

การสังเคราะห์ 2-แอริลไพร์โรลโดยตรงจากแคลเซียมคาร์ไบด์



นายณรงค์พล แก้วจังหวัด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์  
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2556  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



5471960923

DIRECT SYNTHESIS OF 2-ARYLPYRROLE FROM CALCIUM CARBIDE

Mr. Narongpol Kaewchangwat

1682100478



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Petrochemistry and Polymer  
Science

Faculty of Science  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University



ณรงค์พล แก้วจันทน์ : การสังเคราะห์ 2-แอริลไพร์โรลโดยตรงจากแคลเซียมคาร์ไบด์.  
(DIRECT SYNTHESIS OF 2-ARYLPYRROLE FROM CALCIUM CARBIDE) อ.ที่  
ปริญญาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ดร.สัมฤทธิ์ วัชรสินธุ์, อ.ที่ปริญญาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ.  
ดร.มงคล สุขวัฒนาสินธุ์, 72 หน้า.

2-แอริลไพร์โรลเป็นโครงสร้างหลักที่สำคัญในสารประกอบทางเภสัชวิทยาและ  
สารประกอบอินทรีย์ วิธีเดิมที่ใช้สังเคราะห์สารชนิดนี้เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาโทรพิมอฟ ซึ่งต้องใช้  
แก๊สอะเซทิลีนเป็นสารตั้งต้น อย่างไรก็ตามแก๊สอะเซทิลีนมีข้อเสียหลายประการเช่น ติดไฟได้ง่าย,  
มีความเป็นพิษและยากต่อการควบคุมปริมาณของสารเข้าทำปฏิกิริยา ในงานวิจัยนี้เราพัฒนาวิธี  
ใหม่การสังเคราะห์ 2-แอริลไพร์โรล โดยตรงจากแคลเซียมคาร์ไบด์ ซึ่งมีราคาถูก และมีความเป็น  
พิษน้อย ในส่วนของการศึกษาภาวะที่เหมาะสม เตรียมโดยใช้แอริลออกซิม, โพลแทสเซียมไฮดรอก  
ไซด์, และแคลเซียมคาร์ไบด์ ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 ชั่วโมง ในไดเมทิลซัลฟ  
อไซด์ที่มีน้ำผสม พบว่าได้ 2-เฟนิลไพร์โรลร้อยละ 73 และ 2-เฟนิล-เอ็น-ไวนิลไพร์โรลเล็กน้อย  
การประยุกต์ใช้สภาวะนี้กับออกซิมที่มีหมู่แทนที่ที่แตกต่างกันให้ 2-แอริลไพร์โรลร้อยละ 3-88 และ  
2-แอริล-เอ็น-ไวนิลไพร์โรลร้อยละ 0-52 นอกจากนี้ เรายังพัฒนาการสังเคราะห์ 2-แอริลไพร์โรล  
แบบขั้นตอนเดียวจากอะซีโตฟีโนให้ผลิตภัณฑ์ร้อยละ 56 โดยไม่ต้องทำการแยกออกซิม สำหรับ  
การนำไปประยุกต์ใช้ เราสามารถเปลี่ยน 2-เฟนิลไพร์โรลไปเป็น 4,4-ไดฟลูออโร-4-บอรา-3a,4a-  
ไดเอซา-s-อินแดนซ์ (บอดีฟี) ได้ใน 3 ขั้นตอนได้ผลิตภัณฑ์ร้อยละ 54 ซึ่งสะดวกกว่าวิธีดั้งเดิม  
เนื่องจาก 2-แอริลไพร์โรลมีระบบคอนจูเกตที่ยาวจึงสามารถเตรียมบอดีฟีที่ให้ความการคายแสง  
ในช่วงสีแดง (600 นาโนเมตร)

สาขาวิชา ปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริญญาวิทยานิพนธ์หลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริญญาวิทยานิพนธ์ร่วม

1682100475

# # 5471960923 : MAJOR PETROCHEMISTRY AND POLYMER SCIENCE

KEYWORDS: ACETYLENE / PYRROLE / TROFIMOV REACTION / SUSTAINABLE  
SYNTHESIS / CHEMICAL FEEDSTOCK

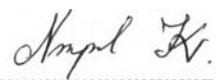
NARONGPOL KAEWCHANGWAT: DIRECT SYNTHESIS OF 2-ARYLPYRROLE  
FROM CALCIUM CARBIDE. ADVISOR: ASST. PROF. SUMRIT  
WACHARASINDHU, Ph.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. MONGKOL  
SUKWATTANASINITT, Ph.D., 72 pp.

2-Arylpyrrole is an important building block found in pharmaceuticals and organic material compounds. A conventional way to make such compounds involves Trofimov reaction, requiring acetylene gas as a starting material. This gas however, has many disadvantages such as high flammability, toxicity and difficulty to control the amount of reagent. In this work, we therefore develop a new method to make 2-arylpyrrole directly from primary chemical feedstock calcium carbide which has low cost and less toxicity. In the optimization study, treatment of aryloximes, KOH and calcium carbide at 100°C for 15 h in wet DMSO as a solvent, resulted in the formation of 2-phenylpyrrole in 73% yield along with small amount of 2-phenyl-*N*-vinylpyrrole in 8% yield. Applying such condition to different oximes carrying various substituents afforded 2-arylpyrroles in 3-88% yield along with 2-aryl-*N*-vinylpyrroles in 0-52% yield. Furthermore, we also developed a one-pot synthesis of 2-phenylpyrrole from acetophenone to give 56% yield of the desired product without purification of the oxime intermediate. For the application of this methodology, we are able to convert 2-phenylpyrrole into 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (BODIPY) in 3 steps in 54% yield which is more convenient than the conventional method. Due to the high conjugation of 2-arylpyrrole, the prepared BODIPY showed the strong emission in the red region (600 nm).


Field of Study: Petrochemistry and  
Polymer Science

Academic Year: 2013

Student's Signature



Advisor's Signature



Co-Advisor's Signature




## ACKNOWLEDGEMENTS

First, of all, I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Assistant Professor Sumrit Wacharasindhu, Ph.D. and my co-advisor, Associate Professor Mongkol Sukwattanasinitt, Ph.D. for valuable advice, guidance and kindness throughout this research. Sincere thank are also extended to Professor Tharapong Vitidsand, Ph.D., Associate Professor Wimonrat Trakranpruk, Ph.D. and Poonsakdi Ploypradith, Ph.D., attending as the committee members, for their valuable comments and suggestions.

I would like to especially thank Miss Pornpichaya Thawepornpuriphong, Mr.Praphan Chanpradub and Mr.Rangsarit Sukato for synthesized some starting material and BODIPY and studied photophysical properties.

In particular, I am thankful to the Thailand Research Fund (TRF-RSA5480004), National Nanotechnology Center (NANOTEC), NSTDA, Ministry of Science and Technology, Thailand, throught its program of Center of Excellence Network. This work is part of the Project for Establishment of Comprehensive Center for Innovative Food, Health Products and Agriculture supported by Thai Government Stimulus Package 2 (TKK2555, SP2) and the Higher Education Research Promotion and National Research University Project of Thailand, Office of the Higher Education Commission (AM1006A-56) and the 90th Anniversary of Chulalongkorn University Fund (Rachadaphiseksomphot Endowment Fund)

Finally, I would like to specially thank my family, MAPS group member and friends for their encouragement and understanding throughout. I would be able to reach this success without them.



## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT .....	iv
ENGLISH ABSTRACT .....	v
ACKNOWLEDGEMENTS .....	vi
CONTENTS .....	vii
CHAPTER I INTRODUCTION .....	1
1.1 Introduction .....	1
1.2 Introduction to calcium carbide .....	2
1.3 Introduction to 2-arylpyrrole .....	3
1.4 Literature reviews .....	4
1.4.1 Synthesis of 2-arylpyrrole via metal-catalyzed cross-coupling .....	4
1.4.2 Synthesis of 2-arylpyrrole using protected acetylene .....	5
1.4.3 Synthesis of 2-arylpyrrole using acetylene gas .....	6
1.4.3 The uses of calcium carbide in organic synthesis .....	7
1.5 Objective of this research .....	9
CHAPTER II EXPERIMENTAL .....	10
2.1 Preparation of aryloximes .....	10
2.1.1 Synthesis of oximes .....	10
2.1.2 Preparation of arylketones (5a-7a, 9a, 20a) .....	15
2.2 Trofimov reaction using calcium carbide as a starting material .....	17
2.2.1 Optimization of the reaction conditions .....	17
2.2.2 Screening of 2-aryloximes .....	18
2.2.3 Multi-gram scale synthesis of 2-phenylpyrrole (1c) .....	23
2.2.4 One-pot synthesis of 2-phenylpyrrole .....	23
2.3 Application of 2-phenylpyrrole for the synthesis of red BODIPY dye .....	24
CHAPTER III RESULTS AND DISCUSSION .....	25
3.1 Preparation of aryl oximes .....	25
3.1.1 Synthesis of oximes .....	26

1682100478



	Page
3.1.2 Preparation of arylketones (5a-7a, 9a, 20a).....	27
3.2 Trofimov reaction using calcium carbide as a starting material.....	28
3.2.1 Optimization of the reaction conditions.....	28
1) Screening solvents .....	28
2) Screening type of bases.....	30
3) Temperature of reaction.....	31
4) Effects of additives and the amount of CaC <sub>2</sub> and KOH.....	31
5) Effects of water.....	32
3.2.2 Screening functional groups on the aryl oximes.....	33
1) Oximes carrying electron-donating groups.....	34
2) Oximes carrying halogenated benzene.....	35
3) Oximes carrying polyaromatic groups .....	36
4) Oximes carrying elongated alkyl chain .....	37
3.2.3 Scale-up for the synthesis of 2-phenylpyrrole .....	38
3.2.4 One-pot synthesis of 2-phenylpyrrole .....	39
3.3 Application of 2-phenylpyrrole for the synthesis of red BODIPY dye .....	40
3.3.1 Synthesis of red BODIPY dye.....	40
3.3.1 Photophysical properties of BODIPY 36 .....	42
CHAPTER IV CONCLUSION.....	44
REFERENCES .....	45
APPENDIX.....	48
VITA.....	71





## LIST OF SCHEMES

Scheme 1.1 Conventional route for the synthesis of 2-arylpyrrole.....	2
Scheme 1.2 Process of (a) calcium carbide, (b) acetylene gas. ....	2
Scheme 1.3 Traditional way for synthesis of value-added compounds.....	3
Scheme 1.4 General method of metallic cross coupling.....	3
Scheme 1.5 General method of the Trofimov reaction.....	4
Scheme 1.6 <i>NH</i> -protection/ C–Br activation of pyrrole for the synthesis of 2-arylpyrrole (3). ....	4
Scheme 1.7 Free <i>NH</i> -pyrrole/C–H activation of pyrrole for the synthesis of 2-arylpyrrole (6). ....	5
Scheme 1.8 Synthesis of pyrroles via rearrangement of <i>O</i> -allyl oximes. ....	6
Scheme 1.9 Synthesis of pyrroles via thermal rearrangement of oximes. ....	6
Scheme 1.10 Synthesis of pyrroles using a gold-catalyst. ....	6
Scheme 1.11 One-pot synthesis of 2-arylpyrrole via Trofimov reaction. ....	7
Scheme 1.12 Synthesis of polyynes (19) from calcium carbide. ....	7
Scheme 1.13 The use of calcium carbide for the synthesis of aryltriazoles (21) via Click reaction. ....	8
Scheme 1.14 Synthesis of diarylethyne (23) from calcium carbide. ....	8
Scheme 1.15 The use of calcium carbide for the synthesis of (a) propargyl amines (24), (b) propargyl alcohols (25) and (c) enaminones (26). ....	8
Scheme 1.16 Synthesis of PPEs (28) from calcium carbide. ....	9
Scheme 1.17 Different routes entailing the three methods for the synthesis of 2-arylpyrroles. ....	9
Scheme 3.1 Synthesis of a) 4-butoxyacetophenone (5a) b) 4-benzloxyacetophenone (6a) c) Tosyloxyacetophenone (7a) from 4-hydroxyacetophenone (3a). ....	27
Scheme 3.2 Synthesis of (4-(dimethylamino)phenyl)ethanone (9a).....	28
Scheme 3.3 Synthesis of (4-(dimethylamino)phenyl)ethanone (20a).....	28
Scheme 3.4 Mechanism of 2-phenylvinylpyrrole (1c').....	29
Scheme 3.5 Retrosynthesis of aryl BODIPY.....	40
Scheme 3.6 Burgess's method for the synthesis of BODIPY (34).....	41
Scheme 3.7 Our method for the synthesis of BODIPY 34.....	42



## LIST OF TABLES

Table 3.1 Type of oximes for used in this work.....	26
Table 3.2 Effect of solvent .....	29
Table 3.3 Effect of bases.....	30
Table 3.4 Effect of temperature .....	31
Table 3.5 Effect of additive and amount of $\text{CaC}_2$ and base.....	32
Table 3.6 Effect of water <sup>a</sup> .....	33
Table 3.7 Substrates scope: oximes carrying electron donating group.....	34
Table 3.8 Substract scope : oximes carrying halides group.....	35
Table 3.9 Substrate scope: oximes carrying of polyaromatic group.....	37
Table 3.10 Substrate scope: oximes carrying elongation alkyl chain .....	38
Table 3.11 effect of reaction concentration.....	39
Table 3.12 effect of base for preparation acetophenone oxime .....	40



## LIST OF FIGURES

Figure 3.1 $^1\text{H}$ NMR spectra of A) acetophenone oxime (1a), B) 2-phenylpyrrole (1c) and C) 2-phenylvinylpyrrole (1c') in $\text{CDCl}_3$ .....	30
Figure 3.2 Normalized spectra of a) BODIPY D in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ solution b) BODIPY solution under blacklight. ....	43
Figure A 1 $^1\text{H}$ NMR of 2-phenylpyrrole (1c). ....	50
Figure A 2 $^{13}\text{C}$ NMR of 2-phenylpyrrole (1c). ....	50
Figure A 3 $^1\text{H}$ NMR of 2-phenylvinylpyrrole (1c'). ....	51
Figure A 4 $^1\text{H}$ NMR of 3-methyl-2-phenylpyrrole (2c). ....	52
Figure A 5 $^1\text{H}$ NMR of 3-methyl-2-phenylvinylpyrrole (2c'). ....	52
Figure A 6 $^1\text{H}$ NMR of 2-p-tolylpyrrole (3c). ....	53
Figure A 7 $^1\text{H}$ NMR of 2-p-tolylvinylpyrrole (3c'). ....	53
Figure A 8 $^1\text{H}$ NMR of 2-(4-methoxyphenyl)pyrrole (4c). ....	54
Figure A 9 $^{13}\text{C}$ NMR of 2-(4-methoxyphenyl)pyrrole (4c). ....	54
Figure A 10 $^1\text{H}$ NMR of 2-(4-methoxyphenyl)vinylpyrrole (4c'). ....	55
Figure A 11 $^1\text{H}$ NMR of 2-(4-butoxyphenyl)pyrrole (5c). ....	56
Figure A 12 $^{13}\text{C}$ NMR of 2-(4-butoxyphenyl)pyrrole (5c). ....	56
Figure A 13 $^1\text{H}$ of 2-(4-butoxyphenyl)vinylpyrrole (5c'). ....	57
Figure A 14 $^1\text{H}$ NMR of <i>N,N</i> -dimethyl-4-(pyrrol-2-yl)aniline (6c). ....	58
Figure A 15 $^{13}\text{C}$ NMR of <i>N,N</i> -dimethyl-4-(pyrrol-2-yl)aniline (6c). ....	58
Figure A 16 $^1\text{H}$ NMR of <i>N,N</i> -dimethyl-4-(vinylpyrrol-2-yl)aniline (6c'). ....	59
Figure A 17 $^1\text{H}$ NMR of 2-(4-chlorophenyl)pyrrole (7c). ....	60
Figure A 18 $^1\text{H}$ NMR of 2-(4-bromophenyl)pyrrole (8c). ....	61
Figure A 19 $^1\text{H}$ NMR of 2-(4-iodophenyl)pyrrole (9c). ....	62
Figure A 20 $^1\text{H}$ NMR of 2-(biphenyl-4-yl)pyrrole (10c). ....	63
Figure A 21 $^1\text{H}$ NMR of 3-(4-(pyrrol-2-yl)phenyl)pyridine (11c). ....	64
Figure A 22 $^{13}\text{C}$ NMR of 3-(4-(pyrrol-2-yl)phenyl)pyridine (11c). ....	64
Figure A 23 $^1\text{H}$ NMR of 3-(4-(vinylpyrrol-2-yl)phenyl)pyridine (11c'). ....	65
Figure A 24 $^1\text{H}$ NMR of 2-(4-(thiophen-2-yl)phenyl)pyrrole (12c). ....	66
Figure A 25 $^1\text{H}$ NMR of 2-(naphthalen-1-yl)pyrrole (13c). ....	67
Figure A 26 $^{13}\text{C}$ NMR of 2-(naphthalen-1-yl)pyrrole (13c). ....	67



Figure A 27 $^1\text{H}$ NMR of 2-(naphthalen-1-yl)vinylpyrrole (13c').....	68
Figure A 28 $^1\text{H}$ NMR of 2-(naphthalen-2-yl)pyrrole (14c).....	69
Figure A 29 $^1\text{H}$ NMR of 2-(naphthalen-2-yl)vinylpyrrole (14c').....	69
Figure A 30 $^1\text{H}$ NMR of 4,5-dihydro-1H-benzo[g]indole (16c).....	70
Figure A 31 $^1\text{H}$ NMR of 1H-benzo[g]indole (16d).....	70
Figure A 32 $^1\text{H}$ NMR of BODIPY 34.....	71

