

Artigo

Síntese de Bis(indolil)metanos Utilizando Fe₃O₄ Nanoparticulado como um Catalisador Robusto, Eficiente e Recuperável Magneticamente sob Condição Livre de Solvente

Willig, J. C. M.; Amaral, A. A.; Rafique, J.; Saba, S.; Valiati, S.; Oliveira, I. M.; Stefani, H. A.; Manarin, F.;* Botteselle, G. V.*

Rev. Virtual Quim., 2018, 10 (5), 1591-1606. Data de publicação na Web: 5 de novembro de 2018

<http://rvq.sbq.org.br>

Synthesis of Bis(indolyl)methanes Using Fe₃O₄ Nanoparticle as a Robust, Efficient and Magnetically Recoverable Catalyst Under Solvent-Free Conditions

Abstract: Herein, we described the synthesis of bis(indolyl)methanes from a Friedel-Crafts reaction alkylation between indoles and aldehydes catalyzed by magnetite Fe₃O₄ nanoparticles (nano-Fe₃O₄). The reactions were performed under solvent-free conditions and at room temperature, and the catalyst was recovered magnetically. This greener methodology developed are simple and efficient, affording the desired bis(indolyl)methanes in good yields (40-99 %).

Keywords: Solvent-free catalysis; recoverable nano-Fe₃O₄; bis(indolyl)methanes.

Resumo

O presente artigo descreve a síntese de compostos bis(indolil)metanos (BIMs), a partir da reação de alquilação de Friedel-Crafts entre indóis e aldeídos, catalisada por óxido de ferro nanoparticulado (Fe₃O₄ nano). As reações foram realizadas na ausência de solvente à temperatura ambiente, sendo o catalisador recuperado magneticamente ao final das mesmas. A metodologia sintética desenvolvida se mostrou simples e eficiente, levando à obtenção de uma série de compostos BIMs em bons rendimentos (40-99 %) e de acordo com alguns princípios da Química Verde, tais como: economia atômica, síntese segura, diminuição de solventes e auxiliares, eficiência energética, não formação de derivados, catálise e química segura para a prevenção de acidentes.

Palavras-chave: Catálise sem solvente; Fe₃O₄ nano recuperável; bis(indolil)metanos

* Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Campus de Toledo, CEP 85903-000, Toledo-PR, Brazil.

✉ gian.botteselle@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20180108](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180108)

Síntese de Bis(indolil)metanos Utilizando Fe_3O_4 Nanoparticulado como um Catalisador Robusto, Eficiente e Recuperável Magneticamente sob Condição Livre de Solvente

Julia C. M. Willig,^a Alexandra A. Amaral,^a Jamal Rafique,^b Sumbal Saba,^b
Stefany Valiati,^a Isadora M. de Oliveira,^c Helio A. Stefani,^d Flávia
Manarin,^{a,*} Giancarlo V. Botteselle^{a,*}

^a Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Campus de Toledo, CEP 85903-000, Toledo-PR, Brazil.

^b Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Química, CEP 88040-900, Florianópolis-SC, Brazil.

^c Universidade de São Paulo, Instituto de Química, CEP 05508-000, São Paulo-SP, Brazil.

^d Universidade de São Paulo, Departamento de Farmácia, CEP 05508-000, São Paulo-SP, Brazil.

* gian.botteselle@gmail.com

Recebido em 26 de julho de 2018. Aceito para publicação em 1 de outubro de 2018

1. Introdução

2. Parte Experimental

2.1. Materiais e equipamentos

2.2. Procedimento geral para a síntese dos bis(indolil)metanos 3a-q

2.3. Caracterização dos produtos 3a-q

2.4. Recuperação do catalisador

3. Resultados e Discussão

4. Considerações finais

1. Introdução

Recentemente, compostos bis(indolil)metanos (BIMs) e seus derivados têm recebido considerável atenção nas áreas biológicas,¹⁻⁴ muito em razão da diversidade de atividades farmacológicas que apresentam. Dentre elas, como potenciais compostos antibacterianos, antibióticos, antifúngicos, analgésicos e como agentes

quimioterápicos.⁵⁻¹¹ No entanto, a aplicação dos BIMs não está apenas limitada às suas propriedades biológicas, mas também à química de coordenação. Esses compostos podem atuar como ligantes na presença de metais de transição, levando à formação de compostos de coordenação com importantes aplicações. Por exemplo, como catalisadores em reações de acoplamento do tipo Sonogashira,¹² ou, ainda, como agentes de contraste em exames de imagem, os quais são

formados pela complexação com íons metálicos radioativos (Ga^{3+}).¹³

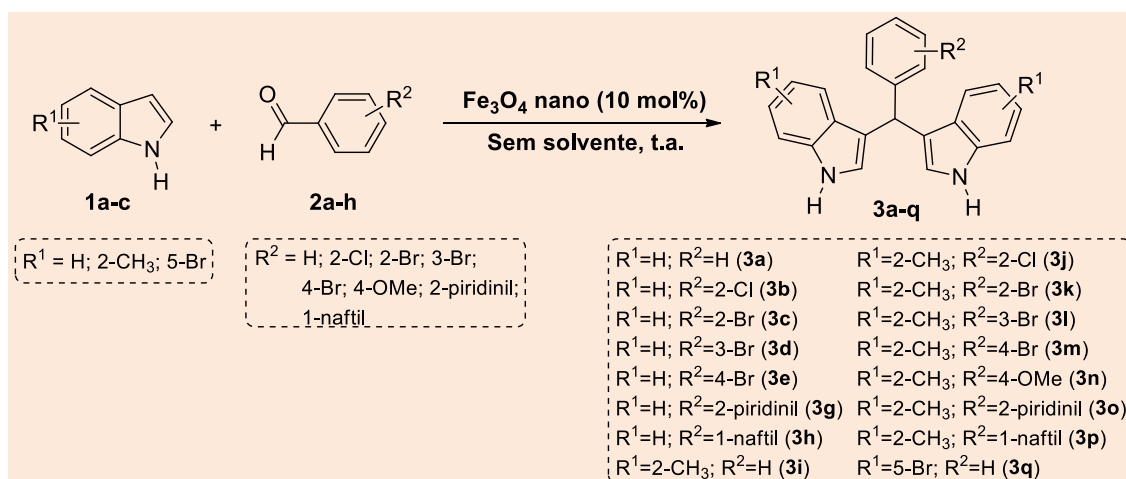
Em razão das aplicações supracitadas, diversos métodos sintéticos podem ser encontrados na literatura para a preparação dos BIMs. Um dos métodos mais empregados é a reação de substituição eletrofílica de indóis com aldeídos (alquilação de Friedel-Crafts), catalisada por ácido prótico, dentre os quais podemos citar o uso de ácido oleico, ácido sulfúrico, celulose e ácido difosfooctadecatungstico.¹⁴⁻¹⁶ Além disso, essa reação também é representada por uma série de metodologias que empregam ácidos de Lewis como espécies catalíticas, dentro os quais destacam-se: triflato de lantanídeos, iodo e bromo molecular, triflato de prata e sulfato de ferro.¹⁷⁻²⁴ No entanto, é importante mencionar que esses métodos apresentam algumas limitações, tais como o uso de solventes ou reagentes tóxicos e reações sob aquecimento ou em longos períodos de tempo. Desse modo, a síntese de compostos BIMs a partir de metodologias sintéticas ambientalmente mais adequadas, atendendo ao máximo os princípios da química verde, são desejáveis. Por exemplo, a partir de reações em condições mais brandas e seguras, em meio livre de solventes, utilizando catalisadores recicláveis e fontes alternativas de energia.²⁵⁻³¹

Nesse contexto, o uso de óxidos metálicos atuando como ácido de Lewis nesse tipo de reação surge como uma excelente alternativa sintética. Na literatura, são raros os trabalhos descritos para tal propósito. Jacob e colaboradores³² descreveram o uso de sílica (SiO_2) como catalisador reciclável para a síntese de diversos BIMs, enquanto Hosseini-Sarvari utilizou ZnO ³³ e TiO_2 ³⁴ como ácido de Lewis nesse tipo de catálise. Vale salientar que, em todos esses trabalhos foi necessária uma fonte de aquecimento ou longos tempos reacionais para que as reações ocorressem de forma satisfatória.

Contudo, reações orgânicas catalisadas por metais nanoestruturados apresentam vantagens em relação a métodos convencionais. Nesse sentido, o óxido de ferro nanoparticulado (Fe_3O_4 nano), também chamado de magnetita nanoparticulada, vem atraindo considerável atenção como catalisador em diversas transformações químicas não apenas pela capacidade catalítica, mas também devido a suas propriedades magnéticas.³⁵⁻⁴⁰ Tais propriedades permitem que o Fe_3O_4 nano seja facilmente recuperado do meio reacional apenas pela aproximação de um campo magnético externo (ex: ímã) e, assim, reutilizado em processos posteriores. Além disso, esse material apresenta outras vantagens, tais como elevada área superficial, baixo custo e baixa toxicidade em relação a outros metais de transição.⁴¹

Ademais, no que se refere à síntese dos BIMs, muitas estratégias sintéticas são descritas quanto ao uso do Fe_3O_4 nano como suporte para a imobilização de metais de transição, sendo esses materiais utilizados como catalisadores magnéticos nessas reações de alquilação de Friedel-Crafts.⁴²⁻⁴⁷ No entanto, o uso direto de Fe_3O_4 nano como catalisador para esse tipo de reação ainda é raro na literatura.⁴³

Dessa forma, visando ao desenvolvimento de uma metodologia sintética eficiente, robusta e sustentável para a preparação de compostos BIMs, descrevemos neste artigo o emprego direto do Fe_3O_4 nano como catalisador da reação de substituição eletrofílica (alquilação de Friedel-Crafts) de indóis e aldeídos. As reações foram realizadas na ausência de solvente e à temperatura ambiente, sendo o catalisador recuperado magneticamente ao término das mesmas (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese dos compostos BIMs

2. Parte Experimental

2.1. Materiais e equipamentos

Todos os solventes e reagentes foram obtidos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich). O Fe_3O_4 nanoparticulado foi obtido de fonte comercial (Sigma-Aldrich), de formato esférico, com tamanho da partícula de 50-100 nm e área superficial de $60 \text{ m}^2/\text{g}$. A estrutura do óxido de ferro (II, III) (Fe_3O_4 nanoparticulado 97 %) comercial foi determinada por análise de difração de raios X (DRX), sendo que os picos de difração em reflexões de (220), (311), (400), (422), (511) e (440) estão de acordo com a literatura⁴⁸ (JCPDS no. 79-0417) e confirmam a estrutura do Fe_3O_4 (ver Figura 1 do Material Suplementar). Os demais óxidos utilizados também foram obtidos de fonte comercial (Sigma-Aldrich).

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em sílica gel do tipo Merck Silica Gel GF254, com espessura de 0,25 mm. Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a $110 \text{ }^\circ\text{C}$. Todos os produtos foram purificados em coluna cromatográfica (CC), utilizando-se Merk sílica gel 60 como fase estacionária (230-400 mesh – cromatografia flash) e como eluente (fase móvel) uma mistura

de hexano e acetato e etila, ambos previamente destilados.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando a 200 (^1H) ou 50 (^{13}C) MHz e 400 (^1H) ou 100 (^{13}C) MHz, respectivamente. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6), empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dupleto, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multipleto, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

As análises de termogravimétricas (ATG) foram realizadas em um equipamento PerkinElmer STA 6000, em atmosfera de ar sintético a $20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ de 30 a $900 \text{ }^\circ\text{C}$.

As análises de difração de raios X (DRX) foram realizadas em um difratômetro Bruker D2 Phaser Diffractome ter, equipado com radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Os padrões de difração foram obtidos em ângulos entre 10° e 80° ($\theta - 2\theta$).

2.2. Procedimento geral para a síntese dos bis(indolil)metanos 3a-q

Em um tubo de ensaio aberto, munido de uma barra magnética de agitação, adicionou-se o indol (0,50 mmol), o aldeído (0,30 mmol) e o Fe₃O₄ nanoparticulado (10 mol %, 6 mg) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente. O progresso das reações foi monitorado por CCD e o tempo de cada reação está indicado na Tabela 2. Após o término da reação, o produto bruto foi lavado com acetato de etila (3 x 5 mL), sem prévia extração, concentrado a vácuo e purificado por coluna cromatográfica, em uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila.

2.3. Caracterização dos produtos 3a-q

A caracterização e a pureza dos produtos sintetizados foram determinadas por ressonância magnética nuclear de ¹H e de ¹³C. Todos os espectros estão de acordo com a literatura e os dados encontram-se a seguir.

3,3'-(fenilmetileno)bis(1H-indol) (3a).²⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 99 % (77,7 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,80 (sl, 2H); 7,38-6,91 (m, 13H); 6,55 (s, 2H); 5,85 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 144,1; 136,8; 128,9; 128,3; 127,2; 126,3; 123,7; 122,0; 120,1; 119,8; 119,3; 111,1; 40,3.

3,3'-(2-clorofenil)metileno)bis(1H-indol) (3b).⁴⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 97 % (86,3 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,91 (sl, 2H); 7,40-7,00 (m, 12H); 6,61 (s, 2H); 6,33 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 141,2; 136,7; 134,1; 130,3; 129,5; 127,5; 127,0; 126,6; 123,7; 122,0; 119,8; 119,3; 118,4; 111,0; 36,3.

3,3'-(2-bromofenil)metileno)bis(1H-indol) (3c).⁴⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 98 % (98,0 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,91 (sl, 2H); 7,64 (d, J = 7,6

Hz, 1H); 7,40-6,88 (m, 10H); 6,76 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 143,4; 136,7; 132,5; 130,4; 128,1; 127,6; 126,5; 124,0; 123,9; 121,1; 118,7; 118,4; 116,7; 111,6; 39,1.

3,3'-(3-bromofenil)metileno)bis(1H-indol) (3d).⁴⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 86 % (86,0 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,85 (br, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,40-7,22 (m, 7H); 7,12-6,90 (m, 6H); 5,85 (s, 1H);); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 147,9; 136,5; 130,6; 128,0; 127,2; 126,2; 123,5; 121,4; 121,0; 119,0; 118,1; 117,2; 111,3; 39,0.

3,3'-(4-bromofenil)metileno)bis(1H-indol) (3e).⁴⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 55 % (55,0 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,92 (sl, 2H); 7,42-7,02 (m, 12H); 6,63 (s, 2H); 5,85 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 143,7; 137,3; 131,9; 131,1; 127,4; 124,2; 122,7; 120,5; 120,4; 120,0; 119,7; 111,7; 40,3.

3,3'-(piridin-2-ilmetileno)bis(1H-indol) (3g).³⁰ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento: 62 % (50,0 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 200 MHz): δ = 10,87 (sl, 2H); 8,52 (sl, 1H); 7,71-6,87 (m, 13H); 5,97 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 50 MHz): δ = 163,9; 148,7; 136,6; 136,5; 126,7; 123,5; 122,5; 121,2; 120,7; 118,9; 118,2; 116,9; 111,5; 42,8.

3,3'-(naftalen-1-ilmetileno)bis(1H-indol) (3h).³⁰ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 40 % (37,2 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,79 (sl, 2H); 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,43-7,23 (m, 8H); 7,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 6,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 6,71 (s, 2H); 6,61 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 140,3; 136,6; 133,6; 131,3; 128,6; 126,6; 126,5; 125,8; 125,5; 125,3; 125,2; 124,2; 124,0; 120,9; 119,0; 118,3; 117,7; 111,5; 35,4.

3,3'-(fenilmetileno)bis(2-metil-1H-indol) (3i).⁴⁹⁻⁵⁰ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 95 % (83,1 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 200 MHz): δ = 10,72 (sl, 2H); 7,24-7,18 (m,

7H); 6,91-6,62 (m, 6H); 5,91 (s, 2H); 2,05 (s, 6H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 50 MHz): δ = 144,2; 135,0; 131,9; 128,6; 128,2; 127,8; 125,7; 119,4; 118,4; 117,8; 112,1; 110,2; 38,7; 11,8.

3,3'-((2-clorofenil)metileno)bis(2-metil-1H-indol) (3j).⁴⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 94 % (90,2 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,80 (sl, 2H); 7,60-6,85 (m, 12H); 6,16 (s, 1H); 2,01 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 135,0; 132,9; 132,1; 131,2; 129,0; 127,8; 127,0; 125,3; 120,6; 119,1; 118,9; 110,0; 40,0; 12,2.

3,3'-((2-bromofenil)metileno)bis(2-metil-1H-indol) (3k).⁴⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 75 % (80,2 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,71 (sl, 2H); 7,37-6,89 (m, 12H); 6,21 (s, 1H); 2,02 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 141,4; 135,1; 134,7; 132,0; 131,1; 129,5; 129,1; 127,6; 126,5; 120,7; 119,2; 119,0; 112,1; 110,1; 37,1; 12,2.

3,3'-((3-bromofenil)metileno)bis(2-metil-1H-indol) (3l).⁴⁹⁻⁵⁰ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 90 % (96,2 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,85 (sl, 2H); 7,42-7,22 (m, 6H); 6,94-6,70 (m, 6H); 5,98 (s, 1H); 2,12 (s, 6H);); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 147,4; 135,1; 132,3; 131,1; 130,1; 128,7; 128,0; 127,8; 121,4; 119,7; 118,3; 118,1; 111,4; 110,5; 38,3; 11,9.

3,3'-((4-bromofenil)metileno)bis(2-metil-1H-indol) (3m).⁴⁹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 80 % (85,5 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,78 (sl, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,87 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,87 (s, 1H); 2,06 (s, 6H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 144,0; 135,3; 132,4; 131,1; 131,0; 128,3; 119,8; 118,9; 118,6; 118,2; 111,8; 110,6; 38,3; 12,1.

3,3'-((4-metoxifenil)metileno)bis(2-metil-1H-indol) (3n).⁵⁰ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 63 % (59,9 mg);

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,77 (sl, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,04-6,98 (m, 4H); 6,86-6,83 (m, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,95 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,06 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 157,9; 138,2; 136,0; 135,2; 131,7; 130,1; 129,1; 120,6; 119,5; 119,1; 113,6; 110,0; 55,3; 38,6; 12,6.

3,3'-((piridin-2-ilmetileno)bis(2-metil-1H-indol) (3o).⁵¹ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento: 20 % (17,5 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,76 (sl, 2H); 8,48 (sl, 1H); 7,34-6,64 (m, 11H); 5,96 (s, 1H); 2,04 (s, 6H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 164,0; 149,2; 136,7; 135,5; 132,5; 128,7; 123,3; 121,8; 120,0; 118,7; 118,5; 112,1; 110,8; 42,3; 12,3.

3,3'-((naftalen-1-ilmetileno)bis(2-metil-1H-indol) (3p).¹⁴ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 70 % (70,1 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,78 (sl, 2H); 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,43-7,21 (m, 7H); 6,90-6,82 (m, 3H); 6,69-6,64 (m, 2H); 6,55 (s, 1H); 1,99 (s, 6H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 139,9; 135,1; 133,4; 132,2; 131,8; 128,6; 128,5; 126,9; 126,0; 125,8; 125,4; 125,2; 123,9; 119,6; 118,1; 118,0; 111,9; 110,4; 35,8; 11,8.

3,3'-((fenilmetileno)bis(5-bromo-1H-indol) (3q).³⁰ Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 40 % (47,8 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 11,09 (sl, 2H); 7,43-7,13 (m, 11H); 6,89 (s, 2H); 5,86 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO d₆, 100 MHz): δ = 144,5; 135,4; 128,6; 128,4; 126,3; 125,4; 123,6; 121,4; 117,9; 113,8; 111,1; 39,1.

2.4. Recuperação do catalisador

Ao término das reações, o Fe₃O₄ nano pôde ser facilmente recuperado. O catalisador ficou aderido magneticamente à barra magnética da reação, sendo em seguida lavado com acetato de etila (3 x 10 mL) e seco, inicialmente a vácuo e, em seguida, em forno convencional a 80 °C

por uma hora. De posse do catalisador recuperado, esse foi reutilizado por mais três ciclos de reação, sob as mesmas condições reacionais.

3. Resultados e Discussão

Inicialmente, realizou-se um estudo sistemático para a determinação do melhor catalisador, dentre uma variedade de óxidos metálicos, a ser empregado na reação de condensação entre o indol **1a** e o benzaldeído **2a**, na ausência de solvente e à temperatura ambiente (Tabela 1). Os primeiros testes reacionais foram realizados com os óxidos de cálcio e ferro (CaO e FeO), sendo o composto bis(indolil)metano (BIM) **3a** obtido em 75% e 64% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 1 e 2). Em seguida, utilizaram-se como ácidos de Lewis, óxidos de metais de carga 3+ (Y_2O_3 , Bi_2O_3 , Eu_2O_3 e Fe_3O_4), sendo observado um decréscimo considerável no rendimento do produto desejado (Tabela 1, linhas 3-6). Adicionalmente, o emprego de óxidos metálicos com maior estado de oxidação (V_2O_5 e MoO_3) também não reproduziu uma melhora no rendimento do produto **3a** (Tabela 1, linhas 7 e 8).

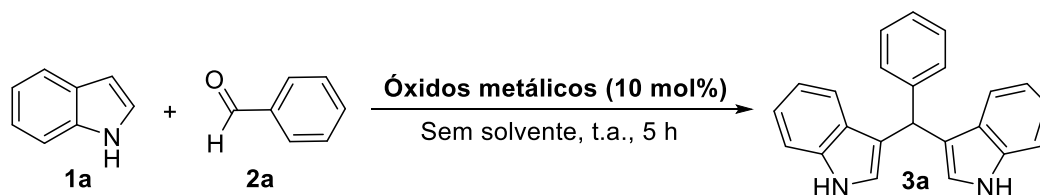
Dessa forma, com o objetivo de melhorar o rendimento do produto da reação, estudou-se o emprego de uma série de óxidos metálicos nanoparticulados disponíveis em nosso laboratório. Assim, quando utilizado o óxido de ferro nanoparticulado (Fe_3O_4 nano), observou-se, por cromatografia em camada delgada (CCD), que, após 5 horas de reação, os materiais de partida haviam sido consumidos e o produto da reação foi obtido em 99 % de rendimento (Tabela 1, linha 9). Além do Fe_3O_4 nano, outros catalisadores nanoestruturados foram testados, obtendo-se rendimentos satisfatórios do produto desejado, porém inferiores ao Fe_3O_4 nano (Tabela 1, linhas 10-13). Com isso, é importante notar a influência dos catalisadores nanoparticulados na reação, principalmente do Fe_3O_4 nano, o qual, quando comparado com o mineral Fe_3O_4 ($FeO.Fe_2O_3$),

apresentou uma diferença significativa no rendimento do produto (de 99 para 47 %, Tabela 1, linha 9 vs. 6).

Isso evidencia a elevada atividade catalítica dos materiais nanoestruturados nessas reações, muito em razão da alta área superficial, do tamanho e da morfologia desses nanomateriais, proporcionando efeitos de superfície importantes nas reações e, conseqüentemente, no aumento da atividade catalítica.

Estabelecido o melhor catalisador (Fe_3O_4 nano), realizaram-se tentativas de diminuir o tempo de reação (4 h), bem como a quantidade de catalisador (5 mol%); porém, em ambos os casos, não foi possível a obtenção de melhores resultados (Tabela 1, linhas 14 e 15).

Determinadas as melhores condições reacionais, avaliou-se a generalidade do método desenvolvido, a partir da combinação de uma série de aldeídos **2a-h** com diferentes indóis **1a-c** (Tabela 2). O tempo de cada reação foi determinado por CCD ou pela precipitação do produto no meio reacional. Notavelmente, os efeitos eletrônicos dos grupos ligados ao anel aromático dos aldeídos influenciaram na reatividade dos substratos. Dessa forma, quando utilizados aldeídos aromáticos **2b-e** com grupos retiradores de elétrons (Cl e Br) na presença do indol **1a**, os respectivos produtos da reação **3b-e** foram obtidos em rendimentos de 55 a 98 % (Tabela 2, linhas 2-5). Esses substituintes (Cl e Br) aumentam a eletrofilicidade da carbonila, deixando-a mais suscetível ao ataque nucleofílico do núcleo indólico. Por outro lado, quando utilizado um grupo doador de elétrons (OMe) no anel aromático, o qual diminui a eletrofilicidade do aldeído, não foi possível obter o produto desejado **3f** após 24 horas de reação (Tabela 2, linha 6). No entanto, quando utilizado um aldeído heteroaromático, também de baixa reatividade para esse tipo de reação, o produto **3g** pôde ser obtido em 62 % de rendimento (Tabela 2, linha 7). Além disso, o emprego do 2-naftaldeído **2h** para a síntese do BIM **3h** levou a um decréscimo no rendimento do respectivo produto (Tabela 1, linha 8).

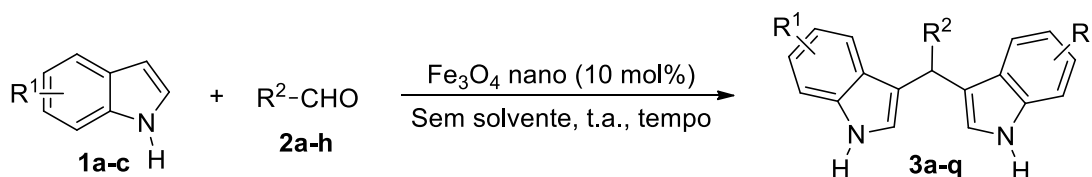
Tabela 1. Estudo de óxidos metálicos como catalisadores para a síntese do BIM **3a**^a

Linha	Óxido Metálico (Catalisador)	Rendimento (%) ^b
1	CaO	75
2	FeO	64
3	Y ₂ O ₃	57
4	Bi ₂ O ₃	Traços
5	Eu ₂ O ₃	Traços
6	Fe ₃ O ₄	47
7	V ₂ O ₅	60
8	MoO ₃	37
9	Fe ₃ O ₄ nano	99
10	CuFe ₂ O ₄ Zn nano	60
11	CuFe ₂ O ₄ nano	84
12	CuO nano	90
13	Cu ₂ O nano	70
14	Fe ₃ O ₄ nano ^c	75
15	Fe ₃ O ₄ nano ^d	76

^a Condições reacionais: indol (0,50 mmol), benzaldeído (0,30 mmol), óxido metálico (10 mol%). ^b Rendimento do produto isolado. ^c Reação realizada durante 4 h. ^d 5 mol % de catalisador.

Os mesmos aldeídos aromáticos **2a-h** foram utilizados para a reação de substituição eletrofílica ao 2-metilindol **1b** (Tabela 2, linhas 9-16) e apresentaram resultados que seguem a mesma tendência em virtude dos efeitos eletrônicos. Satisfatoriamente, a maioria dos produtos sintetizados (**3i-n** e **3p**) foi obtida em bons rendimentos e em curtos períodos de tempo. Por exemplo, quando utilizado o benzaldeído **2a**, obteve-se o produto **3i** em 95 % de rendimento, durante 20 minutos de reação (Tabela 2, linha 9). Do mesmo modo, quando foram empregados os aldeídos halogenados **2b-e**, os respectivos produtos **3j-m** foram obtidos em rendimentos de 75 a 94 %,

dentre um a 40 minutos de reação (Tabela 2, linhas 10-13). Por outro lado, quando utilizados aldeídos menos reativos, tais como o 4-anisalaldeído **2f**, o 2-piridina carboxaldeído **2g** e o 2-naftaldeído **2h**, os produtos **3n-p** apresentaram rendimentos de moderados a bons (Tabela 2, linhas 14-16). Por fim, quando realizada a reação de condensação do 5-bromoindol **1c** e o benzaldeído **2a**, o produto **3q** foi obtido em 40 % de rendimento (Tabela 2, linha 17). Sendo estes resultados plausíveis com o efeito retirador de elétrons do anel aromático, promovendo um aumento na eletrofilicidade do sítio carbonílico.

Tabela 2. Síntese dos bis(indolil)metanos **3a-q**^a

Linha	R ¹	R ²	Produto	Tempo	Rendimento (%) ^b
1	H, 1a	C ₆ H ₅ , 2a	3a	5 h	99
2	H, 1a	2-ClC ₆ H ₄ , 2b	3b	30 min	97
3	H, 1a	2-BrC ₆ H ₄ , 2c	3c	10 min	98
4	H, 1a	3-BrC ₆ H ₄ , 2d	3d	12 h	86
5 ^c	H, 1a	4-BrC ₆ H ₄ , 2e	3e	24 h	55
6	H, 1a	4-OMeC ₆ H ₄ , 2f	3f	24 h	-
7	H, 1a	2-piridinil 2g	3g	24 h	62
8	H, 1a	1-naftil 2h	3h	2 h	40
9	2-CH ₃ , 1b	C ₆ H ₅ , 2a	3i	20 min	95
10	2-CH ₃ , 1b	2-ClC ₆ H ₄ , 2b	3j	2 min	94
11	2-CH ₃ , 1b	2-BrC ₆ H ₄ , 2c	3k	1 min	75
12	2-CH ₃ , 1b	3-BrC ₆ H ₄ , 2d	3l	20 min	90
13 ^c	2-CH ₃ , 1b	4-BrC ₆ H ₄ , 2e	3m	40 min	80
14	2-CH ₃ , 1b	4-OMeC ₆ H ₄ , 2f	3n	12 h	63
15	2-CH ₃ , 1b	2-piridinil, 2g	3o	1,5 h	20
16	2-CH ₃ , 1b	1-naftil, 2h	3p	3 h	70
17	5-Br, 1c	C ₆ H ₅ , 2a	3q	12 h	40

^a Condições reacionais: indol (0,50 mmol), aldeído (0,30 mmol) e Fe₃O₄ nano (10 mol%). ^b Rendimento dos produtos isolados. ^c Reação realizada à temperatura de 40 °C para a solubilização dos materiais de partida.

De acordo com os resultados apresentados acima, pode-se fazer uma comparação da atividade catalítica do Fe₃O₄ nano com outros óxidos metálicos descritos na literatura (Tabela 3). Para tanto, utilizou-se como referência comparativa a reação de condensação entre o indol e o benzaldeído. A comparação indica

que o método desenvolvido é tão eficiente quanto os demais e apresenta uma melhora na eficiência energética, uma vez que as reações foram realizadas à temperatura ambiente. Além disso, o Fe₃O₄ pode ser facilmente recuperável em razão de suas propriedades magnéticas.

Tabela 3. Comparação da atividade catalítica do Fe₃O₄ nano com outros óxidos metálicos, usados diretamente como catalisadores para a síntese do produto **3a**.^a

Linha	Catalisador	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b	Ref.
1	ZnO (10 mol%)	0,75	80	98	33
2	MgO (10 mol%)	5,0	80	87	33
3	Fe ₂ O ₃ (10 mol%)	8,0	80	62	33
4	Al ₂ O ₃ (10 mol%)	3,0	80	93	33
5	TiO ₂ (20 mol%)	3,0	80	95	34
6	SiO ₂ (50 mg)	1,0	100	99	32
7	-	48,0	t.a.	61	51
8	Fe ₃ O ₄ nano (10 mol%)	5,0	t.a.	99	Esse trabalho

^a Reação entre indol e benzaldeído na ausência de solvente. ^b Rendimento do produto isolado.

Assim, o catalisador foi recuperado magneticamente da reação e reutilizado diretamente por mais três ciclos reacionais, entre o indol **1a** e o benzaldeído **2a** (Tabela 4).

Tabela 4. Reciclagem do catalisador^a

Ciclo	Rendimento (%) ^b
1º	98
2º	60
3º	55
4º	50

^a Condições reacionais: indol (0,5 mmol), benzaldeído (0,3 mmol), Fe₃O₄ nano (10 mol%), t.a., 5 h. ^b Rendimento do produto isolado.

No entanto, observou-se um decréscimo da atividade catalítica do Fe₃O₄ nano recuperado, visto que os produtos sintetizados nos ciclos posteriores foram obtidos dentre 50 a 60 % de rendimento. Isso sugere que a reação possa envolver um processo catalítico heterogêneo, porém, provavelmente possa ocorrer a agregação parcial das nanopartículas, diminuindo assim sua área superficial e, conseqüentemente, o potencial catalítico.⁵²

Além disso, outro fator que contribui para a diminuição da atividade catalítica do material recuperado é a adsorção de matéria orgânica após a sua recuperação. Isso pôde ser observado pela análise de termogravimetria (ATG) do Fe₃O₄ nanoparticulado antes e depois da reação (Figura 1). Através das curvas de TG do catalisador antes e depois da reação, se pode observar uma região de perda de massa acentuada na região de 340 °C, provavelmente ocasionado pela degradação de matéria orgânica adsorvida ao catalisador.

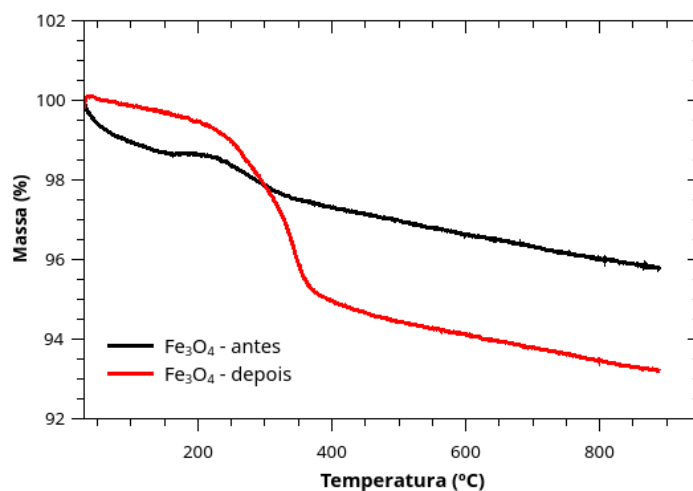


Figura 1. Curvas de TG do Fe_3O_4 nano antes e depois da reação, em fluxo de $20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ de ar sintético e taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Adicionalmente, propôs-se um mecanismo para a reação de alquilação de Friedel-Crafts catalisada por ferro (Figura 2). O Fe_3O_4 nano ativa o sítio carbonílico do aldeído formando o intermediário (I), sendo este mais suscetível ao ataque nucleofílico do indol na etapa posterior (intermediário II). Posteriormente, o

intermediário II perde água formando o intermediário azafulveno III, o qual sofre adição de outro equivalente do precursor indólico fornecendo o produto bis(indolil)metano e regenerando o catalisador.

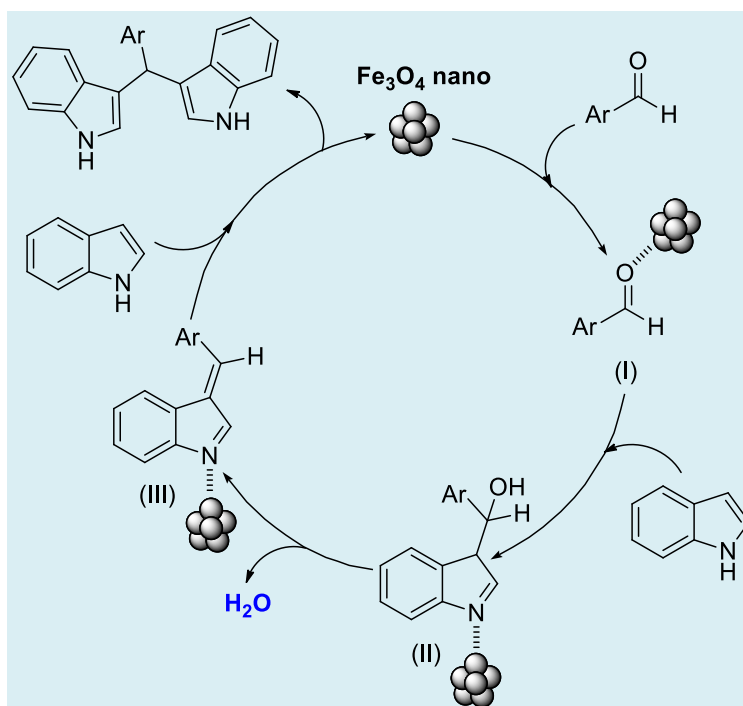


Figura 2. Mecanismo proposto

Por fim, a título de exemplo da caracterização dos compostos sintetizados, discutiram-se as atribuições dos sinais do espectro de ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3p** (Figura 3. Dessa forma, observa-se em deslocamento químico de 10,78 ppm, um singlete largo com integral relativa a 2H, referente aos hidrogênios ligados aos nitrogênios da molécula. Na região de 8,01 a

6,64 ppm de deslocamento, encontram-se os 15 hidrogênios aromáticos do composto. Em deslocamento químico de 6,55 ppm, pode-se observar um singlete referente ao hidrogênio do CH da molécula, oriundo da reação de condensação. Ademais, os grupos metila da molécula apresentam multiplicidade do sinal como um singlete, com integral relativa à 6H e deslocamento químico de 1,99 ppm.

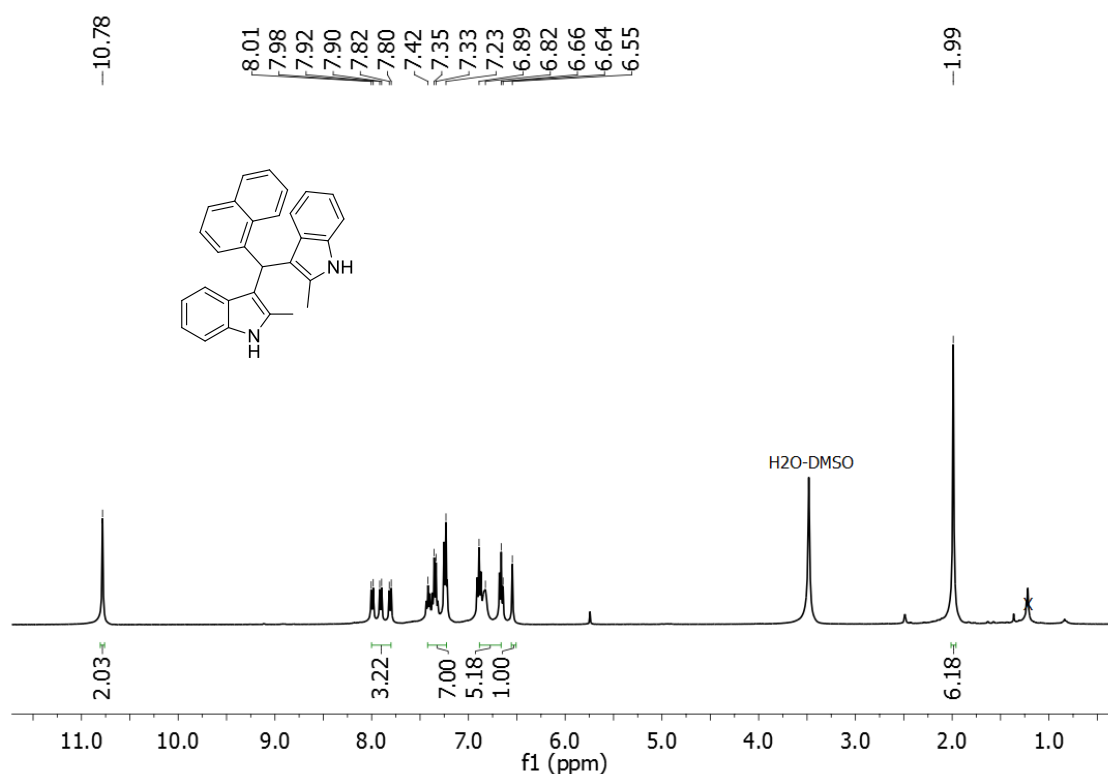


Figura 3. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3p**

4. Considerações Finais

Considerando-se os resultados obtidos, é possível observar que foi desenvolvido um método robusto, seguro e eficiente para a síntese de uma série de compostos bis(indolil) metanos, catalisados por Fe_3O_4 nanoparticulado. Os produtos sintetizados foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes (20-99 %), a partir de aldeídos e indóis com tolerância a diferentes grupos funcionais presentes

em suas estruturas. A separação do Fe_3O_4 nano do meio reacional foi simples e eficiente, sendo o catalisador recuperado sem maiores custos. Esse novo método apresenta algumas vantagens, tais como o uso de quantidade catalítica de Fe_3O_4 nano, rendimentos satisfatórios dos produtos sintetizados, facilidade de recuperação do catalisador e reações realizadas sob condições brandas (ausência de solvente e à temperatura ambiente).

Além disso, vale ressaltar que, o método desenvolvido atende alguns princípios da química verde, dentre eles: economia atômica, síntese segura, diminuição de solventes e auxiliares, eficiência energética, não formação de derivados, catálise e química segura para a prevenção de acidentes.

Agradecimentos

Os autores agradecem as agências de fomento Fundação Araucária (Unioeste 003/2017 FGM) e CAPES pelo apoio financeiro e pelas bolsas concedidas.

Referências Bibliográficas

- ¹ Ramshini, H.; Mannini, B.; Khodayari, K.; Ebrahim-Habibi, A.; Moghaddasi, A. S.; Tayebbe, R.; Chiti, F. Bis(indolyl) phenylmethane derivatives are effective small molecules for inhibition of amyloid fibril formation by hen lysozyme. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *124*, 361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Imran, S.; Taha, M.; Ismail, N. H.; Fayyaz, S.; Khan, K. M.; Choudhary, M. I. Synthesis of novel bisindolylmethanes: New carbonic anhydrase II inhibitors, docking, and 3D pharmacophore studies. *Bioorganic Chemistry* **2016**, *68*, 90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Mandal, S. M.; Pegu, R.; Porto, W. F.; Franco, O. L.; Pratihari, S. Novel boronic acid derivatives of bis(indolyl) methane as anti-MRSA Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27*, 2135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Pillaiyar, T.; Köse, M.; Sylvester, K.; Weighardt, H.; Thimm, D.; Borges, G.; Förster, I.; Kügelgen, I.; Müller, C. E. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60*, 3636. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Kamal, A.; Khan, M. N.; Srinivasa, R. K.; Srikanth Y. V.; Kaleem, A. S.; Pranay, K. K.; Murthy, U. S. An efficient synthesis of bis(indolyl)methanes and evaluation of their antimicrobial activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2009**, *24*, 559. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
- ⁶ Kobayashi, M.; Aoki S.; Gato, K.; Matsunami, K.; Kurosu, M.; Kitagawa, I. Marine natural products. XXXIV. Trisindoline, a new antibiotic indole trimer, produced by a bacterium of *Vibrio* sp. separated from the marine sponge *Hyrtilios altum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1994**, *42*, 2449. [[PubMed](#)]
- ⁷ Ganesabaskaran, S.; Paramasivan, T. P.; Vaiyapuri R. P.; Narayanasamy, M. Synthesis and anti-microbial activity of pyrazolylbisindoles—Promising anti-fungal compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 6302. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Kumar, G. S. S.; Kumaresan, S.; Prabhu, A. A. M.; Bhuvanesh, N.; Seethalakshmi, P. G. An efficient one pot syntheses of aryl-3,3'-bis(indolyl)methanes and studies on their spectral characteristics, DPPH radical scavenging-, antimicrobial-, cytotoxicity-, and antituberculosis activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2013**, *101*, 254. [[CrossRef](#)]
- ⁹ Maciejewska, D.; Wolska, I.; Niemyjska, M.; Zero, P. Structure in solid state of 3,3'-diindolylmethane derivatives, potent cytotoxic agents against human tumor cells, followed X-ray diffraction and ¹³C CP/MAS NMR analyses. *Journal of Molecular Structure* **2005**, *753*, 53. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰ Maciejewska, D.; Szpakowska, I.; Wolska, I.; Niemyjska, M.; Mascini, M.; Maj-Zurawska, M. DNA-based electrochemical biosensors for monitoring of bis-indoles as potential antitumoral agents, chemistry, X-ray crystallography. *Bioelectrochemistry* **2006**, *69*, 1. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Yoon, K.; Lee, S. O.; Cho, S. D.; Kim, K.; Khan, S.; Safe, S. Activation of nuclear TR3 (NR4A1) by a diindolylmethane analog induces apoptosis and proapoptotic genes in pancreatic cancer cells and tumors.

- Carcinogenesis* **2011**, *32*, 836. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Wang, X.; Wang, Z.; Wu, Y.; Luo, Y.; Zhang, G.; Jian, G.; Sun, H.; Zhang, W.; Gao, Z. Highly modulated bisindoles: ligands for copper-catalyzed Sonogashira reaction. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *30*, 831. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Gresens, E.; Ni, Y.; Adriaens, P.; Verbruggen, A.; Marchal, G.; U.S. Patent **2004**. (0053911A1)
- ¹⁴ Ganesan, A.; Kothandapani, J.; Nanubolu, J. B.; Ganesan, S. S. Oleic acid: a benign Brønsted acidic catalyst for densely substituted indole derivative synthesis. *RSC Advances* **2015**, *5*, 28597. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Sadaphal, S. A.; Sonar, S. S.; Ware, M. N.; Shingare, M. S. Cellulose sulfuric acid: reusable catalyst for solvent-free synthesis of bis(indolyl)methanes at room temperature. *Green Chemistry Letters Review* **2009**, *1*, 191. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Fatehi, A.; Bamoharram, F. F. A convenient synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by diphosphooctadecatungstic acid. *Catalysis Communications* **2008**, *9*, 289. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Chen, D.; Yu, L.; Wang, P. G. Lewis Acid-Catalyzed Reactions in Protic Media. Lanthanide-Catalyzed Reactions of Indoles with Aldehydes or Ketones. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 4467. [[Link](#)]
- ¹⁸ Nagarajan, R.; Perumal, P. T. InCl₃ and In(OTf)₃ catalyzed reactions: synthesis of 3-acetyl indoles, bis-indolylmethane and indolylquinoline derivatives. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1229. [[Link](#)]
- ¹⁹ Bandgar, B. P.; Shaikh, K. A. Molecular iodine-catalyzed efficient and highly rapid synthesis of bis(indolyl)methanes under mild conditions. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 1959. [[Link](#)]
- ²⁰ Karthik, M.; Tripathi, A. K.; Gupta, N. M.; Palanichamy, M.; Murugesan, V. Zeolite catalyzed electrophilic substitution reaction of indoles with aldehydes: synthesis of bis(indolyl) methanes. *Catalysis Communications* **2004**, *5*, 371. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Beltrá, J.; Gimeno, M. C.; Herrera, R. P. A new approach for the synthesis of bisindoles through AgOTf as catalyst. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 2206. [[CrossRef](#)]
- ²² Liang, D.; Huang, W.; Yuan, L.; Ma, Y.; Ma, J.; Ning, D. An underrated cheap Lewis acid: Molecular bromine as a robust catalyst for bis(indolyl)methanes synthesis. *Catalysis Communications* **2014**, *55*, 11. [[CrossRef](#)]
- ²³ Swetha, A.; Babu, B. M.; Meshram, H. M. An efficient and rapid protocol for the synthesis of diversely functionalized bisindolylmethanes. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 1775. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Noland, W. E.; Kumar, H. V.; Flick, G. C.; Aspros, C. L.; Yoon, J. H.; Wilt, A. C.; Dehkordi, N.; Thao, S.; Schneerer, A. K.; Gao, S.; Tritch, K. J. Hydrated ferric sulfate-catalyzed reactions of indole with aldehydes, ketones, cyclic ketones, and chromanones: Synthesis of bisindoles and trisindoles. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3913. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. Glycerin and CeCl₃·7H₂O: a new and efficient recyclable medium for the synthesis of bis(indolyl)methanes. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6060. [[CrossRef](#)]
- ²⁶ Karami, C.; Ahmadian, H.; Nouri, M.; Jamshidi, F.; Mohammadi, H.; Ghodrati, K.; Farrokhi, A.; Hamidi, Z. A novel method for synthesis of cobalt manganese oxide nano catalysts as a recyclable catalyst for the synthesis of some bis (indolyl) methane derivatives. *Catalysis Communications* **2012**, *27*, 92. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Shi, X.-L.; Lin, H.; Li, P.; Zhang, W. Friedel-Crafts Alkylation of Indoles Exclusively in Water Catalyzed by Ionic Liquid Supported on a Polyacrylonitrile Fiber: A Simple "Release and Catch" Catalyst. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2947. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Veisi, H.; Maleki, B.; Eshbala, F. H.; Veisi, H.; Masti, R.; Ashrafi, S. S.; Baghayeri, M. In situ generation of Iron(III) dodecyl sulfate as Lewis

- acid-surfactant catalyst for synthesis of bisindolyl, tris-indolyl, Di(bis-indolyl), Tri(bis-indolyl), tetra(bis-indolyl)methanes and 3-alkylated indole compounds in water. *RSC Advances* **2014**, *4*, 30683. [[CrossRef](#)]
- ²⁹ Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; Silva, M. S.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J. Synthesis of bis(indolyl)methanes using ammonium niobium oxalate (ANO) as an efficient and recyclable catalyst. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 4334. [[CrossRef](#)]
- ³⁰ Wang, Y.; Sang, R.; Zheng, Y.; Guo, L.; Guan, M.; Wu, Y. Graphene oxide: An efficient recyclable solid acid for the synthesis of bis(indolyl)methanes from aldehydes and indoles in water. *Catalysis Communications* **2017**, *89*, 138. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Sajjadifar, S.; Mansouri, G.; Miraninezhad, S. Silica supported-boron sulfonic acid: a versatile and reusable catalyst for synthesis of bis(indolyl)methane in solvent free and room temperature conditions. *Asian Journal of Nanoscience and Materials* **2018**, *1*, 9. [[Link](#)]
- ³² Mendes, S. R.; Thurow, S.; Fortes, M. P.; Penteado, F.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. Synthesis of bis(indolyl)methanes using silica gel as an efficient and recyclable surface. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 5402. [[CrossRef](#)]
- ³³ Hosseini-Sarvari, M. Synthesis of Bis(indolyl)methanes using a Catalytic Amount of ZnO under Solvent-Free Conditions. *Synthetic Communications* **2008**, *38*, 832. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Hosseini-Sarvari, M. Titania (TiO₂)-Catalyzed Expedient, Solventless and Mild Synthesis of Bis(Indolyl)Methanes. *Acta Chimica Slovenica* **2007**, *54*, 354. [[Link](#)]
- ³⁵ Zeng, T.; Chen, W.-W.; Cirtiu, C. M.; Moores, A.; Song, G.; Li, C.-J. Fe₃O₄ nanoparticles: a robust and magnetically recoverable catalyst for three-component coupling of aldehyde, alkyne and amine. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 570. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M.; Hoseinib, J. Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles-Catalyzed Sonogashira-Hagihara Reactions in Ethylene Glycol under Ligand-Free Conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 125. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Mojtahedi, M. M.; Abaee, M. S.; Rajabi, A.; Mahmoodi, P.; Bagherpoor, S. Recyclable superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for efficient catalysis of thiolysis of epoxides. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, *68*, 361. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Rocha, M. S. T.; Rafique, J.; Saba, S.; Azeredo, J. B.; Back, D.; Godoi, M.; Braga, A. L. Regioselective Hydrothiolation of Terminal Acetylene catalyzed by Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles. *Synthetic Communications* **2017**, *47*, 291. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ Li, Z.-X.; Luo, D.; Li, M.-M.; Xing, X.-F.; Ma, Z.-Z.; Xu, H. Recyclable Fe₃O₄ Nanoparticles Catalysts for Aza-Michael Addition of Acryl Amides by Magnetic Field. *Catalysts* **2017**, *7*, 219. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Rafique, J.; Saba, S.; Frizon, T. E. A.; Braga, A. L. Fe₃O₄ Nanoparticles: A Robust and Magnetically Recoverable Catalyst for Direct C-H Bond Selenylation and Sulfenylation of Benzothiazoles. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 328. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Rajput, S.; Pittman Jr., C. U.; Mohan, D. Magnetic magnetite (Fe₃O₄) nanoparticle synthesis and applications for lead (Pb²⁺) and chromium (Cr⁶⁺) removal from water. *Journal of Colloid and Interface Science* **2016**, *468*, 334. [[CrossRef](#)]
- ⁴² Wang, A.; Liu, X.; Su, Z.; Jing, H. New magnetic nanocomposites of ZrO₂-Al₂O₃-Fe₃O₄ as green solid acid catalysts in organic reactions. *Catalysis Science & Technology* **2014**, *4*, 71. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Mahmoudi, H.; Jafari, A. A.; Saeedia, S.; Firouzabadi, H. Sulfonic acid-functionalized magnetic nanoparticles as a recyclable and eco-friendly catalyst for atom economical Michael addition reactions and bis indolyl methane synthesis. *RSC Advances* **2015**, *5*, 3023. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Rafiee, E.; Khodayari, M. Starch as a green source for Fe₃O₄@carbon core-shell nanoparticles synthesis: a support for 12-tungstophosphoric acid, synthesis, characterization, and application as an

- efficient catalyst. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *42*, 3523. [CrossRef]
- ⁴⁵ Shaabani, A.; Afshari, R.; Hooshmand, S. E.; Tabatabaei, A. T.; Hajishaabanha, F. Copper supported on MWCNT-guanidine acetic acid@Fe₃O₄: synthesis, characterization and application as a novel multi-task nanocatalyst for preparation of triazoles and bis(indolyl)methanes in water. *RSC Advances* **2016**, *6*, 18113. [CrossRef]
- ⁴⁶ Kangari, S.; Yavari, I. Preparation of immobilized hexamine on Fe₃O₄/SiO₂ core/shell nanoparticles: a novel catalyst for solvent-free synthesis of bis(indolyl)methanes. *Research on Chemical Intermediates* **2016**, *42*, 8217. [CrossRef]
- ⁴⁷ Li, D.; Wang, J.; Chen, F.; Jing, H. Fe₃O₄@SiO₂ supported aza-crown ether complex cation ionic liquids: preparation and applications in organic reactions. *RSC Advances* **2017**, *7*, 4237. [CrossRef]
- ⁴⁸ Iyengar, S. J.; Joy, M.; Ghosh, C. K.; Dey, S.; Kotnalad, R. K.; Ghosh, S. Magnetic, X-ray and Mössbauer studies on magnetite/maghemite core-shell nanostructures fabricated through an aqueous route. *RSC Advances* **2014**, *4*, 64619. [CrossRef]
- ⁴⁹ Kalla, R. M. N.; John, J. V.; Park, H.; Kim, I. Tetramethyl guanidinium chlorosulfonate as a highly efficient and recyclable organocatalyst for the preparation of bis(indolyl)methane derivatives. *Catalysis Communication* **2014**, *57*, 55. [CrossRef]
- ⁵⁰ Zolfigol, M. A.; Ayazi-Nasrabadi, R.; Baghery, S. The first urea-based ionic liquid-stabilized magnetic nanoparticles: an efficient catalyst for the synthesis of bis(indolyl)methanes and pyrano[2,3-d]pyrimidinone derivatives. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *30*, 273. [CrossRef]
- ⁵¹ Dhumaskar, K. L.; Tilve, S. G. Synthesis of bis(indolyl)methanes under catalyst-free and solvent-free conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2012**, *5*, 353. [CrossRef]
- ⁵² Botteselle, G. V.; Godoi, M.; Galetto, F. Z.; Bettanin, L.; Singh, D.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Microwave-assisted one-pot synthesis of symmetrical diselenides, ditellurides and disulfides from organoiodides and elemental chalcogen catalyzed by CuO nanoparticles. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, *365*, 186. [CrossRef]