

Farmasotik Kimyada Heterosiklik Bileşiklerin Mikrodalga Destekli Sentezinin Avantajları ve Uygulamaları

Yıldız Uygun Cebeci¹

Özet

Heterosiklik bileşikler organik kimyanın en büyük ve en önemli kategorisini oluşturmaktadır. Piyasada bulunan ilaçların % 80'ini heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Doğal bileşiklerin, vitaminlerin, nükleik asitlerin, hormonların ve sentetik ilaçların yapısında çoğunlukla 5 üyeli heterosiklik bileşikler bulunmaktadır. Heterosiklik bileşikler sentezlemek için kullanılan yöntemlerin çoğu sürdürülebilir değildir. Son yıllarda nitrojen içeren beş üyeli heterosiklik bileşikler dahil olmak üzere bir çok bileşiği daha etkili şekilde sentezlemek için mikrodalga yöntemini kullanmaya başlamıştır. Mikrodalga yöntemi, homojen ısı dağılımı, daha temiz kimya, iyileştirilmiş verimler, reaksiyon sürelerinde azalma, daha yüksek ürün kalitesi gibi geleneksel ısıtma yöntemlerine göre çok büyük avantajlar sağlamaktadır.

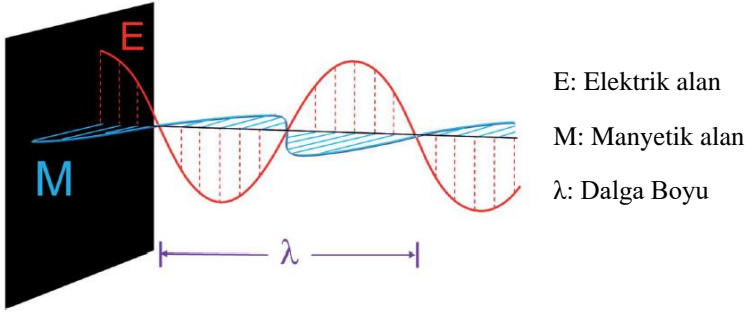
Giriş

Heterosiklik yapılar, birçok biyolojik olarak aktif molekülde bulunmalarından dolayı büyük ilgi görmüştür. Özellikle nitrojen içeren heterosiklik bileşiklerin biyolojik olarak aktif olduğu bilinmektedir [1]. Günümüzde, N-heterosiklik bileşikler birçok farmakolojik alanda sıkça kullanılmaktadır [2]. Bu tür heterosiklik bileşikler vitaminler, herbisitler, mantar önleyici, bakteri önleyici ve kanser önleyici gibi birçok ilacın yapısında bulunmaktadır. Daha etkili ilaçların sentezlenmesi organik kimya açısından devam eden bir süreçtir [3]. Son yıllarda organik kimyacılar, heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan pahalı paladyum, altın veya diğer eşit derecede pahalı ve çevreyi kirleten katalizörler yerine yeni yöntemler geliştirdi [4]. Mikrodalga (Mw) ışılandırılması olarak bilinen bu yeni yöntemle birlikte yüksek verim ve çevreye zararsız olarak sentez yapılmasını sağlamaktadır [5]. Mikrodalga destekli organik sentez,

¹ Öğretim Görevlisi, Kırklareli Üniversitesi, yıldizuygun41@hotmail.com,
Orcid: 0000-0001-7712-8625



dielektrik hacimsel ısıtmayı alternatif bir ısı kaynağı olarak kullanır ve bu tekdüze ısı dağılımı nedeniyle daha hızlı ve daha seçici reaksiyonlarla sonuçlanır. Mikrodalga dielektrik ısıtma, ortamın elektromanyetik radyasyonu ısıya kanalize etme yeteneğinden yararlanarak kimyasal reaksiyonları yönlendirir. Reaksiyon ortamında bulunan dipoller veya iyonlar, MW ışınlamasının bir sonucu olarak uygulanan bir elektrik alanında hizalandığında gerçekleşir. Elektrik alanda, dipoller veya iyon alanı salınan elektrik alanla yeniden hizalanmaya çalışır ve bu süreçte moleküler sürtünme ve dielektrik kayıplar nedeniyle ısı şeklinde enerji kaybeder [6]. Mikrodalga ışınları reaksiyon kabının duvarlarından serbestçe geçebilir, doğrudan reaksiyon karışımının molekülleri ve iyonları ile birleşebilir. Klasik ısıtma metoduyla kullanılan çözücünün kaynama noktasının üstüne çıkılmazken, mikrodalga ışınlandırılmasıyla çok daha yüksek sıcaklıklara çıktığı bilinmektedir. Dielektrik ısıtma yalnızca emici bir malzeme içinde üretildiğinden MW enerjisini ısıya dönüştüren reaksiyon kapları, elektromanyetik dalgalara rahatça absorplaması için şeffaf olmalıdır. Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak penetrasyon derinliği ile MW frekansı arasındaki korelasyon hakkında birçok çalışma vardır ve genellikle düşük teğete sahip malzemelerin yüksek penetrasyon derinliklerine sahip olduğu görülmüştür [7].



Şekil 1: Mikrodalga Enerjisinin Genel Şeması

Mikrodalga ilaçları genel olarak 2,45 GHz frekansında çalışır iki kategoride sınıflandırılır: tek modlu (monomod) ve çok modlu MW reaktörleri [8]. Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazların en büyük avantajı, aynı genliğe ancak farklı salınım yönlerine sahip alanların girişimi tarafından üretilen bir duran dalga modeli oluşturabilmesidir. Bu modelde mikrodalga enerji yoğunluğunun minimum ve enerji büyüklüğünün maksimum olduğu bir durum oluşur [9]. Tek modlu cihazlarda

elektromanyetik ışınlama, magnetrondan reaksiyon kabına doğru dikdörtgen veya dairesel bir dalgayla iletilir [10].

Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazları daha çok Ar-Ge laboratuvarlarındaki küçük ölçekli sentezler için özel olarak tasarlanmıştır. Bu cihazlar kapalı sistemlerdir. Sıcaklığı 250 °C'ye kadar çıkarılabilir, 20 bar basınçta 0,2-50 mL arasında değişen hacimler arasında sentez yapabilmeye olanağı sağlamaktadır. Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazı sentetik organik kimyada özellikle ilaç keşfi çalışmalarında kullanılmaktadır. Ayrıca çözücüsüz ortamda reaksiyon koşullarını sağlayabildiği için yeşil kimya açısından da oldukça önemlidir [11]. Tek modlu cihazların en önemli avantajlarından biri yüksek ısıtma hızıdır, fakat tek seferde sadece bir reaksiyon yapılabildiği için çok modlu cihazlara göre dezavantajlı olduğu söylenebilir [12]. Çok modlu mikrodalga cihazlar 1967 yılında ABD' de kullanılmaya başlanan ev tipi mikrodalga cihazların dönüştürülmüş bir versiyonudur. Çok modlu mikrodalga cihazlarında aynı anda birden fazla numune denemesi yapılabildiği ve tek modlu cihazlara göre daha fazla miktarda ürünle çalışılabildiği için endüstriyel ölçekteki prosesler için daha kullanışlı olduğu söylenebilir [13, 14]. Çok modlu cihazlardaki en önemli eksiklik sıcaklığın homojen olarak dağıtılamamasıdır. Sıcaklık ve basıncın aynı anda ayarlanabildiği mikrodalga cihazlarda, düşük kaynama noktalı çözücülerle yüksek verimli sentezler yapabilmek mümkündür [15]. Son yıllarda üretilen mikrodalga cihazlarda, sıcaklığı 300 °C'ye kadar basınç ise 200 bar'a kadar çıkabilmektedir.

Bu kitapta özellikle ilaç çalışmalarında kullanılan heterosiklik bileşiklerin hem klasik hem de mikrodalga yöntemi ile sentez çalışma sonuçlarının kıyaslandığı örneklere yer verilecektir. Bu sayede mikrodalga cihazı ile yapılan sentezlerin avantajları daha açık şekilde vurgulanmış olacaktır.

1. Piyol



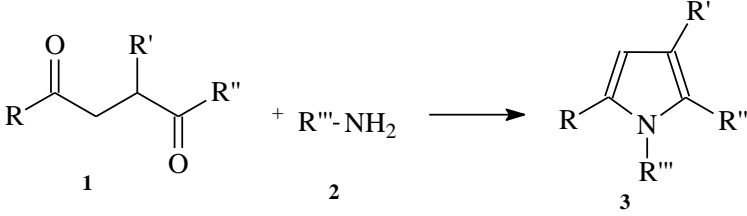
Piyol

Piyol, dört karbon atomu ve bir nitrojen atomundan oluşan halkalı bir heterosiklik bileşiktir. Klasik ısıtma yoluyla Pirollerin sentezi, Knorr, Pall-Knorr, Hantzsch yoğunlaşması ve Clauson-Kaas gibi bilinen birçok

metod ile yapılmaktadır. Bu metodların çoğu yüksek ısı gerektiren zor reaksiyon koşullarıdır.

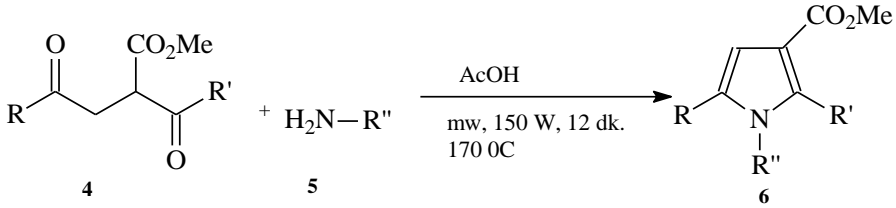
1.1. Paal-Knorr Pirol Sentezi

Paal-Knorr Pirol Sentezi, 1,4-dikarbonil bileşiğinin birincil amin veya amonyak reaksiyonu sonucunda pirol bileşiğinin elde edilmesidir.



Şekil 2: Paal-Knorr metoduna göre pirol sentezi

Literatüre bakıldığında pirol sentezinin 60-80 °C sıcaklık aralığında 8-24 saat sürede gerçekleştirildiği görülmektedir [16, 17]. Mikrodalga ışınladılması kullanılarak bu reaksiyon koşulları büyük ölçüde iyileştirilebilir. Şekil 3'de görüldüğü gibi mikrodalga yöntemi kullanıldığında 12 dakika gibi çok kısa bir sürede reaksiyon tamamlanmaktadır [18].



Şekil 3: Mikrodalga yöntemi ile pirol sentezi

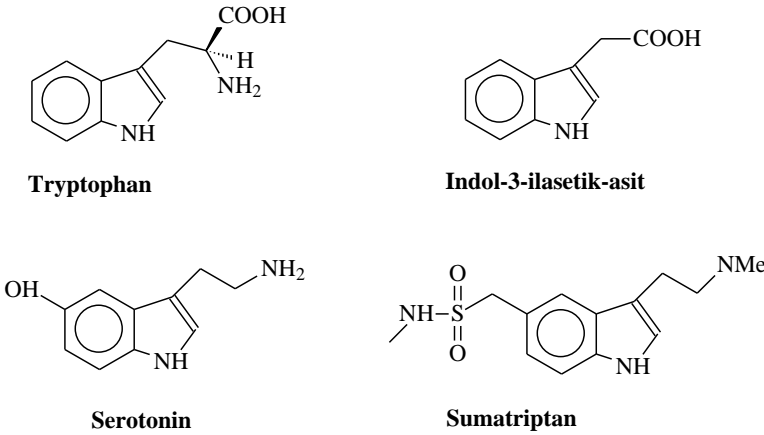
1.2. Pirolün Tıbbi Uygulamaları

Pirol halkası, heterosiklik sistemler arasında doğal ve sentetik ürünlerin yapısında en çok rastladığımız yapıdır. Pirol halkasında bulunan elektronlarından dolayı halkanın daha kolay bağ yaptığı düşünülmektedir [19]. Piyasada bulunan birçok ilacının yapısında pirol halkası bulunmaktadır [20]. Ayrıca klinik çalışması halen devam eden birçok ilaç formülünde pirol halkası bulunmaktadır. Pirol halkasının antimikrobiyal aktivite gösterdiği yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır. Triazol

halkasına bağlı olan primidin-pirol bileşiklerinin meme kanseri hücrelerine karşı yapılan testlerde büyük ölçüde aktivite gösterildiği yapılan çalışmada ortaya çıkmıştır [30]. Mikrodalga destekli sentezlerde sürenin kısalması ve daha yüksek verimle ürün elde edilebilmesinden dolayı, özellikle kanser ilaçları çalışma süresini kısaltacağından çok büyük önem teşkil etmektedir [21]. Tüm bu aktivitelerin yanı sıra piroller, virüslere ve tümörlere karşı antiviral aktivite gösterebilmekte ve antikoksidial, anti inflamatuvar, antipsikotik, antikonvülsan ve antitümör aktivitelerde umut vaat etmektedir.

2. İndol

İndol, pirol halkasının 2,3 pozisyonuna benzen halkasının kaynaşmasıyla oluşan bileşiktir. Heterosiklik bileşikler içerisinde en yaygın olarak bilinen indol halkasıdır. İndol halkası, doğal olarak oluşan binlerce alkaloid, ilaç ve diğer bileşiklerin yapısında bulunmaktadır.

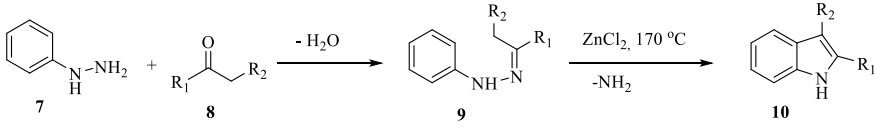


Şekil 4: İndol halkası içeren bazı ilaçlar

İndol sentezi için birçok yöntem bilinmektedir. Bunların içerisinde en yaygın olanı Fischer indol sentezi yöntemidir.

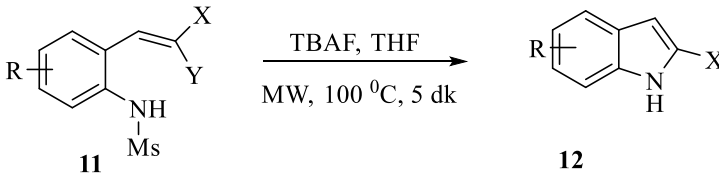
2.1. Fischer İndol Sentezi

Bu reaksiyon 1983 yılında Emil Fischer tarafından keşfedildi ve şimdiye kadar indollerin hazırlanmasında en yaygın kullanılan yöntemdir. Fischer sentezi yöntemine göre, arilhidrazon bileşiği protik asit veya $ZnCl_2$, PCl_3 , $FeCl_3$, $TsOH$, HCl , H_2SO_4 , PPA gibi lewis asitlerinin varlığında halka kapanması reaksiyonu ile oluşmaktadır.



Şekil 5: Fischer metoduna göre indol sentezi

İndol halkasına halojen bağlı olan bileşiklerin biyolojik aktivitesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Şekil 6' te gösterilen ve literatürde verilen sentezde [22], 2-(gem-dibromo vinil)-N-metilsülfonilaniilin (11) mikrodalga ışınlandırılması ile 100 °C, 5 dk' da reaksiyonu sonucu molekül içi halka kapanma reaksiyonu ile 2-haloindol (12) bileşiği elde edilmiştir. Güçlü elektron çeken gruplar (F, Cl, Br, I gibi) amini aktive ederek molekül içi halka kapanmasını hızlandırır [23].



X= Br, Cl

R= H, Me, F, Cl, Br, I, MeO, PhMeO

Şekil 6: Mikrodalga yöntemi ile indol sentezi

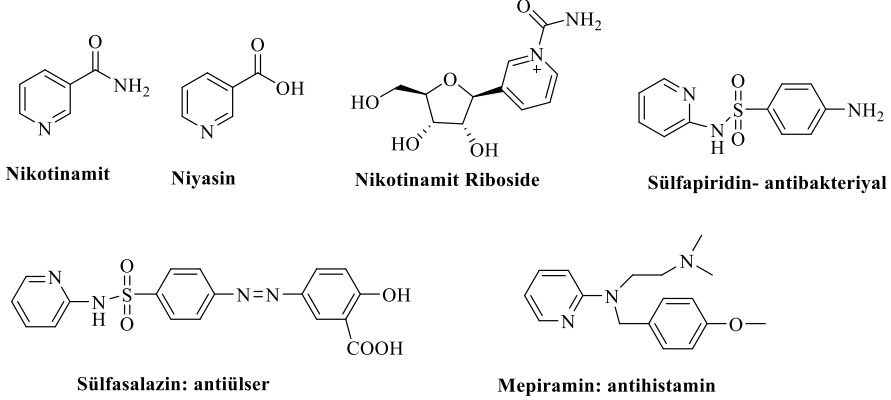
2.2. İndolün Tıbbi Uygulamaları

İndol halkası içeren heterosiklik bileşikler anti-kanser, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-enflamatuvar ve anti-migren aktiviteleri gibi çok çeşitli alanlarda aktivite göstermektedir [24].

3. Piridin

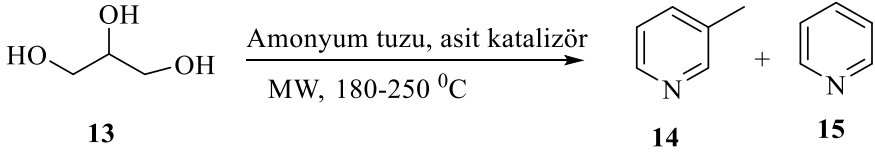
Piridin, benzen halkasındaki bir CH grubunun nitrojen atomu ile yer değiştirmesinden gelen tek bir heteroaromatik halka içerir. Ramsay (1877), piridin'i ilk kez, asetilenin hidrojen siyanür ile kızgın demir borulu bir fırında reaksiyona girmesiyle sentezledi; aynı zamanda bu sentezlenen ilk heterosiklik bileşiktir [25]. Arthur Hantzsch daha sonra (1881) piridin bileşiklerini, bir β-ketoester, bir aldehit ve amonyaktan başlayarak çok bileşenli bir reaksiyon yoluyla kendi adını taşıyan sentezle sentezledi [26].

Piridin'in en önemli özelliklerinden biri, koordinasyon kompleksleri için organik bir çözücü veya ligand olarak kullanılmasıdır [27, 28, 29]. Piridin çekirdeği, vitaminler, alkaloidler ve koenzimler gibi birçok doğal üründen ve ayrıca birçok ilaçta ve böcek ilaçlarında bulunur (Şekil 7) [30, 31].



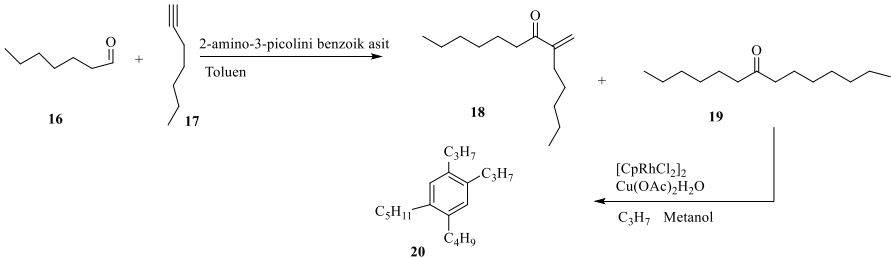
Şekil 7: Piridin halkası içeren bazı ilaçlar.

Piridin sentezi için bilinen yöntemlerin yanında, daha çevreci ve daha hızlı sentezlenmesi için mikrodalga destekli çalışmalar yapılmıştır [32]. Bu çalışmada biyodizel üretiminde yan ürün olarak elde edilen gliserolün amonyum tuzları ile reaksiyonundan piridin elde edilmiştir.



Şekil 8: Mikrodalga yöntemiyle piridin sentezi

Şekil 9'da piridin sentezi için farklı bir örnek verilmiştir [33]. Bu çalışmada birden çok adım üzerinden dallanmış bir piridin sentezlenmiştir.



Şekil 9: Çok basamaklı piridin sentezi

2 basamakta gerçekleşen reaksiyonda öncelikle Heptanal (16) ve hept-1-yne (17) toluen içinde reaksiyonu ardından tetradekan-7-one (19) ile reaksiyona girmiştir. Çok basamaklı yöntemle elde edilen piridin türevi bileşik (20) hem geleneksel hem de mikrodalga yöntemi ile sentezlendi. Bileşiğin verim ve süre olarak kıyaslanması tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de görüldü gibi mikrodalga ve klasik yöntem arasındaki farklar çok fazladır. Mikrodalga yöntemi ile çok kısa sürede gerçekleşmesine rağmen aynı verim ile elde edilmiştir.

Tablo 1: 20 numaralı bileşiğin klasik ve mikrodalga yöntemine göre kıyaslanması

Bileşik numarası	Metod	Reaksiyon süresi (dakika)	Verim (%)
20	Klasik ısıtma metodu	600	92
20	Mikrodalga metodu (150 °C)	10	92

3.1. Piridinin Tıbbi Uygulamaları

Piridin bazlı kimyasal bileşikler, birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte, ilaç endüstrisinde çok fazla kullanılırlar. Yapılan çalışmalarda sentezlenen piridin bazlı bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve anti-biyofilm aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur [34]. Piridin türevi olan 2-asetil ve 4-asetil piridin gibi bileşikler, anti-inflamatuar aktivitelerin yanı sıra anti-kanser, anti-diyabetik, antioksidan, anti-viral, analjezik ve anti-malarial özelliklerine sahiptir [35]. Piridin içeren ilaçlar klinik uygulamada romatoid artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır [36]. Piridin türevleri ayrıca Gram negatif bakteriler E. coli ve Gram pozitif bakteriler S. albus'a karşı seçici antibakteriyel aktivite sergileyebilir.

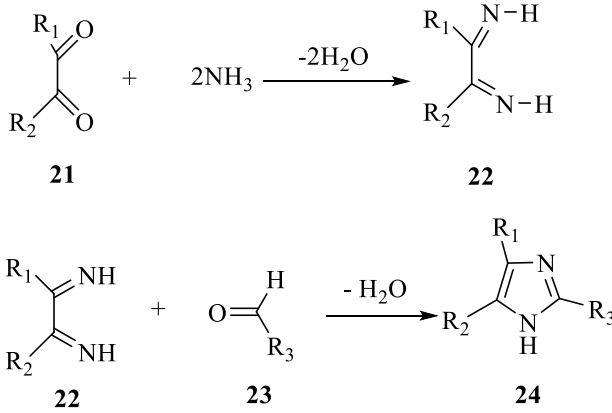
4. İmidazole

İmidazol, $C_3N_2H_4$ formülüne sahip organik bir bileşiktir. Kimyada, diazol olarak sınıflandırılan aromatik bir heterosiklik bileşiktir. Pek çok doğal ürün, özellikle alkaloidler, imidazol halkası içerir. İmidazol halka

sistemi, histidin ve ilgili hormon histamin gibi önemli biyolojik yapı taşlarında bulunur. Bazı antifungal ilaçlar, nitroimidazol serisi antibiyotikler ve sedatif midazolam gibi birçok ilaç bir imidazol halkası içerir [37, 38, 39, 40]. İmidazol sentezinde literatürde en bilinen yöntemlerden birisi Debus–Radziszewski sentezidir.

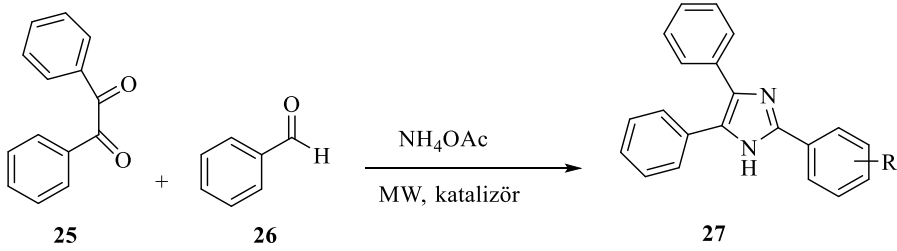
4.1. Debus–Radziszewski imidazol sentezi

Debus–Radziszewski imidazol sentezi, bir 1,2-dikarbonil, bir aldehit ve amonyak veya bir birincil aminden imidazollerin sentezi için kullanılan çok bileşenli bir reaksiyondur. Reaksiyon iki aşamada meydana gelmektedir. İlk aşamada, dikarbonil ve iki amonyak molekülü, bir diimin vermek üzere iki karbonil grubu reaksiyona girer. İkinci aşamada diimin aldehit ile reaksiyona girmektedir



Şekil 10: Debus–Radziszewski metoduna göre imidazol sentezi

Benzaldehit (26) ve benzil (25) amonyum asetat içerisinde mikrodalga yöntemiyle (Ni-C) katalizör varlığında sentez gerçekleştirilmiştir ve (27) bileşiği elde edildi [41]. Bu bileşiğin dört farklı türevi için hem mikrodalga hem de klasik yöntemler kullanıldı. İki yöntemin sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Mikrodalga yöntemi ile reaksiyon süresinin çok kısaldığı ve verimin yükseldiği açık bir şekilde görülmektedir.



Şekil 11: Mikrodalga yöntemiyle imidazol sentezi

Tablo 2: 27 numaralı bileşiğin klasik ve mikrodalga yöntemine göre kıyaslanması

R	Klasik Yöntem (reflux)		Mikrodalga Yöntemi	
	Reaksiyon süresi (dk)	Verim (%)	Reaksiyon süresi (dk)	Verim (%)
H	270	70	20	90
3-Cl	300	68	25	86
4-MeO	240	72	15	88
3,4-MeO	240	70	15	85

4.2. İmidazole Tıbbi Uygulamaları

İmidazol türevleri çok çeşitli farmakolojik aktiviteye sahiptir. Literatür araştırması, imidazol ve türevinin analjezik ve antiinflamatuar [42-45], kardiyovasküler [46-48], anti-neoplastik, anti-fungal [49, 50], enzim inhibisyon [51, 52] anti antelmintik [53], anti-filarial, anti-viral ve anti-ülser aktivite gösterdiği bilinmektedir. Özellikle antifungal aktivite gösteren imidazol halkası içeren bileşiklerin sentezinde mikrodalga yöntemi oldukça etkilidir. 2-nitro imidazol (azomisin) ve 1-(2-hidroksietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol), trikomonosit anti-bakteriyel maddelerdir. Metronidazol ile birlikte diğer nitroimidazoller (misonidazol, metrazol ve klotrimazol) önemli anti-kanser ilaçlarıdır.

5. 1,2,3-Triazole

1,2,3-Triazol, iki karbon atomu ve üç nitrojen atomundan oluşan $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3$ moleküler formülüne sahip beş üyeli halkalı heterosiklik bileşiktir. Triazol halkası birçok farklı grupta substute olabildiğinden dolayı birçok

mikrodalga yöntemde, geleneksel yöntemle göre %11'e kadar daha yüksek verimle oluşmaktadır.

Tablo 3: 34 numaralı bileşiğin klasik ve mikrodalga yöntemine göre kıyaslanması

Çözücü	Reaksiyon süresi (dakika)		Verim (%)	
	Klasik yöntem	MW	Klasik yöntem	MW
t-BuOH/H ₂ O	1440	15	55	60
t-BuOH	1440	15	55	60
DMF	600	10	73	81
DMF/H ₂ O	1440	15	61	72
CH ₂ Cl ₂	1440	15	68	71

5.1. 1,2,3-triazolün Tıbbi Uygulamaları

1,2,3-triazoller, antiproliferatif, antikonvülsan, antimikrobiyal, antineoplastik, antiviral, analjezik, antiinflamatuvar, antikanser ve antimalaryal özelliklerinden dolayı tıbbi uygulama alanında oldukça geniş yere sahiptir [57].

6. Sonuç ve Öneriler

Organik kimyada heterosiklik bileşiklerin sentezinde reaksiyon koşullarını iyileştirme önemli ve geliştirmeye açık bir konudur. Heterosiklik bileşikler; antibakteriyal, antifungal, antikanser gibi birçok farmasötik bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Fakat bunların sentezi çoğu zaman çok zordur ve sentez sırasında yan ürün oluşma ihtimali çok yüksektir. Mikrodalğanın sentezde kullanılmaya başlanması ile birlikte, klasik ısıtma yöntemi ile yapılamayan ve çok yüksek sıcaklıkta, düşük verimle ve düşük saflıkla elde edilen ürünler daha kolay sentezlenmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda mikrodalga yöntemi ile sentezlenen ürünlerin, daha düşük sıcaklıkta ve kısa sürede daha yüksek verimle elde edildiği görülmüştür. Birçok avantajından dolayı özellikle sentezlenmesi zor olan heterosiklik bileşikler için mikrodalga son yıllarda tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

Kaynaklar

1. A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones and O. Fadeyi, Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 6611–6637.
2. R. Tandon, I. Singh, V. Luxami, N. Tandon and K. Paul, Recent Advances and Developments of in vitro Evaluation of Heterocyclic Moieties on Cancer Cell Lines, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 362.
3. D. Garella, E. Borretto, A. Di Stilo, K. Martina, G. Cravotto and P. Cintas, Microwave-assisted synthesis of Nheterocycles in medicinal chemistry, *Med. Chem. Commun.*, 2013, 4, 1323–1343.
4. T. D. Montgomery and V. H. Rawal, Palladium-Catalyzed Modular Synthesis of Substituted Piperazines and Related Nitrogen Heterocycles, *Org. Lett.*, 2016, 18, 740–743.
5. B. Goutam, *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, Elsevier Inc., 2015.
6. J. Sun, W. Wang and Q. Yue, Review on Microwave-Matter Interaction Fundamentals and Efficient Microwave- Associated Heating Strategies, *Materials*, 2016, 9, 231.
7. S. Tagliapietra, E. Calcio Gaudino, K. Martina, A. Barge and G. Cravotto, Microwave Irradiation in Micro- Meso-Fluidic Systems; Hybrid Technology has Issued the Challenge, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 98.
8. *Microwave Chemistry*, ed. G. Cravotto and D. Carnaroglio, De Gruyter, Berlin, Germany, 2017, ISBN 978-3-11-047993-5.
9. J.-I. Sugiyama, Electromagnetic Relationship between Microwaves and Flow Reactor Systems, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 146.
10. T. Vants and A. Mishra, Sustainable synthesis with microwave irradiation, *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, D. A. Atwood, John Wiley & Sons. 2016, p. 333.
11. C. O. Kappe, My Twenty Years in Microwave Chemistry: From Kitchen Ovens to Microwaves that aren't Microwaves, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 15.
12. A. K. Rathia, B. Manoj, Z. Radek and R. S. Varma, Microwave-assisted synthesis – catalytic applications in aqueous media, *Coord. Chem. Rev.*, 2015, 291, 68–94.
13. N. R. Khan and V. K. Rathod, Microwave assisted enzymatic synthesis of specialty esters: a mini – review, *Process Biochem.*, 2018, 75, 89–98.

14. A. De la Hoz, A. D'iaz-Ortiz and P. Prieto, Chapter 1 "Microwave-Assisted Green Organic Synthesis", *Alternative Energy Sources for Green Chemistry*, 2016, Ciudad Real.
15. I. Polaert, L. Estel, M. Delmotte, D. Luart and C. Len, A new and original microwave continuous reactor under high pressure for future chemistry, *AIChE J.*, 2017, 63, 192–199.
16. Iron-Catalyzed Inexpensive and Practical Synthesis of N-Substituted Pyrroles in Water N. Azizi, A. Khajeh-Amiri, H. Ghafuri, M. Bolourtchian, M. R. Saidi, *Synlett*, 2009, 2245-2248.
17. Magnesium Nitride as a Convenient Source of Ammonia: Preparation of Pyrroles G. E. Veitch, K. L. Bridgwood, K. Rands-Trevor, S. V. Ley, *Synlett*, 2008, 2597-2600.
18. Microwave-Assisted Paal-Knorr Reaction - Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes
G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Segà, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 5277-5288.
19. H. H. Nguyen and M. J. Kurth, Microwave-Assisted Synthesis of 3-Nitroindoles from N-Aryl Enamines via Intramolecular Arene–Alkene Coupling, *Org. Lett.*, 2013, 15, 362–365.
20. A. Carpita, A. Ribecai and P. Stabile, Microwave-assisted synthesis of indole- and azaindole-derivatives in water via cycloisomerization of 2-alkynylanilines and alkynylpyridinamines promoted by amines or catalytic amounts of neutral or basic salts, *Tetrahedron*, 2010, 66, 7169–7178.
21. A. Thiriveedhi, R. Nadh, N. Srinivasu, Y. Bobde, B. Ghosh and K. Sekhar, Design, synthesis and anti-tumour activity of new pyrimidine-pyrrole appended triazoles, *Toxicol. In Vitro*, 2019, 60, 87–96.
22. M. Wang, P. Li, W. Chen and L. Wang, Microwave irradiating synthesis of 2-bromo(chloro) indoles via intramolecular cyclization of 2-(gem-dibromo(chloro)vinyl) anilines in the presence of TBAF under metal-free conditions, *RSC Adv.*, 2014, 4, 26918.
23. M. L. Deb and P. K. Baruah, Deamination of Indole Mannich Bases: An Efficient Route to 3-Benzyl/ Alkylindoles via a Metal-Free Transfer Hydrogenation Under Microwave Irradiation, *Curr. Organocatal.*, 2016, 3, 84–89.
24. N. Chadha and O. Silakari, Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 134, 159–184.

25. Altaf A.A., Shahza A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives. *J. Drug Des. Med. Chem.* 2015;1:1–11. doi: 10.11648/j.jddmc.20150101.11.
26. Hantzsch A. Condensations produkte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1881;14:1637–1638. doi: 10.1002/cber.18810140214.
27. Kazachenko A.S., Akman F., Vasilieva N.Y., Issaoui N., Malyar Y.N., Kondrasenko A.A., Borovkova V.S., Miroshnikova A.V., Kazachenko A.S., Al-Dossary O., et al. Catalytic Sulfation of Betulin with Sulfamic Acid: Experiment and DFT Calculation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:1602. doi: 10.3390/ijms23031602.
28. McCullough J.P., Douslin D.R., Messerly J.F., Hossenlopp I.A., Kincheloe T.C., Waddington G. Pyridine: Experimental and Calculated Chemical Thermodynamic Properties between 0 and 1500°K.; a Revised Vibrational Assignment I. *J. Am. Chem. Soc.* 1957;79:4289–4295. doi: 10.1021/ja01573a014.
29. Gero A., Markham J.J. Studies on Pyridines: I. The Basicity of Pyridine Bases. *J. Org. Chem.* 1951;16:1835–1838. doi: 10.1021/jo50006a001.
30. Hamada Y. Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold. In: Pandey P.P., editor. *Pyridine*. IntechOpen; London, UK: 2018. pp. 10–29.
31. Ling Y., Hao Z.-Y., Liang D., Zhang C.L., Liu Y.F., Wang Y. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021;15:4289–4338. doi: 10.2147/DDDT.S329547.
32. D. Bayramoğlu, G. Gurel, S. G. Ali and M. Gullu, Thermal Conversion of Glycerol to Value-Added Chemicals: Pyridine Derivatives by One-Pot Microwave-Assisted Synthesis, *Turk. J. Chem.*, 2014, 38, 661–670.
33. H. Lee, Y. Sim, J. Park and J. C. Microwave-Assisted, Rhodium(III)-Catalyzed N-Annulation Reactions of Aryl and α,β -Unsaturated Ketones with Alkynes, *Chem.–Eur. J.*, 2014, 20, 323–333.
34. M. A. Pradeep, N. R. Kumar, D. K. Swaroop, N. S. Reddy, K. Sirisha, C. G. Kumar, N. J. Babu, T. Ganapathi and B. Narsaiah, Design and Synthesis of Novel Pyrimidine/ Hexahydroquinazoline-Fused Pyrazolo[3,4-b] Pyridine Derivatives, Their Biological Evaluation and Docking Studies, *ChemistrySelect*, 2019, 4, 138.

35. A. Altaf, A. Shahzad, Z. Gul, N. Rasool, A. Badshah, B. Lal and E. Khan, A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives, *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 2015, 1, 1–11.
36. D. T. Felson, J. S. Smolen, G. Wells, B. Zhang, L. H. Van Tuyl, J. Funovits, et al., American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials, *Arthritis Rheum.*, 2011, 63, 573–586.
37. Karitzky, A. R.; Rees, C.W.R.; Scriven, E.F.V. (1984). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 5. pp. 469–498. ISBN 978-0-08-042072-1.
38. Grimmett, M. Ross (1997). *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. Academic Press. ISBN 978-0-08-053445-9.
39. Brown, E. G. (1998). *Ring Nitrogen and Key Biomolecules*. Kluwer Academic Press. ISBN 978-94-011-4906-8.
40. Pozharskii, A. F.; et al. (1997). *Heterocycles in Life and Society*. John Wiley & Sons. ISBN 978-0-471-96033-1.
41. T. S. Chundawat, N. Sharma, P. Kumari and S. Bhagat, Microwave-Assisted Nickel-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2, 4, 5-Trisubstituted Imidazoles, *Synlett*, 2016, 27, 404–408.
42. M. Suzuki, S. Madesa, K. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59(8), 3111–3120.
43. F. Suzuki, T. Kuroda, T. Tamru, *J. Med. Chem.*, 1992, 35(15), 2863–2870.
44. S.A. El – Feky, Z.K. Abdel – Samii, *Pharmazie*, 1995, 50, 341–343.
45. L. Isikdag, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1999, 72(1), 24–29.
46. D.W. Robertson, E.E. Beedle, J.H. Krushinski, G.D. Pollock, H. Willson, J.S. Wyssvl, *J. Med. Chem.*, 1985, 28(6), 717–727.
47. P.W. Erhardt, A.A. Hagdon, D. Davey, C.A., Venepalli, Griffin C.W., Gomez R.P., Wiggins J.R., Ingebretsen W.R., Pang D, *J. Med. Chem.*, 1989, 32 (6), 1173–6.
48. R.A. Johnson, S.M. Huang, E.S. Huang, *Anti viral research*. 1999, 41 (3), 101–111.
49. M.D. Brewer, R.J. Dorgan, B.R. Manger, P. Mamalis, R.A. Webster, *J. Med. Chem.*, 1987, 30(10), 1848–53.
50. J.A. Nathanson, *Mol. Pharmacol.*, 1985, 28(3), 254–68.
51. L.I. Kruse, C. Kaiser, J.S. Frazee, E. Garvey, E.L. Hilbert, W.A. Faulkner, K.E. Flaim, *J. Med. Chem.* 1986, 29(12), 2465–72.
52. H.S. Liyk Hsu, H. Kiyota, M. Segawa, *J. Biochem.*, 1998, 123(3), 416–422.

53. E. Lunt, C.G. Newton, C. Smith, G.P. Stevens, M.F. Stevens, C.G. Straw, R.J. Walsh, *J. Med. Chem.*, 1987, 30(2), 357- 66.
54. R. Kharb, P. Sharma and M. Yar, Pharmacological significance of triazole scaffold, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2011, 26, 1–21.
55. Breugst, M.; Reissig, H.-U. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, 59 (30), 12293– 12307, DOI: 10.1002/anie.202003115.
56. N. J. P. Subhashini, P. Kumar, N. Gurrupu and V. Yerragunta, Design and synthesis of imidazole-1,2,3- triazoles hybrid compound by microwave-assisted method: evaluation as an antioxidant and antimicrobial agents and molecular docking studies, *J. Mol. Struct.*, 2019, 1180, 618–628.
57. J. Neto and G. Zeni, A decade of advances in the reaction of nitrogen sources and alkynes for the synthesis of triazoles, *Coord. Chem. Rev.*, 2020, 409, 213217.