اصطناع مشتق سلفوني جديد لمركب الهيدروكينون (1،4– ثنائي هيدروكسي البنزين) وفق تفاعل فريدل فريدل – كرافت

فارس غالي* ، د. محمد كيشي**

الملخص

تم في هذا البحث إجراء تفاعل اصطناع للحصول على مركب 2–(4–متيل فينيل سلفونيل) هيدروكينون باستخدام شروط مدروسة ومناسبة، وفق مرحلتين حيث تضمنت المرحلة الأولى تحضير الكاشف السلفوني حمض بارا تولوين سلفونيك (PTSA) يليه المرحلة الثانية القائمة على مفاعلته مع الهيدروكينون بنسبة مولية (2:1) (الهيدروكينون: PTSA)، وذلك عند درجة حرارة 100 درجة مئوية، وزمن تفاعل قدره 15 ساعة حيث تم الحصول على المركب المطلوب بانتقائية جيدة ومردود 65%.

تم دراسة حفازات لويس ($AlCl_3$,$FeCl_3$,$HgCl_2$) عند إجراء التفاعل، حيث بينت نتائج الدراسة أفضلية حفاز كلوريد الألمنيوم على حفازات كلوريد الحديد وكلوريد الزئبق.

تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وتم فصل الناتج بالاستخدام الاستخلاص سائل–سائل.

تم تأكيد البنية الجزيئية للمركب الناتج باستخدام مطيافيتي FT-IR و^{1}H-NMR

الكلمات المفتاحية: هيدروكينون، سلفون، فريدل كرافت، حفازات لويس.

*) طالب ماجستير: قسم الكيمياء (كيمياء عضوية) – كلية العلوم –جامعة حمص–حمص– سوريا.

**) أستاذ مساعد في الكيمياء العضوية: قسم الكيمياء– كلية العلوم–جامعة حمص–حمص– سوريا.

Synthesis of a new sulfone derivative of hydroquinone (1,4-dihydroxybenzene) via the Friedel-Crafts reaction

Fares Ghali *, Dr. Mohammad keshe **

Abstract

In this research, an interactive synthetic reaction was carried out to obtain the compound 2-(4-methylphenylsulfonyl) hydroquinone using well-studied and suitable conditions, based on two stages. In the first stage, the sulfonyl reagent PTSA was prepared, followed by the second stage based on its reaction with hydroquinone in a molar ratio of

(1:2) (hydroquinone:PTSA), at a temperature of 100°C and a reaction time of 15 hours, where the desired compound was obtained with good selectivity and an average yield of 65%.
Various Lewis catalysts were studied in the reaction, and the results indicated the preference of aluminum chloride as a catalyst over iron chloride and other mercury chloride catalysts.

The reaction progress was monitored using thin-layer chromatography (TLC), and the product was separated using liquid-liquid extraction.
The molecular structure of the resulting compound was confirmed using FT-IR and H1-NMR spectroscopy.

Keywords: Hydroquinone, Sulfone, Friedel-Crafts, Lewis catalysts.

*) Master Student: Department of chemistry (Organic Chemistry) - Faculty of science-homs university Homs - Syria
**) Doctor of Organic Chemistry: Department of chemistry - Faculty of science- homs university Homs-Syria

1. المقدمة (Introduction):

يشهد الزمن الحالي تسارعاً كبيراً للباحثين في اصطناع مشتقات جديدة يمكن استخدامها في العديد من النواحي التطبيقية والدوائية وغيرها ومن أبرز هذه المركبات هي مشتقات الكينون التي تمثل

فئة من المركبات العضوية الحلقية الحاوية على هيكل ثنائي كيتون، حيث يعود الظهور الأول لمركبات الكينون الى أوائل القرن الثامن عشر عندما تم الحصول على مركب 4,1- بنزوكينون انطلاقاً من أكسدة حمض الكينيك الذي تم عزله من نبات الكينا [1-3].

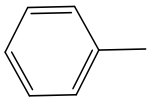
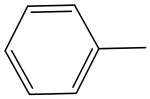
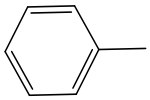
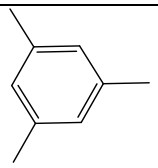
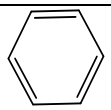
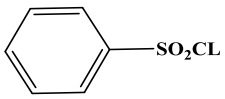
تتوزع الكينونات على نطاق واسع في النباتات والفطريات والبكتيريا والمفصليات وشوكيات الجلد [1] وتتميز المركبات العضوية التي تحتوي في بنيتها على هيكل الكينون بأدوار هامة، منها مضاد للأورام ومضاد للبكتيريا ومضاد للملاريا على سبيل المثال [4] ، كما تتوزع الكينونات على أربع فئات أساسية هي: البنزوكينون (BQ)، النفتاكينون (NQ)، الأنتراكينون (AQ)، البولي كينون (PQ)، بناء على ما سبق تم اصطناع وإدخال العديد من الزمر الوظيفية على بنية الكينونات حيث نذكر منها المشتقات الأمينية [5-6]، و التيولية [7]، و الإيثرية [8]، و الكلورية [9]، و السلفونية [10]، و الغولية [11]، و السلفونياميدية [12]، وأخيراً مشتقات السلفونات [13]، من جهة أخرى شغلت زمرة السلفون -SO_2- اهتمام الباحثين بشكل كبير لما لها من أدوار هامة حيث تعمل بعض المركبات الحاوية على هذه الزمرة دوراً كبيراً كمضادات الالتهاب [14] ومضادات البكتيريا [15] وكذلك الامر تدخل في الإضافات الغذائية كالسكارين [16].

انطلاقاً من أهمية لمركبات الكينونات أو زمرة السلفون العضوية تم طرح فكرة إدخال زمرة السلفون إلى المركبات الكينونية وفق آليات مختلفة، نذكر منها آلية فريدل كرافت حيث يُستخدم هذا التفاعل في إدخال زمرة السلفون الى المركبات العضوية انطلاقاً من المركب الحاوي على زمرة السلفونيك-SO_3H أو على كلور السلفونيل SO_2Cl- أو بلا ماء السلفونيك

-SO_2-O-SO_2- بوجود حفازات لويس

- حيث تم طرح العديد من الأوراق البحثية لهذه الالية وعن كيفية زيادة المردود فيها اعتماداً على نسب الحفازات المُستخدمة أو دمج الحفاز مع مركبات أخرى لزيادة المردود، حيث يمكن ايجاز هذه الدراسات في بالجدول (1) التالي:

الجدول(1): اختلاف مردود تفاعل سلفنة فريدل كرافت باختلاف الحفاز المستخدم ومواد الانطلاق.

الركازة	الكاشف السلفوني	الحفاز	الزمن h	الحرارة ^oC	المردود %	المرجع
	TsCL	Fe^{3+}-mont	6	120	85	[17]
	Ts_2O	Fe^{3+}-mont	6	120	92	
	TsOH	Fe^{3+}-mont	24	138	63	
	R^1-C_6H_4-SO_2Cl	[bmim]Cl.$FeCl_3$	2	30	89	[18]
		[BTBA]Cl.$FeCl_3$	1 h	60	96	[19]
		Ps-$AlCl_3$ and SiO_2-$AlCl_3$	1.3 h	85	92	[20]

2. هدف البحث وأهميته (Research Aim and importance):

تكمن أهمية البحث في تطوير آلية سلفنة فريدل– كرافت من خلال الاعتماد على حفازات لويس لوحدها دون استخدام حوامل من البوليميرات او المركبات اللاعضوية الصلبة أو السوائل الأيونية.

- يهدف هذا البحث إلى:

1) دراسة شروط التفاعل السابق من (زمن ونوع الحفاز ونسبه).
2) اصطناع مشتق سلفوني كينوني للهيدروكينون اعتماداً على مرحلتين وتوصيفه باستخدام المطيافيات المناسبة FT-IR و ^{1}H-NMR.

3. القسم العملي:

3-1: الأجهزة والأدوات المستخدمة:

1- مطياف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني نموذج 400 MHZ من شركة Bruker السويسرية الموجود في هيئة الطاقة الذرية.

2- جهاز مطيافية الأشعة ما تحت الأحمر FT-IR -4100 ومن شركة Jasco اليابانية جامعة دمشق.

3- صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسيليكاجل 60F254 قياس 20 × 20 من شركة Merck الألمانية.

4- سخانة كهربائية مزودة بمحرك مغناطيسي.

5- فرن تجفيف كهربائي.

6- مضخة مائية موصولة بمكثف عكوس.

7- حوجلة زجاجية ثنائية الفتحة سعة 100 mL

8- قمع فصل زجاجي سعة 100 mL

9- دين ستارك.

10- ميزان تحليلي حساس بدقة تصل إلى 0.0001gr

11- ورق ترشيح من شركة Macherey-Nagel/ Germany بأبعاد 110mm (syringe filter) بمسامية تساوي (0.45µm).

3-2: المواد الكيميائية المستخدمة:

تولوين، حمض الكبريت المركز، ثلاثي كلوريد الحديد، ثلاثي كلوريد الألمنيوم، ثنائي كلوريد الزئبق، نترو البنزن، هيدروكينون، حلقي هكسانون، بروم البنزن، خلات الإيثيل، ميثانول جميعها من إنتاج شركة Sigma Aldrich.

4. طريقة العمل:

المرحلة الأولى: اصطناع المركب العضوي الحاوي على زمرة السلفونيك (حمض بارا تولوين سلفونيك) PTSA:

يضاف الى حوجلة كروية مصنفرة ثنائية الفتحة مزودة بمحرك مغناطيسي ومبرد عكوس وجهاز دين ستارك (Dean-Stark) التولوين (13.05gr,0.14mol) يليه إضافة حمض الكبريت المركز (12.74gr,0.13mol) بنسبة مولية (0,9:1) ثم يُحرك مزيج التفاعل في حمام زيتي لمدة ساعتين عند درجة حرارة 100 ^{o}C ، وعند انتهاء التفاعل يتم التبريد للحصول على بلورات من المُنتج ثم يتم الترشيح للتخلص من فائض التولوين وحمض الكبريت تليها عملية التسخين الى الدرجة 90 ^{o}C للتخلص من أثار الماء والتولوين ليتم الحصول على منتج صلب على شكل بلورات بيضاء بمردود 85% وبدرجة انصهار 103 ^{o}C .

المرحلة الثانية:

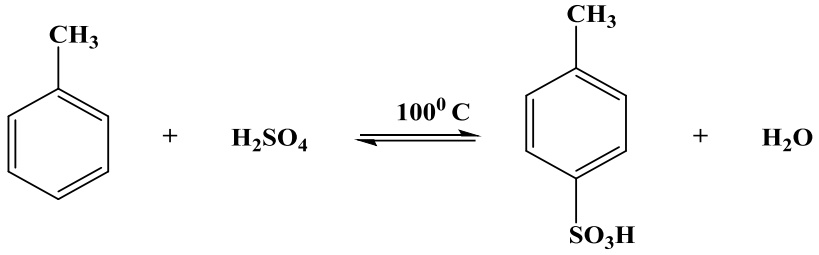
اصطناع المشتق السلفوني الكينوني 2-(4-متيل فينيل سلفونيل) هيدروكينون:

يضاف إلى حوجلة كروية مصنفرة ثنائية الفتحة مزودة بمحرك مغناطيسي ومبرد عكوس بلورات الهيدروكينون (0.1gr,0.0009mol) يليها إضافة بلورات من ناتج المرحلة الاولى (0.345gr,0,0018mol) بنسبة مولية (2:1) وحفاز $AlCl_3$ بالتدريج (0.483gr,0.0036 mol) بنسبة مولية 2 mol من ال PTSA في مذيب نترو البنزن يستمر التفاعل لمدة 15 ساعة عند درجة حرارة 100 ^{o}C حيث تتم مراقبة سير التفاعل بوساطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة "T.L.C" باستخدام جملة جرف مكونة من (خلات الإيثيل : ميثانول) بنسبة (25%:75%)، حيث تمت عملية فصل المنتج بتجفيف مزيج التفاعل للتخلص من مذيب نترو البنزن يليه الاستخلاص بقمع الفصل بوجود جملة (ماء-ثنائي كلور الميتان) عدة مرات ومن ثم فصل الطبقة العضوية و تجفيفها بكبريتات الصوديوم اللامائية وتجفيفها للحصول على بلورات المنتج النقي بمردود 65% ودرجة انصهار للمنتج 209-210 ^{o}C.

5. النتائج والمناقشة:

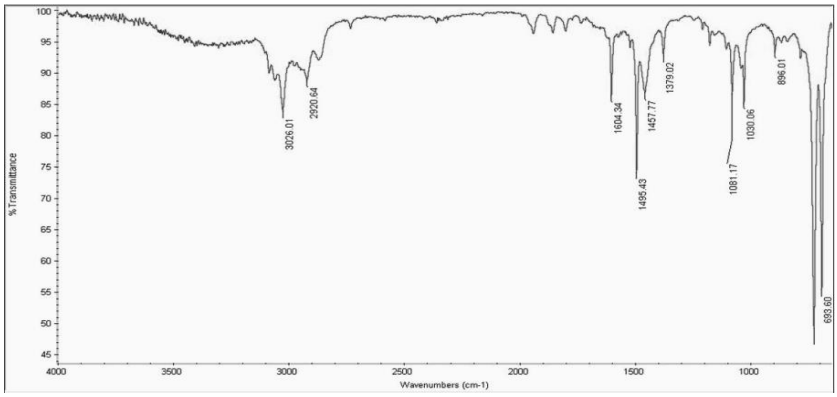
المرحلة الأولى:

أظهر تفاعل سلفنة التولوين في المرحلة الأولى مردوداً جيداً وقدره 85% [21] ويُعزى ذلك إلى فعّالية التولوين في تفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلي لوجود زمرة المتيل المانحة ميزوميرياً ، من جهة أخرى على الرغم من أن زمرة الميثيل توجه إلى كلا الموقعين أورثو وبارا، إلا أن الناتج الوحيد المعزول كان أيزومر بارا، يُفسر ذلك بعاملين رئيسيين: تم حدوث استبدال لزمرة السلفونيك الساحبة ميزوميرياً على بنية التولوين مما أدى إلى زيادة إنتقائية التفاعل للحصول على بلورات مُستبدلة في موقع بارا فقط، يُضاف عامل آخر الى ذلك وهو الإعاقة الفراغية الحاصلة بين زمرة المتيل والسلفونيك، كما أن وجود فائض من التولوين يساهم في استبدال زمرة سلفونيك واحدة ويؤدي إلى سهولة فصل بلورات المنتج كون هذه البلورات غير مُنحلة في مذيب التولوين الذي يُعتبر مذيب ضعيف القطبية، إنّ مجموع هذه العوامل أدى إلى تحقيق مردود مرتفع نسبياً في بحثنا هذا.



التفاعل (1): تفاعل سلفنة التولوين باستخدام حمض الكبريت المُركز.

تم أخذ الطيف المرجعي الشكل(1) [22] للمادة الأولية التولوين، حيث لوحظ عصابات الامتصاص المميزة الخاصة بمركب التولوين وفق الجدول (2):

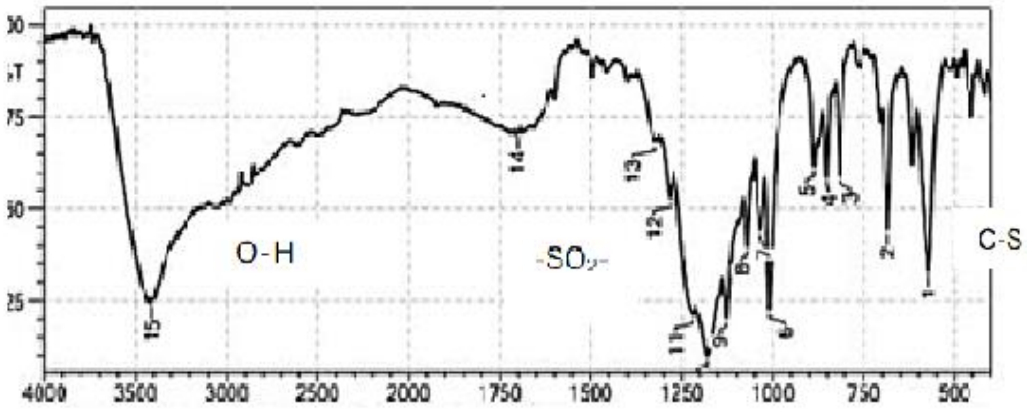


الشكل (1): طيف الأشعة تحت الحمراء للمادة الاولية التولوين

الجدول (2): تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء ل "التولوين"

العدد الموجي cm^{-1}	المجموعة الوظيفية
1604	C=C
2847	$C\text{-}H_{SP^3}$ (alkyl)
3026	C-H (aromatic)
1495	C-C stretch in the aromatic ring

تم توصيف المركب المنتج بمطيافية الأشعة تحت الحمراء حيث يوضح وجود عصابة امتصاص واضحة ل O-H- وعصابة ل C-S و s=o بأطوال موجية متوافقة مع الطيف المرجعي في [23] ونلاحظ عصابات الامتصاص المهمة والموجودة في الجدول (3) :

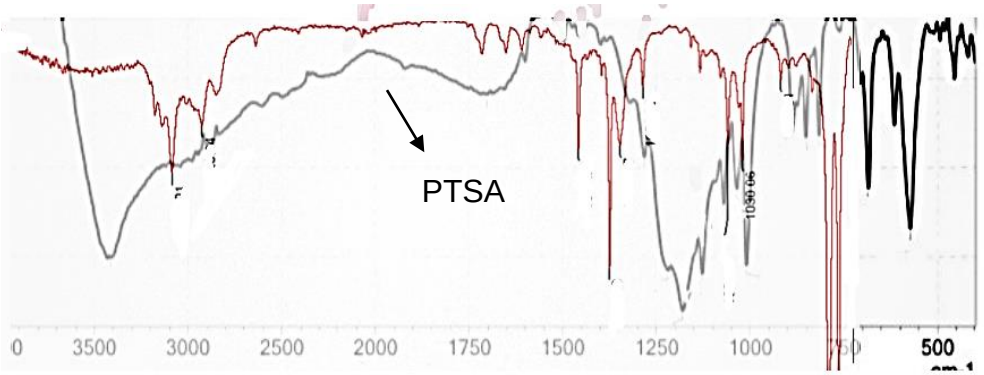


الشكل (2): طيف الأشعة تحت الحمراء لحمض بارا تولوين سلفونيك في KBr

الجدول (3): تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء لـ " PTSA "

العدد الموجي cm^{-1}	المجموعة الوظيفية
572	C-S-
1128 1180	$-SO_2-$
3410	-O-H

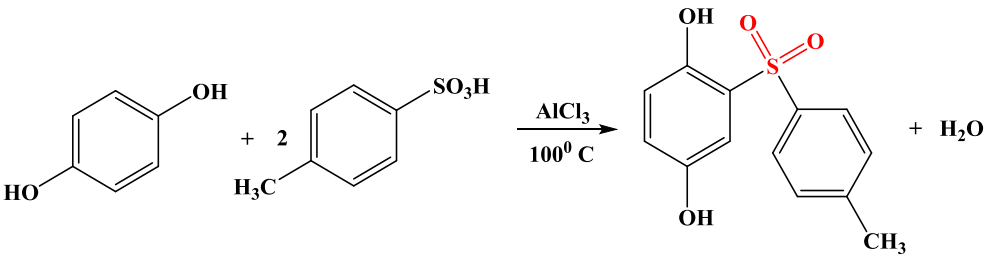
تم إجراء تراكب طيف المادة الأولية مع طيف المنتج حيث نلاحظ ظهور عصابات الامتصاص المميزة ل PTSA خاصة عصابة امتصاص زمرة السلفون وعصابة امتصاص زمرة الهيدروكسيل الخاصة بزمرة السلفونيك وذلك في الشكل(3):



الشكل (3): طيف تراكب المادة الأولية مع المنتج PTSA

المرحلة الثانية:

تم في المرحلة الثانية دراسة شروط التفاعل كما في الجدول (4) وانتقاء الشروط الأفضل، إن دخول أيون الالكتروفيل الناتج عن تنشيط زمرة السلفونيك نتيجة حمض لويس يتم حصراً على الموقع أورتو في الحلقة على اعتبار أن التّوجه الإلكتروني الناتج عن المنح الإلكتروني الميزوميري من زمر الهيدروكسيل يُعطي أفضلية لهذا الموقع، وعلى نطاقٍ آخر من الصعب حدوث استبدال أيون إلكتروفيلية مرة أخرى على بنية الحلقة العطرية كونها مُسبقاً حاوية على زمرة السلفون -SO_2- التي تعد زمرة ساحبة ميزومیرياً حيث تم في هذا التفاعل استخدام نسبة مولية مضاعفة من المركب العضوي الحاوي على السلفونيك وذلك لربط جزيئات الماء الناتجة عن التفاعل وبالتالي إزاحة التفاعل نحو الاتجاه المباشر وفق المعادلة التالية:

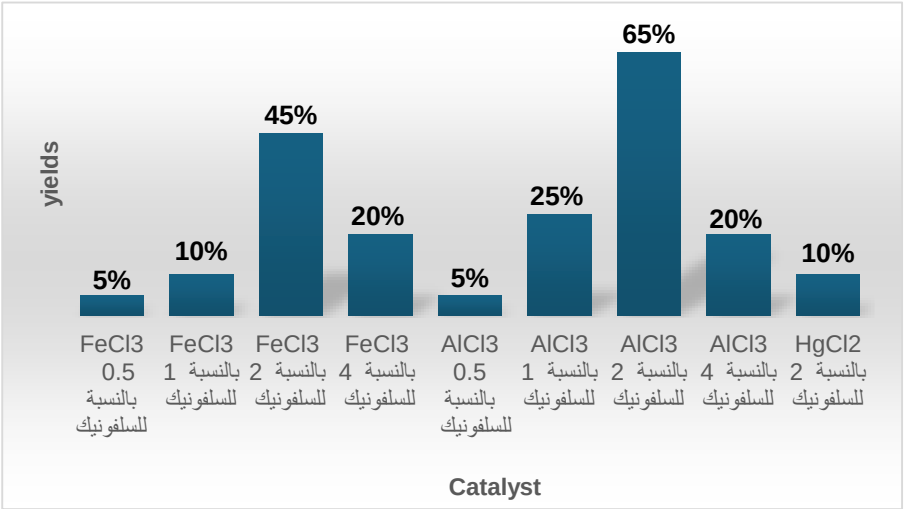


التفاعل (2): تفاعل سلفنة الهيدروكينون بمركب

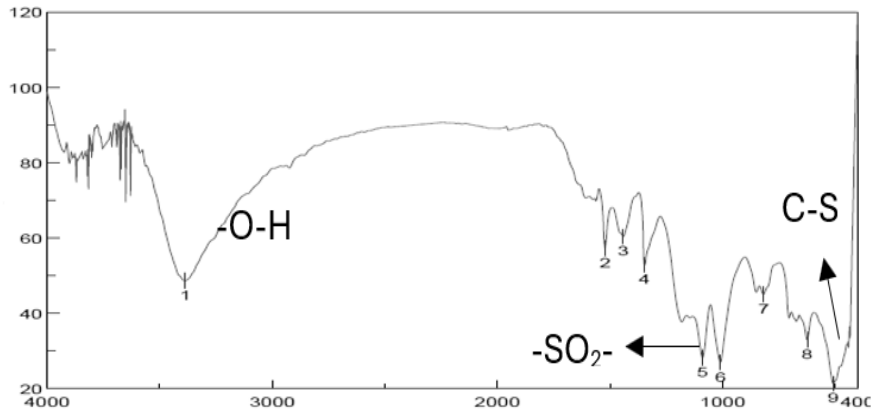
الجدول (4): الشروط المدروسة على تفاعل نموذجي للهيدروكينون مع ال PTSA

المردود	المذيب	(النسبة المولية للحفاز إلى(PTSA)	نسبة PTSA (mol)	نسبة الهيدروكينون (mol)
>5%	نترو البنزن	$FeCl_3$ (0.5)	2	1
>10%	نترو البنزن	$FeCl_3$ (1)	2	1
45%	نترو البنزن	$FeCl_3$ (2)	2	1
>20%	نترو البنزن	$FeCl_3$ (4)	2	1
>5%	نترو البنزن	$AlCl_3$ (0.5)	2	1
25%	نترو البنزن	$AlCl_3$ (1)	2	1
65%	نترو البنزن	$AlCl_3$ (2)	2	1
>20%	نترو البنزن	$AlCl_3$(4)	2	1
25%	نترو البنزن	$AlCl_3$(2)	1	2
35%	نترو البنزن	$AlCl_3$ (2)	1	1
>10%	نترو البنزن	$HgCl_2$(2)	2	1
50%	حلقي الهكسانون	$AlCl_3$ (2)	2	1
43%	بروم البنزن	$AlCl_3$ (2)	2	1

المخطط (1): اختلاف المردود باختلاف الحفاز ونسبة الحفا



تم توصيف المركب الناتج بمطيافية الأشعة تحت الحمراء بمقارنة الأطياف للمنتج مع طيف المادة الأولية نلاحظ انزياح واضح لعصابات الامتصاص للمنتج نحو الأعداد الموجية الأقل نتيجة دخولها في نظام ترافقي أكبر وتواجد الزمر المانحة ميزوميرياً وفيما يلي الجدول(5) الحاوي على أهم عصبات الامتصاص للروابط:

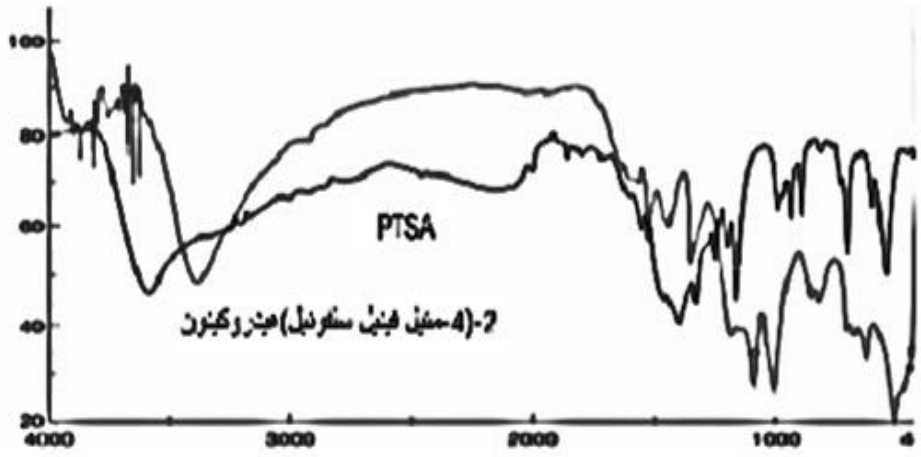


الشكل (4): طيف الأشعة تحت الحمراء ل " 2-(4-متيل فينيل سلفونيل) هيدروكينون " في KBr

الجدول (5): تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء لـ "2-(4-متيل فينيل سلفونيل) هيدروكينون"

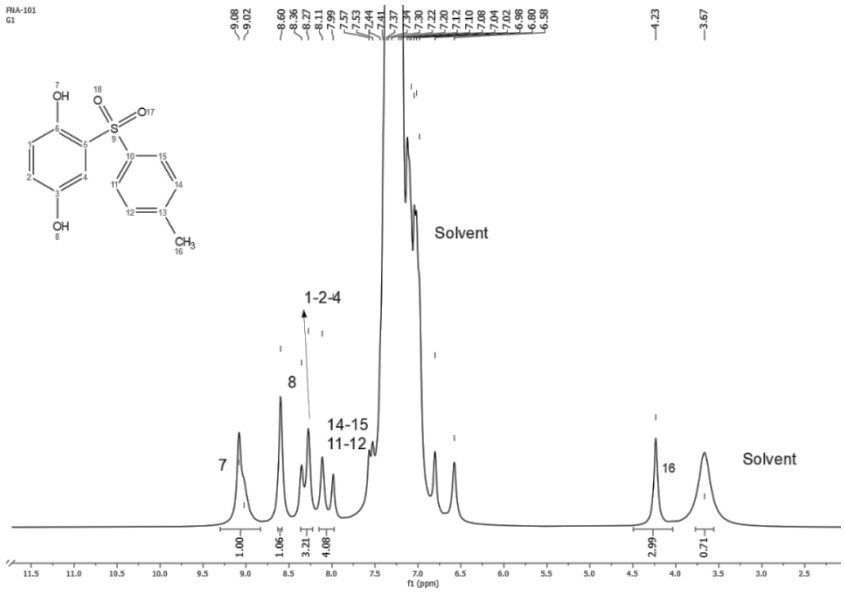
الرابطة	PTSA cm^{-1}	المنتج cm^{-1}
C-S-	572	509
O-H	3410	3380
-SO2-	1180 1219	1010 1090

من طيف تراكب المادة الأولية (PTSA) مع طيف المنتج، لوحظ الإنزياح الحاصل نحو الأعداد الموجية الأقل نتيجة النظام الترافقي الجديد ووجود زمر مانحة:



الشكل (4): طيف تراكب المادة الأولية مع المنتج 2-(4-متيل فينيل سلفونيل) هيدروكينون

تم أيضًا توصيف البلورات الناتجة بمطيافية الطنين النووي البرتوني حيث نلاحظ قمم الهيدروكسيل بحصة برتون تقريباً لكل منها، متفرقة مما يثبت دخول زمرة السلفون الى جوار إحدى زمر الهيدروكسيل، ووجود قمة أحادية بتكامل ثلاث برتونات يثبت وجود زمرة متيل في بنية المركب في انزياح 4.2ppm نتيجة لاتصالها المباشر بحلقة عطرية مرتبط فيها زمرة السلفون الساحبة ميزوميرياً :



الشكل (5): طيف H-NMR (400MHz, $CDCl_3$, δTMS = 0 ppm)

ويُظهر الجدول (6) الإنزياحات الكيميائية في طيف الطنين المغناطيسي النووي البروتوني للمركب الناتج

الجدول (6): قيم الإنزياحات الكيميائية في طيف الطنين المغناطيسي النووي البروتوني للناتج.

الحصة	رقم ذرة الهيدروجين	الإنزياح الكيميائي	نوع ذرة الهيدروجين
2.99	16	4.2 (S-3H)	أليفاتية
4.08	11,12,14,15,	8.27 (m-3H)	عطرية
3.21	1,2,4	8.31 (d-3H)	عطرية
1.06	8	8.6 (S-1H)	برتون فينولي
1	7	9.08 (S-1H)	برتون فينولي

6. الاستنتاجات:

- تم اصطناع مشتق سلفوني للهيدروكينون بمردود 65% على مرحلتين، حيث تضمنت المرحلة الأولى سلفنة التولوين للحصول على مركب PTSA وفي المرحلة الثانية تفاعل PTSA مع مركب الهيدروكينون بوجود حفاز لويس حيث تم توصيف المركبات الناتجة بالتقنيات الطيفية الحديثة.
- تم التوصل الى أن استخدام مذيب نترو البنزن وحفاز كلوريد الألمنيوم بنسبة مولية 2 من المشتق العضوي الحاوي على زمرة السلفونيك أعطى أفضل مردود وأفضل انتقائية.
- تم تحديد إمكانية استخدام حفازات محددة لوحدها في تفاعلات سلفنة فريدل كرافت.

7. المراجع:

[1] P. Claes, Synthesis of heterocyclic annulated quinones and quinoid compounds, Ghent: (Doctoral dissertation, Ghent University), 2013.

[2] "Jackson TC, Verrier JD, Kochanek PM. Anthraquinone-2-sulfonic acid (AQ2S) is a novel neurotherapeutic agent. Cell death & disease. 2013 Jan;4(1):e451-.".

[3] "Lautemann E. Concerning the reduction of quinic acid to benzoic acid and the conversion of the same to hippuric in animals. Ann. Chem. Pharm. 1863;125(9).".

[4] "El-Najjar N, Gali-Muhtasib H, Ketola RA, Vuorela P, Urtti A, Vuorela H. The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. Phytochemistry Reviews. 2011 Sep;10(3):353-70.".

[5] "Ravichandiran P, Masłyk M, Sheet S, Janeczko M, Premnath D, Kim AR, Park BH, Han MK, Yoo DJ. Synthesis and antimicrobial evaluation of 1, 4□naphthoquinone derivatives as potential antibacterial agents. ChemistryOpen. 2019 May;8(5):589-600.".

[6] "Kacmaz A. Some new NH-, NH, S-, S, S-and NH, NH-substituted 1, 4-naphtho (benzo) quinones. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2020 Jan 2.".

[7] "Tandon VK, Singh RV, Yadav DB. Synthesis and evaluation of novel 1, 4-naphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and anticancer agents. Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2004 Jun 7;14(11):2901-4.".

[8] "Manickam M, Boggu PR, Cho J, Nam YJ, Lee SJ, Jung SH. Investigation of chemical reactivity of 2-alkoxy-1, 4-naphthoquinones and their anticancer activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2018 Jun 15;28(11):2023-8.".

[9] "Li K, Wang B, Zheng L, Yang K, Li Y, Hu M, He D. Target ROS to induce apoptosis and cell cycle arrest by 5, 7-dimethoxy-1, 4-naphthoquinone derivative. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2018 Feb 1;28(3):273-7.".

[10] "Ge B, Wang D, Dong W, Ma P, Li Y, Ding Y. Synthesis of arylsulfonyl-quinones and arylsulfonyl-1, 4-diols as FabH inhibitors: Pd-catalyzed direct C-sulfone formation by CS coupling of quinones with arylsulfonyl chloride. Tetrahedron Letters. 2014 Oct 1;55(".*(40):5443-6.*.

[11] "Alimohammadi A, Mostafavi H, Mahdavi M. Thiourea Derivatives based on the dapsone□naphthoquinone hybrid as anticancer and antimicrobial agents: in vitro screening and molecular docking studies. ChemistrySelect. 2020 Jan 16;5(2):847-52.".

[12] "Rao MK, Reddy KN, Sridhar B, Reddy BS. Ru (II)-catalyzed α-sulfonamidation of cyclic β-ketoesters with sulfonyl azides. Tetrahedron Letters. 2019 Oct 10;60(41):151083.".

[13] "Lin TS, Xu S, Zhu L, Cosby LA, Sartorelli AC. Synthesis of 2, 3-diaziridinyl-1, 4-naphthoquinonyl sulfonate derivatives as potential antineoplastic agents. Journal of medicinal chemistry. 1989 Jul;32(7):1467-71.".

[14] "Harrak Y, Casula G, Basset J, Rosell G, Plescia S, Raffa D, Cusimano MG, Pouplana R, Pujol MD. Synthesis, anti-inflammatory activity, and in vitro antitumor effect of a novel class of cyclooxygenase inhibitors: 4-(Aryloyl) phenyl methyl sulfones. Journal," *of medicinal chemistry. 2010 Sep 23;53(18):6560-71.,* 2010.

[15] "Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. Journal of the American Academy of dermatology. 2001 Sep 1;45(3):420-34.".

[16] "Ager DJ, Pantaleone DP, Henderson SA, Katritzky AR, Prakash I, Walters DE. Commercial, synthetic nonnutritive sweeteners. Angewandte Chemie International Edition. 1998 Aug 3;37(13□14):1802-17.," 1988.

[17] "Choudary BM, Chowdari NS, Kantam ML. Friedel–Crafts sulfonylation of aromatics catalysed by solid acids: An eco-friendly route for sulfone synthesis. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2000(16):2689-93 .".

[18] "Alexander MV, Khandekar AC, Samant SD. Sulfonylation reactions of aromatics using FeCl3-based ionic liquids. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 2004 Dec 1;223(1-2):75-83 .".

[19] "Bahrami K, Khodei MM, Shahbazi F. Highly selective catalytic Friedel–Crafts sulfonylation of aromatic compounds using a FeCl3-based ionic liquid. Tetrahedron Letters. 2008 Jun 9;49(24):3931-4 .".

[20] "Borujeni KP, Tamami B. Polystyrene and silica gel supported AlCl3 as highly chemoselective heterogeneous Lewis acid catalysts for Friedel–

Crafts sulfonylation of aromatic compounds. Catalysis Communications. 2007 Aug 1;8(8):1191-6 .".

[21] Wu JC, Wang BH, Zhang DL, Song GF, Yuan JT, Liu BF. Production of p□toluenesulfonic acid by sulfonating toluene with gaseous sulfur trioxide. Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology. 2001 Jun;76(6):619-23.

[22] Doley R, Barthakur M. Biodegradation of Monoaromatic hydrocarbons Toluene and Xylene through native bacterial strain Bacillus subtilis RD20

[23] Tran TA, Nguyen LD, Nguyen KN, Dang PH, Nguyen HT. A Brønsted-based deep eutectic solvent as a green catalyst for the sustainable one-pot synthesis of 1, 2, 4, 5-tetrasubstituted imidazole derivatives: in vitro cytotoxicity and in silico binding studies on HepG2 cells. RSC advances. 2026;16(17):15249-65.