-Br | | ۶۰ | ۸۵ | ۱۸۵-۱۸۸ |
| 5g | 4-NO ₂ | 4-Cl | | ۳۰ | ۸۸ | ۱۶۰-۱۶۲ |

در تمامی موارد محصولات مورد نظر با بازده عالی و بدون نیاز به روش های جداسازی با ستون کروماتوگرافی به دست آمدند.

۳-۲- سازوکار پیشنهادی در سنتز ترکیبات پیروول پر استخلاف در حضور مایع یونی $[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$

سازوکار پیشنهادی سنتز محصولات پیروول مورد نظر در حضور مایع یونی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات $([\text{Simp}][\text{HSO}_4])$ در شکل ۲ آورده شده است.



شکل ۲- سازوکار پیشنهادی واکنش‌های سنتز مشتقات پیروول کربوکسیلات‌ها در حضور کاتالیزور اسیدی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات $([\text{Simp}][\text{HSO}_4])$

همان‌طور که در این طرح نشان داده شده است، گروه‌های عاملی هیدروژن سولفات مایع یونی $[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$ با ایجاد جاذبه هیدروژنی با گروه کربونیل باعث فعال کردن گروه کربونیل اتیل استوآستات و تسریع واکنش تراکمی آن با ۲-آمینوتیادیازول فعال شد و حدواسط انامینون A تشکیل گردید. از طرف دیگر این مایع یونی اسیدی با کنور دینه شدن با گروه کربونیل آلدهیدی و فعالسازی آن باعث واکنش تراکمی آلدهید با نیترومتان و تسریع تشکیل حدواسط B شد. در ادامه از واکنش افزایش مایکل ترکیب A با ترکیب B و سپس واکنش حلقه زایی درون مولکولی و حذف مولکول HNO و H_2O محصول نهایی تشکیل گردید.

۳-۳- بررسی قابلیت بازیافت کاتالیزگر

با توجه به اهمیت قابل استفاده مجدد بودن کاتالیزگرها در شیمی سبز، در ادامه ی این پژوهش، قابلیت بازیافت کاتالیزگر مایع یونی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ($[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$) در واکنش سنتزی الگو بررسی شد (جدول ۳).

جدول ۳. بازیافت کاتالیزور مایع یونی

| تعداد چرخه ^a | تازه | دفعه اول | دفعه دوم | دفعه سوم |
|-------------------------|------|----------|----------|----------|
| بازده ^b | ۸۲ | ۸۲ | ۸۰ | ۸۰ |
| (دقیقه) زمان | ۳۰ | ۳۰ | ۳۰ | ۳۵ |

بعد از اتمام واکنش، مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شد. سپس اتیل استات (۲۰ میلی-لیتر) به مخلوط واکنش اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق همزده شد. از آنجاییکه مایع یونی در اتیل استات نامحلول و مشتقات پیرویل در اتیل استات کاملاً محلول هستند، به راحتی با صاف کردن کاتالیزگر جداسازی شد. سپس کاتالیزگر صاف شده با ۵ میلی-لیتر اتیل استات شسته و خالص شد. کاتالیزگر سه بار دیگر در واکنش مدل به کار برده شد. نتایج نشان داد که کاتالیزگر بازیافتی فعالیت خود را همچنان نشان داد.

به منظور نشان دادن مزیت این روش نسبت به روش قبلی، عملکرد مایع یونی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ($[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$) با کاتالیزگر قبل مقایسه شد [۱۹] (جدول ۴).

جدول ۴. مقایسه شرایط مختلف در سنتز مشتق 5a

| بازده (%) | زمان سنتز | کاتالیزگر (مول %) | مشتق سنتز شده |
|-----------|-----------|---------------------------------------------|---------------|
| ۶۰ | ۴۰ | $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HSO}_4]$ (۴۰) | 5a |
| ۸۲ | ۳۰ | $[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$ (۱۰) | 5a |

همان طور که از جدول استنباط می شود، واکنش الگو در حضور مایع یونی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ($[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$) نسبت به مایع یونی گزارش شده (تری اتیل آمونیوم هیدروژن سولفات $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HSO}_4]$) به مقدار بسیار کمتری کاتالیزگر نیاز داشته و از این رو به شرایط شیمی سبز نزدیک تر می باشد. علاوه بر این مایع یونی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات عملکرد بسیار موثرتری داشته و باعث افزایش بازده واکنش به ۸۲ درصد و کاهش مدت زمان انجام واکنش به ۳۰ دقیقه گردید.

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، با روشی سبز و ارزان مشتقات پراستخلاف پیرویل در شرایط بدون حلال و در حضور مایع یونی ۳-سولفونیک اسید ۱-ایمیدازولوپیریدینیوم هیدروژن سولفات ($[\text{Simp}][\text{HSO}_4]$) به عنوان کاتالیزور دوستدار محیط زیست با موفقیت سنتز

شدند. این روش ساده می تواند برای سنتز مشتقات مختلف پیرول که از لحاظ بیولوژیک بسیار با اهمیت هستند به کار برده شود. کوتاه بودن زمان واکنش، عدم استفاده از حلال_های آلی خطرناک، بازده عالی محصولات، شرایط بدون حلال، قابلیت بازیافت کاتالیزور و سبز بودن روش واکنش از مزیت_های این روش می باشد. ساختار مشتق_های پیرول سنتز شده با کمک داده‌های طیفی و نقطه ذوب شناسایی و تایید شد.

۵- تقدیر و تشکر

نویسنده این مقاله از حمایت_های مالی دانشگاه صنعتی قم تقدیر و تشکر بعمل می‌آورد.

۶- فهرست منابع و مآخذ

- [1] Gholap, S.S., (2016). Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 110, 13-31.
- [2] Domagala, A., Jarosz, T., & Lapkowski, M. (2015). Living on pyrrolic foundations—Advances in natural and artificial bioactive pyrrole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 100, 176-187.
- [3] Paul, S., Pal, G., & Das, A. R. (2013). Three-component synthesis of a polysubstituted pyrrole core containing heterocyclic scaffolds over magnetically separable nanocrystalline copper ferrite. *RSC advances*, 3(23), 8637-8644.
- [4] Silveira, C.C., Mendes, S.R., Martins, G.M., Schloesser, S.C. & Kaufman, T.S. (2013). Modular $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -catalyzed multi-component synthesis of 1, 2, 3, 4-tetrasubstituted pyrroles under microwave irradiation and their further trichloroisocyanuric acid-mediated conversion into 5 sulfenylpyrrole derivatives. *Tetrahedron*, 69(43), 9076-9085. (in persion)
- [5] Wang, S.G., Liu, Y. & Cramer, N. (2019). Asymmetric Alkenyl C–H Functionalization by $CpxRhIII$ forms 2H-Pyrrol-2-ones through [4+ 1] Annulation of Acryl Amides and Allenes. *Angewandte Chemie*, 131(50), 18304-18308. (in persion)
- [6] Wu, Y.T., Zhang, R., Duan, X.Y., Yu, H.F., Sun, B.Y. & Qi, J.(2020). Access to dihydropyrano [3, 2-b] pyrrol-5-ones skeletons by N-heterocyclic carbene-catalyzed [3+ 3] annulations. *Chemical Communications*, 56(68), pp.9854-9857. (in persion)
- [7] Mokhtarpor, M., Shekaari, H., & Zafarani Moatar, M. T. (2020). Measurements of the naproxen solubility in some choline-based deep eutectic solvents as novel green solvents in the pharmaceutical industry and the performance of the UNIIFAC model in this systems. *Applied Chemistry*, 15(54), 289-298.
- [8] Mollashahi, E., & Bazgiri, A. (2017). Acidic Brønsted ionic liquids catalyzed the preparation of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives under ambient and solvent-free conditions. *Applied Chemistry*, 12(45), 11-20.

- [9] Nazarzadeh Zare, E., Mansour Lakouraj, M., & Ashna, A. (2018). Construction, characterization and properties investigation of polyaniline different nanostructures in acidic ionic liquids media based on imidazole and pyridine. *Applied Chemistry*, 13(48), 251-268.
- [10] Imperato, G., König, B. & Chiappe, C. (2007). Ionic green solvents from renewable resources. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007(7), 1049-1058.
- [11] Seddon, K.R. (1997). Ionic liquids for clean technology. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental AND Clean Technology*, 68(4), 351-356.
- [12] Welton, T. (1999). Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. *Chemical reviews*, 99(8), 2071-2084.
- [13] Haque, M., Abdurrokhman, I., Idström, A., Li, Q., Rajaras, A., Martinelli, A., & Enoksson, P. (2022). Exploiting low-grade waste heat to produce electricity through supercapacitor containing carbon electrodes and ionic liquid electrolytes. *Electrochimica Acta*, 403, 139640.
- [14] Wilkes, J. S., Levisky, J. A., Wilson, R. A., & Hussey, C. L. (1982). Dialkylimidazolium chloroaluminate melts: a new class of room-temperature ionic liquids for electrochemistry, spectroscopy and synthesis. *Inorganic Chemistry*, 21(3), 1263-1264.
- [15] Brennecke, J. F., & Maginn, E. J. (2001). Ionic liquids: innovative fluids for chemical processing. *American Institute of Chemical Engineers. AIChE Journal*, 47(11), 2384.
- [16] Yang, Q., & Dionysiou, D. D. (2004). Photolytic degradation of chlorinated phenols in room temperature ionic liquids. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 165(1-3), 229-240.
- [17] Seddon, K. R. (1996). Room-temperature ionic liquids: neoteric solvents for clean catalysis. *Kinetics and Catalysis*, 37(5), 693-697.
- [18] Lagrost, C., Carrie, D., Vaultier, M., & Hapiot, P. (2003). Reactivities of some electrogenerated organic cation radicals in room-temperature ionic liquids: toward an alternative to volatile organic solvents?. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(5), 745-752.
- [19] Shariati, A., & Peters, C. J. (2005). High-pressure phase equilibria of systems with ionic liquids. *The Journal of supercritical fluids*, 34(2), 171-176.
- [20] Zhao, H., Xia, S., & Ma, P. (2005). Use of ionic liquids as 'green' solvents for extractions. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, 80(10), 1089-1096.
- [21] Tayebbe, R., Jomei, M., Maleki, B., Razi, M. K., Veisi, H., & Bakherad, M. (2015). A new natural based ionic liquid 3-sulfonic acid 1-imidazolopyridinium hydrogen sulfate as an efficient catalyst for the preparation of 2H-indazolo [2, 1-b] phthalazine-1, 6, 11 (13H)-triones. *Journal of Molecular Liquids*, 206, 119-128.

[22] Meshkatalasadat, M. H., Mahmoudi, A., Lotfi, S., Pouramiri, B., & Foroumadi, A. (2022). Green and four-component cyclocondensation synthesis and in silico docking of new polyfunctionalized pyrrole derivatives as the potential anticholinesterase agents. *Molecular Diversity*, 1-15.

