

Khảo sát phản ứng alkyl hóa indole với benzaldehyde và các dẫn xuất bằng xúc tác chất lỏng ion gel 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogen sulfate

Nguyễn Thị Xuân Trang, Trần Hoàng Phương

Tóm tắt – Phản ứng alkyl hóa của indole với benzaldehyde và các dẫn xuất xúc tác bởi chất lỏng ion gel 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogen sulfate (ion gel) được khảo sát trong nghiên cứu này. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện chiếu xạ siêu âm, không dung môi, thân thiện với môi trường, phản ứng cho hiệu suất cao. Xúc tác ion gel được tạo thành bằng phương pháp sol-gel. Xúc tác được thu hồi rất dễ dàng sau mỗi phản ứng bằng phương pháp lọc và hoạt tính giảm không đáng kể sau khi được tái sử dụng 5 lần.

Từ khóa – ion gel, indole, alkyl hóa Friedel-Crafts, chiếu xạ siêu âm, bis(indolyl)methane

1 MỞ ĐẦU

Trong ngành công nghiệp hóa chất, sản xuất các sản phẩm phục vụ nông nghiệp (phân bón, thuốc bảo vệ thực vật), sản xuất hóa dược và công nghiệp thực phẩm là những ngành dễ tạo ra những chất độc hại và chất thải gây ô nhiễm môi trường. Ngành công nghiệp hoá chất đang gặp phải những thách thức lớn về môi trường, khiến nó cần có sự đổi mới trong định hướng phát triển. Trong số các ngành công nghiệp, công nghiệp dược phẩm được đầu tư và phát triển nhiều nhất do phục vụ trực tiếp sức khỏe con người, tuy nhiên đây cũng là ngành công nghiệp gây ô nhiễm mạnh nhất bởi lượng chất thải ra môi trường là 99% trong khi sản phẩm làm ra chỉ 1% trên tổng số lượng hóa chất sử dụng [1]. Việc tổng hợp một loại thuốc qua nhiều giai đoạn, lượng xúc tác và dung môi được sử dụng rất nhiều nhưng khó thu hồi, sau đó chúng được thải vào môi trường. Vì thế, việc giảm thiểu lượng chất thải từ các ngành công nghiệp nói chung và công nghiệp dược phẩm nói riêng là vấn đề cấp thiết hiện nay.

Ngày nhận bản thảo: 12-01-2017, ngày chấp nhận đăng: 16-03-2017, ngày đăng 10- 8-2018

Tác giả: Nguyễn Thị Xuân Trang, Trần Hoàng Phương, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM (thphuong@hcmus.edu.vn)

Với sự ra đời của hóa học xanh, các nhà hóa học đang tìm kiếm các phương pháp mới, tuân thủ 12 nguyên tắc đặt ra bởi Anastas và Warner [2], trong đó, tìm ra xúc tác và dung môi dễ thu hồi, có thể tái sử dụng là một trong những mục tiêu của các nhà khoa học. Xúc tác dị thể là xúc tác mà chất xúc tác và chất phản ứng nằm ở hai pha khác nhau. Sự xúc tác chỉ diễn ra trên bề mặt tiếp xúc giữa chất xúc tác và tác chất. Ưu điểm của xúc tác dị thể là lượng xúc tác ít, không gặp nhiều khó khăn trong việc tách sản phẩm và xúc tác, đảm bảo phản ứng được tiến hành liên tục, khả năng tái sử dụng cao [3]. Sự kết hợp giữa chất lỏng ion acid Brønsted và chất mang rắn đã tạo nên một xúc tác dị thể - xúc tác ion gel. Ưu điểm của xúc tác ion gel là xúc tác dị thể nên có thể dễ dàng thu hồi và tái sử dụng dễ dàng với hoạt tính xúc tác giảm không đáng kể.

Bis(indolyl)methane và các dẫn xuất hiện diện trong hơn 3000 hợp chất được phân lập từ thiên nhiên. Chúng có hoạt tính sinh học như hạ sốt, kháng nấm, chống viêm, thuốc trừ giun sán, bệnh tim mạch, chống co giật, kháng khuẩn, bên cạnh đó còn là một hợp chất trung gian quan trọng trong tổng hợp hữu cơ [4].

Việc tổng hợp các hợp chất bis(indolyl)methane đang là mối quan tâm lớn của các nhà tổng hợp hóa học. Phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts truyền thống sử dụng acid Lewis như $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$, TCBDA, $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$, I_2 , SbCl_3 , $\text{Dy}(\text{OTf})_3$, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Alum [5-12],... làm chất xúc tác trong phản ứng tổng hợp bis(indolyl)methane gây khó khăn cho quá trình cô lập sản phẩm và tạo ra nhiều chất thải độc hại. Mặt khác, các xúc tác này thực hiện trong các dung môi hữu cơ, không thu hồi và tái sử dụng sau khi phản ứng kết thúc. Nghiên cứu này áp dụng xúc tác ion gel vào phản ứng tổng hợp bis(indolyl)methane, thực hiện trong điều kiện chiếu xạ siêu âm không dung môi, khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng như

hiệt độ, thời gia, khối lượng xúc tác, sau đó sẽ tiến hành thu hồi và tái sử dụng xúc tác.

2 VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất

N-methylimidazole; 1,4-butane sultone; indole; benzaldehyde và các dẫn xuất, AlCl_3 , FeCl_3 , HfCl_4 , CuCl_2 , Al_2O_3 , MgO , Fe_2O_3 (Sigma - Aldrich) được mua từ Sigma-Aldrich; TEOS; ethanol mua từ Merck. Silica gel 230–400 mesh (Merck); TLC (silica gel 60 F254) (Merck).

Thiết bị

Bồn siêu âm Elmasonic S 30H.

Máy phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Advance 500 MHz.

Máy đo phổ khối lượng độ phân giải cao HR-ESI-MS của Bruker.

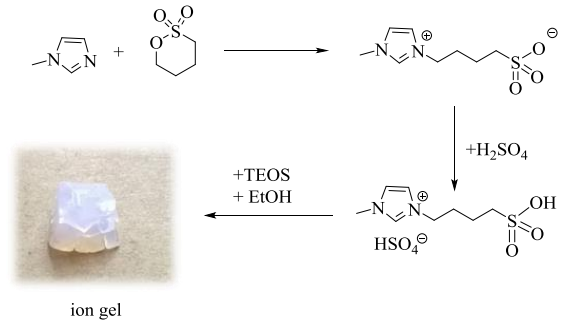
Máy đo phổ hồng ngoại IR Bruker Vertex 70.

Tổng hợp 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogene sulfate (II)

Cho vào ống nghiệm chuyên dùng 1,5 mmol (0,123 g) 1-methylimidazolium, 1,5 mmol (0,204 g) 1,4-butane sultone và đặt vào bồn chiếu xạ siêu âm. Sau phản ứng thu được hỗn hợp rắn, rửa hỗn hợp này bằng diethyl ether (6 x 5 mL). Tiếp theo, cho vào ống nghiệm chuyên dùng 1,5 mmol (0,327 g) chất rắn đã rửa, 1,5 mmol (0,147 g) sulfuric acid 98% và tiến hành kích hoạt siêu âm. Sau phản ứng rửa chất lỏng nhớt thu được bằng dung dịch diethyl ether (10 x 3 mL), cô quay ở nhiệt độ 80 °C trong 30 phút thu được chất lỏng màu vàng, độ nhớt cao [13].

Tổng hợp chất lỏng ion gel 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogene sulfate

Xúc tác ion gel được tổng hợp bằng cách khuấy hỗn hợp 10 mmol (3,1635 g) chất lỏng ion, 15 mmol (3,125 g; 3,35 mL) TEOS và 30 mmol (1,38 g; 1,75 mL) ethanol trong bình cầu 20 mL ở nhiệt độ phòng đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất. Hỗn hợp được đậy kín và để yên trong vòng 1 tuần để hình thành gel. (Hình 1) Sau 3 tuần, chất lỏng ion gel được chuyển qua bình cầu 100 mL, thêm 50 mL ethanol vào bình cầu, đun hoàn lưu chất lỏng ion gel không khuấy trong 2 giờ. Chất lỏng ion gel được rửa với toluene (3 x 10 mL) [14].



Hình 1. Sơ đồ điều chế xúc tác chất lỏng ion gel

Phản ứng alkyl hóa indole và các dẫn xuất

Cho vào ống nghiệm chuyên dùng 2 mmol (0,234 g) indole, 1 mmol (0,106 g) benzaldehyde, chất lỏng ion gel (0,01 g) và đặt vào bồn chiếu xạ siêu âm Elma. Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Phản ứng kết thúc, tiến hành ly trích với dung môi ethyl acetate (5 x 2 mL), lọc xúc tác và tiến hành rửa lại với dung môi để tái sử dụng. Hiệu suất phản ứng được tính theo hiệu suất cô lập bằng sắc ký cột (ether dầu hỏa: acetone = 9:1), sản phẩm được định danh bằng phổ hồng ngoại IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$.

3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.

Xúc tác chất lỏng ion gel có tính acid được tổng hợp bằng phương pháp sol – gel, quá trình này cần có 1 xúc tác acid để hình thành gel. Phần lớn các chất lỏng ion gel trước đây được tổng hợp bằng cách cho acid HCl, hay HCOOH vào dung dịch chứa tetraethyl orthosilicate (TEOS) hoặc tetramethyl orthosilicate (TMOS), nhưng do chất lỏng ion 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogene sulfate có tính acid nên gel có thể hình thành dễ dàng mà không cần cho thêm acid vào. Sau 3 tuần, gel được hình thành, đun hoàn lưu sản phẩm trong ethanol để loại bỏ tác chất còn dư. Tiến hành áp dụng chất lỏng ion gel đã điều chế vào khảo sát phản ứng alkyl hóa indole và benzaldehyde cùng các dẫn xuất.

Ảnh hưởng của thời gian

Tiến hành phản ứng giữa indole và benzaldehyde, sử dụng 0,01 g xúc tác ion gel, tỉ lệ indole và benzaldehyde là 2:1, kích hoạt siêu âm không dung môi trong các khoảng thời gian khác nhau. Kết quả được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Khảo sát thời gian phản ứng

Stt	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất cô lập (%) ^a
1	3	17
2	5	30
3	10	76
4	15	92
5	20	92

^a Hiệu suất cô lập được tính dựa theo sắc ký cột (PE:AC=9:1)

Thời gian phản ứng khi tăng từ 3 phút đến 20 phút thì hiệu suất tỉ lệ thuận với thời gian chiếu xạ từ 17 đến 92% và đạt hiệu suất cao tại thời gian 15 phút. Trong khi tăng thời gian lên đến 20 phút thì hiệu suất lại tăng không đáng kể (chỉ tăng 1%).

Ảnh hưởng khối lượng xúc tác ion gel

Tiến hành phản ứng với điều kiện tỉ lệ mol của indole:benzaldehyde là 2:1, kích hoạt siêu âm không dung môi trong thời gian 15 phút với các khối lượng xúc tác ion gel khác nhau. Kết quả như trong Bảng 2.

Bảng 2. Khảo sát ảnh hưởng khối lượng xúc tác ion gel

Stt	Tỉ lệ indole:benzaldehyde:ion gel (mmol:mmol:g)	Hiệu suất cô lập (%) ^a
1	2:1:0,001	23
2	2:1:0,003	41
3	2:1:0,005	63
4	2:1:0,010	92
5	2:1:0,015	93

^a Hiệu suất cô lập được tính dựa theo sắc ký cột (PE:AC=9:1)

Khi tăng lượng xúc tác ion gel từ 0,001 g đến 0,015 g, hiệu suất phản ứng tăng đáng kể (từ 23% đến 93%). Khi sử dụng 0,01 g ion gel (1,1 % mol) thì hiệu suất đạt 92%, trong khi tăng lượng xúc tác lên gấp 1,5 lần (0,015 g) thì hiệu suất chỉ cao hơn 1%. Xét về tính kinh tế, việc tăng lượng ion gel lên không có lợi. Nếu giảm lượng ion gel xuống 0,005 g thì hiệu suất giảm mạnh. Do đó, chọn khối lượng ion gel là 0,01g để tiến hành khảo sát phản ứng alkyl hóa indole và các dẫn xuất benzaldehyde.

Khảo sát ảnh hưởng của các loại xúc tác trong phản ứng alkyl hóa indole và các dẫn xuất benzaldehyde

Tiến hành phản ứng với điều kiện tỉ lệ mol của indole:benzaldehyde là 2:1, kích hoạt siêu âm không dung môi trong thời gian 15 phút với 1,1%mol xúc tác, kết quả được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của các xúc tác trong phản ứng của indole và benzaldehyde

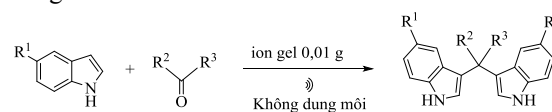
Stt	Loại xúc tác	Xúc tác	Hiệu suất cô lập (%) ^a
1	Xúc tác đồng thể	AlCl ₃	73
2		FeCl ₃	76
3		HfCl ₄	72
4		CuCl ₂	81
5	Xúc tác dị thể	Al ₂ O ₃	56
6		MgO	57
7		Fe ₂ O ₃	52
8		Ion gel	92
9		Không xúc tác	0

^a: Hiệu suất cô lập được tính theo sắc ký cột (PE:AC=9:1)

Kết quả Bảng 3 cho thấy cùng điều kiện phản ứng, indole và benzaldehyde không phản ứng khi không có xúc tác. Các xúc tác acid Lewis đồng thể như AlCl₃, FeCl₃, HfCl₄, CuCl₂, và xúc tác dị thể như Al₂O₃, MgO, Fe₂O₃ đều cho hiệu suất thấp hơn xúc tác ion gel.

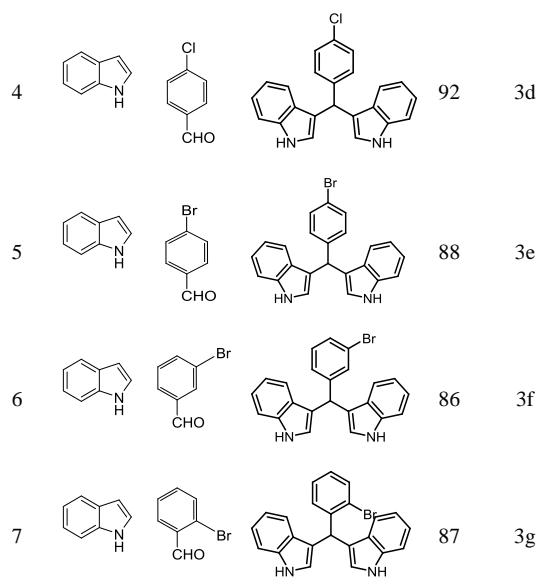
Khảo sát phản ứng alkyl hóa indole và các dẫn xuất benzaldehyde

Tiến hành khảo sát phản ứng alkyl hóa indole và các dẫn xuất benzaldehyde với điều kiện tỉ lệ mol của chất nền : tác chất là 2:1, kích hoạt siêu âm không dung môi trong thời gian 15 phút và 0,01 g ion gel. Kết quả khảo sát được trình bày trong bảng 4:



Bảng 4. Ảnh hưởng của các tác chất trên phản ứng alkyl hóa indole, sử dụng xúc tác ion gel

Stt	Chất nền	Tác chất	Sản phẩm	Hiệu suất (%) ^a	Kí hiệu
1				92	3a
2				88	3b
3				86	3c



^a Hiệu suất cô lập được tính theo sắc ký cột (PE:AC=9:1)

Theo kết quả Bảng 4, nhìn chung các sản phẩm bis(indolyl)methane cho hiệu suất khá cao trên nhóm thế tăng hoạt lẫn giảm hoạt trong điều kiện khảo sát. Tuy nhiên, các nhóm thế đẩy điện tử như methyl, *tert*-butyl cho hiệu suất thấp hơn thí dụ như phản ứng của *p*-methylbenzaldehyde với indole hiệu suất cô lập là 88%. Trái lại, các aldehyde có chứa nhóm thế như Cl, Br,... trên benzaldehyde, gây hiệu ứng rút điện tử, làm cho nhóm carbonyl dương điện hơn, phản ứng xảy ra dễ dàng hơn. Thí dụ như phản ứng của *p*-chlorobenzaldehyde làm phản ứng đạt hiệu suất 92%.

Khi tác chất là các aldehyde có cơ cấu lập thể cồng kềnh như 4-bromobenzaldehyde, 4-*tert*-butylbenzaldehyde gây cản trở lập thể làm phản ứng kém hiệu quả, hiệu suất phản ứng thấp hơn so với các aldehyde mang nhóm thế có kích thước nhỏ, ít bị chướng ngại lập thể. Kết quả trên cho thấy hiệu suất phản ứng phụ thuộc rất nhiều vào cơ cấu lập thể của aldehyde. Xúc tác ion gel là một xúc tác tốt cho phản ứng điều chế bis(indolyl)methane, tất cả các chất nền tăng hoạt hay giảm hoạt đều cho hiệu suất tốt. Bên cạnh đó, phản ứng “*xanh*” hơn khi không sử dụng dung môi, điều kiện phản ứng êm dịu.

Cấu trúc của những dẫn xuất bis(indolyl)methane được xác định bằng phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ hạt nhân. Các sản phẩm bis(indolyl)methane đều đã tổng hợp trong các tài liệu trước đây, chúng tôi tiến hành so sánh phổ

thấy có sự trùng khớp với những công bố trước đây. Trên phổ IR xuất hiện tín hiệu đặc trưng như: tín hiệu khoảng 3400 cm⁻¹ (N-H), tín hiệu khoảng 3100 cm⁻¹ (C-H của vòng benzene), tín hiệu khoảng 1600 cm⁻¹ (C=C). Trên phổ ¹H-NMR xuất hiện tín hiệu đặc trưng khoảng 5,8 ppm (Ar-CH) chứng tỏ sản phẩm bis(indolyl)methane đã tạo thành.

3,3'-((phenyl)methylene)bis(1H-indole) (3a)

IR (KBr, 4000–400 cm⁻¹): 3414, 3056, 1617, 1455, 1040, 1413, 745

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 2H, NH); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H); 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,63 (s, 2H); 5,89 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144,1; 136,7; 128,7; 128,2; 127,1; 126,1; 123,6; 121,9; 119,9; 119,7; 119,2; 111,1; 40,4 ppm.

3,3'-((*p*-tolyl)methylene)bis(1H-indole) (3b)

IR (KBr, 4000–400 cm⁻¹): 3413, 3055, 2920, 1608, 1511, 1414, 1126, 1036, 745

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 2H, NH); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,66 (s, 2H); 5,85 (s, 1H); 2,33 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141,0; 136,7; 135,5; 128,9; 128,6; 127,1; 123,6; 121,9; 120,1; 120,0; 119,1; 111,0; 40,1; 21,1 ppm.

3,3'-((4-*tert*-butyl)phenyl)methylene)bis(1H-indole) (3c)

IR (KBr, 4000–400 cm⁻¹): 3424, 2960, 1609, 1457, 1200, 1116, 744

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 2H); 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 4H); 7,18–7,14 (m, 2H); 7,02–6,98 (m, 2H); 6,68–6,66 (m, 2H); 5,86 (s, 1H); 1,30 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148,7; 140,9; 136,7; 128,3; 127,2; 125,3; 125,1; 123,6; 121,8; 120,0; 119,1; 111,0; 39,7; 34,4; 31,5 ppm.

3,3'-((4-chlorophenyl)methylene)bis(1H-indole) (3d)

IR (KBr, 4000 – 400 cm⁻¹): 3413, 3057, 1618, 1589, 1516, 1457, 1123, 1199, 1092, 1013, 746

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 2H); 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,30–7,26 (m, 2H); 7,26–7,22 (m, 2H); 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,02 (dd, *J* = 7,9; 7,1 Hz, 2H); 6,65–6,62 (m, 2H); 5,86 (s, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142,7; 136,9; 131,9; 130,2; 128,5; 127,0; 123,7; 122,3; 119,9;

119,5; 119,3; 111,3; 39,5 ppm.

3,3'-((4-bromophenyl)methylene)bis(1H-indole) (3e)

IR (KBr, 4000–400 cm^{-1}): 3411, 3056, 2922, 1617, 1483, 1412, 1199, 1178, 1070, 745

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 2H); 7,41–7,38 (m, 2H); 7,38–7,34 (m, 4H); 7,23–7,16 (m, 4H); 7,02 (ddd, $J = 7,9; 7,1; 0,9$ Hz, 2H); 6,63 (dd, $J = 2,2; 0,8$ Hz, 2H); 5,85 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143,3; 136,9; 131,5; 130,64; 127,0; 123,8; 122,2; 119,9; 119,5; 119,3; 119,3; 111,3; 39,8 ppm.

3,3'-((3-bromophenyl)methylene)bis(1H-indole) (3f)

IR (KBr, 4000–400 cm^{-1}): 3410, 3053, 2924, 1701, 1617, 1456, 1418, 1383, 1124, 1093, 769

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (s, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,37–7,32 (m, 4H); 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,05 – 7,00 (m, 2H); 6,89 – 6,82 (m, 4H); 5,86 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 147,9; 136,5; 130,8; 130,2; 128,7; 127,4; 126,4; 123,6; 121,4; 121,0; 118,9; 118,3; 117,3; 111,5; 39,2 ppm.

3,3'-((2-bromophenyl)methylene)bis(1H-indole) (3g)

IR (KBr, 4000–400 cm^{-1}): 3410, 3053, 1702, 1618, 1487, 1417, 1337, 1218, 1092, 1011, 742

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,87 (s, 2H); 7,65 (dd, $J = 8,0; 1,1$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,31–7,23 (m, 4H); 7,18–7,13 (m, 1H); 7,08–7,04 (m, 2H); 6,92–6,87 (m, 2H); 6,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H); 6,20 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 143,9; 137,1; 133,0; 130,81; 128,5; 128,0; 127,0; 124,4; 124,3; 121,5; 119,1; 118,8; 117,1; 112,0; 39,5 ppm.

4 KẾT LUẬN

Xúc tác ion gel 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogene sulfate là một xúc tác ưu việt trong phản ứng tổng hợp bis(indolyl)methane không dung môi. Xúc tác này được sử dụng với lượng ít, cho hiệu suất tổng hợp bis(indolyl)methane cao trong điều kiện êm dịu. Xúc tác dễ dàng thu hồi bằng phương pháp lọc và tái sử dụng với hoạt tính xúc tác giảm đi không đáng kể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. Narayan, et al. , “On water: Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, pp. 3275–3279, 2005.
- [2] P.T. Anastas, and J.C. Warner, “Green chemistry: Theory

and practice”, Oxford University Press: New York, USA, 29–56, 1998.

- [3] A.Z. Fadhel, P. Pollet, C.L. Liotta, C.A. Eckert, “Combining the benefits of homogeneous and heterogeneous catalysis with tunable solvents and nearcritical water”, *Molecules*, vol. 15, pp. 8400–8424, 2010.
- [4] K. Sujatha; P.T. Perumal, D. Muralidharan, M. Rajendran, “Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of bis (indolyl) methanes”, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, vol. 48, pp. 267–272, 2009.
- [5] B.P. Bandgar, A.V. Patil, V.T. Kamble, “Fluoroboric acid adsorbed on silica gel catalyzed synthesis of bisindolyl alkanes under mild and solvent-free conditions” *Arkivoc*, vol. 16, pp. 252–259, 2007.
- [6] R. Ghorbani-Vaghei, H. Veisi, “Poly (*N, N'*-dichloro-*N*-ethyl-benzene-1,3-disulfonamide) and *N, N, N', N'*-tetrachlorobenzene-1,3-disulfonamide as novel catalytic reagents for synthesis of bis-indolyl, tris-indolyl, di (bis-indolyl), tri (bis-indolyl) and tetra (bis-indolyl) methanes under solid-state, solvent and water conditions”, *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 21, pp. 193–20, 2010.
- [7] A. Hasaninejad, et al., “ $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ as an efficient, mild, and heterogeneous catalytic system for the condensation of indoles with carbonyl compounds under solvent-free conditions”, *Arkivoc*, 2007, vol. 14, pp. 39–50.
- [8] S. J. Ji, S. Y. Wang, Y. Zhang, T. P. Loh, “Facile synthesis of bis (indolyl) methanes using catalytic amount of iodine at room temperature under solvent-free conditions”, *Tetrahedron*, vol. 60, pp. 2051–2055, 2004.
- [9] P. Kundu, G. Maiti, “A mild and versatile synthesis of bis (indolyl)-methanes and tris (indolyl) alkanes catalyzed by antimony trichloride”, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, vol. 47, pp. 1402–1406, 2008.
- [10] X. Mi, S. Luo, J. He, J. P. Cheng, “ $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ in ionic liquid: an efficient catalytic system for reactions of indole with aldehydes/ketones or imines”, *Tetrahedron Lett.*, vol. 45, pp. 4567–4570, 2004.
- [11] K.A. Shaikh, et al.; “ $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, a precious addition to catalyst range for synthesis of bis (indolyl) methanes”, *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.*, vol. 1, pp. 730–736, 2010.
- [12] S.S. Sonar, S.A. Sadaphal, A.H. Kategaonkar, R.U. Pokalwar, B.B. Shingate, M.S. Shingare, “Alum catalyzed simple and efficient synthesis of bis (indolyl) methanes by ultrasound approach”, *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 30, pp. 825–828, 2009.
- [13] N.D.A. Thanh, T.H. Phuong, L.N. Thạch, “Điều chế chất lỏng ion 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogene sulfate làm xúc tác xanh cho phản ứng acil hóa Friedel-Crafts một số dẫn xuất indol”, *Tạp chí Hóa học*, vol. 6, pp. 139–144, 2015.
- [14] Y.M. Wang, V. Ulrich, G.F. Donnelly, F. Lorenzini, A.C. Marr, P.C. Marr, “A Recyclable acidic ionic liquid gel catalyst for dehydration: comparison with an analogous SILP catalyst”, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 3, pp. 792–796, 2015.

The alkylation of indole with benzaldehyde derivatives catalyzed by 1-(4- sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogene sulfate ion gel

Nguyen Thi Xuan Trang, Tran Hoang Phuong*
University of Science, VNU-HCM

*Corresponding author: thphuong@hcmus.edu.vn

Received: 12-01-2017, Accepted: 16-03-2017, Published: 10-08-2018

Abstract – The alkylation of indole with benzaldehyde and derivatives catalyzed by 1-(4-sulfobutyl)-3-methylimidazolium hydrogene sulfate ion gel has been developed. The reaction was taken place under solvent-free ultrasonic irradiation afforded the corresponding product in high yield. Ion gel catalysis was formed by sol-gel method. The recovered ionic liquid gel in each reaction which is quite simply achieved by filtration could be reused up to 5 times without any detectable loss of catalytic performance.

Index Terms – ion gel, indole, Friedel-Crafts alkylation, sonication, bis(indolyl)methane