

REACCIONES MULTICOMPONENTE EN LA SÍNTESIS DE PIRROLES A TRAVÉS DE PROCESOS DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL

Yeniffer Usuriaga Mulato¹, Omar Miguel Portilla Zúñiga²

¹ Biotecnología, Calidad Medioambiental y Seguridad Agroalimentaria (BICAMSA), Popayán, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación, Universidad del Cauca, Campus Tulcán (190003) Popayán.

² Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 N° 257, CP(1900), La Plata, BsAs, Argentina.

ommipz@gmail.com

PALABRAS CLAVE	RESUMEN:
Reacciones multicomponente	Los pirroles son compuestos heterocíclicos que han ganado gran importancia en los últimos años, debido a sus propiedades biológicas y químicas, que permiten su aplicación en diversas áreas industriales y farmacológicas. Debido a su potencial uso, se han seguido diversas rutas de síntesis para la obtención de estos compuestos, buscando un bajo impacto ambiental y siguiendo las vías de la química verde; por lo cual, en esta revisión se estudiarán diversas reacciones multicomponentes (RMC), como una herramienta eficiente para la obtención de pirroles.
Pirroles	
Eficiencia atómica	
Química Verde	

MULTICOMPONENT REACTIONS IN THE PYRROL DERIVATIVES SYNTHESIS THROUGH LOW ENVIRONMENTAL IMPACT PROCESSES

KEYWORDS

Multicomponent reactions
pyrroles Pirrolidines
Atom efficiency
Green Chemistry

ABSTRACT: The pyrrole derivatives are heterocyclic compounds with great importance in recent years due its biological and chemical properties that allow their application in various industrial and pharmacological areas. Because of its potential use, they have surged different routes of synthesis for the preparation of these compounds, looking for a low environmental impact and following the paths of green chemistry. This review shows various multicomponent reactions (MCR) as an efficient tool for obtaining pyrroles with low ambiental impact.

INTRODUCCION

El heterociclo pirrol está ampliamente distribuido en la naturaleza, formando parte de diferentes tipos de moléculas de importancia como las porfirinas y análogos porfirínicos hemoglobina, clorofila, vitamina B12, citocromos, clorina, bacterioclorina, etc [1]. Y también como parte de la estructura de los metabolitos secundarios de diferentes plantas que han sido usados como drogas activas terapéuticamente [2]. Por tal razón, los pirroles representan un núcleo estructural importante para muchos medicamentos, encontrándose que sus derivados y análogos poseen actividades biológicas interesantes como la inhibición del virus del VIH y otros virus [3], propiedades hepatoprotectoras, propiedades antimicóticas antibacterianas [4], reductoras del colesterol [5], antisicóticas, antihipertensivas, anticancerígenas, antimaláricas y anticonvulsivas [6]. También han tomado un importante papel en el avance tecnológico usándose en el desarrollo de sensores, la obtención de semiconductores [7], como catalizadores [8], inhibidores de la corrosión [9], preservantes [10], luminoquímica [11] y análisis espectroquímico [12].

Por la diversidad de aplicaciones con la que cuentan los pirroles, existe una búsqueda constante de procesos ecocompatibles para su obtención

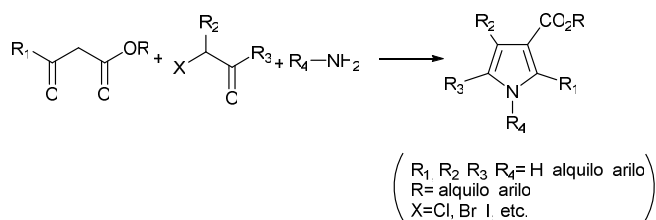
que sigan los postulados de la química verde siendo más limpios, seguros y que permitan obtener altos rendimientos. En tal sentido, se han desarrollado una gran variedad de catalizadores y metodologías sustentables como el uso de técnicas como las microondas, el ultrasonido [13] y el reemplazo de los disolventes convencionales por disolventes verdes como etanol, glicerol, PEG-200, agua, Líquidos iónicos o realizando los procesos en medios libres de disolvente [14]. En este trabajo se compilan los resultados más recientes en la síntesis de pirroles que tienen por objetivo hacer ambientalmente más amigables las reacciones comunes para la síntesis de estos compuestos heterocíclicos recurriendo a metodologías acorde con la química verde.

La estructura del pirrol consiste en un anillo aromático de cinco miembros que incluye un átomo de nitrógeno, a partir de la sustitución en cada uno de esos átomos constituyentes se pueden conseguir una amplia variedad de pirroles mono y polisustituídos. Estos derivados de pirrol se obtienen principalmente por tres metodologías clásicas de condensación: la reacción de Hantzsch [15], la síntesis de Knorr y la síntesis de Paal-Knorr [16]. Como la primera reacción existen otras metodologías reacciones multicomponente (RMC) [17]. Estas reacciones,

son convergentes, ocurriendo que tres o más materiales de partida reaccionan para formar un solo producto, donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen a la estructura del producto formado. En una RMC, un producto se ensambla de acuerdo con una cascada de reacciones químicas elementales o pasos elementales. Por lo tanto, existe una red de equilibrios de reacción, todos los cuales finalmente desembocan en un paso irreversible que origina el compuesto final. El reto es llevar a cabo las RMC de tal manera que la red de reacciones que han llegado a diversos equilibrios se dirijan al producto principal y no produzcan productos secundarios. El resultado es claramente dependiente de las condiciones de reacción: disolvente, temperatura, catalizador, la concentración, el tipo de materiales de partida y grupos funcionales. Tales consideraciones son de particular importancia en relación con el diseño y el descubrimiento de nuevas RMC [18]. Ambientalmente, las RMC son eficaces por sí mismas, dado que la economía atómica en ellas es cercana al cien por ciento y además evitan pasos de separación y purificación entre los procesos que las componen limitando de esta manera el consumo de solventes y reactivos y generando un mayor rendimiento.

Síntesis de Hantzsch

Corresponde a la formación de pirroles sustituidos a partir de β -cetoésteres con α -halocetonas en medio de una amina, que puede ser amoníaco o una amina primaria (Esquema 1). El mecanismo de la reacción transcurre vía enamina, bajo calentamiento se produce el ataque rápido de la amina al β -cetoéster, en este punto, el éster de enamina o 3-aminocrotonato formado se cicla con la α -halocetona formando el pirrol. Como uno de los intermediarios corresponde a un 3-aminocrotonato, la reacción, también puede ser iniciada a partir de este tipo de compuestos. La regioselectividad del derivado depende completamente de los sustituyentes en los reactivos de partida y cuando el proceso se lleva a cabo a partir de aminas aromáticas pueden obtenerse indoles o carbazoles si la ciclación se produce con α -halociclohexanonas [19].



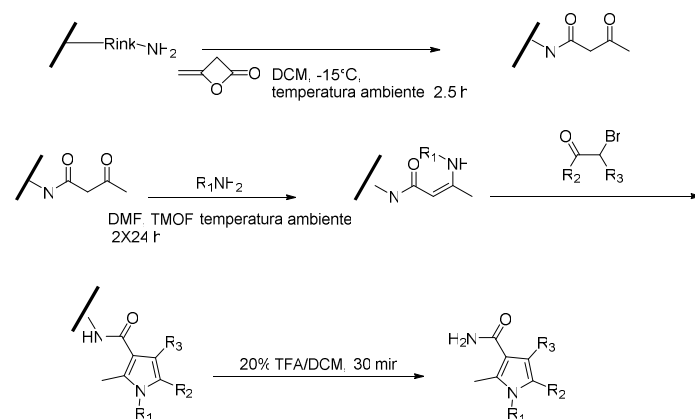
Esquema 1. Reacción de Hantzsch generalizada

Desde el punto de vista químico, la síntesis de pirroles de Hantzsch es un proceso más versátil que las síntesis de Knorr y de Paal-Knorr ya que no depende de la consecución de intermediarios poco accesibles como las α -aminocetonas o compuestos simétricos como las 1,3-dicetonas y no produce compuestos demasiado específicos como los 2,5-dialquipirroles o pirroles *N*-sustituídos [20].

La reacción de Hantzsch es un ejemplo claro de una reacción multicomponente [16], en la cual múltiples reacciones se combinan en una sola operación sintética que converge a la formación de un compuesto, en este caso el pirrol, maximizando la inclusión en el producto final de los átomos presentes en los reactivos por lo que cumple cabalmente el segundo principio de la química verde conocido como el principio de la economía atómica [21]. Si bien la reacción por sí misma

puede considerarse un proceso ecocompatible debido a la eficiencia en rendimientos que puede conseguirse y a la ya mencionada economía atómica con la que cuenta, existen numerosos estudios en los que la reacción se ha visto modificada de manera experimental para hacerla ambientalmente más amigable. La primera de las medidas es el desarrollo de la reacción en ausencia de disolvente o reemplazando los disolventes comúnmente usados en el proceso como DMF, tolueno, cloroformo, acetonitrilo, THF, etc por otros menos contaminantes como metanol, etanol o agua.

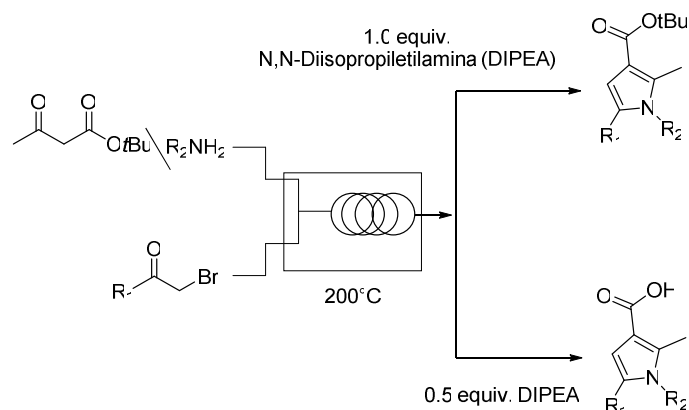
Trautwein et. al, desarrollaron un método para la síntesis en fase sólida de una serie de pirroles utilizando como soporte resina de amida de Rink [22]. El primer paso del proceso corresponde a la conversión a enamina del soporte sólido, para proseguir con la condensación de la enamina con la correspondiente α -bromocetona para obtener finalmente el anillo pirrol (esquema 2). En el proceso, el tiempo de reacción establecido con la α -bromocetona fue de 3 horas después de lo cual se obtuvieron purzas de hasta el 98% según el compuesto bromado utilizado. Bajo condiciones similares pudieron obtenerse compuestos con purzas entre el 80 y el 90% cuando se reemplaza la α -bromocetona con un aldehído y un nitroalcano o un nitroalqueno respectivamente [23]. No obstante, una de las grandes dificultades de la metodología consistió en el uso de disolventes altamente contaminantes y los largos períodos de reacción que son necesarios para la funcionalización del soporte de Rink y su respectiva conversión en enamina y que los autores no reportan los rendimientos del proceso. A pesar de las desventajas uno de los principales atractivos de este método de síntesis corresponde a la posibilidad de automatización y que tanto la funcionalización del soporte como la obtención del pirrol se desarrollan a temperatura ambiente. Este desarrollo es útil en síntesis combinatoria por la gran actividad biológica con la que cuentan los derivados de pirrol lo que los convierte en compuestos diana en la búsqueda de fármacos.



Esquema 2. Síntesis de Hantzsch usando soporte sólido.

La automatización de la reacción de Hantzsch ya se ha desarrollado por Herath et. al. con un acercamiento a la química por flujo continuo [24]. El proceso se desarrolla en un microreactor con resultados de rendimientos por encima del 40% [25] obteniéndose ácidos pirrol-3-carboxílicos y sus ésteres altamente sustituidos. La técnica involucra un reactor de vidrio de 1 mL de capacidad con dos puntos de inyección en los que se introducen soluciones precalentadas de DMF conteniendo los reactivos, el reactor se mantiene a 200°C con un tiempo de residencia de los reactantes que no sobrepasa los 8 minutos (Esquema 3). Si bien los rendimientos no son excelentes y se requiere de un equipamiento especial de alto costo este

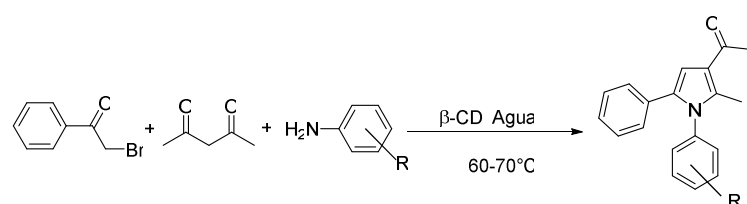
proceso cuenta con el potencial de realizar reacciones de múltiples pasos en un paso único, lo que beneficia la obtención rápida y eficiente de un gran número de compuestos de alta pureza llevando consigo un mínimo porcentaje de productos secundarios lo que es congruente con otros principios de la química verde; el primero, que involucra la reducción de productos secundarios y el onceavo que implica el fácil monitoreo online del proceso para la prevención de la contaminación.



Esquema 3. Síntesis de derivados de ácidos 3-pirrolcarboxílicos mediante automatización en flujo continuo de la reacción de Hantzsch

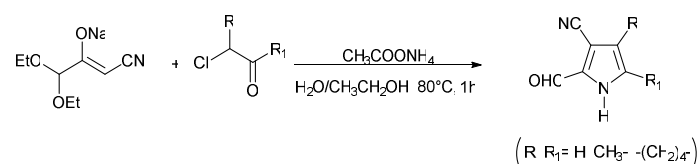
Los procesos continuos son altamente atractivos y ya se mencionaron algunas de sus ventajas. Sin embargo, en la producción química a pequeña escala predominan los procesos batch. Debido a razones tecnológicas, socioeconómicas y factores humanos [26].

Esta reacción multicomponente ha sido desarrollada de diferentes formas en muchas de las cuales el proceso implica el uso de catalizadores que pueden ser tanto orgánicos como inorgánicos y algunos de ellos más ecológicos que otros [27]. Como referente al uso de un catalizador ambientalmente amigable se destaca el proceso desarrollado por Murthy et al. [28] en el que mediante la catálisis supramolecular usando β-ciclodextrina fue posible obtener en medio acuoso diferentes pirroles 1,5-diarilsustituídos con rendimientos entre 79 y 89% (esquema 4). En el trabajo se reemplazan los disolventes orgánicos por agua (quinto principio de la química verde) y se utiliza un catalizador altamente efectivo (noveno principio de la química verde) bajo condiciones suaves de temperatura entre 60 y 70°C. Aunque se menciona que el catalizador puede reutilizarse más de una vez sin la pérdida notable de actividad no se indica cual es la disminución final de esta, ni cuantos ciclos catalíticos es posible realizar sin reemplazarlo. Dado que se demuestra que la actividad catalítica del proceso se desarrolla por la formación de un complejo de inclusión entre la 2-bromoacetofenona y la β-ciclodextrina que reacciona directamente con la 2,4-pentanodiona antes que con la amina, la reacción no transcurre vía β-enaminona lo que explica el hecho de que la reacción proceda aun siendo las arilaminas sustratos inusuales para la reacción de Hantzsch [21].



Esquema 4. Reacción de Hantzsch mediada por β-ciclodextrina.

La reacción de Hantzsch también se ha generalizado para conseguir diferentes funcionalidades en la estructura de los pirroles difíciles de conseguir por el procedimiento clásico, tal es el caso de las sustituciones por grupos reactivos como los grupos aldehído en posiciones 2 o 3. Esto fue logrado por Moss y Nowak [29], reemplazando el compuesto dicarbónico comúnmente usado en la síntesis por un cetonitrilo que es el encargado de formar una enamina por reacción con acetato de amonio, este intermediario termina ciclándose mediante la reacción final con cloroacetaldehído (esquema 5). El procedimiento se destaca ya que se consiguen rendimientos superiores al 45% en un solo paso a una temperatura de 80°C además de realizarse en medio acuoso, no precisar del uso de un catalizador y ser un proceso multicomponente.



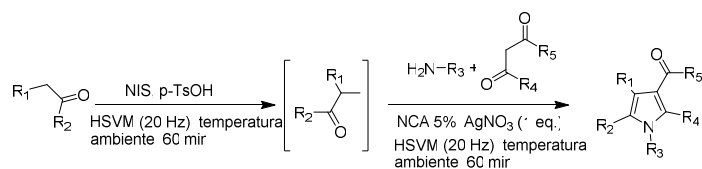
Esquema 5. Reacción de Hantzsch a partir de cetonitrilo.

Siguiendo con la generalización de esta reacción, Eftekhari-Sis et al. [30] reportan un método eficiente para la preparación de ésteres de ácidos 5-Aril-4-hidroxi-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílicos a partir de la reacción de hidratos de arilgloxal con compuestos β-dicarbónicos en presencia de acetato de amonio. El método involucra el uso de un sistema de ultrasonido a temperatura ambiente (sexto principio de la química verde) en el que los tiempos de preparación se reducen a 3-5 min, siendo los tiempos generales para el proceso más bajos reportados para el proceso de 30 a 60 minutos (primer principio de la química verde).

Al igual que el ultrasonido existen otras técnicas novedosas de activación química que permiten la síntesis de pirroles, tal es el caso de la mecanoquímica. La mecanoquímica es una alternativa energéticamente más eficiente que evita el uso de disolventes o los reduce empleando un proceso de molienda de alta frecuencia (HSVM) con diminutas bolas de un material inerte para generar las reacciones. La molienda se consigue mediante los intensos impactos de las bolas de material inerte que se agitan junto con los reactivos y los catalizadores en un recipiente o molino que vibra con gran rapidez. Las reacciones químicas se producen en los lugares donde las bolas colisionan, donde el impacto genera puntos localizados de presión y calor durante cortos periodos de tiempo, de esta manera la energía mecánica es aprovechada para generar cambios químicos. Estévez et al. [31] son abanderados en el uso de esta técnica mejorando los rendimientos de múltiples pirroles con sustituciones poco frecuentes en la posición 5, como el grupo fenilo y sus derivados, 2-naftil, 3-indolil y 2-tienil con rendimientos excelentes que superan los límites de rendimientos medios obtenidos para la reacción incluyendo los casos en los que sustituyentes se encuentran en el nitrógeno.

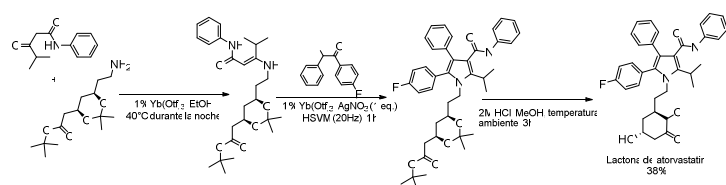
La reacción se realiza de manera sencilla temperatura ambiente, en una combinación de una reacción one-pot y multicomponente, inicia con la cetona y N-iodosuccinimida (NIS) en la presencia de ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) para obtener α-iodocetona. Después de 60 minutos de molienda a una frecuencia de 20Hz, se adiciona a la α-iodocetona formada una mezcla de la amina primaria, un compuesto β-dicarbónico, 5% de nitrato amónico cérico (NAC) y nitrato de plata en una proporción equivalente a la cetona inicial en el proceso (esquema 6). La mezcla se mantiene en molienda por una hora más sin variación de

condiciones después de lo cual, los rendimientos del proceso se encuentran entre el 65 y el 97%.



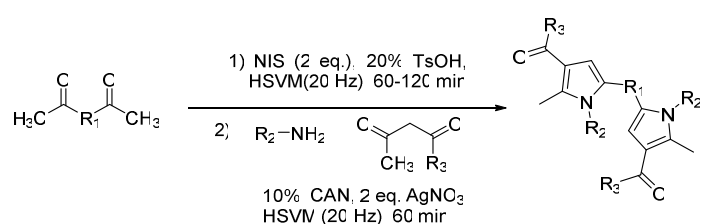
Esquema 6. Síntesis de pirroles mediante HSVM.

Este procedimiento fue aplicado por los autores a la síntesis de una molécula de interés farmacológico: el atorvastatin [32], un miembro de los medicamentos conocidos como estatinas, los cuales se usan como agentes hipolipemiantes. Siendo el primer reporte que se centra en la formación del núcleo heterocíclico de la molécula. Para poder llevar a cabo el proceso, debió reemplazarse el NAC como catalizador dada su actividad sobre la hidrólisis de acetales, siendo el triflato de Iterbio el reemplazo más adecuado. Después de la modificación, la lactona de atorvastatin se aisló con un 38% de rendimiento (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de la lactona de atorvastatin.

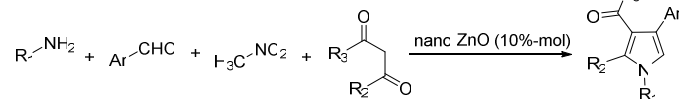
Los mismos autores realizan un extenso estudio comparativo de la obtención de pirroles sustituidos mediante el reflujo clásico en un disolvente orgánico y mediante HSVM [33]. En el trabajo la reacción es optimizada contrastando el comportamiento de diferentes ácidos de Lewis como catalizadores, tiempo y frecuencia de la vibración y la relación adecuada de la β -enamino consiguiendo un proceso regioselectivo y eficiente. Mediante la metodología establecida se preparan 35 derivados polisustituídos de pirrol en todas las posiciones de la estructura incluyendo el átomo de nitrógeno, tanto por grupos alquilo como por grupos arilo con rendimientos que oscilan entre 32 y el 97% y que en algunos casos son superiores con la metodología alternativa. Así mismo, se pueden obtener 16 ejemplos de sistemas de pirroles fusionados con rendimientos superiores al 45% en todos los casos (Esquema 8). A pesar de que en algunos de los casos no existe un mayor rendimiento de la síntesis llevada a cabo HSVM esta técnica cuenta con varias ventajas que la hacen ambientalmente amable, entre ellas la realización del proceso en un medio libre de disolventes (quinto principio de la química verde) y la combinación de dos metodologías destinadas a la reducción de residuos, es decir, una reacción multicomponente, la activación mecanoquímica (principios 1, 2, 6 de la química verde) y el uso de un catalizador eficiente (9 principio de la química verde).



Esquema 8. Síntesis de pirroles fusionados mediante HSVM

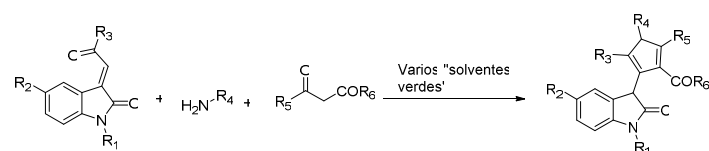
Reacción tetra-componente usando ZnO nanométrico como catalizador
 Y.Usuriaga Mulato y O.M.Portilla Zúñiga / *Inv. Jov. 3 (1) (2016) 29-34*

Una conveniente reacción multicomponente en un solo reactor (*"one-pot"*) de aldehídos aromáticos, compuestos 1,3-dicarbonílicos, aminas y nitrometano en presencia de 10% mol de nanopartículas de ZnO para la síntesis de pirroles altamente sustituidos (esquema 9) se describe por MatloubiMoghaddam et al. [34]. Los productos se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos. Este método ofrece varias ventajas, tales como buenos rendimientos, un procedimiento simple y condiciones de reacción suaves a partir de sustratos de fácil acceso.



Esquema 9. Pirroles polisustituídos vía RMC catalizada por nanopartículas de ZnO.

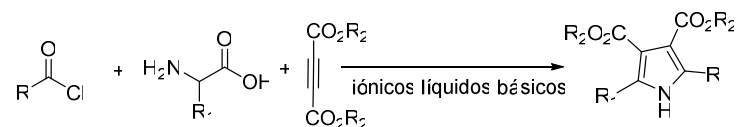
Otra reacción multicomponente fue desarrollada por Vivekanand [18], el procedimiento sigue una metodología libre de catalizadores en la que se prueban una serie de disolventes verdes etanol, agua, PEG-200, glicerol y ácido láctico para la reacción secuencial de formación de enamina, adición de Michael y ciclación intramolecular de aminas primarias, compuestos 1,3-dicarbonílicos y aceptores de Michael derivados de isatin para producir (1H-pirrol-3-il)indolin-2-onas (esquema 10). La comparación de condiciones usando agua, glicerol, PEG-200 y un medio libre de disolvente, muestra como la última condición produjo mejores resultados independientemente de la naturaleza de los materiales de partida y que los disolventes verdes fueron efectivos para alquil y bencilaminas ofreciendo rendimientos más altos que para las arilaminas. En todos los casos los productos son aislados con alto grado de pureza por lo que no se hacen necesarias purificaciones mediante cromatografía.



Esquema 10. Síntesis de 3-(1H-pirrol-3-il)indolin-2-onas.

Pirroles a partir de alquinos activados

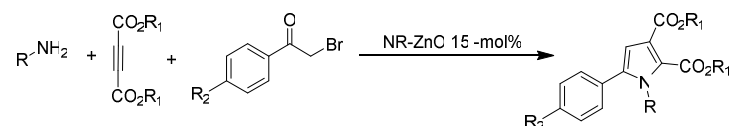
En los últimos años han tomado gran importancia aquellas reacciones multicomponente que se realizan usando alquinos activados mediante la sustitución por grupos carboxilato. Una síntesis tricomponente, desarrollada según metodología one-pot fue desarrollada por Yavari et al. [35], usando un líquido iónico básico como catalizador en medio acuoso (esquema 11). El proceso se desarrolla en períodos de tiempo cortos en comparación a catalizadores como el hidróxido de sodio aunque produce rendimientos más bajos, no obstante el catalizador puede ser reutilizado sin pérdida significativa de actividad.



Esquema 11. Síntesis tricomponente, one-pot a partir de dialquilacetilendicarboxilatos.

Otra metodología simple, rápida y eficiente que involucra una reacción tricomponente fue desarrollada por Sabbaghan et al. [36], obteniéndose pirroles polisustituídos a partir de aminas, 2-bromoacetofenona y

dialquilacetilendicarboxilatos bajo condiciones libres de solvente usando nano estructuras de ZnO como catalizador (esquema 12). Destacándose que el catalizador usado es por mucho más económico que los líquidos iónicos. Los rendimientos de los productos se encuentran entre 75 y 94% y los tiempos de reacción varían dependiendo de la naturaleza del sustrato. Las aminas aromáticas no producen los productos esperados al igual que la reacción usando bromopiruvato. El catalizador puede ser usado hasta por tres ocasiones sin pérdida de actividad catalítica después de ser recuperado por filtración, lavado con acetato de etilo y secado a temperatura ambiente por 24 horas antes de cada ciclo catalítico.

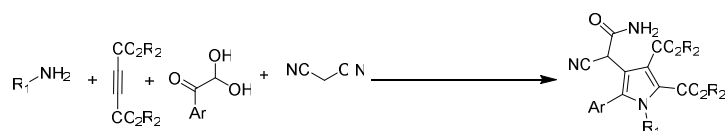


R= alifático R₁= -Et -Met R₂= -H, -OMe -C

Esquema 12. RMC catalizada por NR-ZnO en condiciones libres de disolvente.

Medios de reacción como el PEG-400 [37] han sido usados con buenos resultados para la misma reacción dado que se trata de un disolvente reciclable, biodegradable y barato. Aunque se consigue una variedad estructural similar a la que se obtiene mediante el uso de NR-ZnO en medio libre de disolvente, el tiempo de reacción se eleva hasta 10 horas a una temperatura de 60°C. No obstante, todas las reacciones son limpias y los rendimientos para los pirroles obtenidos son altos. Las 2-bromoacetofenonas con sustituyentes electroextractores (-Br, -NO₂) en posición *-para*, las aminas con grupos electrodonantes (-Me, -OMe) y grupos electroextractores (-F) en posición *-para* dan los productos deseados en altos rendimientos siendo.

No solo se han desarrollado reacciones tricompente para la síntesis de pirroles. Feng et al. [38], realizaron una síntesis tetracomponente usando una mezcla (1:1:1:1) de malonitrilo, anilina, dialquil 2-butanodioato o acetoacetato de alquilo y malonitrilo en etanol sin catalizador (esquema 13). Siguiendo este procedimiento se obtienen pirroles altamente sustituidos con excelentes rendimientos en un tiempo de 30 minutos con un bajo impacto ambiental dado que se usa un solvente verde en una reacción con una alta eficiencia atómica.



Esquema 13. Síntesis tetra-componente en medio de etanol.

CONCLUSIÓN

El reto principal de la química verde es eliminar gradualmente la generación de materiales peligrosos o nocivos, y sustituirlos por otros menos tóxicos y más seguros. Sin embargo, este proceso debe ser impulsado con desarrollos científicos. Su aplicación en la síntesis de heterociclos como los pirroles implica múltiples beneficios económicos y sociales por la importancia biológica de estos compuestos y su impacto directo en la industria farmacéutica. Aunque muchos procesos están todavía en fase de investigación el uso de metodologías de activación verde como las microondas, el ultrasonido y la HSVM, así como también los procesos de síntesis en flujo continuo y procesos a temperatura ambiente se perfilan promisorios y se observan ya resultados

prometedores en cuanto reducción de costos, residuos y procesos de una mayor eficiencia.

REFERENCIAS

- [1] A.L. Harreus, "Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim" *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*; 30, **2000**, 615-618.
- [2] K.C. "Majumdar, S.K. Chattopadhyay" *Pyrrole and Its Derivatives, in Heterocycles in Natural Product Synthesis*; K. C. Majumdar and S. K. Chattopadhyay, Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2011**, 187-220.
- [3] C. Teixeira, F. Barbault, J. Rebehmed, K. Liu, L. Xie, H. Lu, S. Jiang, B. Fan, and F. Maurel, "Molecular modeling studies of N-substituted pyrrole derivatives-Potential HIV-1 gp41 inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.* 16, **2008**, 3039-3048.
- [4] V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhiman, and P. Sharma, "Pyrrole: A resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics" 5, *RSC Adv.*, **2015**, 15233-15266.
- [5] R. P. Wurz, and A. B. Charette, "Doubly Activated Cyclopropanes as Synthetic Precursors for the Preparation of 4-Nitro- and 4-Cyano-dihydropyrroles and Pyrroles" 12, *Org. Lett.*, **2005**, 2313-2316.
- [6] J.J. Li, "Heterocyclic chemistry in drug discovery", *John Wiley & Sons: New York*, **2013**.
- [7] K. H. Cheon, J. Cho, Y. Kim, and D.S. Chung, "Thin film transistor gas sensors incorporating high mobility diketopyrrolopyrrole-based polymeric semiconductor doped with graphene oxide", *ACS Appl. Mater. Interfaces* 25, **2015**, 14004-14010.
- [8] T. Yao, C. Wang, J. Wu, Q. Lin, H. Lv, K. Zhang, K. Yu, and B. Yang, "Preparation of raspberry-like polypyrrole composites with applications in Catalysis", *J. Colloid Interface Sci.* 2, **2009**, 573-577.
- [9] O. Krim, M. Bouachrine, B. Hammouti, A. Elidirissi, and M. Hamidi, "2,5-Difuryl-N-methylpyrrole as corrosion inhibitor for Steel in 1M HCl", *Portugaliae Electrochimica Acta* 26, **2008**, 283-289.
- [10] M. Ash, and I. Ash, "Synapse information resources" *Handbook of preservatives* 1, **2004**.
- [11] H. Wong, C. Ko, W. Lam, N. Zhu, and V. Wing-Wah, "Design and synthesis of new class of photochromic diarylethene-containing dithieno[3,2-b:2',3'd]pyrroles and their switchable luminescence properties", *Chem. Eur. J.* 15, **2009**, 10005-10009.
- [12] K. D. Bhatt, D. J. Vyas, B.A. Makwana, S.M. Darjee, and V.K. Jain, "Highly stable water dispersible calyx [4]pyrrole octa-hydrazide protected gold nanoparticles as colorimetric and fluorometric chemosensors for selective signaling of Co(II) ions", *Spectrochim. Acta, Part A* 121, **2014**, 94-100.
- [13] S.F. Wang, C.L. Guo, K.K. Cui, Y.T. Zhu, J.X. Ding, X.Y. Zou, and Y.H. Li, "Lactid acid as an invaluable Green solvent for ultrasound-assisted scalable synthesis of pyrrole derivatives", *Ultrason. Sonochem.* 26, **2015**, 81-86.
- [14] T. Vivekanand, P. Vinoth, B. Agieshkumar, N. Sampath, A. Sudalai, J.C. Menéndez, and V. Sridharan, "Highly efficient regioselective synthesis of pyrroles via a tandem enamine formation - Michael addition-cyclization sequence under catalyst- and solvent-free conditions", *Green Chem.* 17, **2015**, 3415-3423.
- [15] A. Herath, and N. D. P. Cosford, "One-step continuous flow synthesis of highly substituted pyrrole-3-carboxylic acid derivatives via in situ hydrolysis of tet-butylesters" 12, *Org. Lett.*, **2010**, 5182-5185.

- [16] J.J. Li, *Name Reactions*, 4 th Ed.; Springer Berlín Heidelberg: Berlín, 2009.
- [17] V. Estévez, M. Villacampa, and J.C. Menéndez, "Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles", *Chem. Soc. Rev.* 39, **2010**, 4402-4421.
- [18] A. Domling, and I. Ugi, "Multicomponent reactions with isocyanides", *Angew. Chem.* 39, **2000**, 3168-3210.
- [19] Z. Wang, "Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents" *Jhon Wiley & Sons: New York*, 2009.
- [20] M.W. Roomi, S.F. MacDonald, "The Hantzsch pyrrole synthesis", *Can. J. Chem.* 48, **1970**, 1689 – 1697.
- [21] P. T. Anastas, and J. C. Warner, "Green Chemistry: Theory and Practice", *Oxford University Press: New York*, 1998, 30.
- [22] A.W. Trautwein, R.D. Sübmuth, and G. Jung, "Hantzsch pyrrole synthesis on solidsupport", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, **1998**, 2381-2384.
- [23] A.W. Trautwein, and G. Jung, "Solid-phase synthesis of pyrroles from enamines and nitroalkenes", *Tetrahedron Lett.* 39, **1998**, 8263-8266.
- [24] G. Jas, and A. Kirschning, "Continuous flow techniques in organic synthesis", *Chem. Eur. J.* 9, 2003, 5708-5723.
- [25] A. Herath, and N.D.P. Cosford, "One-step continuous flow synthesis of highly substituted pyrrole-3-carboxylic acid derivatives via in situ hydrolysis of tert-butylesters", *Org. Lett.* 12, **2010**, 5182-5185.
- [26] A. Pashkova, and L. Greiner, "Towards small-scale continuous chemical production: Technology gaps and challenges", *Chem. Ing. Tech.* 9, **2011**, 1337-1342.
- [27] V. Estévez, M. Villacampa, and C. Menéndez, "Recent advances in the synthesis of pyrroles by multicomponent reactions", *Chem. Soc. Rev.* 13, **2014**, 4633-4657.
- [28] S.N. Murthy, B. Madhav, A.V. Kumar, K.R. Rao, and Y.V.D. Nageswar, "Multicomponent approach towards the synthesis of substituted pyrroles under supramolecular catalysis using β -cyclodextrin as a catalyst in water under neutral conditions", *Helv. Chim. Acta* 92, **2009**, 2118-2124.
- [29] T.A. Moss, and T. Nowak, "Synthesis of 2,3-dicarbonylated pyrroles and furans via the three-component Hantzsch reaction", *Tetrahedron Lett.* 53, [30] **2012**, 3056-3060.
- [31] B. Eftekhari-Sis, and S. Vahdati-Khajeh, "Ultrasound-assisted Green synthesis of pyrroles and pyridazines in water via three-component condensation reactions of arylglyoxals", *Curr. Chem. Lett.* 2, **2013**, 85-92.
- [32] V. Estévez, M. Villacampa, and J.C. Menéndez, "Three-component access to pyrroles promoted by the CAN-Silver nitrate system under high-speed vibration milling conditions: a generalization of the Hantzsch pyrrole synthesis", *Chem. Commun.* 49, **2013**, 591-593.
- [33] V. Estévez, M. Villacampa, and C. Menéndez, "Concise synthesis of atorvastatin lactone under high-speed vibration milling conditions", *Org. Chem. Front.* 1, **2014**, 458-463.
- [34] V. Estévez, V. Sridharan, S. Sabaté, M. Villacampa, and J.C. Menéndez, "Three-component synthesis of pyrrole-related nitrogen heterocycles via a Hantzsch-type process: Comparison between conventional and high-speed vibration milling conditions", *Asian J. Org. Chem.*, **2016**, doi: 10.1002/ajoc.201600061
- [35] F. Matloubi Moghaddam, Z. Mirjafary, S. Motamen, and M. Jebeli Javan, "Efficient synthesis of highly substituted pyrroles via a multicomponent reaction using ZnO nanoparticles as a nanocatalyst", *Sci. Iran.* 22, 2015, 948-953.
- [36] I. Yavari, E. Kowsari, "Efficient and green synthesis of tetrasubstituted pyrroles promoted by task-specific basic ionic liquids as catalyst in aqueous media", *Mol. Divers.* 4, **2009**, 519-528.
- [37] M. Sabbaghan, and A. Ghalaei, "Catalyst application of ZnO nanostructures in solvent free synthesis of polysubstituted pyrroles", *J. Mol. Liq.* 193, **2014**, 116-122.
- [38] L. Nagarapu, R. Mallepalli, L. Yeramanchi, and R. Bantu, "Polyethyleneglycol (PEG-400) as an efficient and recyclable reaction medium for one-pot synthesis of polysubstituted pyrroles under catalyst-free conditions", *Tetrahedron Lett.* 52, **2011**, 3401-3404.
- [39] X. Feng, Q. Wang, W. Lin, G.L. Dou, Z.B. Huang, and D.Q. Shi, "Highly efficient synthesis of polysubstituted pyrroles via four component domino reaction", *Org. Lett.* 15, **2013**, 2542-2545.