

سنتز کارآمد و جدید مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول‌ها در آب

عطیه رضوانیان^{۱*} و زهرا آلبوغیش^۲

۱. استادیار گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران.

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران.

دریافت: اردیبهشت ۱۴۰۲ بازنگری: اسفند ۱۴۰۲ پذیرش: خرداد ۱۴۰۳



<https://doi.org/10.30495/JACR1.1403.1118794>

چکیده

در این پژوهش، روش جدیدی برای سنتز مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول‌ها با بهره‌گیری از مزیت‌های واکنش‌های چندجزئی مانند سادگی روش انجام واکنش، استفاده از حلال کمتر، زمان کوتاه و نیز بی‌نیازی به جداسازی هرگونه حواسط با بازده بالا ارائه می‌شود. واکنش چهارجزئی تک ظرف بین نین‌هیدرین، استوفنون، آمین نوع اول و اتیل استواسات در حلال آب و در دمای ۶۰ درجه سلسیوس در حضور سدیم هیدروکسید منجر به سنتز مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول می‌شود. به این صورت که ابتدا از واکنش نین‌هیدرین با استوفنون در محیط بازی حواسط الکترون‌دوست ایجاد می‌شود. سپس، با انجام واکنش تراکمی میان آمین نوع اول و اتیل استواسات حواسط انامینونی تشکیل می‌شود. در ادامه با حمله هسته‌دوستی و افزایش مایکل حواسط انامینونی به حواسط الکترون‌دوست و پس از آن حمله هسته‌دوستی درون مولکولی گروه آمینی به کربونیل کتون، موجب تشکیل حلقه پنج ضلعی می‌شود. در پایان با حذف آب، مشتق هیبریدی ایندن-پیرول به دست آمد.

واژه‌های کلیدی: شیمی سبز، مولکول‌های هیبریدی آلی، ایندن-پیرول‌ها، نین‌هیدرین، استوفنون، انامین.

مقدمه

این ترکیب از واژه پیروس به معنای آتشین گرفته شده است. دلیل این نامگذاری ایجاد رنگ قرمز آتشین در هنگام ترکیب هیدروکلریک اسید با مشتق‌های پیرول است که به‌عنوان روشی برای شناسایی این ترکیب‌ها به کار می‌رفته است [۱]. ترکیب‌های حاوی حلقه پیرول در شیمی آلی بسیار مورد توجه هستند، زیرا در بسیاری از ترکیب‌های طبیعی مانند هم، کلروفیل، مواد آلی،

پیرول‌ها به دلیل حضورشان در چارچوب اصلی بسیاری از مواد طبیعی و دارویی، ناچورحلقه‌های بسیار مهمی به حساب می‌آیند. پیرول مانند فوران و تیوفن جزو ناچورحلقه‌های پنج عضوی هستند و در سال ۱۸۳۴ برای نخستین بار توسط رانگ به‌عنوان یک جز به‌دست‌آمده از قطران زغال‌سنگ کشف شد. نام

سنتز کارآمد و جدید مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول‌ها در آب

پایه واکنش‌های چندجزئی و با واکنشگرهای متفاوت برای سنتز پیرول‌ها ارایه شده است [۱۹ تا ۳۱].

بخش تجربی

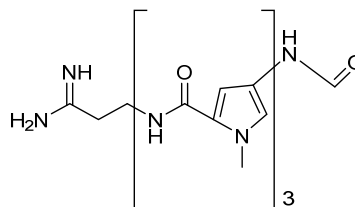
مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

مواد مورد استفاده در این پژوهش از شرکت‌های مرک آلمان تهیه شدند. طیف‌های ^1H NMR (500 and 300 MHz) و ^{13}C NMR (125, 75 and 75 MHz) با دستگاه‌های Bruker DEX 500-500 and 300 در حلال کلروفرم دوتره به‌دست آمدند. طیف‌های جرمی با دستگاه طیف‌سنج جرمی Agilent5973 Network در پتانسیل یونش ۷۰ الکترون ولت تهیه شده‌اند. طیف FTIR با دستگاه BRUKER TENSOR 27 ثبت شدند.

روش عمومی تهیه ترکیب‌های 4a تا 4f

در یک بالن ۵۰ میلی‌لیتری مخلوط ۰/۱۷۸ گرم (۱ میلی‌مول) نین‌هیدرین و ۰/۱۲ گرم (۱ میلی‌مول) استوفنون به همراه ۰/۳ میلی‌لیتر محلول ۵۰ درصد سدیم هیدروکسید به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای محیط در ۳ میلی‌لیتر آب با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. پس از اطمینان از تشکیل فراورده تراکمی مورد نظر با بررسی سوانگاری لایه نازک، در مرحله بعد ۱ میلی‌مول آمین نوع اول و ۰/۱۳ گرم (۱ میلی‌مول) اتیل استواسات در شرایط بازروانی و در دمای ۶۰ درجه سلسیوس و در حین چرخش مواد با همزن، به ظرف واکنش افزوده شد. پس از ۱۵ تا ۲۵ دقیقه، ذره‌های زردرنگ رسوب فراورده شروع به تشکیل شدن کرد و در مدت ۳۰ دقیقه واکنش کامل شد. پس از تکمیل واکنش و اطمینان از تشکیل فراورده، با سوانگاری لایه نازک، رسوب به‌دست‌آمده به کمک کاغذ صافی از مخلوط واکنش جدا و با اتانول شسته شد.

مولکول‌های فعال زیستی، داروها، بسپارها و رنگ‌ها یافت می‌شوند. افزون‌بر آن، پیرول‌ها به‌عنوان پاداکسنده، پادباکتری، پادتومور، پادالتهاب و مواد پادقارچ به‌کار می‌روند. به دلیل کاربرد گسترده این ترکیب، توجه زیادی به گسترش روش‌های مؤثر سنتز پیرول معطوف شده است. پیرول در ساخت بسیاری از مواد دارویی حیاتی مانند پادزیست دیستامیسین ۱ کاربرد دارد (شکل ۱).



شکل ۱ ساختار دیستامیسین با ویژگی پادتومور

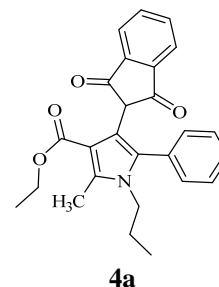
کتورولاک که یکی از داروهای پر فروش در آمریکا است، ویژگی پاد درد و پادالتهاب دارد که شامل حلقه پیرولی است. افزون‌بر آن، حلقه پیرول در بسیاری از ترکیب‌های زیستی همانند ۴-هیدروکسی پرولین (از مهم‌ترین پیرول‌های احیاشده که در ساختار پروتئین‌ها وجود دارد) و در آلکالوئید نینگالین که پادتومور است وجود دارد [۲ و ۳]. در سال‌های اخیر روش‌های سنتز متنوعی برای ساخت پیرول‌ها با الگوهای استخلافی هدفمند گزارش شده است. این سنتزها بیشتر به‌منظور تهیه و گسترش مواد دارویی صورت گرفته است. با توجه به اهمیت چندگانه مشتق‌های پیرول، روش‌های متنوعی برای سنتز آن‌ها ارائه شده است که بعضی از این روش‌ها بسیار معروفند و پایه اصلی بسیاری از متون شیمی ناجورحلقه را تشکیل می‌دهند. از بین روش‌های سنتزی فراوانی که برای پیرول‌ها گزارش شده، به مسیر واکنش‌های چندجزئی بیشتر توجه شده است. مزایایی مانند ارزان بودن، امکان طراحی متنوع فراورده با واکنشگرهای متفاوت و سرعت بالای واکنش‌های چندجزئی [۴ تا ۱۸]، سنتز پیرول‌ها از این مسیر را آسان می‌کند، به‌طوری‌که روش‌های جدیدی بر

نتیجه‌ها و بحث

مشخصه‌های فراورده‌های سنتز شده (4a تا 4f)

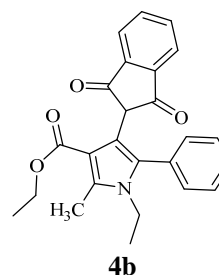
اتیل-۴-(۱،۳-دی‌اکسو-۲،۳-دی‌هیدرو-۱-*H*-ایندن-۳-یل)-۲-متیل-۵-فنیل-۱-پروپیل-*H*-۳-پیرول-۳-کربوکسیلات (4a)
این ترکیب زردرنگ با نقطه ذوب ۲۴۰ تا ۲۴۲ درجه سلسیوس و بازده ۷۵ درصد (۰/۳۱ گرم) سنتز شد که داده‌های طیفی آن به صورت زیر است:

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3058 (CH), 3449 and 1709 (C=O), 1650 (C=O); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm)): 0.76-0.81 (6H, m, 2CH₃), 1.44-1.53 (2H, m, CH₂), 2.61 (3H, s, CH₃), 3.72 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, CH₂), 3.79 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, CH₂), 4.12 (1H, s, CH), 7.25-7.38 (5H, m, 5CH of Ar), 7.76-7.81 (2H, m, 2CH of Ar), 7.94-7.98 (2H, m, 2CH of Ar); ^{13}C NMR (125.77 MHz, CDCl_3 , δ_{C} (ppm)): 12.1 (CH₃), 13.52 (CH₃), 32.62 (CH₂), 44.31 (CH₂N), 55.5 (OCH₂), 57.62 (CH), 109.4 (CCH₃), 111.33 (CPh), 123.54-128.6 (5CH of Ar), 130.2-131.49 (4CH of Ar), 134.16 (C_{ipso} of Ar), 134.75 (CCH), 136.11 (CC=O), 141.45 (2C_{ipso} of Ar), 164.4 (C=O), 199.1 (2C=O).



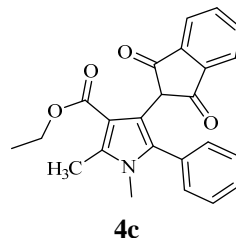
اتیل-۴-(۱،۳-دی‌اکسو-۲،۳-دی‌هیدرو-۱-*H*-ایندن-۲-یل)-۱-اتیل-۲-متیل-۵-فنیل-۱-پروپیل-*H*-۳-کربوکسیلات (4b)
این ترکیب زردرنگ با نقطه ذوب ۲۴۰ تا ۲۴۲ درجه سلسیوس و بازده ۸۱ درصد (۰/۳۲ گرم) سنتز شد که داده‌های طیفی آن به صورت زیر است:

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3080 (CH), 1750 (C=O), 1711 (C=O); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm)): 0.75-0.83 (6H, m, 2CH₃), 1.1-1.22 (2H, m, CH₂), 1.47-1.55 (2H, m, CH₂), 2.57 (3H, s, CH₃), 3.61 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, CH₂), 3.76 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, CH₂), 4.05 (1H, s, CH), 7.36-7.48 (5H, m, 5CH of Ar), 7.76-7.81 (2H, m, 2CH of Ar), 7.94-7.98 (2H, m, 2CH of Ar); ^{13}C NMR (125.77 MHz, CDCl_3 , δ_{C} (ppm)): 11.9 (CH₃), 13.43 (CH₃), 19.78 (CH₂), 32.61 (CH₂), 44.25 (CH₂N), 55.2 (OCH₂), 58.78 (CH), 108.94 (CCH₃), 112.23 (CPh), 122.74-128.5 (5CH of Ar), 128.56-131.39 (4CH of Ar), 134.65 (C_{ipso} of Ar), 134.92 (CCH), 136.2 (CC=O), 141.7 (2C_{ipso} of Ar), 164.4 (C=O), 199.1 (2C=O).



اتیل-۴-(۱،۳-دی‌اکسو-۲،۳-دی‌هیدرو-۱-*H*-ایندن-۲-یل)-۱-اتیل-۲-متیل-۵-فنیل-۱-پروپیل-*H*-۳-کربوکسیلات (4c)
این ترکیب زردرنگ با نقطه ذوب ۲۴۰ تا ۲۴۲ درجه سلسیوس و بازده ۷۸ درصد (۰/۳۰ گرم) سنتز شد که داده‌های طیفی آن به صورت زیر است:

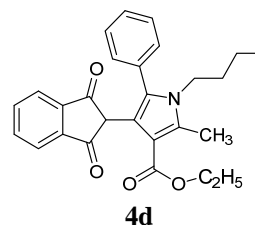
FTIR (KBr, cm^{-1}): 3448 (CH of Ar), 2979 (CH), 1750 (C=O), 1716 (C=O); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm)): 0.8-0.84 (3H, m, CH_3), 2.57 (3H, s, CH_3), 3.59 (3H, s, CH_3), 3.61 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, CH_2), 4.05 (1H, s, CH), 7.36-7.48 (5H, m, 5CH of Ar), 7.76-7.81 (2H, m, 2CH of Ar), 7.94-7.98 (2H, m, 2CH of Ar); ^{13}C NMR (125.77 MHz, CDCl_3 , δ_{C} (ppm)): 11.9 (CH_3), 13.43 (CH_3), 55-57 (CH_3N), 58.2 (OCH_2), 58.78 (CH), 108.94 (CCH_3), 112.23 (CPh), 122.74-128.56 (5CH of Ar), 130.44-131.38 (4CH of Ar), 134.65 (C_{ipso} of Ar), 134.92 (CCH), 136.2 (CC=O), 141.7 (2C_{ipso} of Ar), 164.4 (C=O), 199.1 ($2\text{C}=\text{O}$).



اتیل-۱-بوتیل-۴-(۳،۱-دی‌اکسو-۳،۲-دی‌هیدرو-۱-ایندن-۲-یل)-۲-متیل-۵-فنیل-۱-پیرول-۳-کربوکسیلات (4d)

این ترکیب زردرنگ با نقطه ذوب ۲۴۰ تا ۲۴۲ درجه سلسیوس و بازده ۸۲ درصد (۰/۳۵ گرم) سنتز شد که داده‌های طیفی آن به صورت زیر است:

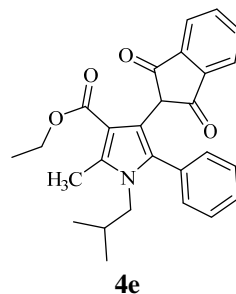
FTIR (KBr, cm^{-1}): 3460 (CH of Ar), 3058 (CH), 1755 (C=O), 1721 (C=O); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm)): 0.75-0.83 (6H, m, 2 CH_3), 1.1-1.22 (2H, m, CH_2), 1.47-1.55 (2H, m, CH_2), 2.57 (3H, s, CH_3), 3.61 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, CH_2), 3.76 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, CH_2), 4.07 (1H, s, CH), 7.36-7.48 (5H, m, 5CH of Ar), 7.76-7.81 (2H, m, 2CH of Ar), 7.94-7.98 (2H, m, 2CH of Ar); ^{13}C NMR (125.77 MHz, CDCl_3 , δ_{C} (ppm)): 11.9 (CH_3), 13.43 (CH_3), 19.78 (CH_2), 32.61 (CH_2), 44.25 (CH_2N), 55.2 (OCH_2), 58.78 (CH), 108.94 (CCH_3), 112.23 (CPh), 122.74-128.5 (5CH of Ar), 130.8-131.39 (4CH of Ar), 134.65 (C_{ipso} of Ar), 134.92 (CCH), 136.2 (CC=O), 141.7 (2C_{ipso} of Ar), 164.4 (C=O), 199.1 ($2\text{C}=\text{O}$).



اتیل-۱-بوتیل-۴-(۳،۱-دی‌اکسو-۳،۲-دی‌هیدرو-۱-ایندن-۲-یل)-۱-ایزوبوتیل-۲-متیل-۵-فنیل-۱-پیرول-۳-کربوکسیلات (4e)

این ترکیب زردرنگ با نقطه ذوب ۲۴۰ تا ۲۴۲ درجه سلسیوس و بازده ۸۸ درصد (۰/۳۷ گرم) سنتز شد که داده‌های طیفی آن به صورت زیر است:

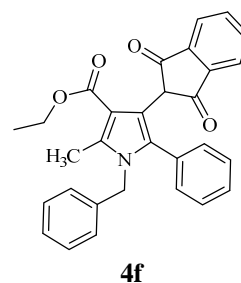
FTIR (KBr, cm^{-1}): 3460 (CH of Ar), 3460 (CH of Ar), 3058 (CH), 1755 (C=O), 1721 (C=O); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm)): 0.66-0.82 (9H, m, 3 CH_3), 1.71-1.78 (1H, m, CH), 2.55 (3H, s, CH_3), 3.57-3.07 (4H, m, 2 CH_2), 4.08 (1H, s, CH), 7.33-7.46 (5H, m, 5CH of Ar), 7.75-7.81 (2H, m, 2CH of Ar), 7.93-7.98 (2H, m, 2CH of Ar); ^{13}C NMR (125.77 MHz, CDCl_3 , δ_{C} (ppm)): 12.29 (CH_3), 12.35 (CH_3), 14.12 (CH_2), 19.66 (CH_2), 19.92 (CH_2), 20.19 (CH_2), 29.57 (CH_2), 51.40 (CH_2N), 55.25 (OCH_2), 58.83 (CH), 109.94 (CCH_3), 112.43 (CPh), 122.69-128.37 (5CH of Ar), 128.56-131.44 (4CH of Ar), 131.56 (C_{ipso} of Ar), 134.61 (CCH), 135.01 (CC=O), 141.71 (2C_{ipso} of Ar), 164.4 (C=O), 199.1 ($2\text{C}=\text{O}$).



اتیل-۱-بنزیل-۴-(۳،۱-دی‌اکسو-۳،۲-دی‌هیدرو-۱-ایندن-۲-یل)-۲-متیل-۵-فنیل-۱-پیرول-۳-کربوکسیلات (4f)

این ترکیب زردرنگ با نقطه ذوب ۲۴۰ تا ۲۴۲ درجه سلسیوس و بازده ۷۹ درصد (۰.۳۶ گرم) سنتز شد که داده‌های طیفی آن به صورت زیر است:

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3444 (CH of Ar), 3061 (CH), 1750 (C=O), 1715 (C=O); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm)): 0.81-0.86 (3H, m, CH_3), 2.43 (2H, s, NCH_2), 3.66 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, CH_2), 4.17 (1H, s, CH), 5.09 (1H, s, CH of Ar), 7.22 (2H, s, 2CH of Ar), 7.24-7.78 (7H, m, 7CH of Ar), 7.82-7.99 (2H, m, 2CH of Ar), 8.0 (2H, s, 2CH of Ar); ^{13}C NMR (125.77 MHz, CDCl_3 , δ_{C} (ppm)): 12.07 (CH_3), 48.03 (NCH_2), 55.19 (OCH_2), 59.01 (CH), 109.67 ($\text{CC}=\text{O}$), 112.59 (CCH), 123.09 (CH of Ar), 125.62 (CH of Ar), 125.82 (CH of Ar), 127.32 (CH of Ar), 128.61 (CH of Ar), 130.31 (CH of Ar), 131.17 (CH of Ar), 131.45 (CH of Ar), 134.67 (C-Ar), 135.07 (C-Ar), 137.05 (C_{ipso} of Ar), 137.24 (C_{ipso} of Ar), 137.30 (C_{ipso} of Ar), 147.74 (C_{ipso} of Ar), 164.47 (C=O), 199.06 (2C=O).



داد که در حلال دی کلرومتان، فراورده زیادی تشکیل نمی‌شود و جداسازی به آسانی امکان پذیر نیست، ولی در حلال‌هایی مانند اتانول و آب این حدواسط الکترون دوست به شکل رسوب قابل جداسازی با بازده بالا است. روند پیشرفت، و کامل شدن واکنش و ایجاد فراورده با سوانگاری لایه نازک (TLC) بررسی شد. ماهیت حدواسط موردنظر با طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن و کربن، شناسایی و تایید شد. لازم به ذکر است بازده فراورده جداسازی شده در آب به مراتب بیشتر از اتانول بود. بنابراین، از آب به عنوان مناسب‌ترین حلال برای انجام این واکنش استفاده شد و فراورده ۲ به صورت رسوب به دست آمد (شکل ۲). برای اطمینان از تشکیل انامینون موردنظر، واکنش تراکمی اتیل استواسات و پروپیل آمین در شرایط بدون حلال و در دمای اتاق بررسی شد که پس از گذشت ۱۵ دقیقه با انجام سوانگاری لایه نازک، تشکیل فراورده انامینونی ۳ تایید شد (شکل ۳).

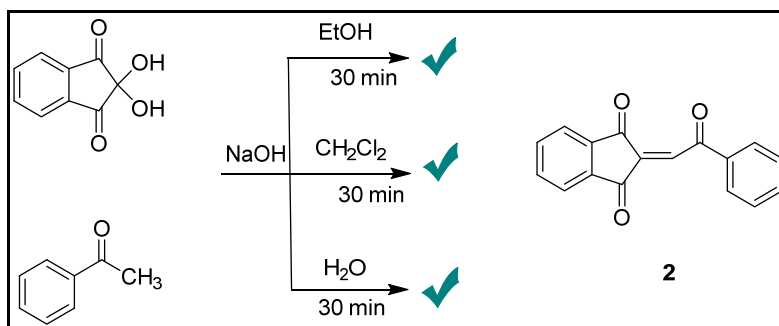
بررسی پیشرفت و تکمیل فرایند

در آغاز کار طی یک واکنش دو جزئی ترکیب نین‌هیدرین و استوفنون در حلال اتانول و در دمای محیط در ظرف واکنش قرار گرفتند. پس از گذشت ۵ ساعت با انجام سوانگاری لایه نازک پی برده شد که واکنش پیشرفتی نداشت. از این رو، تصمیم گرفته شد تا با افزودن NaOH (۰.۳ میلی‌لیتر محلول ۵۰ درصد) پیشرفت واکنش بررسی شود. نتیجه‌ها نشان داد که در حضور NaOH ، واکنش مربوط در مدت ۳۰ دقیقه در حلال اتانول و دمای محیط انجام گرفت. تشکیل فراورده، پیشرفت واکنش و تکمیل فرایند واکنش با سوانگاری لایه نازک بررسی شد.

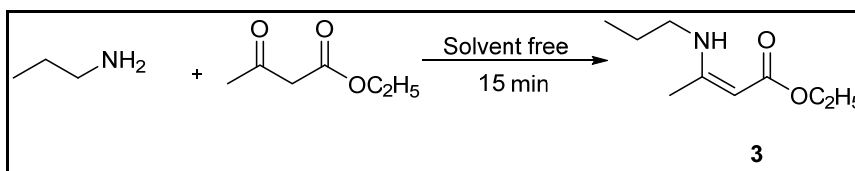
بررسی حلال‌های متفاوت

برای بررسی اثر حلال بر جداسازی آسان فراورده و نیز درصد بازده واکنش در شرایط یکسان، حلال‌های متفاوت مانند دی کلرومتان، اتانول و آب به کار گرفته شد. تکرار واکنش نشان

سنتز کارآمد و جدید مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول‌ها در آب



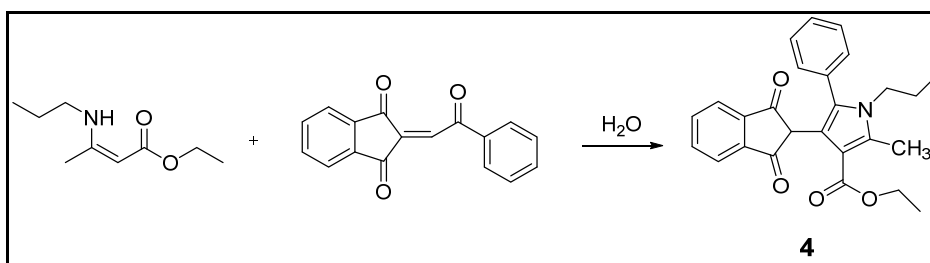
شکل ۲ واکنش سنتز حدواسط الکترون دوست در شرایط یکسان و حلال‌های متفاوت



شکل ۳ واکنش سنتز حدواسط انامینونی با استفاده از اتیل استواساتات و آمین نوع اول

لایه نازک، پس از گذشت ۹۰ دقیقه، تشکیل فرآورده و تکمیل فرایند تایید شد. پس از جداسازی و خالص‌سازی فرآورده، داده‌های طیفی متنوع برای تایید و یا رد فرآورده پیش‌بینی شده، بررسی شدند. بررسی طیف‌های فروسرخ، رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن و کربن و طیف جرمی، تشکیل ترکیب ۴ را تایید کردند (شکل ۴).

در مرحله بعد، طی یک واکنش دو جزئی حدواسط سنتزی ۲ را به حدواسط انامینونی ۳ در حلال آب افزوده شد (شکل ۴). پس از ۲۴ ساعت با بررسی سوانگاری لایه نازک، مشخص شد درصد بالایی از واکنشگرها باقی‌مانده و فرآورده به مقدار بسیار اندک و با بازده بسیار پایین تشکیل شده بود. بنابراین، با انجام واکنش در شرایط بازروانی و دمای ۷۰ درجه سلسیوس و با بررسی سوانگاری



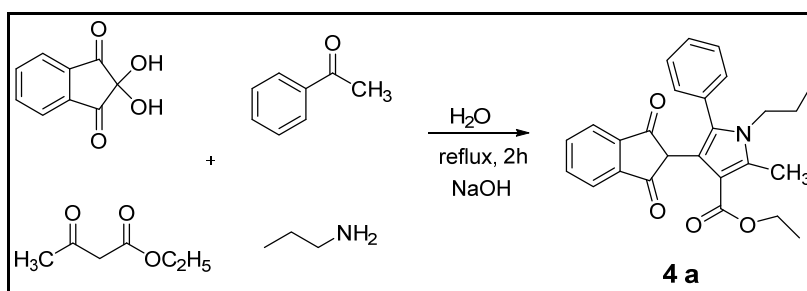
شکل ۴ واکنش دوجزئی تک مرحله‌ای سنتز ترکیب‌های ناجورحلقه‌ای هیبریدی ایندن-پیرول‌ها

از حلال کمتر، سادگی روش انجام آزمایش، اقتصاد اتمی (تولید بیشترین مقدار فرآورده از واکنشگرها)، مدت زمان کوتاه و بازده بالای فرآورده واکنش موردنظر، به صورت تک ظرفی و یک

بررسی واکنش یک مرحله‌ای و تک ظرفی برای رعایت اصول ۱۲ گانه شیمی سبز و نیز بهبود ویژگی‌های مهمی همچون استفاده بهینه از واکنشگرها، استفاده

مرحله‌ای طراحی شد. برپایه این طراحی، واکنش به صورت متوالی پیشرفته و با افزودن تریبی و واکنشگرها آغاز شد. در ابتدا نین‌هیدرین به استوفنون در ظرف واکنش افزوده شد، این واکنش در دمای اتاق، حلال آب و باز NaOH، در مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. در طی انجام واکنش با سوانگاری لایه نازک، پیشرفت واکنش بررسی و با اطمینان از تشکیل حدواسط ۲، اتیل استواسات و پروپیل آمین در شرایط بازروانی و در دمای ۶۰ درجه

سلسیوس به مخلوط واکنش افزوده شد. پس از گذشت یک ساعت از انجام واکنش و بررسی سوانگاری لایه نازک، تشکیل فراورده تایید شد. پس از جداسازی و خالص‌سازی رسوب فراورده سنتزی، شناسایی فراورده با طیف‌شناسی فروسخ تبدیل فوریه، جرمی و رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن و کربن انجام و تشکیل فراورده 4a تایید شد (شکل ۵).



شکل ۵ واکنش سنتز چهارجزئی و تک ظرفی ترکیب هیبریدی ایندن-پیرول

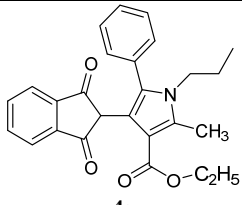
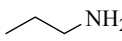
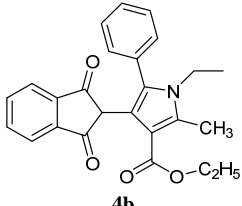

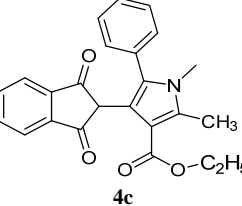

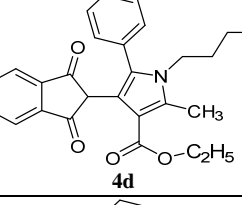
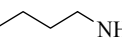
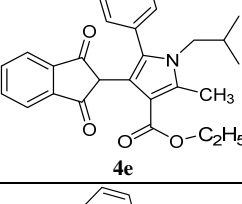
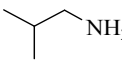
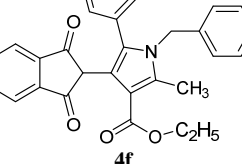
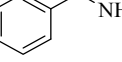
سازو کار پیشنهادی

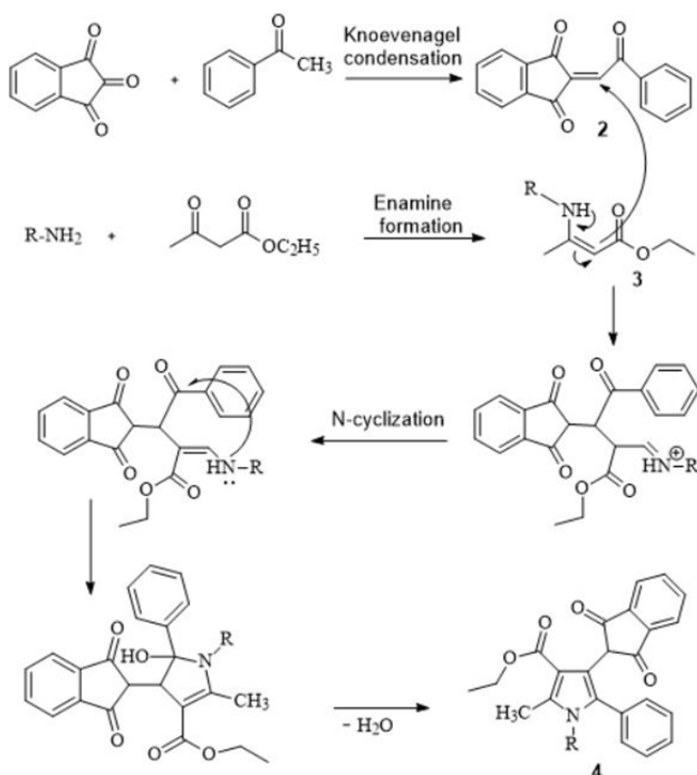
بررسی مشتق‌های سنتزی ترکیب‌های هیبریدی ایندن-پیرول برای بررسی تنوع‌پذیری واکنش، مشتق‌های هیبریدی ایندن-پیرول، تهیه و خالص‌سازی شد. از این‌رو، آمین‌های نوع اول متفاوت به کار گرفته شد. با انجام واکنش چهارجزئی و تک ظرفی شامل ترکیب‌های نین‌هیدرین، استوفنون، اتیل استواسات و آمین‌های نوع اول متفاوت در حلال آب و باز NaOH، در شرایط بازروانی و دمای ۷۰ درجه سلسیوس (شکل ۵)، فراورده موردنظر در مدت ۹۰ دقیقه، با صرف زمان، حلال و انرژی کمتر و نیز با بازده بالاتر نسبت به شرایط چندظرفی به دست آمد (جدول ۱).

با توجه به پژوهش‌های پیشین [۴ تا ۱۸] و برپایه سازوکار پیشنهادی واکنش (شکل ۶)، ابتدا استوفنون در محیط بازی به‌عنوان هسته‌دوست، فعال و در طی واکنش هسته‌دوستی و حذف آب، حدواسط ۲ سنتز شد. از واکنش تراکمی دو جز اتیل استواسات و پروپیل آمین حدواسط انامینونی سنتز و با افزایش هسته‌دوستی به حدواسط ۱، منجر به تشکیل فراورده پایانی شد. این واکنش شامل افزایش مایکل انامینون به موقعیت غیراشباعی حدواسط ۱ و سپس، حمله هسته‌دوستی درون مولکولی گروه آمینی به کربونیل کتون بود که موجب تشکیل حلقه ۵ ضلعی شد و در پی حذف آب در پایان مشتق هیبریدی ایندن-پیرول ۴ به دست آمد.

سنتز کارآمد و جدید مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول‌ها در آب

جدول ۱ مشتق‌های سنتزی ترکیب‌های هیبریدی ایندن-پیرول

بازده (%)	ساختار فراورده	R-NH ₂	ردیف
۷۵	 4a		۱
۸۱	 4b		۲
۷۸	 4c		۳
۸۲	 4d		۴
۸۸	 4e		۵
۷۹	 4f		۶



شکل ۶ سازوکار پیشنهادی برای سنتز ترکیب هیبریدی ایندن-پیرول ۴

طیف‌شناسی $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$ و FTIR تایید شد. این گزارش یک رویکرد ساده برای سنتز ایندن-پیرول‌ها را نشان داد که مزایای چشمگیری مانند واکنشگرهای دردسترس، عدم استفاده از حلال سمی، سادگی عملیاتی، شرایط ملایم، اقتصاد اتمی خوب و بازده عالی دارند. بنابراین، می‌توان گفت این رویکرد یک راهبرد سبز و پایدار برای دسترسی به طیفی از پیرول‌های جالب در شیمی دارویی و آلی است.

سیاسگزاری

این پژوهش توسط دانشگاه الزهرا پشتیبانی شده است.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی در این پژوهش روش جدیدی برای سنتز مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول‌ها با بهره‌گیری از مزیت‌های واکنش‌های چندجزئی از قبیل سادگی روش انجام واکنش، استفاده از حلال کمتر، زمان کوتاه و نیز عدم نیاز به جداسازی هرگونه حدواسط با بازده بالا ارائه شد. واکنش چهارجزئی تک ظرف میان نین‌هیدرین، استوفنون، آمین‌های نوع اول و اتیل استواسات در حلال آب و در دمای ۶۰ درجه سلسیوس در حضور سدیم هیدروکسید منجر به سنتز مولکول‌های هیبریدی ایندن-پیرول شد. ساختار فرآورده‌ها با

مراجع

- [1] Zhao Y, Zhang Z, Liu X, Wang Z, Cao Z, Tian L, et al. TBAF-catalyzed O-nucleophilic cyclization of enamines: A process for the synthesis of dihydroisobenzofuran derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*. 2019;84(3):1379-86. doi: [org/10.1021/acs.joc.8b02842](https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02842)
- [2] Chechina NV, Kolos NN, Omelchenko IV. One-pot three-component synthesis of polysubstituted tetrahydroindoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019;55:1190-6. doi: [org/10.1007/s10593-019-02600-8](https://doi.org/10.1007/s10593-019-02600-8)
- [3] Li Y, Wang G, Hao G, Wan JP. Synthesis of 2, 3, 5, 6-tetrasubstituted pyridines via selective three-component reactions of aldehyde and two different enamines. *Tetrahedron Letters*. 2019;60(3):219-22. doi: [org/10.1016/j.tetlet.2018.12.015](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.12.015)
- [4] Rezvani A, Esfandsar Z. Pyrazole-promoted synthesis of pyrrolo[3,4-c]quinoline-1,3-diones in a novel diketene-based reaction. *Frontiers in Chemistry*. 2023;11:1219986. doi: [org/10.3389/fchem.2023.1219986](https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1219986)
- [5] Rezvani A, Khodadadi B, Tafreshi S, Shiri P. A versatile approach for one-pot synthesis of hybridized quinolines linked to fused N-containing heterocycles in water. *Molecular Diversity*. 2024;28(1):197-207. doi: [org/10.1007/s11030-023-10719-2](https://doi.org/10.1007/s11030-023-10719-2)
- [6] Rezvani A. An expedient synthesis strategy to the 1,4-dihydropyridines and pyrido[1,2-a]quinoxalines: Iodine catalyzed one-pot four-component domino reactions. *Tetrahedron*. 2016;72(41):6428-35. doi: [org/10.1016/j.tet.2016.08.049](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.049)
- [7] Rezvani A. Iodine catalyzed mild 4CR protocol for synthesis of tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridines: Cascade construction of multiple C-C and C-Hetero bonds. *Tetrahedron*. 2015;71(29):4752-6. doi: [org/10.1016/j.tet.2015.05.062](https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.05.062)
- [8] Rezvani A, Heravi MM, Shaabani Z, Tajbakhsh M. Five-component synthesis of dihydropyridines based on diketene. *Tetrahedron*. 2017;73(15):2009-13. doi: [org/10.1016/j.tet.2017.02.027](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.02.027)
- [9] Alizadeh A, Rezvani A, Zhu L-G. Synthesis of heterocyclic [3.3.3]propellanes via a sequential four-component reaction. *The Journal of organic chemistry*. 2012;77(9):4385-90. doi: [org/10.1021/jo300457m](https://doi.org/10.1021/jo300457m)
- [10] Rezvani A, Moradi F, Zadsirjan V, Mohammadnejad M, Heravi MM. Cascade process for direct synthesis of indeno[1,2-b]furans and indeno[1,2-b]pyrroles from diketene and ninhydrin. *Molecular Diversity*. 2020;24:1313-25. doi: [org/10.1007/s11030-019-09996-7](https://doi.org/10.1007/s11030-019-09996-7)
- [11] Rezvani A, Alinaghian F, Heravi MM. Metal-free assemblage of four C-N and two C-C bonds via a cascade five component diastereoselective synthesis of pyrido[1,2-a]pyrimidines. *ChemistrySelect*. 2018;3(41):11565-8. doi: [org/10.1002/slct.201802481](https://doi.org/10.1002/slct.201802481)
- [12] Rezvani A, Mahmoodi F, Zadsirjan V, Salimi M, Heravi MM. Efficient and uncatalyzed synthesis of highly functionalized new symmetrical indeno[1,2-b]pyrroles via a one-pot four-component reaction. *ChemistrySelect*. 2020;5(12):3503-7. doi: [org/10.1002/slct.201904860](https://doi.org/10.1002/slct.201904860)
- [13] Rezvani A, Babashah M, Anafcheh M. A novel pseudo six-component synthesis of functionalized pyrazoles in ethanol by cascade reaction. *Molecular Diversity*. 2019;23:875-83. doi: [org/10.1007/s11030-018-9908-2](https://doi.org/10.1007/s11030-018-9908-2)
- [14] Rezvani A, Kuhzadeh P, Roosta A. Synthesis of novel 1,3-cyclohexadiene derivatives bearing 2-oxo-quinoline moiety via a 4-CR strategy. *ChemistrySelect*. 2021;6(45):12965-9. doi: [org/10.1002/slct.202103240](https://doi.org/10.1002/slct.202103240)
- [15] Rezvani A, Amoozadkhalili F, Roosta A. Sequential four-component protocol for the synthesis of pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-one derivatives in water. *Chemical Papers*. 2021;75:2417-24. doi: [org/10.1007/s11696-020-01450-5](https://doi.org/10.1007/s11696-020-01450-5)

- [16] Rezvanian A, Noorakhtar F, Ziarani GM, Mahajer F. Quinoline conjugated imidazopyridine and pyridopyrimidine synthesis in water as highly selective fluoride sensors via a catalyst-free four-component reaction. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 2020;151:1581-9. doi: [org/10.1007/s00706-020-02681-8](https://doi.org/10.1007/s00706-020-02681-8)
- [17] Talaei B, Heravi MM, Oskooie HA, Rezvanian A. An approach to the diastereoselective synthesis of cyclohexane-1,3-dicarboxamide derivatives via a pseudo five-component reaction based on diketene. *Synlett*. 2018;29(02):225-9. doi: [org/10.1055/s-0036-1590980](https://doi.org/10.1055/s-0036-1590980)
- [18] Rezvanian A, Khodadadi B, Tafreshi S. Use of dialkyl acetylenedicarboxylates in the multicomponent synthesis of heterocyclic structures. *ChemistrySelect*. 2022;7(34):e202202360. doi: [org/10.1002/slct.202202360](https://doi.org/10.1002/slct.202202360)
- [19] Elghamry I, Al-Faiyz Y. A simple one-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acids by the Pfitzinger reaction of isatin with enaminones in water. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(1):110-2. doi: [org/10.1016/j.tetlet.2015.11.070](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.11.070)
- [20] Bidylo T, Yurovskaya M. Synthesis of tryptamines by the Fischer method using synthetic precursors and latent forms of amino-butanal. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2008;44:379-418. doi: [org/10.1007/s10593-008-0057-x](https://doi.org/10.1007/s10593-008-0057-x)
- [21] St. Cyr DJ, Arndtsen BA. A new use of wittig-type reagents as 1,3-dipolar cycloaddition precursors and in pyrrole synthesis. *Journal of the American Chemical Society*. 2007;129(41):12366-7. doi: [org/10.1021/ja074330w](https://doi.org/10.1021/ja074330w)
- [22] Michlik S, Kempe R. A sustainable catalytic pyrrole synthesis. *Nature chemistry*. 2013;5(2):140-4. doi: [org/10.1038/nchem.1547](https://doi.org/10.1038/nchem.1547)
- [23] Takaya H, Kojima S, Murahashi SI. Rhodium complex-catalyzed reaction of isonitriles with carbonyl compounds: Catalytic synthesis of pyrroles. *Organic Letters*. 2001;3(3):421-4. doi: [org/10.1021/ol0069296](https://doi.org/10.1021/ol0069296)
- [24] Masoudi M, Anary-Abbasinejad M. A direct phosphine-mediated synthesis of polyfunctionalized pyrroles from arylglyoxals and β -enaminones. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(1):103-4. doi: [org/10.1016/j.tetlet.2015.11.075](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.11.075)
- [25] Maiti S, Biswas S, Jana U. Iron (III)-catalyzed four-component coupling reaction of 1,3-dicarbonyl compounds, amines, aldehydes, and nitroalkanes: a simple and direct synthesis of functionalized pyrroles. *The journal of organic chemistry*. 2010;75(5):1674-83. doi: [org/10.1021/jo902661y](https://doi.org/10.1021/jo902661y)
- [26] Das S. Recent applications of ninhydrin in multicomponent reactions. *RSC advances*. 2020;10(32):18875-906. doi: [org/10.1039/D0RA02930K](https://doi.org/10.1039/D0RA02930K)
- [27] Yavari I, Kowsari E. Efficient and green synthesis of tetrasubstituted pyrroles promoted by task-specific basic ionic liquids as catalyst in aqueous media. *Molecular diversity*. 2009;13:519-28. doi: [org/10.1007/s11030-009-9146-8](https://doi.org/10.1007/s11030-009-9146-8)
- [28] Ghabraie E, Balalaie S, Bararjanian M, Bijanzadeh HR, Rominger F. An efficient one-pot synthesis of tetra-substituted pyrroles. *Tetrahedron*. 2011;67(30):5415-20. doi: [org/10.1016/j.tet.2011.05.076](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.05.076)
- [29] Alizadeh A, Zohreh N. A novel multicomponent method for the synthesis of 2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ones. *Synlett*. 2009;2009(13):2146-8. doi: [org/10.1055/s-0029-1217548](https://doi.org/10.1055/s-0029-1217548)
- [30] Zavyalov K, Novikov M, Khlebnikov A, Rostovskii N. (3Z)-2-azahexa-1,3,5-trienes: Generation and regioselectivity of 1,5- and 1,6-cyclizations. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2016;52:1851-53. doi: [10.1134/S1070428016120265](https://doi.org/10.1134/S1070428016120265)
- [31] Kallweit I, Laue M, Schneider C. Brønsted-acid-catalyzed (3+2)-cycloannulation of in-situ-generated 3-methide-3H-pyrroles: Asymmetric synthesis of cyclopenta[b]pyrroles. *Organic Letters*. 2020;22(22):9065-70. doi: [org/10.1021/acs.orglett.0c03452](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03452)

Efficient and novel one-pot synthesis of hybridized pyrroles linked to indene in water

A. Rezvanian^{1,*}, Z. Albughobeish²

1. Assistant Prof. of Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Alzahra University, Tehran, Iran.

2. MSc Student of Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Alzahra University, Tehran, Iran.

Abstract: In this research, a new method for the synthesis of hybrid indene-pyrroles molecules is presented with high efficiency by taking advantages of the multicomponent reactions, such as the simplicity of the reaction method, the use of less solvent, and shorter reaction time. In this method, there is no need to separate any intermediates. The one-pot four-component reaction between ninhydrin, acetophenone, first-type amine and ethyl acetoacetate in water solvent at 60 °C in the presence of sodium hydroxide led to the synthesis of indene-pyrrole hybrid molecules. In this way, an electrophilic intermediate was created from the reaction of ninhydrin with acetophenone in the playing medium. Then, an enamine intermediate was formed by performing a condensation reaction between the first type amine and ethyl acetoacetate. Next, with the nucleophilic attack and Michael increase of the enamino intermediate to the electrophilic intermediate and then the intramolecular nucleophilic attack of the amine group on the carbonyl ketone, a pyrrole ring was formed. Finally, the indene-pyrrole hybrid derivative was obtained by removing water.

Keywords: Green chemistry, hybrid organic compounds, pyrrole-indene, ninhydrin, enamine.