

سنتر مشتق های پیروول دواستخلافی متقارن جدید از طریق واکنش سه جزئی بین آریل گلی اکسال ها، پیروول و استیل استون

محمد اناری عباسی نژاد* و رسول کاظمینی

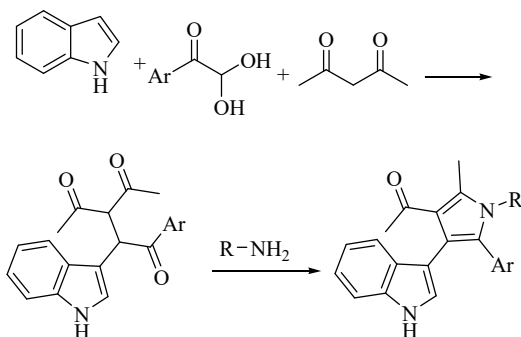
گروه شیمی دانشکده علوم، دانشگاه ولیعصر (عج) رفسنجان، رفسنجان، ایران

(تاریخ دریافت: 1400/2/25 تاریخ پذیرش: 1400/5/23)

واکنش سه جزئی بین مشتق های آریل گلی اکسال، استیل استون و پیروول در حلال اتانول در حضور مقادیر کاتالیستی $ZnCl_2$ منجر به تولید مشتق های جدیدی از پیروول های دو استخلافی متقارن با بازده بالا شد. محصولات این واکنش که همه جامد بودند، با صاف کردن و شستن با دی اتیل اتر به سادگی جداسازی و خالص شدند و نیازی به استفاده از روش های زمان بر و گران قیمت کروماتوگرافی برای خالص کردن محصولات نداشت. زمانی که واکنش فوق در حضور یک آمین نوع اول انجام شد، واکنش چهار جزئی بین آریل گلی اکسال، پیروول، استیل استون و آمین نوع اول، در مورد 2-نفتیل گلی اکسال و 4-کلروفتیل گلی اکسال مشتق های تر پیروول متقارن با بازده پایین به دست آمدند، اما بیشتر واکنشها مخلوط پیچیده ای از محصولات را می دادند که خالص کردن محصول از مخلوط واکنش ممکن نبود. تمام محصولات خالص شده از واکنش های فوق جدید بودند و ساختار آنها با استفاده از اطلاعات طیف سنجی 1H NMR، ^{13}C NMR و IR مشخص شد.

کلید واژه: استیل استون، آریل گلی اکسال، پیروول، واکنش سه جزئی

مقدمه



طرح واره 1. سنتر مشتق های ایندولیل پیروول از واکنش چهار جزئی بین استیل استون، ایندول، مشتق های آریل گلی اکسال و آمین های نوع اول

صورت خالص تهیه شدند و بدون خالص سازی بیشتر استفاده شدند. برای کروماتوگرافی ستونی از سیلیکاژل (63-40 میکرومتر) ساخت شرکت مرک استفاده شد. مشتق های آریل گلی اکسال مورد استفاده از اکسایش آریل متیل کتون ها با SeO_2 تهیه و به صورت مونو هیدرات استفاده شدند [16]. طیف های زیر قرمز با استفاده از طیف سنج شیمادزو مدل IR-470 ثبت شدند. طیف های رزونانس مغناطیس هسته پروتون و کربن 13 با طیف سنج بروکر مدل RX-400 Avance به ترتیب در بسامدهای 400 و 100 مگاهرتز ثبت گردیدند. آنالیزهای عنصری (CHN) با دستگاه هراوس راپیده انجام شد. برای بررسی پیشرفت واکنش از کروماتوگرافی لایه نازک و مخلوط حلال هگزان-اتیل استات با نسبت 1:2 استفاده شد.

هتروسیکل های با حلقه پنج عضوی، مانند پیروول، از مهم ترین واحدهای ساختاری در شیمی آلی هستند. این هتروسیکل ها در زمینه های متعددی مانند علم مواد، شیمی دارویی، سنتر پلیمر و کمپلکس های فلزی دارای کاربرد هستند. نمونه هایی از این ترکیب های فعال، عامل های ضد التهاب [1]، ضد تومور [2-6]، ضد چربی خون [7] و سم زدای سلولی [8] می باشند. یک دسته مهم از هتروسیکل ها، مشتق های پیروول هستند که روش های گوناگونی برای سنتر آنها گزارش شده است [9-11]. به تازگی استفاده از واکنش های چند جزئی برای تهیه مشتق های پیروول در یک مقاله مروری گزارش شده است [9]. واکنش های چند جزئی گوناگونی از مشتق های آریل گلی اکسال برای تهیه پیروول ها استفاده شده است [12-14]. در گذشته، ما واکنش سه جزئی بین ایندول، استیل استون و مشتق های آریل گلی اکسال را برای سنتر مشتق های پیروول گزارش کرده ایم [15]. در این واکنش، ایندول طی یک افزایش مایکل به حد واسط حاصل از تراکم ناوانگل استیل استون و مشتق های آریل گلی اکسال منجر به تولید مشتق های 3-استیل-2-ایندولیل-1،4-پنتان دی اون می شود. این محصول می تواند در اثر تراکم با یک آمین نوع اول در طی یک واکنش پال-نور به مشتق های ایندولیل پیروول تبدیل شود (طرح واره 1). در این مطالعه، واکنش چهار جزئی بین استیل استون، ایندول، مشتق های آریل گلی اکسال و آمین های نوع اول برای سنتر مشتق های ایندولیل پیروول نیز گزارش شده است. در ادامه، در این مطالعه ما واکنشی مشابه واکنش بالا را با پیروول به جای ایندول مورد بررسی قرار دادیم که نتایج آن در این مقاله گزارش می شود.

بخش تجربی

مواد و دستگاه های مورد استفاده

مواد مورد استفاده در این پژوهش از شرکت های آلد ریچ و مرک به

روش عمومی برای تهیه مشتق های پیروول های دو استخلافی متقارن 4a-d

به محلولی از استیل استون (دو میلی مول)، مشتق آریل گلی اکسال (دو میلی مول) و پیروول (یک میلی مول) در اتانول (15 میلی لیتر)، $ZnCl_2$

pentane-1,4-dione (4d). Yield: 92%; brown powder; m.p. 156-159 °C. IR (KBr) ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 1700 (C=O), 3356 (NH). Calcd. for ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}_2$): C, 61.04; H, 4.93; N, 2.74%. Found: C, 61.25; H, 4.87; N, 2.65%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.80 (6H, s, 2CH₃), 2.18 (6H, s, 2CH₃), 4.78 (1H, d, J_{HH} = 12 Hz, CH), 5.07 (1H, d, J_{HH} = 12Hz, CH), 5.85 (2H, s, pyrrole), 7.09-8.00 (6H, m, aromatic), 11.26 (1H, s, NH), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 29.9 and 39.8 (4CH₃), 46.9, 68.2 (2CH), 108.5, 125.5, 128.4, 133.5, 134.9, 141.8 (aromatic carbons), 188.4, 201.7, 203.2 ppm (6 C=O).

روش عمومی برای تهیه مشتق های تریپیرول 5a و 5b

به محلولی از استیل استون (دو میلی مول)، مشتق آریل گلی اکسال (دو میلی مول) و پیروول (یک میلی مول) در اتانول (15 میلی لیتر) که در دمای محیط با همزن مغناطیسی به هم می خورد، ZnCl_2 (یک دهم میلی مول) افزوده شد. مخلوط واکنش در شرایط بازروانی حلال به مدت دو ساعت هم زده شد. سپس، آنیلین (دو میلی مول) به مخلوط واکنش افزوده و مخلوط در همان شرایط دو ساعت دیگر هم زده شد. پیشرفت واکنش با TLC با حلال هگزان: اتیل استات (با نسبت 1:2) دنبال شد. در پایان واکنش، حلال در فشار پایین تبخیر و باقی مانده با استفاده از کروماتوگرافی ستونی خالص سازی شد. برای خالص سازی از سیلیکاژل و مخلوط حلال هگزان: اتیل استات با نسبت 1:4 استفاده شد.

4,4'-Diacetyl-1,1''-diphenyl-5,5''-dimethyl-2,2''-

bis(2-naphthyl)-3,2':5',3''-terpyrrole (5a). Dark blue powder; yield 0.63 g (88%); m.p. 280-284 °C; IR: NH 3441, C=O 1647 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 1.98 (s, 6H, 2CH₃), 2.39 (s, 6H, 2CH₃), 5.93 (d, 2H, J = 2.5 Hz, 2CH pyrrole), 7.00-7.65 (24H, aromatic), 8.99 ppm (s, 1H, NH); ^{13}C NMR: δ 13.4 (2CH₃), 30.2 (2CH₃), 111.5, 122.7, 124.4, 125.8, 125.9, 127.0, 127.4, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 129.1, 129.5, 129.9, 132.0, 132.8, 132.8, 132.9, 136.1, 137.5 (aromatic carbons), 197.7 ppm (2C=O). Anal. calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 84.12; H, 5.51; N, 5.89; found: C, 84.10; H, 5.45; N, 5.88%.

4,4'-Diacetyl-1,1''-diphenyl-5,5''-dimethyl-2,2''-

bis(4-chlorophenyl)-3,2':5',3''-terpyrrole (5b). Blue powder; yield 0.61 g (89%); m.p. 263-267 °C; IR: NH 3446, C=O 1651 cm^{-1} . ^1H NMR: δ 2.14 (s, 6H, 2CH₃), 2.38 (s, 6H, 2CH₃), 5.89 (d, 2H, J = 2.5 Hz, 2CH of pyrrole), 6.87-7.38 (18H, aromatic), 9.22 ppm (s, 1H, NH). ^{13}C NMR: δ 13.5 (2CH₃), 30.3 (2CH₃), 111.2, 115.5, 122.7, 124.2, 128.0, 128.5, 128.6, 129.2, 130.1, 131.7, 131.8, 132.9, 136.2, 137.3 (aromatic carbons), 197.5 ppm (2C=O). Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$: C, 73.90; H, 4.87; N, 6.16; found: C, 74.10; H, 4.44; N, 5.85%.

(یک دهم میلی مول) افزوده شد. مخلوط واکنش در شرایط بازروانی حلال به مدت دو ساعت با همزن مغناطیسی به هم زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک و مخلوط حلال هگزان اتیل استات (با نسبت 1:2) دنبال شد. پس از پایان واکنش، حلال در فشار پایین تبخیر و رسوب حاصل به ترتیب با ده میلی لیتر آب مقطر و بیست میلی لیتر دی اتیل اتر شستشو داده شد تا محصول خالص به دست آید.

3-Acetyl-2-{5-[2-acetyl-1-(naphthalene-2-

carbonyl)-3-oxo-butyl]-1H-pyrrol-2-yl}-1-naphthalen-2-yl-pentane-1,4-dione (4a). Yield: 90%; pink powder; m.p.: 131-135 °C. IR (KBr) ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 1716 (C=O), 3387 (NH). Calcd. for ($\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{NO}_6$): C, 76.11; H, 5.55; N, 2.34%. Found: C, 76.00; H, 5.31; N, 2.27%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 2.00 (6H, s, 2CH₃), 2.23 (6H, s, 2CH₃), 5.02 (2H, d, J_{HH} = 12 Hz, CH), 5.56 (2H, d, J_{HH} = 12 Hz, CH), 5.88 (2H, s, pyrrole), 7.64-8.83 (14H, m, aromatic), 11.02 (1H, s, NH), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 29.9 and 30.3 (4CH₃), 45.7, 68.7 (2CH), 108.3, 118.5, 124.0, 126.9, 127.5, 128.2, 128.7, 129.5, 130.5, 132.1, 132.4, 134.9 (aromatic carbons), 195.4, 202.2, 204.0 ppm (6 C=O).

3-Acetyl-2-{5-[2-acetyl-1-(4-chloro-benzoyl)-3-oxo-butyl]-1H-pyrrol-2-yl}-1-(4-chloro-phenyl)-pentane-1,4-dione (4b). Yield: 95%; brown powder; m.p.: 140-144 °C. IR (KBr) ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 1726 (C=O), 3369 (NH). Calcd. for ($\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_6$): C, 63.39; H, 4.79; N, 2.46%. Found: C, 63.21; H, 4.65; N, 2.25%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.77 (6H, s, 2CH₃), 2.19 (6H, s, 2CH₃), 4.72 (1H, d, J_{HH} = 12 Hz, CH), 5.21 (1H, d, J_{HH} = 12Hz, CH), 5.90 (2H, s, Pyrrole), 7.40-8.04 (8H, m, aromatic), 11.16 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 29.9 and 30.2 (4CH₃), 46.1, 68.3 (2CH), 108.9, 128.5, 128.6, 130.2, 130.6, 138.1 (aromatic carbons), 194.2, 201.8, 203.4 ppm (6C=O).

3-Acetyl-2-[5-(2-acetyl-1-benzoyl-3-oxo-butyl)-1H-pyrrol-2-yl]-1-phenyl-pentane-1,4-dione (4c). Yield: 94%; brown powder; m.p.: 145-150 °C. IR (KBr) ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 1731 (C=O), 3359 (NH). Calcd. for ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_6$): C, 72.13; H, 5.85; N, 2.80%. Found: C, 72.35; H, 5.77; N, 2.65%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.48 (6H, s, 2CH₃), 1.94 (6H, s, 2CH₃), 4.51 (1H, d, J_{HH} = 12Hz, CH), 4.99 (1H, d, J_{HH} = 12 Hz, CH), 5.51 (2H, s, pyrrole), 7.15-7.87 (10H, m, aromatic), 11.03 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 29.9 and 30.0 (4CH₃), 45.9, 68.5 (2CH), 108.6, 128.3, 128.4, 133.0, 134.9, 135.1 (aromatic carbons), 195.1, 201.9, 203.6 ppm (6C=O).

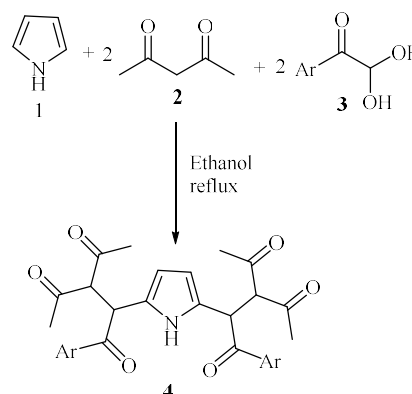
3-Acetyl-2-{5-[2-acetyl-3-oxo-1-(thiophene-2-carbonyl)-butyl]-1H-pyrrol-2-yl}-1-thiophen-2-yl-

بحث در نتایج

ترکیب 4a سه پیک تیز به ترتیب در 2/0، 2/23 و 5/88 ppm برای گروه‌های متیل و پروتون حلقه پیرول مشاهده شد. دو پیک دوشاخه ($^3J_{\text{HH}}$ 2 Hz) در 5/02 و 5/56 ppm برای دو گروه متین (2 پروتون آلفاتیکیک CH) مشاهده شدند. پروتون‌های آروماتیک بین 7/64 و 8/83 ppm به صورت پیک‌های چند شاخه دیده شدند. طیف ^{13}C NMR ترکیب 4a نوزده پیک مجزا در توافق با ساختار پیشنهادی نشان داد. ساختار تعیین‌شده بر اساس طیف NMR ترکیب 4a با طیف زیرقرمز آن نیز تایید شد. گروه‌های کربونیل، نوارهای جذبی قوی در حدود 1716 cm^{-1} به نمایش گذاشتند. پیوند NH در 3387 cm^{-1} مشاهده شد.

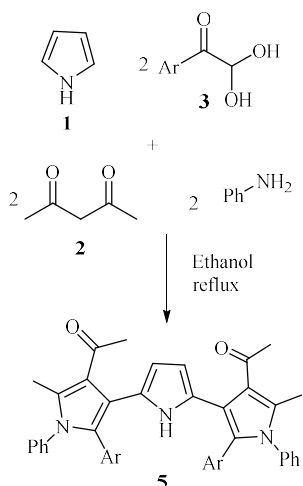
در ادامه این پژوهش، امکان تهیه مشتق‌های تریپیرول با استفاده از واکنش چهار جزئی مشتق‌های آریل گلی اکسال، استیل استون، پیرول و یک آمین نوع اول بررسی شد. برای این منظور، مخلوطی از 2-نفتیل گلی اکسال، استیل استون و پیرول با نسبت به ترتیب 1:2:2 در اتانول به مدت دو ساعت در شرایط بازروانی حلال به‌هم زده شد. سپس دو میلی‌مول آنیلین افزوده و مخلوط واکنش برای دو ساعت دیگر در همان شرایط به‌هم زده شد. مخلوط پیچیده‌ای از محصول‌ها به دست آمد که با روش کروماتوگرافی ستونی محصول تریپیرول 5a با بازده 15 درصد از آن جداسازی شد. از واکنشی مشابه با 4-کلروفنیل گلی اکسال، محصول تریپیرول 5b با بازده 10 درصد به‌دست آمد (طرح واره 3). در طیف ^1H NMR ترکیب 5a، دوپیک تیز به ترتیب در 1/89 و 2/39 ppm برای گروه‌های متیل دیده شدند. پروتون‌های CH حلقه پیرول به‌صورت یک پیک دوشاخه در 5/93 ppm مشاهده شدند که جفت‌شدن با هیدروژن NH انجام شده است. این جفت‌شدن دور برد بین هیدروژن NH و هیدروژن‌های موقعیت 3 پیرول که دارای آرایش زیگزاگی هستند کاملاً اثبات شده است [14 و 15]. پروتون‌های آروماتیک بین 7/00 و

برای بررسی واکنش بین استیل استون، آریل گلی اکسال‌ها و پیرول، ابتدا 2-نفتیل گلی اکسال مونوهیدرات با استیل استون و پیرول در اتانول در حضور ZnCl_2 تحت واکنش قرار گرفت و پیشرفت واکنش توسط TLC دنبال شد. بعد از دو ساعت از شروع واکنش، آریل گلی اکسال و استیل استون در TLC ناپدید شدند و تنها یک نقطه ظاهر شد که طبق نتایج طیفی مشخص شد مشتق پیرول دواستخلافی 4a است (شمای 2).



4	Ar	Yield%
a	2-naphthyl	90
b	4-ClC ₆ H ₄	95
c	Phenyl	94
d	thiophenyl	92

طرح واره 2. سنتز مشتق‌های دواستخلافی متقارن پیرول از واکنش سه جزئی بین پیرول، استیل استون و مشتق‌های آریل گلی اکسال مونوهیدرات



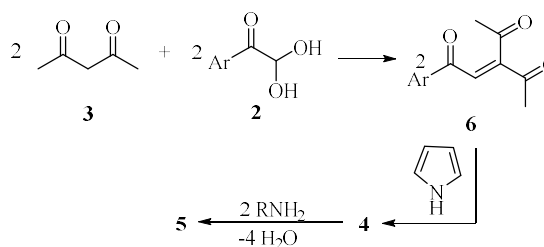
5	Ar	Yield%
a	2-naphthyl	15
b	4-ClC ₆ H ₄	10

طرح واره 3. سنتز مشتق‌های متقارن تریپیرول از واکنش چهارجزئی بین پیرول، استیل استون، مشتق‌های آریل گلی اکسال مونوهیدرات و آنیلین

این محصول با صاف‌کردن ساده از مخلوط واکنش جدا و برای تهیه ترکیب کاملاً خالص، رسوب با دی اتیل اتر شستشو داده شد. برای بهینه‌سازی شرایط واکنش، واکنش 2-نفتیل گلی اکسال، استیل استون و پیرول در حضور ZnCl_2 به عنوان واکنش‌الگو انتخاب شد. مقدار ZnCl_2 به تدریج از یک تا 15 درصدمولی تغییر داده شد. همچنین، این واکنش در حضور دیگر اسیدها مانند FeBr_3 ، CoCl_2 ، AlCl_3 ، HCl و HOAc انجام شد. با انجام واکنش با نسبت مولی دو به دو به یک به‌ترتیب از 2-نفتیل گلی اکسال، استیل استون و پیرول در 75 درجه سانتی‌گراد در حضور 10 درصدمولی ZnCl_2 بهترین بازده حاصل شد. گفتنی است که اسیدهای دیگر نیز محصول را با بازده خوب تولید کردند. برای سنتز مشتق‌های مختلف دواستخلافی متقارن پیرول، آریل گلی اکسال‌های مختلف با استیل استون و پیرول مورد واکنش قرار گرفتند و مشتق‌های مربوطه 4a-d با بازده بالا به‌دست آمدند (طرح واره 2). تلاش‌های ما برای تهیه محصول تک استخلافی پیرول موفقیت‌آمیز نبود. واکنش فوق با کتو استر‌هایی مانند متیل استوآستات به جای استیل استون نیز بررسی شد اما محصول خالصی به‌دست نیامد.

ساختار ترکیب‌های 4a-d با استفاده از داده‌های طیفی زیرقرمز، ^{13}C NMR و ^1H NMR تایید شد. برای نمونه، در طیف ^1H NMR

- Bailly, *Curr. Med. Chem.* 4 (2004) 363; For the general biological activity of pyrroles, see: d) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* 62 (2006) 7213.
- 3) B.S. Burnham, J.T. Gupton, K.E. Krumpke, T. Webb, J. Shuford, B. Bowers, A.E. Warren, C. Barnes, I.H. Hall, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 331 (1998) 337.
 - 4) J.T. Gupton, B.S. Burnham, B.D. Byrd, K.E. Krumpke, C. Stokes, J. Shuford, S. Winkle, T. Webb, A.E. Warren, C. Barnes, J. Henry, I.H. Hall, *Pharmazie* 54 (1999) 691.
 - 5) K. Krowicki, T.J. Balzarini, E.D. Clercq, R.A. Newman, L.J. William, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 341.
 - 6) G. Dannhardt, W. Kiefer, G. Kramer, S. Maehrlein, U. Nowe, B. Fiebich, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 499.
 - 7) I.K. Khanna, R.M. Weier, Y. Yu, P.W. Collins, J.M. Miyashiro, C.M. Koboldt, A.W. Veenhuizen, J.L. Currie, K. Seibert, P.C. Isakson, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 1619.
 - 8) M.H. Justin, K. O'Toole-Colin, A. Getzel, A. Argenti, A. Michael, *Molecules* 9 (2004) 135.
 - 9) V. Estévez, M. Villacamp, J.C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 4633.
 - 10) R.A. Jones, In *Pyrroles, Part II: The Synthesis, Reactivity, and Physical Properties of Substituted Pyrroles*; Wiley: New York, 1992.
 - 11) T.L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2001) 2491.
 - 12) B. Jiang, Q.Y. Li, H. Zhang, S.J. Tu, S. Pindi, G. Li, *Org. Lett.* 14 (2012) 700.
 - 13) B. Jiang, M.S. Yi, F. Shi, S.J. Tu, S. Pindi, P. McDowell, G. Li, *Chem. Commun.* 808 (2012) 48.
 - 14) B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, A. Akbari, *Chem. Rev.* 113 (2013) 2958.
 - 15) F. Mousavizadeh, M. Talebizadeh, M. Anary-Abbasinejad, *Tetrahedron Lett.* 59 (2018) 2970.
 - 16) H.A. Riley, A.R. Gray, *Organic syntheses*, Wiley & Sons: New York, 2, 509, 1943.
 - 17) H. Fukui, S. Shimokava, J. Sohma, *Mol. Phys.* 18 (1970) 217.
 - 18) S. Shimokava, H. Fukui, J. Sohma, *Mol. Phys.* 19 (1970) 695.



طرح واره 4. سازوکار پیشنهادی برای تشکیل محصول های 4a-d و 5a-b

8/00 ppm به صورت پیک های چند شاخه مشاهده شدند. پروتون NH در 8/99 ppm به صورت یک پیک پهن تک شاخه ظاهر شد. طیف ^{13}C NMR ترکیب 5a بیستوسه پیک مجزا در توافق با ساختار پیشنهادی نشان داد.

سازوکار پیشنهادی برای تشکیل محصول های 4a-d و 5a-b در طرح واره 4 نشان داده شده است. ابتدا از تراکم ناوونگل استیل استون و آریل گلی اکسال مشتق های پنتون 6 تولید می شود. با افزایش مایکل پیرول، از موقعیت های 2 و 5 به دو ملکول از این حدواسطها، محصول های 4a-d بدست می آیند. از واکنش پال-نور بین آنیلین و 1،4-پنتان دی-اون-های 4a-b، محصول های 5a-b به دست می آیند.

نتیجه گیری

در این پژوهش یک واکنش سه جزئی بین مشتق های آریل گلی اکسال، استیل استون و پیرول برای تهیه مشتق های جدیدی از پیرول های دواستخلافی متقارن گزارش شد. در این روش از مواد اولیه ساده و در دسترس استفاده و واکنش ها در شرایط خنثی و ملایم انجام شدند. محصول های واکنش نیز با صاف کردن و شستشوی ساده جداسازی و خالص سازی شدند. همچنین، واکنش چهار جزئی بین مشتق های آریل گلی اکسال، استیل استون، پیرول و آنیلین منجر به تولید مشتق های تریپیرول متقارن با بازده پایین شد.

مراجع

- 1) a) W.W. Wilkerson, A.R. Copeland, M. Covington, M.J. Trzaskos, *J. Med. Chem.* 38 (1996) 3895; b) Y. Harrak, G. Rosell, G. Daidone, S. Plescia, D. Schillaci, M.D. Pujol, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 4876; c) S. Ushiyama, T. Yamada, Y. Murakami, S. Kumakura, S. Inoue, K. Suzuki, A. Nakao, A. Kawara, T. Kimura, *Eur. J. Pharmacol.* 578 (2008) 76.
- 2) a) R.C. Arthur, T.J. Gupton, E.G. Kellogg, W.A. Yeudall, C.M. Cabot, I.F. Newsham, A.D. Gewirtz, *Biochem. Pharmacol.* 74 (2007) 981; b) R. Kumar, J.W. Lown, *Eur. J. Med. Chem.* 40 (2005) 641; c) C.