

# سنتز بسیار کارآمد و بدون کاتالیزور مشتقات ایزوایندیگو در مایع یونی به عنوان یک محیط قابل استفاده مجدد

عباسعلی اسماعیلی<sup>۱\*</sup>، زهره زراعتکار<sup>۲</sup>، عزیزاله حبیبی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup>گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup>گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

<sup>۳</sup>دانشکده علوم، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

**چکیده:** یک روش ساده، کارآمد و سبز برای سنتز ایزوایندیگوها با استفاده از واکنش اکسیندولها و ایزاتینها تحت حرارت معمولی و در محیط ۱-بنزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید، [Bnmim]Cl، به عنوان یک محیط خنثی، موثر و قابل استفاده مجدد شرح داده شده است. این روش چندین مزیت دارد که از جمله آن ها می توان به روش ساده مراحل کار، زمان واکنش کوتاه، و بازده عالی بدون هیچ محصول جانبی اشاره کرد.

**واژگان کلیدی:** ایزوایندیگو، ۱-بنزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید، بدون کاتالیزور، محیط قابل بازیافت

abesmaeili@um.ac.ir

ناتورا(۱-بتا-دی-تری استیل زایلو پیرانوسیل ایزوایندیگو) ترکیب ۱ در شکل ۱ نمونه ای از ایزوایندیگو است که گروه قند متصل به یکی از نیتروژن های اکسیندول است. فعالیت عامل ضد سرطانی آن به مهار چندین کیناز وابسته به سیکلین (CDK ۲، ۴ و ۶) نسبت داده شد [۵و۲]. متیل ایزوایندیگوتین<sup>۲</sup>؛ ترکیب ۲ در شکل ۱، یا به اختصار Me-isoindigo، به عنوان یک جایگزین ایندیروبین در درمان لوسمی میلوئیدی مزمن در چین استفاده می شود [۱۲]. این ترکیب دارای مشخصات چند هدف گیری است که شامل مهار بیوسنتز DNA و تجمع میکروتوبول در سلول های تومور [۱۳]، القای تمایز سلول های لوسمیک و کاهش ژن c-myb [۱۴] و مهار رگ زایی [۱۲] می شود.

علاوه بر این، واحد ایزوایندیگو به عنوان یک پذیرنده کارآمد در الیگومرهای نوع p اهداکننده-پذیرنده برای سلول های خورشیدی

## ۱- مقدمه

ایزاتین(H۱-ایندول-۲ و ۳ دیون) یک سوبسترای سنتزی همه کاره است که می تواند برای سنتز انواع مختلفی از ترکیبات هتروسیکل مانند ایندول ها، ایزوایندیگوها و کینولین ها و همچنین به عنوان ماده خام برای سنتز داروها استفاده شود.

ایزوایندیگو ایزومری از ایندیگوی معروف که یک رنگ طبیعی قدیمی است می باشد که امروزه عمدتاً به صورت مصنوعی تولید می شود. اخیراً، ایزوایندیگو و به ویژه مشتقات N و N'، آن نه تنها به عنوان رنگ، بلکه به عنوان مواد دارای فعالیت بیولوژیکی خاص از جمله ضد سرطان خون [۱]، ضد تکثیر [۲-۵]، ضد التهاب [۶]، ضد سرطان [۷و۸]، ضد تومور [۹]، مهارکننده کیناز [۱۰، ۵، ۲]، اثرات آنتاگونیستی و آگونیستی [۱۱] توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. در میان ساختارهای شیمیایی جدید،

<sup>۱</sup> Natura

<sup>۲</sup> Methylisoindigotin

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۴/۳

کتابخانه ای ناکافی محصولات و محدود بودن واکنش به مشتقات متقارن ایزوایندیگو است.

استفاده از مایعات یونی (ILs) به عنوان حلال های سبزتر در واکنش های آلی همراه با مزایایی مانند کنترل توزیع محصول [۲۷]، افزایش سرعت [۲۸]، و/یا واکنش پذیری [۲۹]، سهولت بازیابی محصول [۳۰]، تثبیت کاتالیزور [۳۱] و قابلیت بازیافت [۳۲] است. از آنجایی که IL ها نه کاملاً غیر فرار و نه غیر قابل اشتعال هستند، استفاده از IL خطر احتراق را با جایگزینی ترکیبات آلی فرار که به طور گسترده به عنوان حلال در واکنش های آلی استفاده می شوند، حذف می کند.

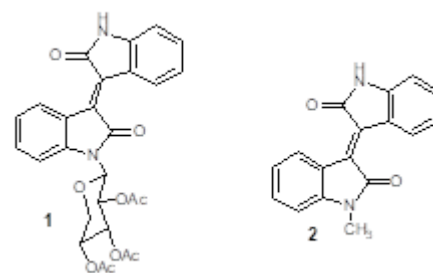
همزمان با استفاده از IL در واکنش های آلی، روش های بدون کاتالیزور برای سنتز ترکیبات آلی توجه زیادی را به خود جلب کرده اند که دلیل آن سهولت در روش های آزمایش و مراحل کار، هزینه کم، امکان استفاده از بسترهای حساس به اسید یا باز و ماهیت بی خطر محیط زیستی آن است [۳۳].

به عنوان بخشی از تلاش مستمر ما در آزمایشگاه برای سنتز ترکیبات هتروسیکل بیولوژیکی [۳۴]، مایلم نتایج اولیه خود را در مورد تهیه مشتقات ایزوایندیگو (۵) از واکنش تراکم ایزاتین (۳)، اکسیندول (۴) با استفاده از مایع یونی ۱-بنزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم کلرید ([Bnmim]Cl)، به عنوان یک حلال و پیش برنده قابل بازیافت گزارش کنیم.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد و دستگاه ها

نقطه ذوب با استفاده از دستگاه Electro thermal 9100 تعیین شد و نتایج اصلاح نشده است. طیف IR با استفاده از یک اسپکتروفتومتر مادون قرمز Perkin- Elmer 783 به دست آمد. طیف های  $^1\text{H}$  و  $^{13}\text{C}$  NMR با طیف سنج Bruker DRX-300 Avance به ترتیب در فرکانس های ۳۰۰/۱ و ۷۵/۷۷ مگاهرتز اندازه گیری شدند. طیف های جرمی با یک طیف سنج جرمی Agilent Technologies (HP) 5973 که در پتانسیل یونیزاسیون ۷۰ الکترون ولت کار می کند و یک طیف سنج جرمی Shimadzu GCMS-QP5050 که در پتانسیل یونیزاسیون ۷۰



شکل ۱. ساختار ناتورا (۱) و متیل ایزوایندیگوتین (۲)

توده ای ناهمگون استفاده می شود [۱۵]. پلیمرهای مزدوج مبتنی بر گیرنده ایزوایندیگو دارای خواص نوری و الکتروشیمیایی هستند [۱۶] و در دستگاه های نیمه هادی آلی به کار رفته اند [۱۷].

تاکنون چندین روش سنتزی برای سنتز مشتقات ایزوایندیگو گزارش شده است. متداول ترین مسیرهای سنتزی عبارتند از: (الف) تراکم آلدول کاتالیز شده با اسید یک ایزاتین با یک اکسیندول در شرایط حرارتی [۱۸]، (ب) تراکم آلدول کاتالیز شده با اسید یک ایزاتین با یک اکسیندول در شرایط کم میکروویو [۳]، (پ) پیرولیز و فوتولیز ۳-دiazوکسیندول [۱۹]، (ت) واکنش ۳-فورمیل-۱-متیل اکسیندول با اتیلن گلیکول تحت کاتالیز اسید [۲۰]، (ث) واکنش N-متیل ایزاتویک انیدرید یا N-متیل ایزاتین با فسفونات های سدیم [۲۱ و ۲۲] و (ج) واکنش ایزاتین با معرف لائوسون [۲۳].

این روش ها دارای مشکلات مختلفی مانند استفاده از حلال آلی فرار، معرف اضافی، بازده کم، زمان واکنش طولانی، سمیت، شرایط سخت و اطلاعات ناکافی محصولات هستند. علاوه بر این، برخی از این روش ها دارای مراحل کار پیچیده هستند. بنابراین، معرفی روش های پاک و استفاده از واکنش های در محیط سبز دوستدار محیط زیست بیشتر مورد توجه قرار گرفته است.

اخیرا بوگدانوف و همکاران، سنتز مشتقات ایزوایندیگو از واکنش اکسیژن زدایی مشتقات ایزاتین مربوطه با تری آمید هگزا اتیل فسفر در دی کلرومتان در دمای ۶۰- درجه سانتیگراد و اتمسفر آرگون را گزارش کرده اند [۲۴-۲۶]. با این حال، روش آنها دارای مشکلاتی مانند دمای واکنش پایین (۶۰- درجه)، اطلاعات

**(3E)-5-bromo-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione**

(دث):

Brown powder; yield: (98%); mp > 300 °C. IR (KBr): 1686, 1695 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 6.75-6.82 (2 H, m, CH<sub>arom</sub>), 6.93 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 7.44 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.32 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 9.18 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.45 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 8.45 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.03 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.44 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.26 (1 H, s, CH<sub>arom</sub>), 10.90 (1 H, s, NH), 10.99 (1 H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 109.67, 111.26, 112.77, 121.27, 121.46, 123.40, 129.69, 131.36, 131.84, 133.17, 134.51, 134.75, 143.03, 144.46 (C<sub>alken</sub>, C<sub>arom</sub>), 168.52, 168.95 (2 C=O) ppm.

MS: m/z: 342 (100) [M<sup>+</sup>], 314 (64), 262 (51), 234 (43), 177 (27), 75 (23).

**(3E)-5-bromo-1-methyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione** (دج):

Brown powder; yield: (98%); mp > 300 °C. IR (KBr): 1690, 1695 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 3.15 (3 H, s, N-CH<sub>3</sub>), 6.80 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 6.77 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.93-7.55 (4 H, 3m, CH<sub>arom</sub>), 9.01 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.04 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.26 (1 H, s, CH<sub>arom</sub>), 10.91 (1 H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 26.13 (N-CH<sub>3</sub>), 109.70, 110.16, 113.48, 121.28, 121.38, 122.42, 129.82, 130.64, 131.04, 133.36, 134.34, 135.11, 143.90, 144.58 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 166.70, 168.80 (2 C=O) ppm.

MS: m/z: 356 (100) [M<sup>+</sup>], 326 (46), 297 (34), 218 (41), 177 (28).

**(3E)-5-bromo-1-ethyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione** (دچ):

Dark red powder; yield: (98%); mp: 265-268 °C. IR (KBr): 1680, 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 1.15 (3 H, t, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.77 (2 H, q, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.82 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.86 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.93 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 7.38 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.03 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 8.41 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.34 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 6.17 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.57 (1 H, dd, <sup>3</sup>J = 8.41, <sup>4</sup>J = 2.03 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.06 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.86 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.31

الکترون ولت کار می‌کند، ثبت شد. معرف ها از شرکت های مرک آلمان و فلوکا سوئیس تهیه شدند و تمام مواد بدون خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. مایعات یونی [۳۵] ذکر شده در جدول ۱، مشتقات اکسیندول و ایزاتین طبق روش های گزارش شده قبلی تهیه شده اند [۳۶-۳۸].

**۲-۲- رویه کلی برای سنتز مشتقات ایزویندیگو**

مخلوط ایزاتین (۱ میلی مول) و اکسیندول (۱ میلی مول) در [Bnmim]Cl (۱ میلی مول) به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۵۰ درجه سانتیگراد هم زده شد. پس از تکمیل واکنش (توسط TLC دنبال گردید)، مخلوط واکنش تا دمای اتاق خنک شد، سپس آب (۵ میلی لیتر) به مخلوط واکنش اضافه شد و به خوبی هم زده شد و جامد با فیلتراسیون جدا شد. جامد حاصل با آب (۲×۵ میلی لیتر) شسته شد. این روش یک پودر قرمز با بازده عالی به دست می‌دهد.

پس از جداسازی محصول، لایه آبی باقیمانده حاوی مایع یونی با اتیل استات شسته شد تا هرگونه ناخالصی آلی حذف شود. سپس محصول فیلتر شد. آب محصول تحت فشار کاهش یافته برای بدست آوردن [Bnmim]Cl تبخیر شد، سپس در آون خلاء در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ ساعت خشک شد و در مراحل بعدی بدون خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفت.

**(3E)-1-ethyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione**

(دپ):

Red powder; yield: (97%); mp: 177-179 °C. IR (KBr): 1680, 1685 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (3 H, t, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.84 (2 H, q, <sup>3</sup>J = 7.08 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.78-7.38 (6 H, 3m, CH<sub>arom</sub>), 8.79 (1 H, s, NH), 9.14 (2 H, m, CH<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.64 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 34.71 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 107.80, 109.52, 121.66, 122.20, 122.34, 122.42, 129.94, 130.06, 132.49, 133.52, 133.89, 142.69, 144.37 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 167.48, 169.98 (2 C=O) ppm.

MS: m/z: 290 (100) [M<sup>+</sup>], 275 (16), 261 (34), 247 (63), 219 (39).

**(3E)-5-chloro-1-methyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (د۵):**

Brown powder; yield: (92%); mp: 291-294 °C. IR (KBr): 1688, 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 3.15 (3 H, s, N-CH<sub>3</sub>), 6.79 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 6.97 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.94-6.97 (2 H, m, CH<sub>arom</sub>), 7.32-7.42 (2 H, m, CH<sub>arom</sub>), 9.03 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.30 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.13 (1 H, s, CH<sub>arom</sub>), 10.91 (1 H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 26.12 (N-CH<sub>3</sub>), 109.59, 109.67, 121.26, 121.37, 125.65, 128.34, 129.81, 130.74, 131.50, 133.33, 135.08, 143.52, 144.56 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 166.77, 168.78 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 310 (63) [M<sup>+</sup>], 282 (34), 253 (50), 239 (30), 91 (86), 43 (100).

**(3E)-1-ethyl-1'-methyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (ر۵):**

Dark red powder; yield: (94%); mp: 192-193 °C. IR (KBr): 1675, 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (3 H, t, <sup>3</sup>J = 7.16 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.27 (3 H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3.83 (2 H, q, <sup>3</sup>J = 7.16 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.787-7.35 (6 H, 3 m, CH<sub>arom</sub>), 9.20 (2 H, d, <sup>3</sup>J = 7.98 Hz, CH<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.61 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 26.11 (N-CH<sub>3</sub>), 34.66 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 107.63, 107.68, 121.56, 121.73, 122.17, 122.35, 129.84, 130.03, 132.33, 133.33, 133.59, 144.29, 145.17 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 167.53, 167.97 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 304 (41) [M<sup>+</sup>], 275 (18), 261 (25), 248 (32), 76 (100).

**(3E)-5'-bromo-1-methyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (ژ۵):**

Dark brown powder; yield: (97%); mp > 300 °C. IR (KBr): 1675, 1685 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 3.15 (3 H, s, N-CH<sub>3</sub>), 6.70-7.44 (5H, 3m, CH<sub>arom</sub>), 9.03 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.24 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 10.97 (1H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 25.99 (N-CH<sub>3</sub>), 108.40, 111.21, 112.78, 120.54, 121.80, 123.27, 129.34, 131.48, 132.17, 132.95, 133.50,

(1 H, d, <sup>3</sup>J = 2.03 Hz, CH<sub>arom</sub>), 10.94 (1 H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 12.33 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 34.30 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 109.75, 110.23, 113.37, 121.30, 121.41, 122.63, 129.84, 130.72, 131.26, 133.44, 134.43, 135.24, 142.89, 144.61 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 166.35, 168.82 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 368 (29) [M<sup>+</sup>], 197 (38), 182 (30), 91 (100), 75 (67), 43 (84).

**(3E)-1-benzyl-5-bromo-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (ح۵):**

Red powder; yield: (97%); mp: 289-291 °C. IR (KBr): 1695, 1700 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 4.99 (2 H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.83-7.39 (9 H, 2 m, CH<sub>arom</sub>), 7.51 (1 H, dd, <sup>3</sup>J = 8.41, <sup>4</sup>J = 2.10 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.08 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 8.41 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.33 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 2.10 Hz, CH<sub>arom</sub>), 10.97 (1 H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 42.79 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 109.82, 110.73, 113.72, 121.36, 121.42, 122.65, 127.19, 127.50, 128.72, 129.95, 130.28, 131.27, 133.61, 134.34, 135.74, 135.94, 142.87, 144.76 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 166.92, 168.80 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 430 (88) [M<sup>+</sup>], 375 (20), 260 (28), 177 (20), 91 (100).

**(3E)-5-chloro-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (خ۵):**

Dark brown powder; yield: (94%); mp: 285-288 °C. IR (KBr): 1687, 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 6.79-6.82 (2 H, m, CH<sub>arom</sub>), 6.94 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 7.74 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.30-7.35 (2 H, m, CH<sub>arom</sub>), 9.03 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.99 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.14 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 1.68 Hz, CH<sub>arom</sub>), 10.91 (1 H, s, NH), 10.99 (1 H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 109.67, 110.74, 121.27, 121.47, 122.92, 124.99, 128.63, 129.70, 131.73, 131.98, 133.17, 134.75, 142.71, 144.47 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 168.64, 168.96 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 296 (32) [M<sup>+</sup>], 268 (39), 91 (100), 75 (54), 43 (94).

**(3E)-5-chloro-1,1'-dimethyl-3,3'-biindole-2,2'-(1H,1'H)-dione (هص):**

Dark red powder; yield: (91%); mp: 210-212 °C. IR (KBr): 1685, 1687 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.21 (6 H, s, N-CH<sub>3</sub>), 6.61-6.72 (2 H, m, CH<sub>arom</sub>), 7.00-7.33 (3 H, m, CH<sub>arom</sub>), 9.14 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 5.48 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.23 (1 H, s, CH<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.12 (N-CH<sub>3</sub>), 107.70, 108.28, 121.23, 122.37, 127.53, 129.67, 130.19, 131.61, 131.84, 132.86, 134.51, 143.42, 145.47 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 167.43, 167.66 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 324 (100) [M<sup>+</sup>], 296 (26), 295 (19), 267 (19), 190 (19).

**(3E)-5-methyl-3,3'-biindole-2,2'-(1H,1'H)-dione (هض):**

Brown powder; yield: (92%); mp > 300 °C. IR (KBr): 1675, 1685 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ = 2.24 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 6.70 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.42 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.82 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.10 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.93 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 6.97 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.11 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.10 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.30 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 6.98 Hz, CH<sub>arom</sub>), 8.88 (1 H, s, CH<sub>arom</sub>), 9.02 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.55 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.22 (1 H, s, CH<sub>arom</sub>), 10.76 (1 H, s, NH), 10.83 (1 H, s, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ = 21.02 (CH<sub>3</sub>), 109.22, 109.51, 121.08, 121.74, 121.78, 129.27, 129.60, 132.47, 133.08, 133.67, 141.88, 144.04 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 168.92, 169.03 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 276 (94) [M<sup>+</sup>], 248 (82), 219 (21), 146 (15), 91 (58).

**(3E)-1,1'-diethyl-3,3'-biindole-2,2'-(1H,1'H)-dione (طه):**

Brown powder; yield: (94%); mp: 173-176 °C. IR (KBr): 1675, 1685 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (3 H, t, <sup>3</sup>J = 7.21 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.84 (2 H, q, <sup>3</sup>J = 7.21 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.79 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.78 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.04 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 8.09 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.35 (1 H, dt, <sup>3</sup>J = 7.64, 0.91 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.20 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.80 Hz, CH<sub>arom</sub>) ppm.

134.59, 143.10, 145.17 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 167.08, 168.32 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 354 (62) [M<sup>+</sup>], 290 (100), 276 (89), 248 (51), 233 (64), 219 (81).

**(3E)-5-bromo-1-ethyl-1'-methyl-3,3'-biindole-2,2'-(1H,1'H)-dione (هس):**

Dark red powder; yield: (94%); mp: 184-186 °C. IR (KBr): 1690, 1700 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (3 H, t, <sup>3</sup>J = 7.21 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.24 (3 H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3.79 (2 H, q, <sup>3</sup>J = 7.21 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.65 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 8.31 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.72 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.77 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.01 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 7.77 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.33 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 7.68 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.43 (1 H, dd, <sup>3</sup>J = 8.31, 1.83 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.15 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.77 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.40 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 1.83 Hz, CH<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.52 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 26.16 (N-CH<sub>3</sub>), 34.79 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 107.74, 108.88, 114.73, 121.23, 122.39, 123.15, 130.17, 131.93, 132.56, 132.89, 134.49, 134.54, 142.95, 145.48, (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 166.97, 167.70 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 382 (34) [M<sup>+</sup>], 355 (7), 341 (7), 326(7), 146 (20), 42 (100).

**(3E)-1-benzyl-5-bromo-1'-methyl-3,3'-biindole-2,2'-(1H,1'H)-dione (هش):**

Dark red powder; yield: (97%); mp: 226-229 °C. IR (KBr): 1695, 1700 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.28 (3 H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4.98 (2 H, s, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.56 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 8.31 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.78 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.77 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.06 (1 H, t, <sup>3</sup>J = 7.84, CH<sub>arom</sub>), 7.26-7.41 (7 H, m, CH<sub>arom</sub>), 9.22(1 H, d, <sup>3</sup>J = 7.84 Hz, CH<sub>arom</sub>), 9.44 (1 H, d, <sup>3</sup>J = 1.56 Hz, CH<sub>arom</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.23 (N-CH<sub>3</sub>), 43.73 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 107.87, 109.87, 115.14, 121.29, 122.54, 123.11, 127.15, 127.81, 128.43, 128.60, 128.75, 128.91, 130.29, 131.60, 132.44, 133.14, 134.57, 135.07, 135.28, 143.03, 145.62 (C<sub>alkene</sub>, C<sub>arom</sub>), 167.52, 167.75 (2 C=O) ppm.

MS: *m/z*: 444 (66) [M<sup>+</sup>], 366 (36), 309 (33), 219 (35), 91 (100), 65 (60).

**(3E)-5-bromo-1,1'-diethyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (غ۵):**

Brown powder; mp: yield: (92%); 172-174 °C. IR (KBr): 1683, 1685 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27 (6 H, m, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.80 (4 H, m, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 6.65 (1 H, d,  $^3J$  = 8.23 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.76 (1 H, d,  $^3J$  = 7.76 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.01 (1 H, t,  $^3J$  = 7.69 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.34 (1 H, t,  $^3J$  = 7.59 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.44 (1 H, d,  $^3J$  = 8.23 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 9.16 (1 H, d,  $^3J$  = 7.96 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 9.40 (1 H, s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.52, 12.61 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 34.71, 34.80 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 107.82, 108.90, 114.75, 121.44, 122.23, 123.19, 130.37, 131.90, 132.56, 132.92, 134.50, 134.83, 135.06, 142.96, 144.63, ( $\text{C}_{\text{alkene}}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 167.00, 167.31 (2 C=O) ppm.

MS:  $m/z$ : 396 (1.5) [ $\text{M}^+$ ], 167 (27), 149 (100), 70 (55), 43 (66).

**۳- نتایج و بحث**

برای دستیابی به شرایط مناسب برای واکنش فوق در مطالعه اولیه ما، از واکنش تراکم ایزاتین ۳ و اکسیندول ۴ به عنوان مدلی برای بهینه سازی شرایط واکنش استفاده شد. به منظور ارزیابی اثر مایع یونی، مایعات یونی مختلف را برای واکنش مدل غربال کردیم و دریافتیم که [Bnmim]Cl بهترین پیشرفت دهنده برای این واکنش بود (جدول ۱). برای مقایسه کارایی مایع یونی در مقابل حلال های معمولی، واکنش مدل را در برخی از حلال های معمولی (۵ میلی لیتر) در شرایط رفلاکس بررسی کردیم. پس از ۶۰ دقیقه، تنها ۳۶-۵۳٪ از محصول مورد انتظار ۵ پس از مراحل کار و تبلور مجدد از اتانول به دست آمد (جدول ۱، ردیف ۱۲-۱۵). علاوه بر این، داده های جمع آوری شده در جدول ۱ نشان می دهد که در غیاب حلال، واکنش رخ نداده است (جدول ۱، ردیف ۱۶). برای تعیین مقدار مناسب مایع یونی، واکنش مدل را در مقادیر مختلف [Bnmim]Cl بررسی کرده ایم (جدول ۲). مشخص شد که ۱ میلی مول [Bnmim]Cl برای بهترین نتیجه کافی است (جدول ۲، ردیف ۲).

$^{13}\text{C}$  NMR (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.61 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 34.67 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 107.69, 121.75, 122.16, 130.04, 132.32, 133.55, 144.31, ( $\text{C}_{\text{alkene}}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 167.55 (2 C=O) ppm.

MS:  $m/z$ : 318 (100) [ $\text{M}^+$ ], 289 (23), 275 (15), 260 (8), 247 (50), 232 (7).

**(3E)-5'-bromo-1-ethyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (ظ۵):**

Red powder; yield: (96%); mp: 191-193 °C. IR (KBr): 1685, 1687 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300.13 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.16 (3 H, t,  $^3J$  = 6.24 Hz, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.75-3.77 (2 H, m, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 6.73-7.47 (5 H, 3 m,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 9.04 (1 H, d,  $^3J$  = 7.58 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 9.28 (1 H, s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 10.99 (1 H, s, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.47 MHz, DMSO):  $\delta$  = 12.39 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 34.16 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 108.49, 111.27, 112.77, 120.700, 121.74, 123.31, 129.57, 131.54, 132.28, 133.06, 133.62, 134.68, 143.15, 144.18 ( $\text{C}_{\text{alkene}}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 166.75, 168.36 (2 C=O) ppm.

MS:  $m/z$ : 368 (100) [ $\text{M}^+$ ], 339 (21), 325 (24), 218 (82), 245 (83).

**(3E)-5-bromo-1'-ethyl-1-methyl-3,3'-biindole-2,2'(1H,1'H)-dione (ع۵):**

Red powder; yield: (94%); mp: 190-192 °C. IR (KBr): 1670, 1672 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.30 (3 H, t,  $^3J$  = 7.23 Hz, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.26 (3 H, s, N- $\text{CH}_3$ ), 3.84 (2 H, q,  $^3J$  = 7.23 Hz, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 6.65 (1 H, d,  $^3J$  = 8.28 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.80 (1 H, d,  $^3J$  = 7.75 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.03 (1 H, t,  $^3J$  = 7.75 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.37 (1 H, t,  $^3J$  = 8.15 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.48 (1 H, dd,  $^3J$  = 8.27, 1.97 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 9.20 (1 H, d,  $^3J$  = 8.02 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 9.44 (1 H, d,  $^3J$  = 1.93 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.60 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 26.22 (N- $\text{CH}_3$ ), 34.72 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 107.84, 108.86, 115.02, 121.46, 122.28, 123.01, 130.37, 131.75, 132.41, 132.95, 134.55, 134.95, 143.88, 144.68, ( $\text{C}_{\text{alkene}}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 167.34, 167.47 (2 C=O) ppm.

MS:  $m/z$ : 382 (4) [ $\text{M}^+$ ], 353 (1), 339 (2), 325 (2) 43 (69).

جدول ۱. سنتز ترکیب ۵ الف در شرایط مختلف واکنش \*

ردیف	محیط واکنش **	زمان (دقیقه)	دما (درجه سانتی گراد)	بازده (درصد)***
۱	[Bmim]Br	۳۰	۱۴۰	۹۸
۲	[Bmim]OH	۶۰	۱۴۰	۲۴
۳	[Bmim]BF <sub>4</sub>	۶۰	۱۴۰	۹۸
۴	[Bmim]OAc	۱۵۰	۱۴۰	۱۳
۵	[Bmim]Cl	۵۰	۱۴۰	۹۷
۶	[Bnmim]Br	۶۰	۱۴۰	۹۷
۷	[Bnmim]OH	۶۰	۱۴۰	۲۱
۸	[Bnmim] BF <sub>4</sub>	۶۰	۱۴۰	۸۵
۹	[Bnmim]OAc	۱۵۰	۱۴۰	۱۷
۱۰	[Bnmim]Cl	۲۰	۱۴۰	۹۸
۱۱	[HO <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> mim]H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	۱۵۰	۱۴۰	۱۵
۱۲	Toluene*	۶۰	۱۱۰	۳۶
۱۳	MeOH*	۶۰	۶۰	۴۴
۱۴	EtOH*	۶۰	۸۰	۴۶
۱۵	MeCN*	۶۰	۸۰	۵۳
۱۶	بدون حلال	۶۰	۱۴۰	-

\* شرایط واکنش: ایزاتین (۱ میلی مول)، اکسیندول (۱ میلی مول) و حلال واکنش (۳ میلی لیتر)، \*\* Bmim: ۱-بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم و Bnmim: ۱-بنزیل-۳-متیل ایمیدازولیوم، \*\*\* بازده استخراج

جدول ۲. تاثیر مقادیر مختلف مایع یونی بر روی واکنش مدل

ردیف	زمان (دقیقه)	[Bnmim]Cl (mmol)	بازده (درصد)*
۱	۲۰	۰/۵	۹۲
۲	۲۰	۱	۹۸
۳	۲۰	۱/۵	۹۸

شرایط واکنش: ایزاتین (۱ میلی مول)، اکسیندول (۱ میلی مول) و دما ۱۴۰ درجه سانتی گراد، \* بازده استخراج

برای ارزیابی اثر دمای واکنش، واکنش ایزاتین و اکسیندول در [Bnmim]Cl (۱ میلی مول) در دماهای مختلف انجام شد. بدیهی است که افزایش دما (T) زمان واکنش را کوتاه می کند در حالی که هیچ اثر قابل اندازه گیری بر بازده (۹۸٪) نداشت. در نتیجه، محصول ۵ الف زمانی که واکنش در مایع یونی در دمای ۱۵۰ درجه سانتیگراد انجام شد، با بازده ۹۸ درصد در ۱۰ دقیقه به دست آمد (جدول ۳، ردیف ۳).

جدول ۳. سنتز ایزوآبندینگو ۵ الف در حضور [Bnmim]Cl در دماهای مختلف

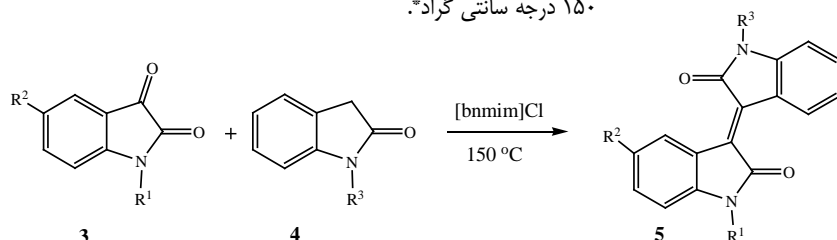
ردیف	زمان (دقیقه)	T (°C)	بازده (%) *
۱	۶۰	۱۳۰	۹۴
۲	۲۰	۱۴۰	۹۸
۳	۱۰	۱۵۰	۹۸
۴	۱۰	۱۶۰	۹۸

\* بازده استخراج

با شرایط واکنش بهینه، این واکنش جدید در [Bnmim]Cl با یک سری از ایزاتین ها که استخلاف های مختلف را در موقعیت های N و حلقه های آروماتیک و اکسیندول ها دارا بودند انجام شد، تا دامنه و کلیت آن مشخص شود (جدول ۴). نتایج خلاصه شده در جدول ۴ نشان داد که انواع مختلف ایزاتین ها می توانند با اکسیندول ها به آرامی در [Bnmim]Cl واکنش دهند و ترکیب ۵ را در بازده عالی (۹۸-۹۱ درصد) در عرض ۱۰-۳۰ دقیقه به دست آورند (جدول ۴).

ساختار محصولات ۵ الف-غ از طیف های IR، <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR آنها تعیین شد. طیف جرمی این ترکیبات پیک های یون مولکولی را در مقادیر مناسب m/z نشان می دهد. به عنوان مثال، طیف جرمی ۵ پ پیک یون مولکولی را در m/z = ۲۹۰ نشان می دهد. در طیف IR ۵ پ، جذب های قوی در ۱۶۸۰ و ۱۶۸۵ cm<sup>-1</sup> به دلیل گروه های کربونیل است. همچنین، گروه آمید در ۳۱۵۰ cm<sup>-1</sup>، یک باند پهن ضعیف نشان می دهد که به وضوح مهمترین گروه های عاملی محصول را نشان می دهد. طیف <sup>1</sup>H NMR ۵ پ یک سیگنال سه تایی در δ = 1.30 ppm (N- گروه <sup>3</sup>J = 7.08 Hz) نشان داد که به عنوان نشانی از گروه N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> شناخته می شود. همچنین یک سیگنال چهارتایی نیز

جدول ۴. سنتز مشتقات ایزوآبندیدگو از ۵ الف تا غ از طریق واکنش تراکمی در حضور [Bnmim]Cl (۱ میلی مول) به عنوان محیط واکنش خنثی در شرایط بدون کاتالیزور در ۱۵۰ درجه سانتی گراد\*.



محصول	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Mp °C		بازده (%)**	زمان (دقیقه)
				گزارش شده در مقالات	بدست آمده		
۵ الف	H	H	H	<35 [۳]	<30	۹۸	۱۰
۵ ب	Me	H	H	۲۲۹ [۳]	۲۲۸-۲۳۰	۹۸	۱۰
۵ پ	Et	H	H	-	۱۷۷-۱۷۹	۹۷	۱۰
۵ ت	PhCH <sub>2</sub>	H	H	۲۳۸-۲۴۱ [۳ و ۳۸]	۲۴۰-۲۴۲	۹۷	۱۰
۵ ث	H	Br	H	-	<30	۹۸	۱۰
۵ ج	Me	Br	H	-	<30	۹۸	۱۰
۵ چ	Et	Br	H	-	۲۶۵-۲۶۸	۹۸	۱۰
۵ ح	PhCH <sub>2</sub>	Br	H	-	۲۸۹-۲۹۱	۹۷	۱۰
۵ خ	H	Cl	H	-	۲۸۵-۲۸۸	۹۴	۳۰
۵ د	Me	Cl	H	-	۲۹۱-۲۹۴	۹۲	۳۰
۵ ذ	Me	H	Me	۲۷۸ [۳] و ۳۴	۲۷۲-۲۷۴	۹۸	۱۵
۵ ر	Et	H	Me	-	۱۹۲-۱۹۳	۹۴	۱۵
۵ ز	PhCH <sub>2</sub>	H	Me	۱۷۵-۱۷۷ [۳۸]	۱۷۵-۱۷۸	۹۷	۲۰
۵ ژ	H	Br	Me	-	<30	۹۷	۲۰
۵ س	Et	Br	Me	-	۱۸۴-۱۸۶	۹۴	۲۰
۵ ش	PhCH <sub>2</sub>	Br	Me	-	۲۲۶-۲۲۹	۹۷	۱۵
۵ ص	Me	Cl	Me	-	۲۱۰-۲۱۲	۹۱	۳۵
۵ ض	H	Me	H	-	<30	۹۲	۴۰
۵ ط	Et	H	Et	-	۱۷۳-۱۷۶	۹۴	۱۵
۵ ظ	H	Br	Et	-	۱۹۱-۱۹۳	۹۶	۲۵
۵ ع	Me	Br	Et	-	۱۹۰-۱۹۲	۹۴	۲۵
۵ غ	Et	Br	Et	-	۱۷۲-۱۷۴	۹۲	۲۵

\* شرایط واکنش: ایزاتین (۱ میلی مول)، اکسیندول (۱ میلی مول)، مایع یونی (۱ میلی مول) و دما ۱۵۰ درجه سانتی گراد (برای اطلاعات بیشتر بخش تجربی را ببینید)، \*\* بازده استخراج

تخصیص جزئی این تغییرات رزونانسی در بخش تجربی آورده شده است. سیگنال های مشخصه <sup>13</sup>C NMR به دلیل وجود دو کربونیل آمید در δ=167.48 و همچنین 169.98 ppm بودند. طیف های <sup>1</sup>H و <sup>13</sup>C NMR ترکیبات ۵ الف، ۵ ب و ۵ ت-غ مشابه طیف های ۵ پ هستند به جز گروه های R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> یا R<sup>3</sup> که سیگنال های مشخصه ای را با جابجایی های شیمیایی مناسب نشان می دهند.

در δ = 3.84 ppm (<sup>3</sup>J = 7.08 Hz) دیده می شود که مطابق با گروه N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> است. پروتون های آروماتیک به صورت سه سیگنال چندگانه در δ = 6.78-7.38 ppm ظاهر می شوند. سیگنال NH به صورت تکی در δ = 8.79 ppm ظاهر می شود. علاوه بر این، دو پروتون از گروه های آروماتیک تغییر قابل توجهی را به سمت پایین به حدود δ = 9.14 ppm نشان می دهند. طیف <sup>13</sup>C NMR واجت شده از پروتون از ۵ پ، ۱۷ رزونانس مجزا در توافق با ساختار محصول را نشان داد.



2. M. Sassatelli, F. Bouchikhi, B. Aboab, F. Anizon, D. Fabbro, M. Prudhomme, P. Moreau, *Anti-cancer drugs*, 18, 1069(2007).
3. X. K. Wee, W. K. Yeo, B. Zhang, V. B. C. Tan, K. M. Lim, T. E. Tay, M.- L. Go, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 7562(2009).
4. F. Bouchikhi, F. Anizon, P. Moreau, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 755(2008).
5. F. Bouchikhi, F. Anizon, P. Moreau, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2705(2009).
6. J. Lee, T. Bansal, A. Jayaraman, W. E. Bentley, T. K. Wood, *Appl. Environ. Microbiol.*, 73, 4100(2007).
7. Rui, L.; Reardon, K. F.; wood, T. K. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2000, 66, 422.
8. M. Sassatelli, F. Bouchikhi, S. Messaoudi, F. Anizon, E. Debiton, C. Barthomeuf; M. Prudhomme, P. Moreau, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 88(2006).
9. Z. H. Wang, T. Wang, S. N. Yao, J. C. Chen, W. Y. Hua, Q. Z. Yao, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 343, 160(2010).
10. A. Beauchard, H. Laborie, H. Rouillard, O. Lozach, Y. Ferandin, R. L. Guével, C. Guguen-Guillouzo, L. Meijer, T. Besson, V. Thiéry, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 6257(2009).
11. S. Nishiumi, N. Yamamoto, R. Kodoi, I. Fukuda, K. I. Yoshida, H. Ashida, *Arch. Biochem. Biophys.*, 470, 187(2008).
12. Z. Xiao, Y. Wang, L. Lu, Z. Li, Z. Peng, Z. Han, Y. Hao, *Leuk. Res.*, 30, 54(2006).
13. X. Ji, X. Liu, K. Li, R. Chen, L. Wang, *Biomed. Environ. Sci.*, 4, 332(1991).

تحت شرایط واکنش، افزایش مقیاس واکنش را می توان به گونه ای انجام داد که مشتقات ۵ از ایزوآلیندیگو را در حد چند گرم تهیه کرد. به عنوان مثال، استفاده از روش نیمه مقیاس سازی، یعنی افزایش ایزاتین (۱۰ میلی مول)، اکسیندول (۱۰ میلی مول) در مایع یونی، منجر به جداسازی محصول مرتبط ۵الف در بازده ۹۸ درصد در ۱۰ دقیقه شد.

مایع یونی بازیافت شده (به بخش تجربی و اطلاعات پشتیبانی مراجعه کنید)، می تواند برای واکنش های مدل استفاده شود، که این امر قابلیت استفاده مجدد موفق مایع یونی را ثابت کرد. حتی در چرخه سوم، بازده محصول ۵الف (۸۶درصد) همچنان بالا بود (جدول ۵).

جدول ۵. قابلیت مجدد مایع یونی

اجرای واکنش	۱	۲	۳	۴
درصد بازده	۹۸	۹۸	۹۶	۸۶

## ۴- نتیجه گیری

در نتیجه، ما یک رهیافت مناسب و تمیز برای سنتز مشتقات ایزوآلیندیگو به عنوان ترکیبات بیولوژیکی جالب در حضور [Bnmim]Cl به عنوان یک محیط سبز ایجاد کرده ایم. مزایای قابل توجه ارائه شده توسط این روش عبارتند از شرایط واکنش بدون کاتالیزور، سازگاری با محیط زیست، فرآیندهای واکنش آسان، زمان واکنش کوتاه، اجتناب از استفاده از اسیدهای خطرناک یا تابش امواج مایکروویو، قابلیت استفاده مجدد از مایع یونی و بازده عالی محصولات.

## قدردانی

از حمایت های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد و معاونت پژوهشی دانشگاه بیرجند کمال تشکر را داریم.

## مراجع

1. Z. J. Xiao, Y. S. Hao, B. C. Chen, L. S. Qian, *Leuk. Lymphoma.*, 43, 1763( 2002).

29. Y. Chauvin, L. Musmann, H. Olivier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34, 2698(1995).
30. M. A. Klingshirn, R. D. Rogers, K. H. Shaughnessy, *J. Organomet. Chem.*, 690, 3620(2005).
31. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Baishya, K. V. Reddy, A. V. Narsaiah, *Tetrahedron*, 61, 9541(2005).
32. S. A. Forsyth, H. Q. N. Gunaratne, C. Hardacre, A. McKeown, D. W. Rooney, K. R. Seddon, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 231, 61(2005).
33. J. J. Schneider, N. I. Maksim, J. Engstler, R. Joshi, R. Schierholz, R. Feile, *Inorg. Chim. Acta*, 361, 1770(2008).
34. A. A. Esmaili, R. Hosseinabadi, A. Habibi, *Synlett*, 1477(2010).
35. Y. Yu, W. Li-bing, Z. Zhan, L. Cai-meng, F. Xian-lei, G. Guo-hua, *Chem. Res. Chinese Universities.*, 26, 554(2010).
36. S. Bhardwaj, L. Kumar, R. Verma, U. K. Singh, *J. Pharm. Res.*, 3, 2983(2010).
37. J. Azizian, H. Fallah-Bagher-Shaidaei, H. Kefayati, *Synth. Commun.*, 33, 789(2003).
38. L. E. Overman, E. A. Peterson, *Tetrahedron*, 59, 6905(2003).
14. X. M. Liu, L. G. Wang, H. Y. Li, X. J. Ji, *Biochem. Pharmacol.*, 51, 1545(1996).
15. J. Mei, K. R. Graham, R. Stalder, J. R. Reynolds, *Org. Lett.*, 12, 660(2010).
16. R. Stalder, J. Mei, J. R. Reynolds, *Macromolecules*, 43, 8348(2010).
17. X. Xu, L. Li, B. Liu, Y. Zou, *Appl. Phys. Lett.*, 98, 063303(2011).
18. C. Papageorgiou, X. Borer, *Helv. Chim. Acta.*, 71, 1079(1988).
19. E. J. Moriconi, J. J. Murray, *J. Org. Chem.*, 29, 3577(1964).
20. R. C. Elderfield, H. H. Rembges, *J. Org. Chem.*, 32, 3809(1967).
21. T. Minami, M. Matsumoto, T. J. Agawa, *Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1053(1976).
22. T. Minami, N. Matsuzaki, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1731(1980).
23. A. A. El-Kateb, I. T. Hennawy, R. Shabana, F. H. Osman, *Phosph. Sulf.*, 20, 329(1984).
24. A. V. Bogdanov, V. F. Mironov, L. I. Musin, R. Z. Musin, *Synthesis*, 19, 3268(2010).
25. A. V. Bogdanov, V. F. Mironov, L. I. Musin, B. I. Buzykin, A. L. Konovalov, *Russ. J. Gen. Chem.*, 78, 1977(2008).
26. A. V. Bogdanov, V. F. Mironov, L. I. Musin, R. Z. Musin, D. B. Krivolapov, I. A. Litvinov, *Monatsh Chem.*, 142, 81(2011).
27. M. J. Earle, S. P. Katdare, K. R. Seddon, *Org. Lett.*, 6, 707(2004).
28. R. Vijayaraghavan, D. R. MacFarlane, *Aust. J. Chem.*, 57, 129(2004).



# Highly efficient catalyst-free synthesis of isoindigo derivatives in ionic liquid as a reusable media

A. A. Esmaeili\*<sup>1</sup>, Z. Zeraatkar<sup>2</sup>, A. Habibi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Birjand, Birjand, Iran

<sup>3</sup>Faculty of Chemistry, Kharazmi University, Tehran, Iran

**Abstract:** A simple, efficient, and green method for synthesis of isoindigos by reaction of oxindoles, and isatins under conventional heating using 1-benzyl-3-methylimidazolium Chloride, [Bnmim]Cl, as a neutral, effective and reusable media is described. This method has several advantages, for example simple procedure with an easy workup, shorter reaction times, and excellent yields without any byproduct.

**Keywords:** Isoindigo, 1-Benzyl-3-methyl imidazolium chloride, Catalyst-free, Recyclable media