

## دستاوردهای اخیر در شیمی پیروولها: تهیه، ویژگی‌ها، و کاربردها

زهرا صدری<sup>۱</sup> و فرحناز کارگر بهبهانی<sup>۲\*</sup>

۱. دانشجوی دکتری شیمی آلی، گروه شیمی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

۲. دانشیار شیمی آلی گروه شیمی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

دریافت: دی ۹۹ بازنگری: اسفند ۹۹ پذیرش: فروردین ۱۴۰۰



10.30495/JACR.2022.689135



20.1001.1.17359937.1400.15.4.1.2

### چکیده

اثرهای زیان بار صنایع بر محیط‌زیست و سلامتی انسان‌ها باعث شده است که شیمیدان‌ها در پی یافتن روش‌های موثر و جدید به منظور حذف یا کاهش اثرهای منفی واکنش‌های شیمیایی و نیز کاهش انتشار مواد خطرناک در طی واکنش‌های شیمیایی باشند. با توجه به این موضوع در طی این مقاله مروری، روش‌های تهیه ترکیب‌های پیروول که یکی از مهم‌ترین ترکیب‌های ناجورحلقه در شیمی آلی هستند، ویژگی‌ها و کاربردهای آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. ترکیب‌های پیروول در شیمی دارویی و سنتز ترکیب‌های آلی از اهمیت بسزایی برخوردار هستند. این ترکیب‌ها نقش بسیار مهمی در طبیعت دارند. تاکنون روش‌های زیادی برای تهیه این ترکیب‌ها ارایه شده است که متداول‌ترین آن‌ها روش پاول-نور با کاتالیست‌های متفاوت است. در سال‌های اخیر تهیه درشت‌مولکول‌های زیستی حاوی پیروول و مواد دیگری مانند بسپارهای دارای پیروول، مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند. همه این پژوهش‌ها نیازمند روشی مؤثر با بازده بالا برای تهیه پیروول‌ها است که همچنان بهینه‌کردن عامل‌ها با وجود گذشت حدود ۱۰۰ سال، مورد توجه پژوهشگران است.

**واژه‌های کلیدی:** پیروول، تهیه، آمین‌ها، دی‌کتون‌ها، کاتالیست

## مقدمه

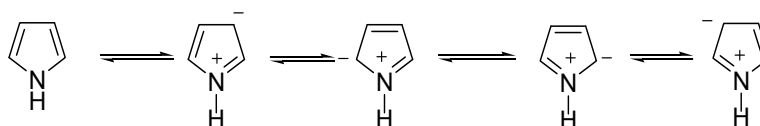
$[\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3/\text{SiO}_2]$  [۱۵] و فناوری های مبتنی بر شیمی سبز به عنوان نگرشی راه گشا در سطح بین المللی، اشاره کرد.

## پیروول و ویژگی های آن

نام پیروول از واژه یونانی مورد استفاده برای رنگ سرخ مشتق شده است، تراشه چوب درخت کاج در صورت آغشته شدن به HCl به رنگ سرخ روشن در می آید چون حاوی پیروول است. پیروول و آلکیل پیروول های ساده، مایعی بی رنگ با بوی بد خفیف همانند آنیلین هستند که در اثر خود اکسایش، تیره می شوند. پیروول به طور تجاری به آسانی قابل تهیه است و در صنعت از راه واکنش فوران با آمونیاک در فاز گازی در حضور کاتالیست آلومینا تهیه می شود. پیروول نخستین بار از قطران زغال سنگ در سال ۱۸۳۴ و سپس در سال ۱۸۵۷ از فراورده تف کافت استخوان به دست آمد [۱۶]. این ترکیب های حلقوی پنج عضوی مسطح هستند. همگی جرم مولکولی، حجم مولکولی و اشکالی نزدیک به بنزن ( $78 \text{ g/mol}$ ) را دارند و اوربیتال های  $\pi$  پیوند دوگانه و اوربیتال های ناچوارتم برای تشکیل اوربیتال های مولکولی دونات شکل در بالا و پایین هسته هم پوشانی می کنند. مقدار پایداری رزونانس به دست آمده برای پیروول،  $31 \text{ kcal/mol}$  است. پیروول بیشتر ویژگی اسیدی و شباهت قابل توجهی به سامانه های بنزنوئیدی رزونانس کننده از نوع فنلی دارد. و همچنین، ویژگی های بازی بسیار ضعیفی دارد و نمک به دست آمده از واکنش آن با اسید های قوی پایدار نیست. کمبود ویژگی بازی پیروول به علت وجود بار مثبت جزئی روی اتم نیتروژن است که نتیجه این کمبود الکترون، تمایل کم آن به پذیرش پروتون است، ولی در حضور یک اسید بسیار قوی برای تشکیل نمک، جفت الکترون غیرمستترک برای رفتن به موقعیت های دیگر حلقه، آزاد نیست و در نتیجه ویژگی آروماتیکی از بین می رود. واکنش پذیری بالای پیروول ها در محلول های اسیدی شبیه به

با پیدایش شیمی سبز و ورود مسایل زیست محیطی به عرصه علم شیمی، تلاش روز افزون برای کاهش عوامل خطرزا و آلوده کننده آغاز شد. نتیجه این تلاش ها منجر به پیدایش روش های نوین برای تهیه انواع ترکیب های شیمیایی شد. از مهم ترین دستاوردهای شیمی که در نهضت شیمی سبز بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند، می توان به واکنش های چندجزیی مانند تهیه ۴-آریل-۶-فنیل-۳-سیانو-۲-پیریدون با استفاده از L-پرولین [۱]، تهیه ۴،۳-دی هیدروپیریدین-۲(۱H)-اون و تیون در محیط گلیسرین [۲]، تهیه ۸،۱-دی اکسودکاهیدروآکریردین در محیط گلیسرین [۳]، تهیه ۲-آمینو-۱۰،۵-دی اکسو-۴-آریل-۱۰،۵-دی هیدرو-۴H-بزنو [g] کرومن-۳-کربونیتریل ها با استفاده از L-پرولین [۴]، تهیه ایمیدازول های چهار استخلافی با استفاده از  $[\text{Bmim}] \text{HSO}_4$  [۵]، تهیه ۸-آریل-HV-استفتو [d-۲،۱] ایمیدازول ها با استفاده از  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs@GO@C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>SO<sub>3</sub>H [۶] و تهیه ۴،۳،۲،۱-تتراهدرو-۲-پیریدینون و تیون ها با استفاده از فریک پرکلرات [۷] و همچنین، واکنش های بدون حلال شامل تهیه ۲،۱-دی هیدرو-۱-آریل نفتو [e-۲،۱] [۳،۱] اکسازین-۳-اون ها با استفاده از فسفات آهن (۳) [۸]، تهیه ۱۳-آریل ایندنو [b-۲،۱] -۱-نفتا [e-۲،۱] پیران-۱۲(H<sub>13</sub>)-اون ها با استفاده از  $[\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3/\text{SiO}_2]$  [۹]، تهیه بنز ایمیدازول های ۲-استخلافی با استفاده از  $[\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3/\text{SiO}_2]$  [۱۰]، و استیل دار کردن آمین ها و تیول ها بدون ماده افزودنی [۱۱]، و نیز استفاده از کاتالیست های ناهمگن در تهیه آلفا آمینونیتریل ها با استفاده از  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Silicagel}$  [۱۲]، تهیه ۲-آریل بنز ایمیدازول ها با استفاده از نانو ذره  $[\text{Fe}/\text{CeO}_2-\text{ZrO}_2]$  [۱۳]، ۲-آمینو-۴H-کرومن ها با استفاده از  $[\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3/\text{SiO}_2]$  [۱۴]، و تهیه ۳-دی آریل متیل ایندول ها با استفاده از

دی‌ان‌ها هستند. پیرول با چند شکل رزونانسی متفاوت نمایش داده می‌شود. این مدل‌ها توسط پائولینگ، شرمین و اینگولد ارایه شده است (شکل ۱).

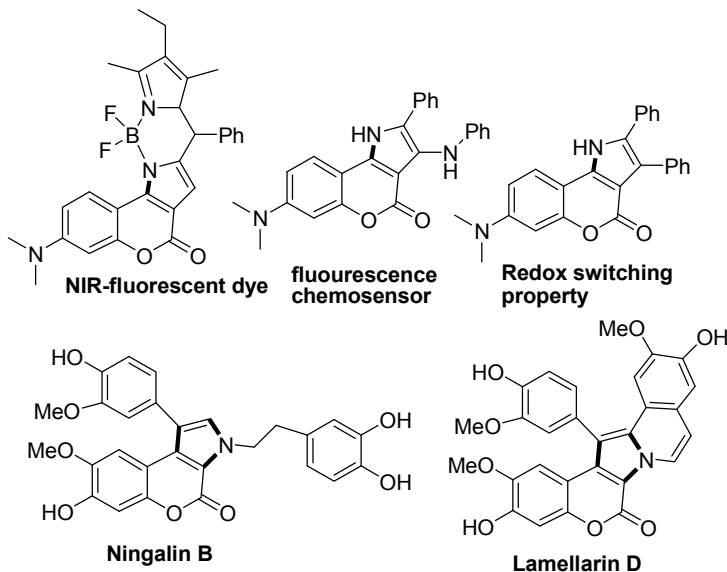


شکل ۱ شکل‌های رزونانسی پیرول (ساختارهای مزومری)

پیرول دارند. بسیاری از آلكالوئیدها و کمینه دو آمینواسید به نام پرولین و هیدروکسی‌پرولین نیز شامل حلقه پیرول احیا شده هستند. مولکول‌های طبیعی ارزش دارویی دارند و مولکول‌های تهیه‌شده ویژگی‌های فتوشیمیایی بی‌همتا دارند (شکل ۲) [۲۱]. برای مثال، Lamellarin D، فعالیت سیتوتوکسیک شدیدی را در برابر سلول‌های تومور نشان می‌دهد، و یک مهارکننده توپو ایزومراز قوی است. همچنین، Ningalin B، می‌تواند گلیکوپروتئین‌های P- که موجب مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی می‌شوند را مهار کند.

### کاربردهای مشتق‌های پیرول

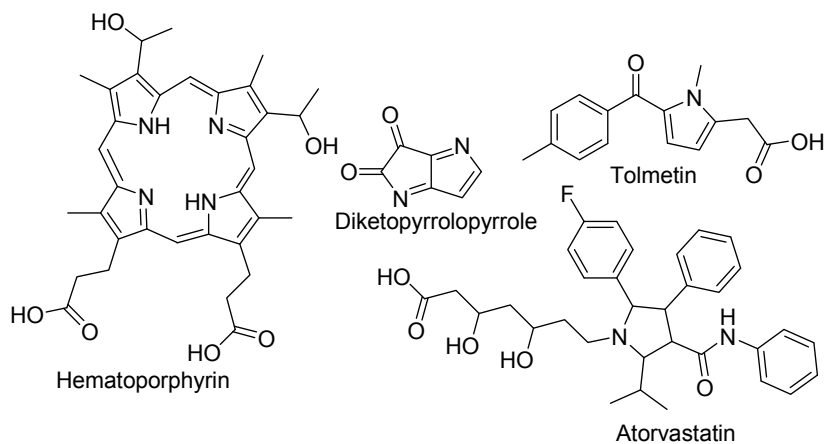
پیرول‌ها، کاربرد گسترده‌ای در پیشرفت‌های دارویی داشته‌اند و به‌عنوان پادباکتری [۱۷]، پادویروس، پادتومور [۱۸]، پاداکنده [۱۹] و پادالتهاب [۲۰] نیز به‌کارگرفته شده‌اند. پیرول و چندین مشتق آن به‌ویژه مشتق‌های متیل‌دار آن، در ساختار قیر و چربی استخوان وجود دارند. اهمیت زیستی پیرول و مشتق‌های آن با اهمیت است به‌طوری‌که ویتامین B<sub>12</sub> و چندین رنگ‌دانه طبیعی مانند هموگلوبین، رنگ‌دانه زرد صغرا و یا آنزیم‌هایی مانند سیتوکروم‌ها هسته



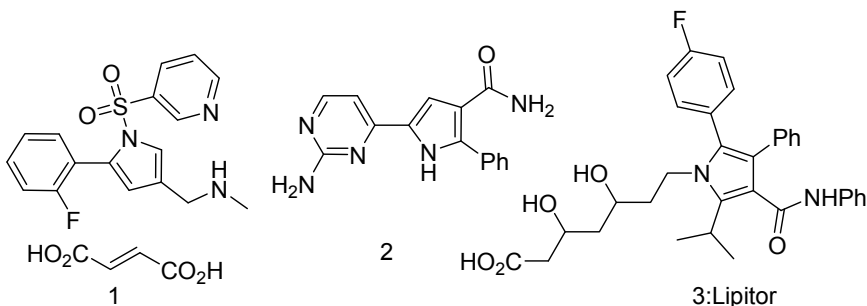
شکل ۲ مشتق‌های طبیعی و تهیه‌شده پیرول

پاد تومر، ترکیب ۲، یک بازدارنده قوی پتاسیم و ترکیب ۳، یک داروی پایین‌آورنده کلسترول است [۲۵]. مشتق‌های پیرول در اسکلت اصلی بسیاری از مواد طبیعی دیگر مانند کلروفیل و هم وجود دارند (شکل ۵) [۲۶].

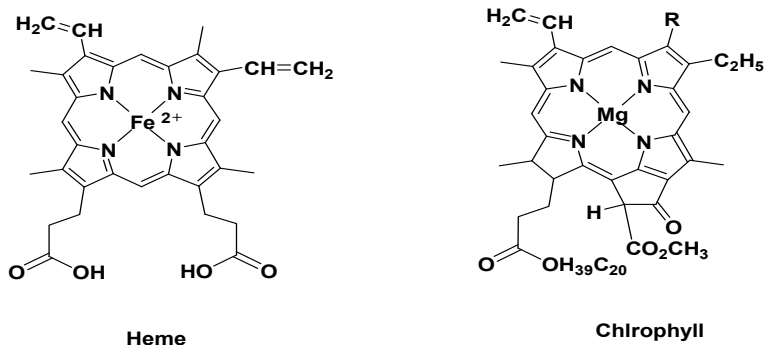
پیرول‌ها در ساختار مواد طبیعی دیگری مانند هماتوپورفیرین و یا ساختارهای غیرطبیعی مانند تولمتین و آتورواستاتین و نیز دی‌کتوپیرولوپیرول یافت می‌شوند (شکل ۳) [۲۲ تا ۲۴]. در این ارتباط، در شکل ۴ ترکیب‌هایی نشان داده شده است که ویژگی‌های دارویی دارند به گونه‌ای که ترکیب ۱، یک عامل



شکل ۳ ساختار مواد طبیعی و ساختارهای غیرطبیعی حاوی پیرول



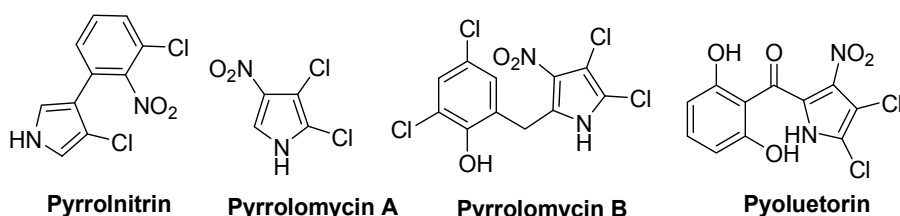
شکل ۴ ترکیب‌های دارویی حاوی پیرول



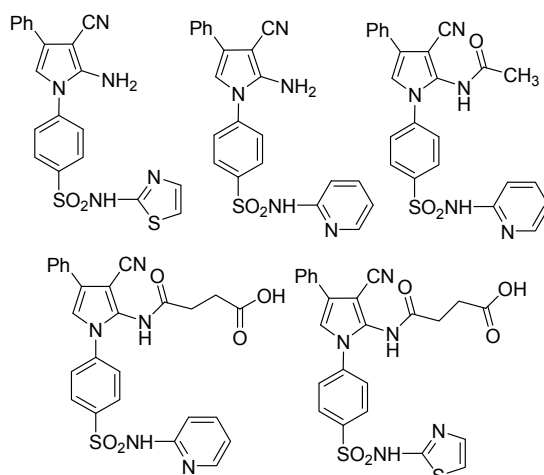
شکل ۵ ساختار کلروفیل و هم

از این مشتق‌های پیروول فعالیت دارویی قابل توجهی داشتند و بسیار قوی تر از دوکسوروبیسین بودند. همچنین، به‌عنوان مهارکننده‌های تیروزین کیناز شناخته شدند (شکل ۷) [۲۷]. مشتق‌های متفاوت دی‌آریل پیروول‌ها از نظر فعالیت پادباکتریایی با آزمایش‌ها در محیط آزمایشگاهی و در محیط زنده بررسی شدند و مشاهده شد که مشتق‌های استخلافی دی‌متیل‌آمین مهم‌ترین مهارکننده *Eimeria tenella* (Et) PKG (پروتئین کیناز وابسته به cGMP) است. در مطالعه‌های بیشتر بر مشتق‌های دی‌آریل پیروول‌ها، مشاهده شد که مشتق‌های ω-هیدروکسیله مهارکننده‌های قوی‌تری در مقایسه با آنالوگ‌های آلکیل آن‌ها هستند (شکل ۸) [۲۸].

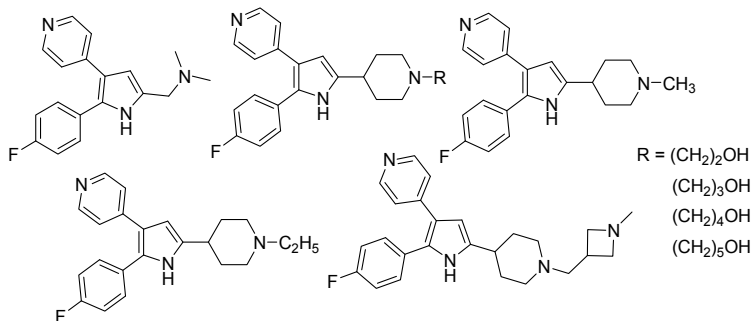
پیروول‌نیتترین، پیروول‌مایسین‌های A و B و پیولوتوئین‌های پادباکتری متعلق به یک گروه از مشتق‌های پیروول هستند و تحت تغییرهای ساختاری متفاوتی قرار گرفته‌اند. به‌منظور تقویت قدرت پادقارچی هر یک از پادزیست‌های والدین، تلاش‌های زیادی شده است (شکل ۶) [۲۷]. همچنین، یک سری جدید از مشتق‌های ۲- استخلافی-۳-سیانو-۴-فنیل پیروول که حلقه سولفاتیازول یا سولفاپیریدین دارند، معرفی شدند که این ترکیب‌ها از نظر سمیت سلولی در آزمایشگاه در رده داروهای پادسلول‌های سرطانی کبد و پستان مورد بررسی قرار گرفتند و با داروی مرجع دوکسوروبیسین مقایسه شدند و مشخص شد که بعضی



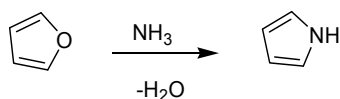
شکل ۶ انواعی از مشتق‌های پیروول با ویژگی پادباکتری و پادقارچ



شکل ۷ مشتق‌های پیرول پادسلول‌های سرطانی کبد و پستان



شکل ۸ مشتق‌های پیرول دارای ویژگی‌های پادباکتریایی



شکل ۹ تهیه پیرول از فوران

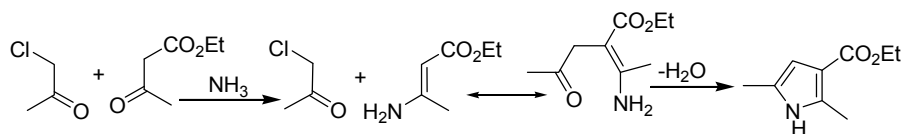
## روش‌های تهیه پیرول و مشتق‌های N-استخلافی پیرول

### روش تهیه پیرول

ساده‌ترین روش برای تهیه پیرول استفاده از فوران است [۲۹] که در سال ۲۰۰۰ توسط هریوس در کتاب دایره‌المعارف شیمی صنعتی گزارش شد. در این روش با استفاده از فوران و آمونیاک در یک واکنش جانشینی ترکیب پیرول تهیه می‌شود (شکل ۹).

### روش تهیه پیرول‌های چنداستخلافی

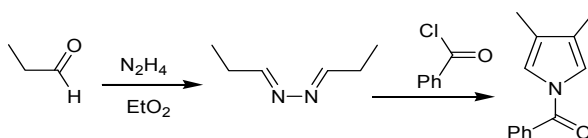
تهیه پیرول‌های چنداستخلافی به روش هانش هم روش دیگری است که توسط استوز و همکارانش در سال ۲۰۱۳، ونگ و همکارانش و نیز پارک و همکارانش در سال ۲۰۰۵ و ماتیچوک و همکارانش در ۲۰۰۴ گزارش شده است (شکل ۱۰) [۳۰ تا ۳۳].



شکل ۱۰ تهیه پیرویل به روش هانش

سال ۲۰۰۷ توسط میلگرام و همکارانش گزارش شده است (شکل ۱۱).

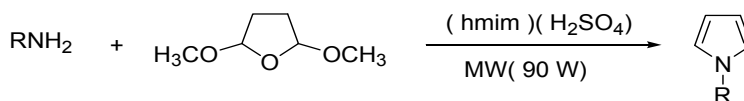
واکنش پیلوتی-راینسون که با استفاده از دو اکی‌والان آلدهید و هیدرازین در حضور بنزوتیل کلرید انجام می‌شود نیز روش دیگری برای تهیه مشتق‌های پیرویل است [۳۴] که در



شکل ۱۱ تهیه پیرویل با آلدهید و هیدرازین

کردند. این روش یکی از موثرترین و مهم‌ترین روش‌های تهیه پیرویل برای ایجاد چندسازه‌های اسیدی حساس و مشتق‌های آن است و فرآورده‌های جانبی اسیدی ندارد (شکل ۱۲) [۳۵].

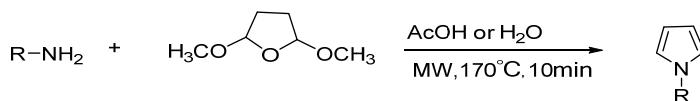
کلازون کاس (تف‌کافت کلازون کاس) یک روش کاتالیستی جدید را برای تهیه مشتق‌های *N*-استخلافی پیرویل با محلول اسیدی، ۱-هگزیل-۳-متیل ایمیدازولیم هیدروژن سولفات (Hmim) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> و ریزموج معرفی



شکل ۱۲ واکنش کلازون کاس

استیک اسید یا آب و بدون افزودن کاتالیست تهیه شدند (شکل ۱۳) [۳۶].

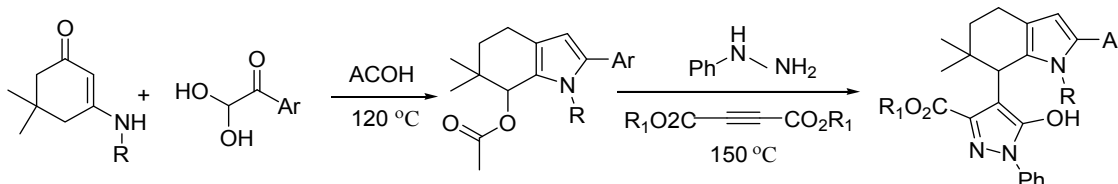
در واکنشی دیگر، مشتق‌های *N*-استخلافی پیرویل به کمک آمین‌های نوع اول و ۲،۵-دی‌الکوکسی‌تتراهیدروفوران تحت ریزموج در مدت ۱۰ تا ۳۰ دقیقه در شرایط بازروانی در



شکل ۱۳ تهیه پیرویل‌ها به کمک آمین‌های نوع اول و ۲،۵-دی‌الکوکسی‌تتراهیدروفوران

پیروول با فنیل‌هیدرازین و دی‌کربوکسیلات استیلین به صورت انتخابی از راه کنترل سازوکارهای درگیر در ساخت پیروول و پیرازول، تشکیل شدند (شکل ۱۴) [۳۷].

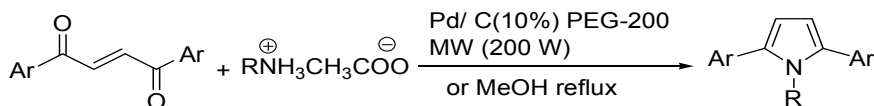
تهیه دومینو توسط لی و همکارانش معرفی شد. در این روش تهیه، واکنش بین ۲،۲-دی‌هیدروکسی-۱-آریل اتانول با انامین‌های آروماتیک در حضور اسید برونستد با حلال اتانول و کاتالیست تولوئن سولفونیک اسید، انجام شد. سپس مشتق



شکل ۱۴ تهیه دومینو مشتق‌های چنداستخلافی پیروول

و سپس برپایه روش پاول-نور انجام می‌گیرد (شکل ۱۵) [۳۸].

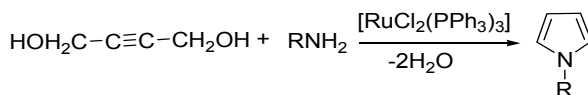
تهیه آسان مشتق‌های پیروول، با واکنش تک‌ظرفی از (E)-۴،۱-دی‌آریل-۲-بوتن-۱-دی‌اون با نمک متیل‌آمونیم استات در حضور کاتالیست پالادیم بر کربن به‌عنوان کاهنده



شکل ۱۵ تهیه مشتق‌های پیروول در حضور کاتالیست پالادیم

کاتالیست کمپلکس روتنیم مشتق‌های پیروول تهیه می‌شود (شکل ۱۶) [۳۹].

همچنین، از واکنش بین ۲-بوتین-۱،۴-دی‌ال و آمین‌های آلیفاتیک اولیه در دمای ۱۵۰ °C در دی‌اکسان در حضور

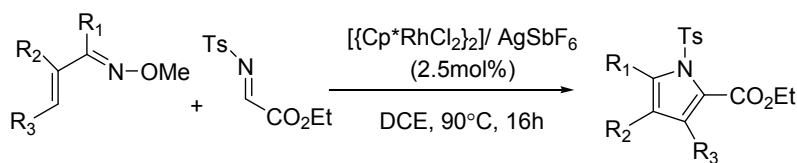


شکل ۱۶ تهیه مشتق‌های پیروول‌ها از ۲-بوتین-۱،۴-دی‌ال و آمین‌ها

رودیم و در حلال دی‌کلرواتان، DCE منجر به تشکیل پیروول می‌شود (شکل ۱۷) [۴۰].

واکنش اکسیم با توسیل‌ایمین‌اتیل‌گلی‌اکسیلات در دمای ۹۰ °C برای مدت ۱۶ ساعت با کمک کاتالیست کمپلکس

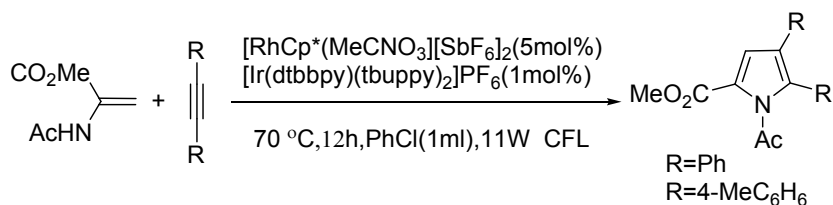




شکل ۱۷ تولید پیروول به کمک کاتالیست رودیم

چنداستخلافی پیروول تهیه می‌شود (شکل ۱۸) [۴۱].

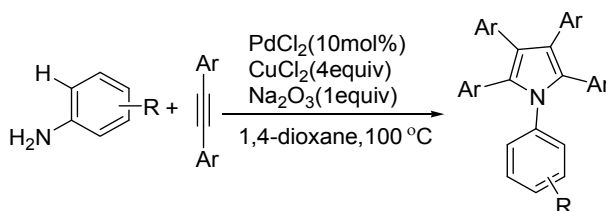
از واکنش مشتق‌های استیلین با استامیدواکریلات در دمای °C ۷۰ به کمک کاتالیست کمپلکس رودیم ترکیب‌های



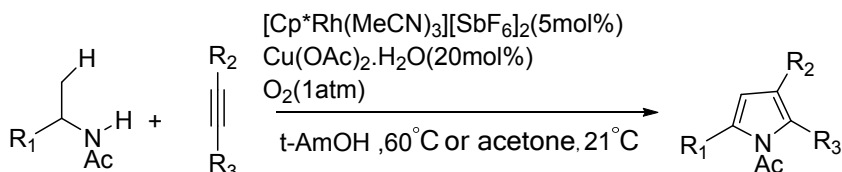
شکل ۱۸ تهیه پیروول در حضور کاتالیست رودیم

آلکینی متفاوت پیروول‌های چنداستخلافی تهیه شدند. واکنش در حضور مس (II) و گاز اکسیژن بسیار ملایتر انجام شد (شکل ۲۰) [۴۳]. در روشی دیگر، از واکنش سولفونیم ایلید،  $\beta$ -انامینو استر در حضور کاتالیست ایریدیم، و در حلال تولوئن تحت شرایط میکروویو پیروول تهیه شد (شکل ۲۱) [۴۴].

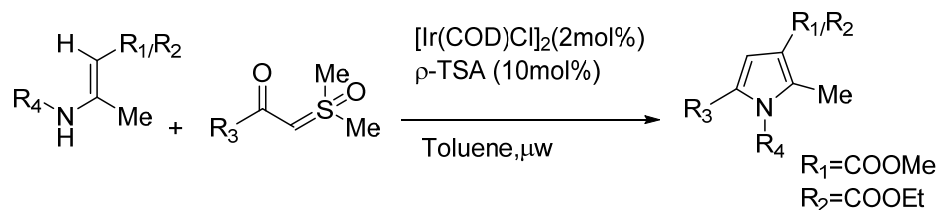
واکنش مشتق‌های آنیلین با دی‌آریل‌آلکین‌ها در حضور کاتالیست مس و پالادیم (II) منجر به تشکیل پیروول‌های چنداستخلافی می‌شود (شکل ۱۹) [۴۲]. در پژوهشی که توسط استوارت و همکارانش در سال ۲۰۱۰ معرفی شد با یک کمپلکس کاتیونی رودیم (III) به‌عنوان کاتالیست، انامیدها و ترکیب‌های



شکل ۱۹ تهیه ترکیب‌های پیروول در حضور کاتالیست پالادیم و مس



شکل ۲۰ تهیه پیروول از انامیدها و آلکین‌ها

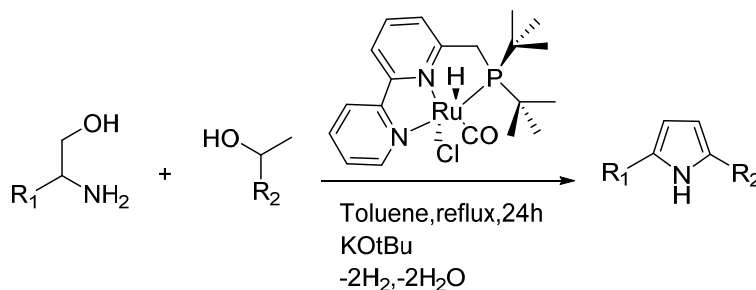


شکل ۲۱ تهیه پیروول در حضور کاتالیست ایریدیم

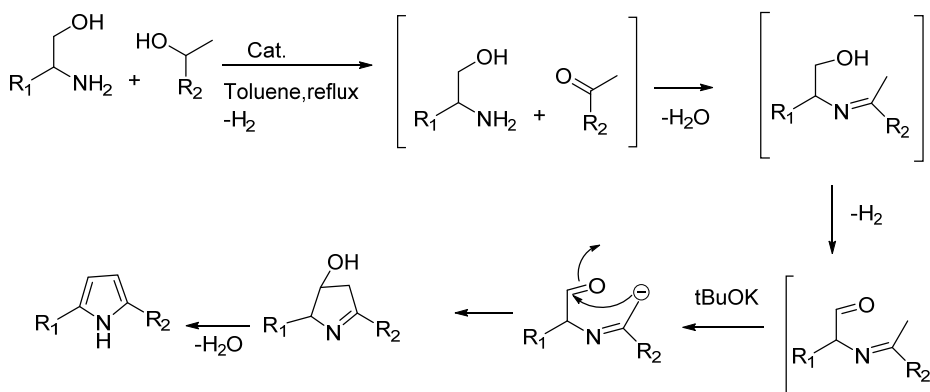
پروتون اسیدی ایمین جدا و آنیون تولیدشده به صورت درون مولکولی به آلدهید حمله می‌کند که منجر به بسته شدن حلقه می‌شود و پس از حذف یک مولکول آب ترکیب پیروولی مورد نظر تهیه می‌شود.

واکنش چهار جزئی مشتق‌های آلدهیدها و آنیلین و نیترومتان و استواساتات در حضور کاتالیست کمپلکس مس و نانوذره‌های مغناطیسی آهن،  $Fe_3O_4$ ، منتج به تولید مشتق‌های پیروول چهاراستخلافی می‌شود (شکل ۲۴) [۴۶].

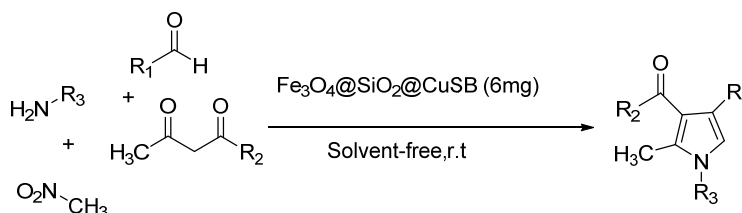
از واکنش ۲- آمینو ۱- بوتانول با الکل‌های نوع دوم در حضور کاتالیست کمپلکس روتیم تحت شرایط بازروانی در حلال تولوئن مشتق‌های پیروول تهیه می‌شود (شکل ۲۲) [۴۵]. سازوکار این واکنش در شکل ۲۳ نشان داده شده است. در این واکنش ابتدا تحت شرایط واکنش الکل به کتون اکسید می‌شود و سپس در واکنش با مشتق اتانول آمین در طی واکنش افزایش هسته‌دوستی به کتون، حدواسط ایمین تشکیل می‌شود. در ادامه در حضور پتاسیم ترسیوبوتوکسید



شکل ۲۲ تهیه پیروول در حضور کاتالیست کمپلکس روتیم



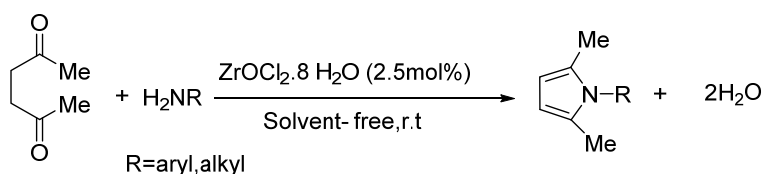
شکل ۲۳ سازوکار تهیه پیروول در حضور کاتالیست کمپلکس روتنیم



شکل ۲۴ تهیه چهارجزیی مشتق‌های پیروول با استفاده نانو کاتالیست  $Fe_3O_4$

تشکیل می‌شود. بیشترین بازده واکنش در بازه زمانی ۴۰ تا ۵۰ دقیقه گزارش شده است (شکل ۲۵) [۴۷].

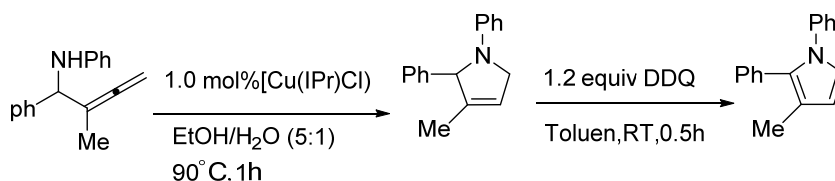
از واکنش ۵،۲-هگزان‌دی‌اون با آمین‌های نوع اول در حضور کاتالیست زیرکونیم در شرایط بدون حلال، مشتق‌های پیروول



شکل ۲۵ تهیه پیروول‌ها با کمک کاتالیست زیرکونیم

۳،۲-دی‌کلرو-۵،۶-دی‌سیانو ۴،۱-بنزوکینون تبدیل به پیروول خواهد شد (شکل ۲۶) [۴۸].

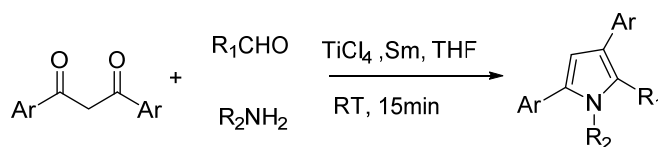
از واکنش آلنیل‌شدن به کمک کاتالیست  $[Cu(IPr)Cl]$ ، ۳-پیروولین‌ها تشکیل می‌شود که در حضور



شکل ۲۶ تهیه پیروول با کمک کاتالیست مس

پلی‌استخلافی استفاده شده است. بهترین بازده ۷۵ تا ۹۸٪ گزارش شده است (شکل ۲۷) [۴۹].

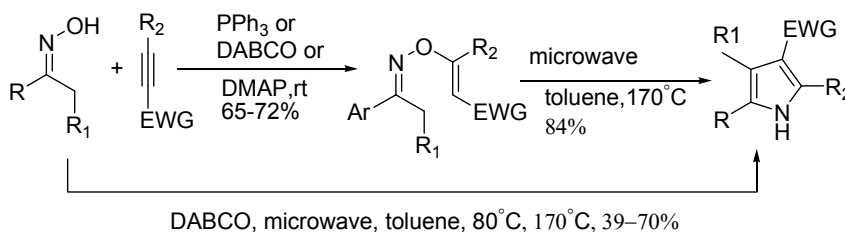
از واکنش ۳،۱-دی‌کتون‌ها با آلدهیدها و آمین‌ها در حضور کاتالیست تیتانیم کلرید برای تهیه پیروول‌های



شکل ۲۷ تهیه پیروول با کمک کاتالیست تیتانیم کلرید

اکسیم‌ها تهیه می‌شوند و سپس در طی واکنش حلقه‌زایی، مشتق‌های چهاراستخلافی پیروول تولید می‌شوند (شکل ۲۸) [۵۰].

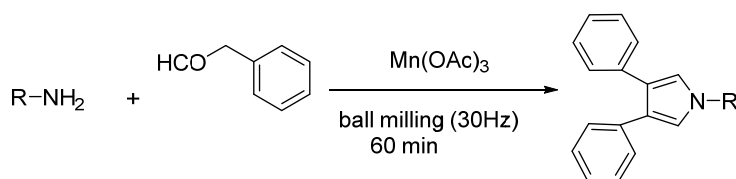
در پژوهشی دیگر، تهیه مشتق‌های ۲،۳،۴،۵-استخلافی پیروول‌ها با اکسیم‌ها، آلکین‌ها و با کمک کاتالیست  $PPh_3$  و DABCO گزارش شده است. در این واکنش ابتدا وینیل



شکل ۲۸ تهیه پیروول با کمک کاتالیست  $PPh_3$  و DABCO

دقیقه در حضور اکسنده  $Mn(OAc)_3$  تحت شرایط بدون حلال است و فراورده‌ها با بازده عالی به دست می‌آیند (شکل ۲۹) [۵۱].

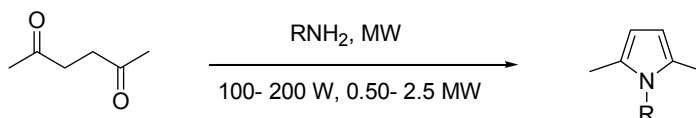
از واکنش بین آمین و ۲-فنیل استالدهید مشتق‌های پیروول ساخته می‌شود. شرایط این واکنش ایجاد ارتعاش شدید به میزان ۱۸۰۰ دور در دقیقه (30Hz) به مدت ۶۰



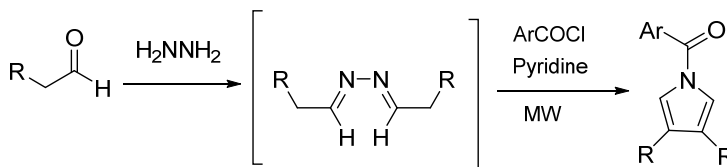
شکل ۲۹ تهیه پیروول با کمک اکسنده  $Mn(OAc)_3$

ریزموچ و واکنش حلقه‌زایی، پیروول مربوط تهیه می‌شود (شکل ۳۱) [۵۳]. از واکنش ۴،۱-دی‌کتون‌ها با آمین‌ها تحت شرایط ریزموچ و بدون حلال در مدت ۲ دقیقه ترکیب‌های پیروول تهیه می‌شوند (شکل ۳۲) [۵۴].

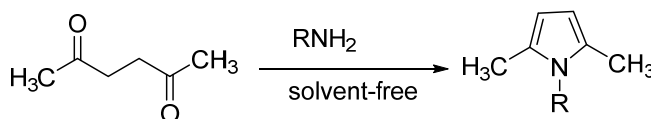
تهیه مستقیم پیروول‌ها از واکنش بین آمین‌های نوع اول آروماتیک و آلیفاتیک بدون حضور حلال تحت تابش ریزموچ با بازده بسیار خوب در مدت بسیار کوتاه انجام می‌شود (شکل ۳۰) [۵۲]. از واکنش هیدرازین و یک آلدهید تحت شرایط



شکل ۳۰ تهیه پیروول با روش رایبسون



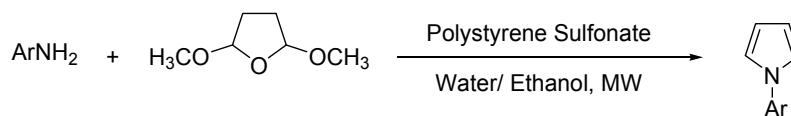
شکل ۳۱ تهیه پیلوتی-رایبسون



شکل ۳۲ تهیه پیروول با استفاده از ۴،۱-دی‌کتون‌ها

تحت تابش ریزموچ با بازده بالا انجام می‌گیرد (شکل ۳۳) [۵۵].

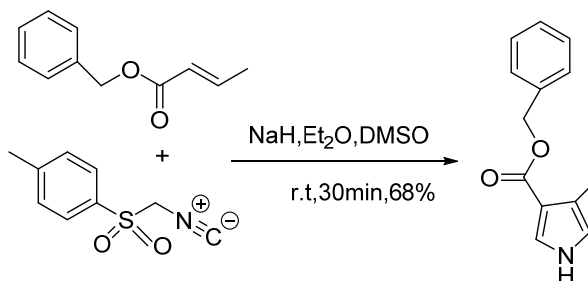
تهیه مشتق‌های *N*-آریل پیروول‌ها از واکنش بین آمین‌های آروماتیک و ۵،۲-دی‌متوکسی، تتراهیدروفوران در حضور کاتالیست پلی استایرن سولفونات و حلال‌های آب و اتانول



شکل ۳۳ تهیه پیروول در حضور کاتالیست سولفونات پلی استایرن

سدیم هیدرید و حلال‌های دی‌اتیل‌اتر و دی‌متیل‌سولفوکسید در دمای محیط پیش می‌رود (شکل ۳۴) [۵۶].

از واکنش بنزیل‌بوتنات با TosMIC و یک سامانه مایکل ترکیب‌های پیروول تهیه می‌شود. این واکنش در حضور

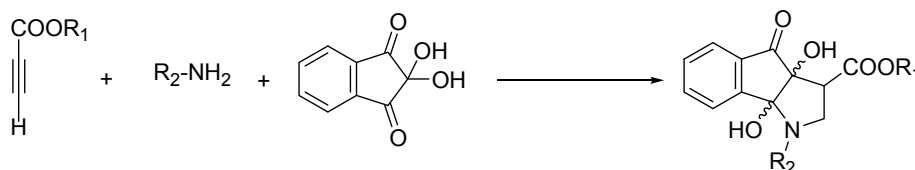


شکل ۳۴ استفاده از پارا-تولوئن سولفونیل‌متیل‌ایزوسیانید (TosMIC) در تهیه مشتق‌های پیروول

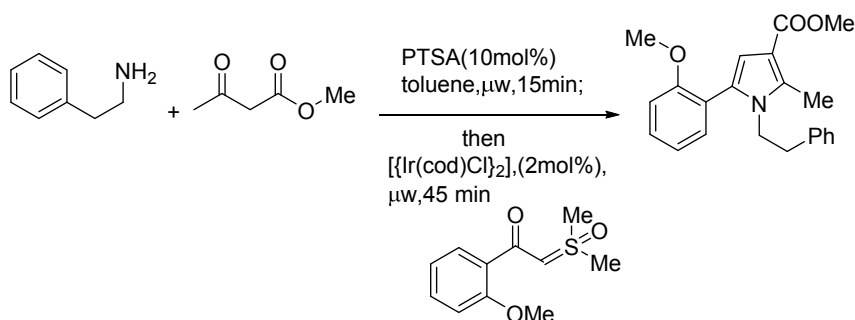
با انجام واکنش سه جزئی ۲،۱-دی‌فنیل اتانول و ۲-فنی‌انامین و اتیلن گلیکول در حضور کاتالیست کمپلکس روتنیم و ترسیوآمیل الکل در دمای  $130^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۶ ساعت مشتق‌های پیروول ساخته می‌شوند (شکل ۳۷) [۵۹].  
واکنش سه‌جزئی با استفاده از آریل و آلکیل‌کتون‌ها و آمین‌ها و دی‌ال‌های مجاور در حضور کاتالیست روتنیم موجب تولید پیروول خواهد شد (شکل ۳۸) [۶۰].

واکنش سه جزئی بین انواع آمین‌های نوع اول و انواع استیلن‌های انتهایی با ۲،۲-دی‌هیدروکسی‌ایندن-۱-۳،۱-دی‌اون که یک واکنش جایگزینی هسته دوستی است تحت شرایط بدون حلال و بازده بالا صورت می‌گیرد (شکل ۳۵) [۵۷].

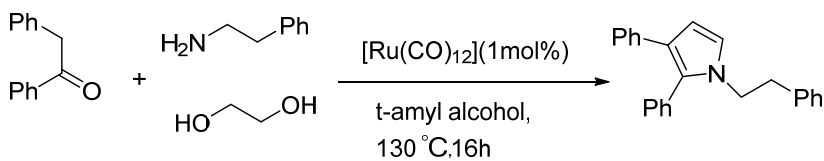
از واکنش سه جزئی تک‌ظرف با استفاده از سولفونیم ایلید،  $\beta$ -انامینواستر تولیدشده از آمین و  $\beta$ -کتو استر در حضور کاتالیست کمپلکس ایریدیم، پیروول‌ها تهیه می‌شوند (شکل ۳۶) [۵۸].



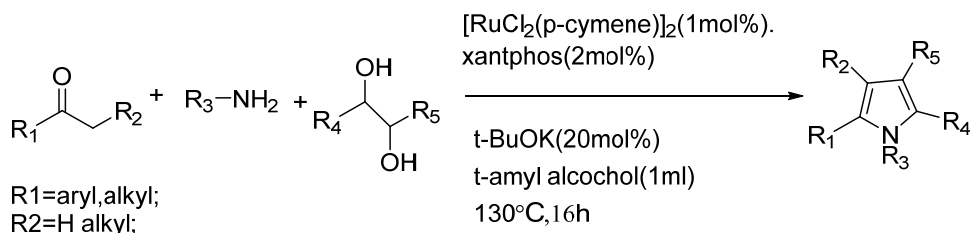
شکل ۳۵ واکنش‌های سه جزئی در تهیه پیروول‌های کاهش یافته



شکل ۳۶ تهیه پیروول‌ها با استفاده از کاتالیست کمپلکس ایریدیوم



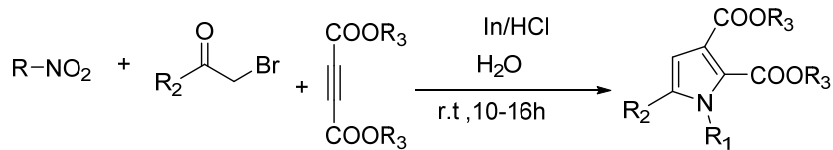
شکل ۲۷ تهیه پیروول در واکنش سه جزیی به کمک کاتالیست روتنیم منواکسید



شکل ۳۸ تهیه پیروول با آریل و آلکیل‌کتون‌ها

طی واکنش حلقه‌زایی، آروماتیک خواهند شد و پیروول تولید می‌کنند (شکل ۳۹) [۶۱].

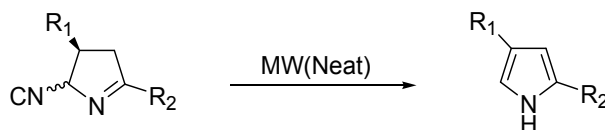
ترکیب‌های نیترو در حضور In/HCl به آمین‌ها تبدیل می‌شوند. برای مثال، در واکنش با دی‌آلکیل‌استیلین دی‌کربوکسیلات و فناسیل برماید به حدواسط تبدیل و سپس



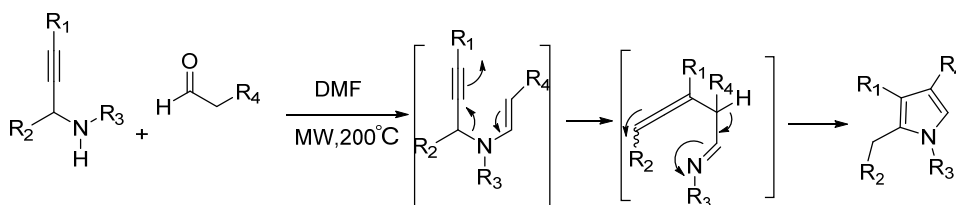
شکل ۳۹ تهیه سه‌جزیی پیروول با استفاده از ایندیم

آمین و پروپیونالدید در حضور دی‌متیل‌فرمامید در  $200^{\circ}\text{C}$  به مدت ۳۰ دقیقه در شرایط ریزموج منجر به تهیه مشتق‌های پیرول شد. سازوکار این واکنش از مسیر نوآرایی آزا-کلازین می‌گذرد (شکل ۴۱) [۶۳].

واکنش تک‌ظرفی سریع برای تهیه پیرول‌ها از سیانوپیرولین‌ها در حلال دی‌کلرومتان، تحت تابش ۱۸۰ مگاوات ریزموج‌ها به مدت ۳۰ دقیقه معرفی شد (شکل ۴۰) [۶۲]. واکنش تک‌ظرف تراکم آزا-کلازین-*N*-بنزیل پروپارژیل



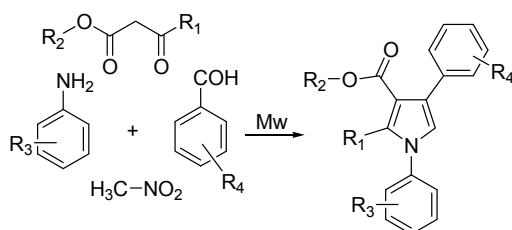
شکل ۴۰ استفاده از تابش ریزموج برای تهیه پیرول‌ها



شکل ۴۱ تهیه مشتق‌های پیرول‌ها در شرایط ریزموج

تحت کمک ریزموج‌ها منتج به تهیه پیرول‌های پراستخلاف می‌شود (شکل ۴۲) [۶۴].

واکنش چهارجزیی تراکمی، حلقه‌زایی درون مولکولی و تک‌ظرف آلدئیدها، آمین‌ها، بتا-کتو استرها و نیتروالکان‌ها

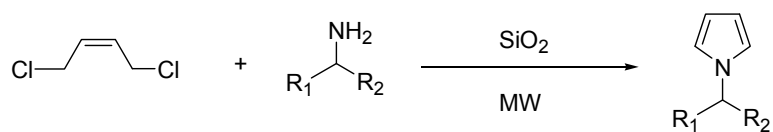


شکل ۴۲ تهیه پیرول‌های پراستخلاف

استخراج استفاده شد. برای خالص‌سازی از ستون سوانگاری و حلال اتیل‌استات-نرمال هگزان به نسبت ۲:۱ و ۶:۱ استفاده شده است (شکل ۴۳) [۶۵].

از تشکیل حلقه بین سیس-۱،۴-دی‌کلرو-۲-بوتن با آمین‌های متفاوت با استفاده از سیلیکون دی‌اکسید ( $\text{SiO}_2$ )، پیرول‌های *N*-استخلافی تهیه شد. حلال اتر برای شستشو و

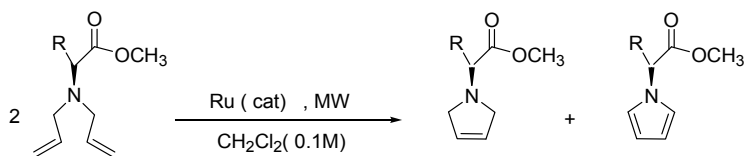




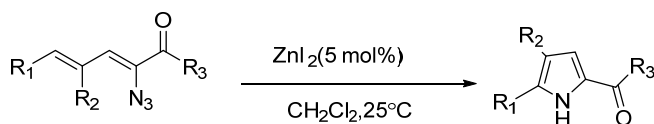
شکل ۴۳ واکنش بسته‌شدن حلقه

دی‌انیل‌آزیدها نیتروژن‌زدایی و آن را به پیروول تبدیل کند (شکل ۴۵) [۶۷]. نور مرئی تهیه پیروول را از وینیل‌آزیدها ممکن می‌سازد. در این روش همچنین، از کاتالیست‌های فلزی هم استفاده شده است (شکل ۴۶) [۶۸]. با استفاده از  $N,N$ -دی‌آلیل‌توسیل‌آمین‌ها و در حضور گلیسرول تحت شرایط ریزموج توسیل‌پیروول‌ها تهیه می‌شوند (شکل ۴۷) [۶۹].

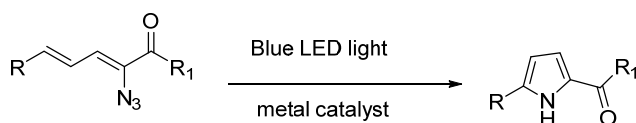
این روش برای تهیه بسیاری از ترکیب‌های ناجورحلقه از دی‌ان‌ها است. این واکنش یکی از قدرتمندترین و موثرترین روش‌ها است. یک روش موثر در بستن حلقه‌ها، در حضور کاتالیزگر روتانیم است که توسط یانگ از دی‌کلرومتان به‌عنوان حلال و تحت ریزموج‌ها معرفی شد. در این تهیه پیروول فرآورده اصلی است (شکل ۴۴) [۶۶].  $ZnI_2$  همچنین، به تنهایی می‌تواند به‌طور موثری به‌عنوان کاتالیست از



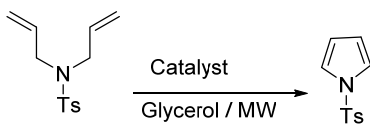
شکل ۴۴ واکنش بسته‌شدن حلقه از مرکز



شکل ۴۵ تهیه پیروول از دی‌انیل‌آزیدها

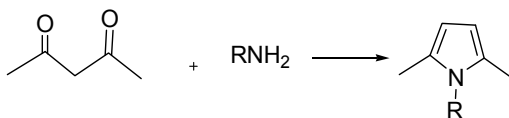


شکل ۴۶ تهیه پیروول‌ها با استفاده از  $\alpha$ -کتو وینیل‌آزید تحت نور مرئی

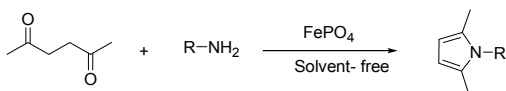


شکل ۴۷ تهیه توسیل پیروول‌ها

در دمای اتاق و بدون حلال با بازده بالا اول پیروول های *N*- استخلافی را نتیجه می دهد (شکل ۵۱) [۷۳].



شکل ۵۰ واکنش پاول-نور

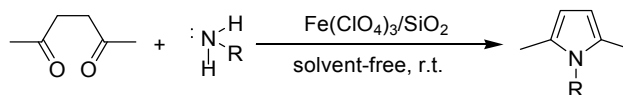


R: Alkyl, Ar

شکل ۵۱ تهیه به روش پاول-نور

واکنش های دو جزئی بین انواع آمین های آلیفاتیک، آروماتیک و هگزان ۵،۲-دی اون، در دمای اتاق، در شرایط بدون حلال و در حضور نسبت های متفاوت کاتالیست  $Fe(ClO_4)_3/SiO_2$  انجام شد. این مطالعه مشخص کرد که واکنش در حضور  $Fe(ClO_4)_3/SiO_2$  سریع انجام می شود و بازده خوبی از فراورده ها به دست می آید.

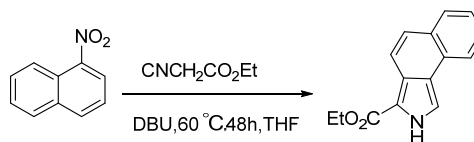
این روش شامل برخی مزایا از جمله سرعت بسیار مناسب، بازده بالا، عدم تولید فراورده های جانبی، انجام شدن واکنش در دمای محیط و بدون استفاده از هر گونه حلال است و این ویژگی ها واکنش را مقرون به صرفه می کند و از جهتی سازگار با محیط زیست است (شکل ۵۲) [۷۴].



شکل ۵۲ واکنش تهیه مشتق های پیروول

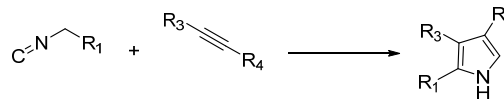
دارد. برای افزایش بازده و کاهش زمان واکنش و شرایط ملایم تر از ریزموج استفاده می شود. دی کتون های تهیه شده در

ترکیب های آروماتیک نیترو با اتیل ایزوسیانو استات در حضور کاتالیست ۸،۱-دی آزبسیکلو [۴،۴،۰] آن دک-۷-ان (DBU) در حلال تتراهیدروفوران و در دمای ۶۰ °C حلقه پیروول را تشکیل می دهند (شکل ۴۸) [۷۰].



شکل ۴۸ تهیه پیروول ها با حلقه های آروماتیک

تهیه مشتق های ۲،۳،۴-استخلافی پیروول ها با واکنش حلقه زایی متیل ایزوسیانید و استیلن توسط لارینف و همکارانش در سال ۲۰۰۵ گزارش شده است (شکل ۴۹) [۷۱].



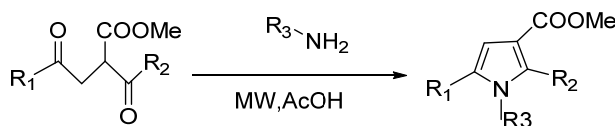
شکل ۴۹ تهیه پیروول های استخلاف دار با متیل ایزوسیانید و استیلن ها

تهیه مشتق های پیروول به روش پاول-نور

از واکنش ترکیب ۴،۱-دی کربونیل ها با آمونیاک یا آمین نوع اول پیروول های *N*- استخلافی به روش پاول-نور تهیه می شود (شکل ۵۰) [۷۲]. واکنش بین انواع آمین ها و دی آمین ها با ۵،۲-هگزان دی اون در حضور کاتالیست آهن (III) فسفات

دمای ۱۲۰ تا ۱۵۰ °C و به مدت ۱۰ دقیقه به دست آمده است (شکل ۵۳) [۷۵].

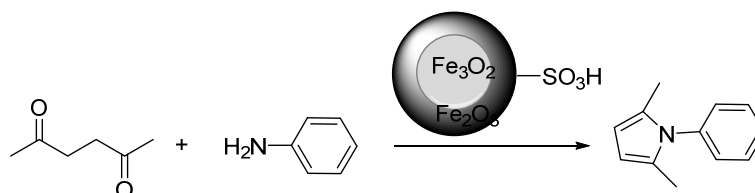
معرض ریزموج قرار می‌گیرند. واکنش در استیک اسید و در حضور آمین‌های متفاوت انجام می‌شود. بهترین نتیجه‌ها در



شکل ۵۳ واکنش پاول - نور با استفاده از ریزموج

های مغناطیسی این است که با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی، آن‌ها می‌توانند پراکنده یا جمع شوند که موجب بهتر شدن جداسازی و بازیافت کاتالیست خواهد شد (شکل ۵۴) [۷۶].

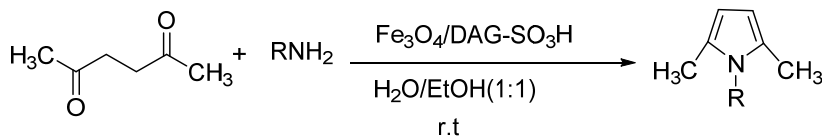
تهیه ۵،۲-دی‌متیل-۱-فنیل-۱-*H*-پیرول به کمک نانوکاتالیست مغناطیسی سولفون‌دار شده آهن، انجام گرفته است. برای بهبود جداسازی کاتالیست‌های ناهمگن از مخلوط واکنش برخی از تغییرها در کاتالیست انجام شده است. ویژگی اصلی نانوذره-



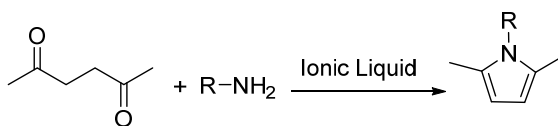
شکل ۵۴ واکنش پاول - نور به کمک نانو کاتالیست مغناطیسی سولفون‌دار شده آهن

بازده ۷۰ تا ۹۱٪ بوده است. در این گزارش بهترین مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیم ید ([BMIm]I) گزارش شده است. ۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیم تترافلوربورات و ۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیم کلرید نیز بازده خوبی داشتند و واکنش در زمان کمتری انجام شده است (شکل ۵۶) [۷۸].

از کاتالیست نانوذره‌های آهن اکسید برای تهیه تک‌ظرف *N*-پیرول‌ها از ۷-کتون‌ها و آمین‌های نوع اول در فاز مایع در دمای اتاق استفاده شده است (شکل ۵۵) [۷۷]. اکثر مایع‌های یونی در تهیه پیرول‌ها از ۷-دی‌کتون و آمین‌ها نوع اول استفاده می‌شوند. با مایع‌های یونی سرعت واکنش خیلی بالا است و در تبدیل آنیلین کمتر از یک ساعت و با



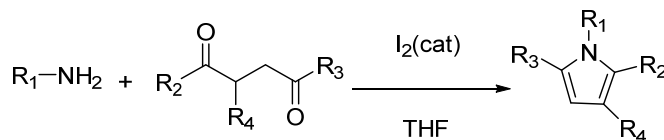
شکل ۵۵ واکنش پاول-نور به کمک کاتالیست نانومغناطیسی Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>



شکل ۵۶ تهیه پیروول با واکنش پاول - نور در مایع‌های یونی

است. این واکنش در زمان کوتاه‌تر با بازده استثنایی و بدون حلال و در دمای اتاق انجام شده است (شکل ۵۷) [۷۹].

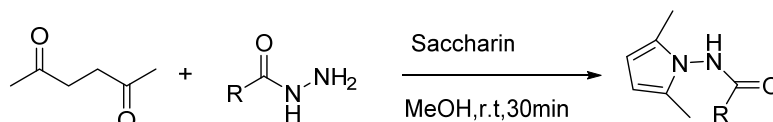
ید مولکولی (I<sub>2</sub>) به دلیل ویژگی‌های قدرتمند و ویژگی‌های ناهمگن آن به‌عنوان یک اسید لوئیس نقش مهمی در تهیه ترکیب‌های آلی دارد. از ید در تهیه پاول - نور استفاده شده



شکل ۵۷ تهیه پیروول با استفاده از ید مولکولی

اسید برونستد با اسیدینگی متوسط است. از آن به‌عنوان کاتالیست برای واکنش پاول - نور استفاده می‌شود (شکل ۵۸) [۸۰].

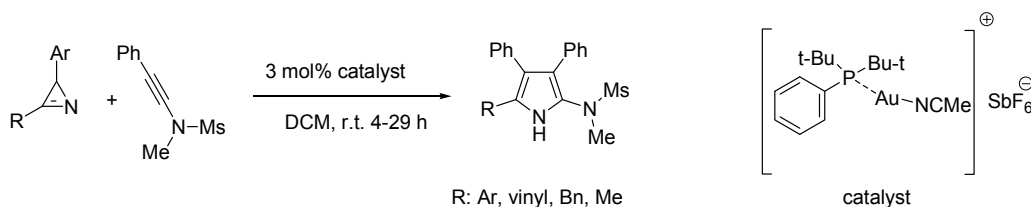
از قندهای طبیعی و شیرین‌کننده‌های غیرطبیعی به‌عنوان معرف و کاتالیست در انتقال گروه‌های عاملی استفاده می‌شود. ساکارین ۲،۱- بنزوتیازول ۳-۲ (H) اون ۱-۱-دی‌اکسید یک



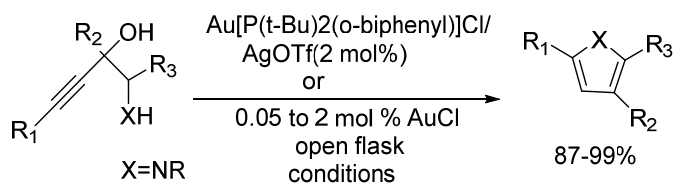
شکل ۵۸ تهیه مشتق‌های پیروول با استفاده از ساکارین به‌عنوان کاتالیست

کاتالیست طلا با سرعت بالا و با کارایی بالا و مقدار کم کاتالیست تهیه می‌شوند و به‌طور عمده ناجورحلقه‌های آروماتیک خالص در عرض چند دقیقه تهیه می‌شوند (شکل ۶۰) [۸۲].

تهیه مشتق‌های چهاراستخلافی پیروول با استفاده از کاتالیست طلا برای انتقال مستقیم نیتروژن از ۲H-آزیرین‌ها به انامیدها به شیوه‌ای ساده در عملکرد بسیار خوبی معرفی شده است (شکل ۵۹) [۸۱]. در این روش پیروول‌ها به‌وسیله



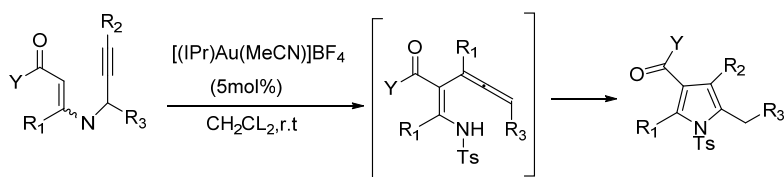
شکل ۵۹ انتقال مستقیم نیتروژن از ۲H-آزیرین‌ها به انامیدها در حضور کاتالیست طلا



شکل ۶۰ تهیه پیرول‌ها با کمک کاتالیست طلا

پروپارژیل انامینون و حلقه‌زایی حدواسط  $\alpha$ -آلیل- $\beta$ -انامینون تهیه می‌شوند (شکل ۶۱) [۸۳].

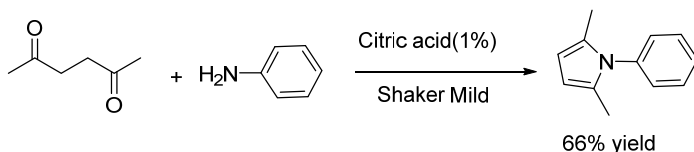
با استفاده از کاتالیست کاتیونی  $N$ -ناجورحلقه کربن طلا (I) مشتق‌های پیرول از تراکم کلایزن مشتق‌های  $N$ -



شکل ۶۱ تهیه مشتق‌های پیرول با کمک کاتالیست طلا

اسکوربیک اسید، کافورسولفونیک اسید و اگزالیک اسید معرفی شد، ولی همانند روش‌های دیگر کارآمد نبود و با بازده به-نسبت پایینی به دست آمد. مهم‌ترین مزیت این روش عدم وجود حلال و استفاده از یک اسید جامد آلی سبز است (شکل ۶۲) [۸۴].

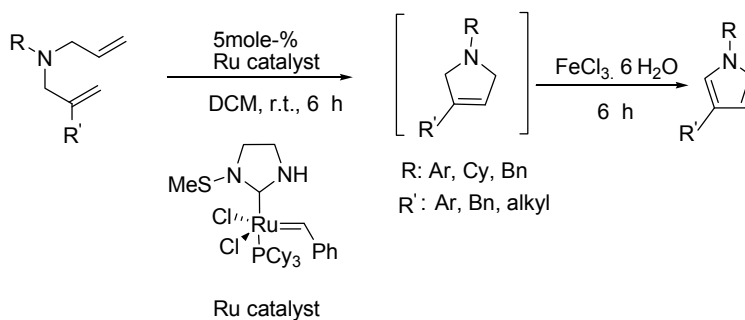
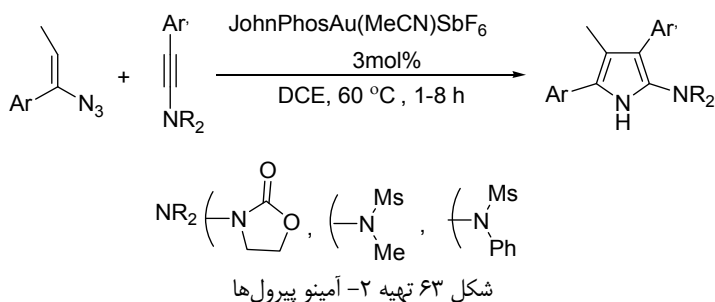
روسو و همکارانش نشان دادند که فعالیت مکانیکی می‌تواند برای تهیه پیرول‌ها از کتون‌های متفاوت استفاده شود. در این روش، تهیه مشتق‌های  $N$ -استخلافی پیرول با استفاده از فعالیت‌های مکانیکی فرز توپ و اسیدهای سبز جامد مانند سیتریک اسید، پیروگلوتامیک اسید، سوکسینیک اسید،



شکل ۶۲ تهیه پیرول به کمک کاتالیست سیتریک اسید

در مرحله بعدی آهن (III) کلرید تشکیل ترکیب آروماتیک پیرول با بازده خوب تا عالی را می‌دهد. تنها فرآورده جانبی این روش تهیه آب و اتن است (شکل ۶۴) [۸۶].

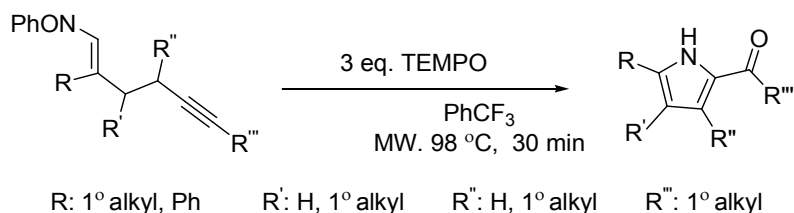
تهیه ۲-آمینو پیرول‌ها با کاتالیست طلا از واکنش بین مولکولی وینیل آزیدها با انامیدها با بازده بسیار خوب انجام می‌شود (شکل ۶۳) [۸۵]. در روش تهیه دو مرحله‌ای با استفاده از کاتالیست‌های رودیم، پالادیم و آهن، پیرول‌ها تولید می‌شوند. در مرحله نخست، رودیم ایجاد حلقه می‌کند.



شکل ۶۴ تهیه دو مرحله‌ای پیروول‌ها

خطرناکی ایجاد شود. استفاده از آلکین به‌عنوان گیرنده رادیکال طیف گسترده‌ای از آسیل‌پیروول با بازده خوب را فراهم می‌کند (شکل ۶۵) [۸۷].

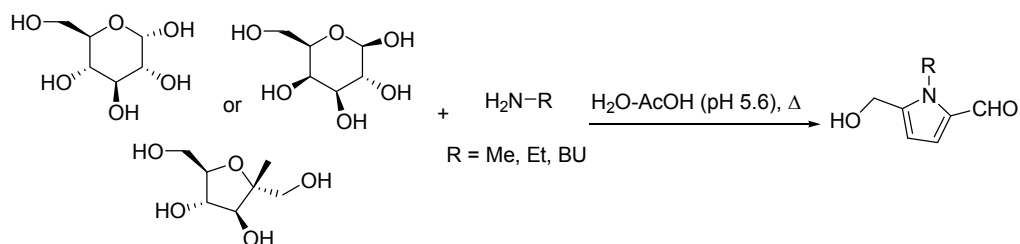
با استفاده از رادیکال ایمینیل و درگیر کردن ۲،۲،۶،۶-تترامتیل-پیریدین-۱-یل‌اکسیل (TEMPO) می‌تواند گروه عاملی اضافه را تولید کند، بدون آنکه مواد سمی و



شکل ۶۵ روش تهیه آسیل پیروول‌ها

مخلوط D-گلوکز و متیل‌آمین یا اتیل‌آمین و یا بوتیل‌آمین، ۲- فرمیل‌پیروول را تهیه کردند (شکل ۶۶) [۸۸].

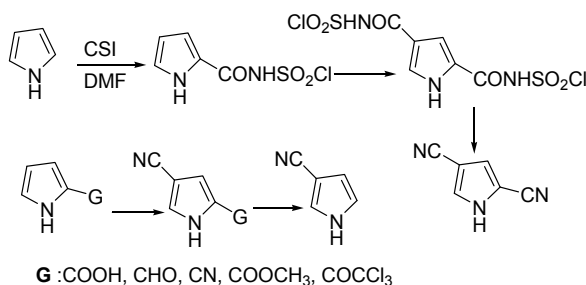
۲- فرمیل پیروول‌ها یا ۵- هیدروکسی‌متیل‌پیروول-۲- کربالدهیدها در طبیعت موجود هستند. این مواد از واکنش قندها و آمین‌ها تولید می‌شوند. کاتو و فوجیماکی از واکنش



شکل ۶۶ روش تهیه ۲-فرمیل‌پیرول‌ها از واکنش‌های بدون آنزیم Maillard

امکان انتخاب موقعیت ۴ در حلقه پیرول را فراهم می‌کند. کلروسولفونیل‌آمیدهای تشکیل شده به آسانی به نیتریل‌های مربوطه تبدیل می‌شوند (شکل ۶۷) [۸۹].

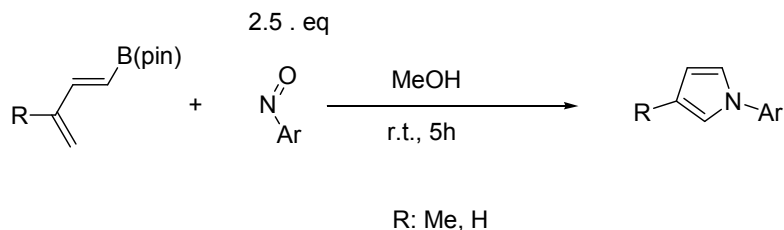
کلروسولفونیل ایزوسیانات نه تنها با پیرول واکنش می‌دهد بلکه با پیرول‌های دارای گروه‌های الکترون‌دهنده قوی در موقعیت ۲ نیز واکنش می‌دهد. انتخاب مناسب گروه‌های الکترون‌گیرنده



شکل ۶۷ واکنش پیرول با کلروسولفونیل ایزوسیانات

الکترونی و جهت‌گرینی یا جایگزینی بر روی بور، دی‌ان‌ها دارد (شکل ۶۸) [۹۰].

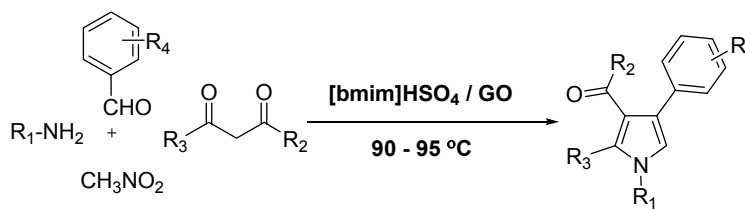
نیتروآریل‌ها با ۳،۱-دی‌انیل، برونیک استرها، در یک واکنش تک‌ظرفی به روش دیلز-آلدر، حلقه آریل‌پیرول‌ها با بازده خوب را تشکیل می‌دهد که این واکنش بستگی به ویژگی‌های



شکل ۶۸ تهیه به روش دیلز-آلدر

آمین))، بنزالدئیدها یا سینامالدئید یا فورفورال، ترکیب‌های ۱،۳-دی‌کربونیل و نیترومتان در دمای ۹۰ تا ۹۵ °C مورد استفاده قرار گرفت. از مزایای این روش تهیه می‌توان به تهیه چند پیروول به‌جای- استخلافی جدید شامل اتم‌های فلور، تiazول و هسته آدنین اشاره کرد که در پژوهش‌های دارویی و تهیه ترکیب‌های دارویی بسیار مهم هستند (شکل ۶۹) [۹۱].

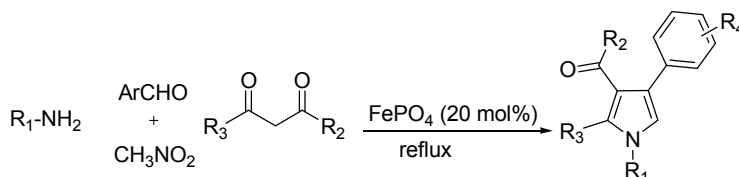
۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیم هیدروژن سولفات، [bmim] HSO<sub>4</sub> به‌عنوان مایع یونی غیره هالوژنه روی اکسید گرافن ([bmim] HSO<sub>4</sub>/GO) نگهداری شد و به‌عنوان یک نانوکاتالیست جامد سبز، قابل استفاده دوباره، برای تهیه پیروول‌های *N*- استخلافی در حضور آمین‌هایی (مانند بنزن آمین‌ها، ۲-آمینو-۴-متیل‌تiazول، آدنین (H<sub>9</sub>-پورین-۶-



شکل ۶۹ تهیه مشتق‌های چهاراستخلافی پیروول با استفاده از [bmim] HSO<sub>4</sub>

به‌عنوان یک فعال‌کننده سبز، و نیز شرایط واکنش ملایم و تهیه برخی از پیروول‌های چهاراستخلافی که تاکنون گزارش نشده به‌عنوان جنبه‌های مهم این روش معرفی شده است (شکل ۷۰) [۹۲].

در سال ۲۰۱۷ به‌بهانی و همکارانش، یک روش تهیه ساده از مشتق‌های پیروول ۴،۳،۲،۱-چهاراستخلافی از واکنش آلدهیدهای آروماتیک، ترکیب‌های β-دی‌کربونیل، آمین‌ها و نیترومتان در حضور آهن (III) فسفات تحت شرایط بازروانی گزارش کردند. در این گزارش، استفاده از فسفات آهن (III)

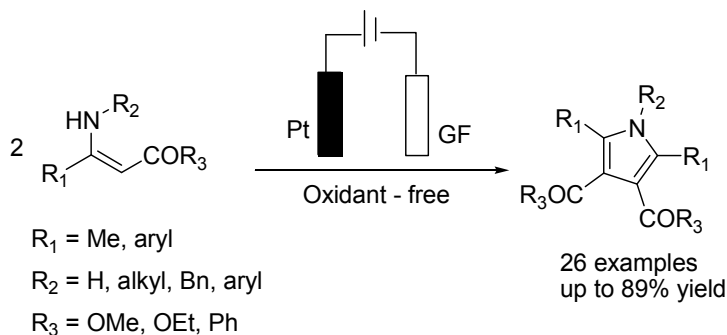


R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> = OEt	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5a
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> = OMe	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5b
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = 4-NO <sub>2</sub>	5c
R <sub>1</sub> = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5d
R <sub>1</sub> = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5e
R <sub>1</sub> = 1-Naphtyl	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5f
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = 4-Cl	5g
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5h
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	R <sub>2</sub> = OMe	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = 4-Cl	5i
R <sub>1</sub> = 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5j
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> = Me	R <sub>3</sub> = Me	R <sub>4</sub> = H	5k (new)
R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>3</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>4</sub> = H	5l (new)

شکل ۷۰ تهیه مشتق‌های چهاراستخلافی پیروول در حضور FePO<sub>4</sub>



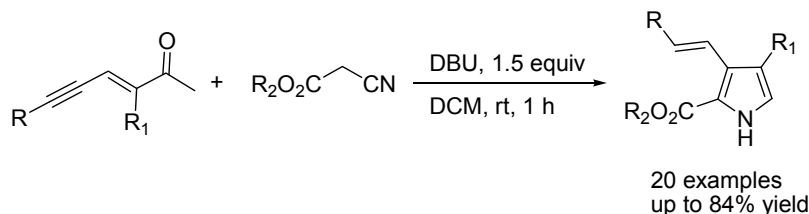
به‌راحتی ساخته می‌شوند. این روش با ارایه یک شیوه‌نامه سازگار با محیط‌زیست برای تشکیل مقاطع پیوند C - C و انولی شدن اکسایشی، که دارای دامنه گسترده و عملی بی‌مانند است، معرفی شده است (شکل ۷۱) [۹۳]



شکل ۷۱ تهیه الکتروشیمیایی مشتق‌های پیرول

تا خوبی داشتند. انتظار می‌رود ترکیب‌های بررسی شده در این کار برای استفاده به‌عنوان عامل‌های دارویی بالقوه یا پیش‌سازهای دارویی پس از اصلاح دوباره باشند (شکل ۷۲) [۹۴].

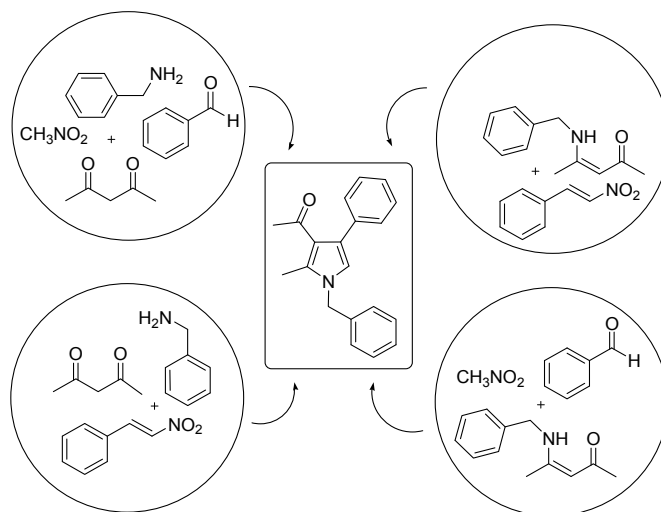
در پژوهشی دیگر تهیه پیرول‌های سه‌استخلافی از راه حلقوی شدن متیلن ایزوسیانیدها با کتون‌ها بدون استفاده از فلزات واسطه و با بازده‌های متوسط تا خوب گزارش شد. فرآورده‌های به‌دست آمده در بیشتر موارد انتخاب‌گری متوسط



شکل ۷۲ پیرول‌های سه‌استخلافی

سازگاری با محیط‌زیست را فراهم و از کاتالیست تجاری سبز استفاده می‌کند و نیازی به حلال ندارد. همچنین، رفتار الکتروشیمیایی فولاد S300 در کلریدریک اسید ۱ مولار و در حضور این ترکیب‌های ناجورحلقه مطالعه شد. نتیجه‌ها نشان داد که بازده مهار خوبی برای خوردگی فولاد در محیط‌های اسیدی وجود دارد (شکل ۷۳) [۹۵].

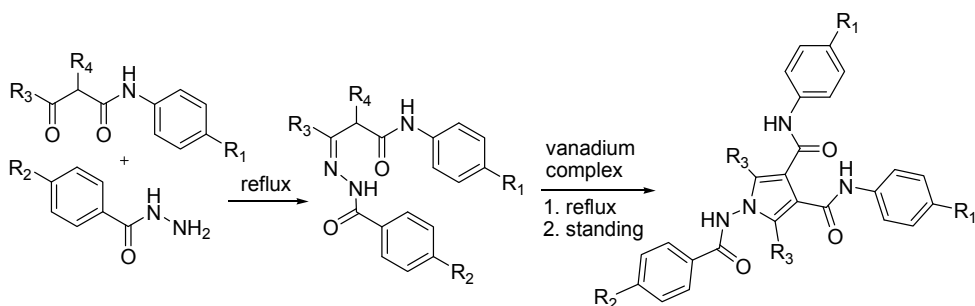
پیرول‌های چنداستخلافی نیز از طریق واکنش چهارجزئی تک‌طرف، از ترکیب‌های ۱،۳-دی‌کربونیل، آمین‌ها، آلدهیدها و نیتروآلکان‌ها با استفاده از هیدروکسی‌آپاتیت طبیعی (HAp) به‌عنوان یک کاتالیست سبز کارآمد، با بازده خوب تهیه شدند. این راهبرد مزایایی مانند روش‌های ساده آزمایشی و عملیاتی، شرایط معتدل، انتخاب‌گری بالا، هزینه کم، اقتصاد اتم بالا و



شکل ۷۳ روش تهیه تک‌ظرف مشتق‌های چنداستخلافی پیروول

است. واکنش‌ها در اتانول در معرض هوا به‌عنوان اکسنده انجام شد. ۱۹ پیروول ساخته شد که به‌طور معمول بلوری بودند و نیازی به خالص‌سازی نداشتند (شکل ۷۴) [۹۶].

همچنین، یک روش تهیه تک‌ظرف ساده، سریع، ارزان و سازگار با محیط‌زیست از مشتق‌های پنج‌استخلافی پیروول‌ها از واکنش بین ۳-اکسوآنیلیدها با هیدرازیدهای کربوکسیلیک اسیدها در حضور کاتالیست  $\text{VO}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  معرفی شده



شکل ۷۴ تهیه مشتق‌های پنج‌استخلافی پیروول با  $\text{VO}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

شود. تهیه ترکیب‌های چنداستخلافی پیروول به روش‌های متفاوتی گزارش شده است. مانند به‌کارگیری کاتالیست‌های اسیدی جامد مانند لوئیس اسیدها و نانوکاتالیست‌ها،

## نتیجه‌گیری

در این پژوهش مروری، تلاش شد تا اطلاعات به‌نسبت جامعی در مورد تهیه، ویژگی‌ها و کاربرد پیروول‌ها معرفی

بعضی از این مشتق‌ها به‌عنوان مواد پادسلول‌های سرطان پستان و کبد به اثبات رسیده‌اند. وجود هسته پیروول در ساختار ترکیب‌های طبیعی مانند ویتامین B<sub>12</sub> و چندین رنگ‌دانه طبیعی مانند رنگ‌دانه هموگلوبین، کلروفیل، رنگدانه زرد صفر و یا آنزیم‌هایی مانند سیتوکروم‌ها نیز از نظر زیستی حائز اهمیت است. همچنین، بعضی از مشتق‌های چهاراستخلافی پیروول در جلوگیری از خوردگی فولاد نقش دارند.

به‌کارگیری موج‌های ریز و فراصوت و استفاده از مایع‌های یونی تحت شرایط حلال و بدون حلال و در دماهای متفاوت که هرکدام از آن‌ها مزایا و معایبی دارند و تلاش پژوهشگران بر این بوده است که بتوانند کارهای گذشتگان را اصلاح و بهبود بخشند. همچنین، کاربرد هسته پیروول در بسیاری از ترکیب‌های دارویی و طبیعی نیز گزارش شده است. از جمله کاربردهای مشتق‌های پیروول می‌توان به ویژگی‌های پادباکتریایی، پادویروس و پادسرطان نام برد. در این ارتباط

## مراجع

- [1] Keshavarz, N.; Behbahani, F.K.; Chemistry Africa 1, 113-117, 2018.
- [2] Anvar, S.G.; Behbahani, F.K.; Eur. Chem. Bull. 8, 301-306, 2019.
- [3] Karimirad, F.; Behbahani, F.K.; Polycycl. Aromat. Compd., In press, 2020.
- [4] Dalooe, T.S.; Behbahani, F.K.; Polycycl. Aromat. Compd., In press, 2020.
- [5] Shekarchi, M.; Behbahani, F.K.; Russ. J. Org. Chem. 56, 894-900, 2020.
- [6] Hasanzadeh, F.; Behbahani, F.K.; Russ. J. Org. Chem. 56, 1070-1076, 2020.
- [7] Heravi, M.M.; Behbahani, F.K.; Oskooie, H.A. Chin. J. Chem. 26, 2203-2206, 2008.
- [8] Rahmani, P.; Behbahani, F.K.; Inorg. Nano-Met. Chem. 47, 713-716, 2017.
- [9] Naseri, M.; Behbahani, F.K.; JBARI. 247-253, 2015.
- [10] Behbahani, F.K.; Lotfi, A.; Eur. Chem. Bull. 2, 694-697, 2013.
- [11] Mojtahedi, M.M.; Abaee, M.S.; Heravi, M.M.; Behbahani, F.K.; Monatsh. Chem. 138, 95-99, 2007.
- [12] Oskooie, H.A.; Heravi, M.M.; Sadnia, A.; Jannati, F.; Behbahani, F.K.; Monatsh. Chem. 39, 27-29, 2008.
- [13] Behbahani, F.K.; Ziaei, P.; Fakhroueian, Z.; Doragi, N.; Monatsh. Chem 142, 901-906, 2011.
- [14] Behbahani, F.K.; Naderi, M.; Russ. J. Gen. Chem. 86, 2804-2806, 2016.
- [15] Najafi, E.; Behbahani, F.K.; Russ. J. Org. Chem. 53, 454-458, 2017.
- [16] Joule, J.A.; Mills, B.K.; Heterocyclic Chem. 5, 355, 2009.
- [17] Idhayadhulla, A.; Kumar, R.S.; Nasser, A.J.A.; Manilal, A.; Bull. Chem. Soc. Ethiop. 26, 429-435, 2012.
- [18] Padron, J.M.; Tejedor, D.; Santos-Exposito, A.; Garcia-Tellado, F.; Martin, V.S.; J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 2487-2490, 2005.
- [19] Lehuede, J.; Fauconneau, B.; Barrier, L.; Ourakow, M.; Piriou, A.; Vierfond, J.M.; Eur. J. Med. Chem. 34, 991-996, 1999.
- [20] Furstner, A.; Angew. Chem. Int. Ed. 42, 3582-3603, 2003.
- [21] Kumar, V.; Awasthi, A.; Salam, A.; Khan, T.J.; Org. Chem. 84, 11596-11603, 2019.
- [22] Gholap, S.S.; Eur. J. Med. Chem. 110, 13-31, 2016.
- [23] Estevez, V.; Villacampa, M.; Menendez, J.C.; Chem. Soc. Rev. 43, 4633-4657, 2014.
- [24] Battersby, A.R.; Nat. Prod. Rep. 17, 507-526, 2000.
- [25] Arikawa, Y.; Nishida, H.; Kurasawa, O.; Hasuoka, A.; Hirase, K.; Inatomi, N.; Hori, Y.; Matsukawa, J.; Imanishi, A.; Kondo, M.; Tarui, N.; Hamada, T.; Takagi, T.; Takeuchi, T.; Kajino, M.; J. Med. Chem. 55, 4446-4456, 2012.

- [26] Atar, A.B.; Jeong, Y.T.; Tetrahedron Lett. 54, 5624, 2013.
- [27] Ghorab, M.M.; Ragab, F.A.; Heiba, H.I.; Youssef, H.A.; El-Gazzar, M.G.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, 6316-20, 2010.
- [28] Kaur, R.; Rani, V.; Abbot, V.; Kapoor, Y.; Konar, D.; Kumar, K. J. Pharm. Chem. Chem. Sci. 1, 17-32, 2017.
- [29] Harreus, A.L.; Ullmans Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000
- [30] Estevez, V; Villacampa, M.; Menendez, J.C.; Chem. Soc. Rev. 43, 4633-4657, 2014.
- [31] Wang, X; Lane, B.S.; Sames. D. J.; Am. Chem. Soc. 127, 4996-4997, 2005.
- [32] Matiychuk, V.S.; Martyak, R. L.; Obushak, N.D.; Ostapiuk, Y.V. Pidlypnyi N.I.; Chem. Heterocycl. Compnds. 40, 1218-1219, 2004.
- [33] Park, S; Chun, M; Song, J; Kim, H.; Korean chem. Soc, 26, 575-578, 2005.
- [34] Milgram, B.C; Eskildsen, K; Richter, S.M; Scheidt, W.R; Scheidt, K.A. J.; Org. Chem, 72, 3941-3944, 2007.
- [35] Miles, K.C.; Mays, S.M.; Southerland, B.K.; Auvil, T.J.; Ketcha, D.M.; Arkivoc. 14, 181-190, 2009.
- [36] Southerland, B.K.; Auvil, T.J.; Ketcha, D.M.; Arkivoc XIV, 181-190, 2009.
- [37] Tu, X.C.; Fan, W.; Jiang, B.; Wang, S.L.; Tu, S.J. Tetrahedron 69, 6100-6107, 2013.
- [38] Rao, H.S.P.; Jothilingam, S.; Tetrahedron Lett. 42, 6595-6597, 2001.
- [39] Tsuji, Y.; Yokoyama, Y.; Huh, K.-T.; Watanabe, Y.; J. Organomet. Chem. 334, 157-167, 1987.
- [40] Lian, Y.; Huber, T.; Hesp, K.D.; Bergman, Ellman, R.G.; Angew. Chem. Int. Ed. 52, 629-633, 2013.
- [41] Gao, C.; Xu, H.; Xiong, Y.; Chem. Soc. Rev., 46, 2799-2823, 2017.
- [42] Liu, J.; Zhu, J.; Jiang, H.; Wang, W.; Li, J.; Asian J. Chem, 4, 1712-1716, 2009.
- [43] Stuart, D.R.; Alsabeh, P.; Kuhn, M.; Fagnou, K.; J. Am. Chem. Soc. 132, 18326-18339, 2010.
- [44] Srimani, D.; Ben-David, Y.; Milstein, D.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2, 4012-4015, 2013.
- [45] Saito, A.; Konishi, O.; Hanzawa, Y.; Org. Lett. 12, 372-374, 2010.
- [46] Rakhtshah, J.; Shaabani, B.; Salehzadeh, S.; Moghadam, N.H.; Appl. Organomet. Chem. 33, 4033-4046, 2018.
- [47] Rahmatpour, A.; Aalaie, J.; Heteroatom Chem. 22, 85-90, 2011.
- [48] Kazemi, K.A.; Nasr-Isfahani, H.; Bamoniri, A. Mol. Divers. 21, 29-36, 2017.
- [49] Dou, G.; Shi, C.; Shi, D.; J. Comb. Chem. 10, 810-813, 2008.
- [50] Ngwerume, S.; Camp, J.E.; J. Org. Chem. 75, 6271-6274, 2010.
- [51] Zeng, J-C.; Xu, H.; Yu, F.; Zhang, Z.; Tetrahedron Lett. 58, 674-678, 2017.
- [52] Milgram, B.C.; Eskildsen, K.; Richter, S.M.; Scheidt, W.R.; Scheidt, K.A.; J. Org. Chem. 72, 3941, 2007.
- [53] Milgram, B.C.; Eskildsen, K.; Richter, S.M.; Scheidt, W.R.; Scheidt, K.A.; J. Org. Chem. 72, 3941, 2007.
- [54] Danks, T.N.; Tetrahedron Lett. 40, 3957-3960, 1999.
- [55] Cárdenas, R.A.V.; Leal, B.O.Q.; Reddy, A.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B.K. Org. Med. Chem. Lett. 2, 24-30, 2012.
- [56] Smith, K.M.; Goff, D.A.; J. Org. Chem. 51, 657-666, 1986.
- [57] Hatamjafari, F.; Montazeri, N.; Turk. J. Chem. 33, 797-802, 2009.
- [58] Vaitla, J.; Bayer, A.; Hopmann, K.H.; Angew. Chem. Int. Ed. 56, 1-6, 2017.
- [59] Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M.; Angew. Chem. Int. Ed. 52, 597-601, 2013.
- [60] Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M.; J. Am. Chem. Soc. 31, 11384-11388, 2013.
- [61] Reddy, L.M.; Chandrashekar, P.A.; Reddy, R.; Reddy, C.K.; Rus. J. Gen. Chem. 85, 155-161, 2015.
- [62] Kucukdisli, M.; Ferenc, D.; Heinz, M.; Wiebe, C.; Opatz, T.; Beilstein J. Org. Chem. 10, 466-470, 2014.

- [63] Bremner, W.S.; Organ, M.G.; *J. Comb. Chem.* 10, 142-147, 2008.
- [64] Shinde, V.V.; Lee, S.D.; Jeong, Y.S.; Jeong, Y.T.; *Tetrahedron Lett.* 56, 859-865, 2015.
- [65] Aydogan, F.; Basarir, M.; Yolacan, C.; Demir, A.S.; *Tetrahedron* 63, 9746-9750, 2007.
- [66] Yang, Q.; Li, X.Y.; Wu, H.; Xiao, W.J.; *Tetrahedron Lett.* 47, 3893-3896, 2006.
- [67] Dong, H.; Shen, M.; Redford, J.E.; Stokes, B.J.; Pumphrey, A.L.; Driver, T.G.; *Org. Lett.* 9, 5191-5194, 2007.
- [68] Farney, E.P.; Yoon, T.P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 793-797, 2014.
- [69] Bakhrou, N.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E.; *Tetrahedron Lett.* 51, 3935-3937, 2010.
- [70] Ono, N.; Hironaga, H.; Ono, K.; Kaneko, S.; Murashima, T.; Ueda, T.; Tsukamura, C.; Ogawa, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.* 5, 417-423, 1996.
- [71] Larionov, O.V.; Meijere, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 5664-5667, 2005.
- [72] Bandyopadhyay, D.; Cruz, J.; Yadav, R.N.; Banik, B.K.; *Molecules* 17, 11570-11584, 2005.
- [73] Behbahani, F.K.; Samadi, M.; *J. Chil. Chem. Soc.* 60, 2881-2884, 2015.
- [74] Arabpourian, K.; Behbahani, F.K.; *Russ. J. Org. Chem.* 55, 682-685, 2019.
- [75] Minetto, G.; Raveglia, L.F.; Sega, A.; Taddei, M.; *Eur. J. Org. Chem.*, 5277-5288, 2005.
- [76] Cheraghi, S.; Saberi, D.; Heydari, A.; *Catal. Lett.* 144, 1339-1343, 2014.
- [77] Veisi, H.; Mohammadi, P.; Gholami, J.; *Appl. Organomet. Chem.* 28, 868-873, 2014.
- [78] Bandyopadhyay, D.; Mukherjee, S.; Granados, J.C.; Short, J.D.; Banik, B.K.; *Eur. J. Med. Chem.* 50, 209-215, 2012.
- [79] Banik, B.K.; Samajdar, S.; Banik, I.; *J. Org. Chem.* 69, 213-216, 2004.
- [80] Bhandari, N.; Gaonkar, S.L.; *Chem. Heterocycl. Compd.* 51, 320-323, 2015.
- [81] Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X.; *Org. Lett.* 17, 30-33, 2015.
- [82] Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E.F.; *Org. Lett.* 11, 4624-4627, 2009.
- [83] Saito, A.; Konishi, T.; Hanzawa, Y.; *Org. Lett.* 12, 372-374, 2010.
- [84] Akelis, L.; Rousseau, J.; Juskenas, R.; Dodonova, J.; Rousseau, C.; Menuel, S.; Prevost, D.; Tumkevičius, S.; Monflier, E.; Hapiot, F.; *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 31-35, 2016.
- [85] Wu, Y.; Zhu, L.; Yu, Y.; Luo, X.; Huang, X.; *J. Org. Chem.* 80, 11407-11416, 2015.
- [86] Bunrit, A.; Sawadjoon, S.; Tupova, S.; Sjöberg, P.J.R.; Samec, J.S.M.; *J. Org. Chem.* 81, 1450-1460, 2016.
- [87] Cai, Y.; Jalan, A.; Kubosumi, A.R.; *Org. Lett.* 17, 488-491, 2015.
- [88] Kato, H.; Fujimaki, M.; *Agric. Biol. Chem.* 34, 1071-1077, 1970.
- [89] Loader, C.; Anderson, H.; *Can. J. Chem.* 59, 2673-2676, 1981.
- [90] Eberlin, L.; Crboni, B.; Witing, A.; *J. Org. Chem.* 80, 6574-6583, 2015.
- [91] Shekarchi, M.; Behbahani, F.K.; *Lett. Org. Chem.*, In Press, 2021.
- [92] Anari, M.S.; Behbahani, F.K.; *Leb. Sci. J.* 18, 219-225, 2017.
- [93] Chen, Z.; Shi, G.; Tang, W.; Jie Sun, J.; Wang, W.; *Eur. J. Org. Chem.* 2021, 951-955, 2021.
- [94] Shasha, Li.; Zeng, G.; Xing, X.; Yang, Z.; Ma, F.; Li, B.; Cheng, W.; Zhang, J.; He, R.; *New J. Chem.* 45, 1834-1837, 2021.
- [95] Louroubi, A.; Nayad, A.; Hasnaoui, A.; Idouhli, R.; Abouelfida, A.; Firdoussi, L.E.; Ali, M.A.; *J. Chem.*, In Press, 2021.
- [96] Paciorek, P.; Szklarzewicz, J.; Trzewik, B.; Cież, D.; Nitek, W.; Hodorowicz, M.; Jurowska, A.; *J. Org. Chem.*, In Press, 2021.