



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE BIS(INDOLIL)METANOS UTILIZANDO Fe_3O_4
NANOPARTICULADO COMO UM CATALISADOR ROBUSTO, EFICIENTE E
RECUPERÁVEL MAGNETICAMENTE**

Stefany Valiati

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE BIS(INDOLIL)METANOS UTILIZANDO Fe_3O_4
NANOPARTICULADO COMO UM CATALISADOR ROBUSTO, EFICIENTE E
RECUPERÁVEL MAGNETICAMENTE

Stefany Valiati

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste/*Campus* Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador(a): Profa. Dra. Flávia Giovana Manarin
Co-orientador(a): Prof. Dr. Giancarlo Di Vaccari
Botteselle

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Valiati, Stefany

Síntese de bis(indolil)metanos utilizando Fe₃O₄ nanoparticulado como um catalisador robusto, eficiente e recuperável magneticamente / Stefany Valiati; orientador(a), Flávia Giovana Manarin; coorientador(a), Giancarlo Di Vaccari Botteselle, 2019.
69 f.

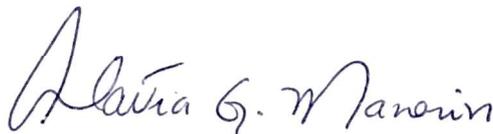
Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Toledo, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.

1. Catálise sem solvente. 2. Fe₃O₄ nano recuperável. 3. Bis(indolil)metanos. I. Manarin, Flávia Giovana. II. Botteselle, Giancarlo Di Vaccari. III. Título.

STEFANY VALIATI

Síntese de bis(indolil)metanos utilizando Fe₃O₄ nanoparticulado como um catalisador robusto, eficiente e recuperável magneticamente

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração Química, linha de pesquisa Obtenção e Aplicação de Compostos Orgânicos (OACO), APROVADA pela seguinte banca examinadora:



Orientadora – Profa. Flávia Giovana Manarin



Dr. Marcos Donizete Peliçon Pereira



Profa. Dra. Conceição de Fátima Alves Olguin

Toledo, 21 de março de 2019.

A minha mãe e grande heroína, pessoa fundamental em minha vida que sempre me incentivou e esteve comigo para que eu tivesse forças. Saiba que sempre me espelharei em ti, pois é um exemplo de mãe, amiga e mulher. Este trabalho é dedicado a você.

A Prof^a. Flávia Manarin, meus sinceros agradecimentos pela orientação no mestrado. Fica aqui expressa a minha gratidão, respeito e admiração por ti, enquanto pesquisadora e pessoa. Saiba que nesses anos de convívio, desde a graduação, aprendi muito contigo, não só de Química, mas de lições de vida, aprendi a identificar e admirar as virtudes do ser humano, e talvez a maior de todas, a bondade incondicional, apoio, proteção e a sensibilidade nos momentos difíceis. És um exemplo de uma grande pessoa, que tem um coração muito grande, sempre disposta a acolher.

Ao Prof. Giancarlo Botteselle, meu co-orientador, meus agradecimentos pelos ensinamentos ao longo desses anos de convivência. Tens minha admiração por ser essa pessoa de coração enorme, sempre disposto a ajudar e que não tem tempo ruim, és um grande exemplo a ser seguido. Obrigada pelo apoio, compreensão e sensibilidade nos momentos difíceis.

Ao meu noivo, sem você eu não seria capaz. Sempre me apoiando, carinhoso e companheiro em todos os momentos. Mesmo quando eu não tinha mais forças para continuar você esteve ao meu lado segurando minha mão e me ajudando a levantar novamente. Todas as minhas conquistas e melhoras eu devo a você também.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, pelo dom da vida por sempre me proteger, abençoar e iluminar meu caminho. Obrigado por ter colocado pessoas no meu caminho que fizeram a diferença durante todo o percurso desse projeto, que foi o mestrado.

Um imenso obrigada a todos os professores que fazem parte do programa de Mestrado em Química da Unioeste por todo o conhecimento passado e por se dedicarem tanto para fazer com que esse programa cresça cada vez mais.

Um agradecimento especial a professora Dra. Flávia Manarin, minha orientadora, que sempre me motivou, mesmo quando nem eu não achava que era possível. Desde a graduação incentivando e mostrando que todos são capazes, nunca deixou de acreditar no potencial de seus alunos. Se um dia eu me tornar uma profissional com 10% do seu entusiasmo, da sua dedicação a pesquisa, do seu conhecimento e sua visível paixão pelo que faz, ficarei muito feliz.

Ao professor Dr. Giancarlo Botesselle pela co-orientação, contribuições e incentivo para a realização deste trabalho.

Preciso mencionar também a Julia Willig e a Alexandra Amaral que colaboraram efetivamente para os resultados apresentados nesse trabalho e por se prontificarem em ajudar toda vez que foi preciso.

Agradeço à Isadora Maria de Oliveira, ao Professor Dr. Hélio Stefani e à Universidade de São Paulo, pela colaboração neste trabalho com a realização das análises.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela oportunidade de realizar este trabalho.

À Prati Donaduzzi, que me incentivou a fazer o mestrado concedendo horários flexíveis de trabalho.

Muito Obrigada!

“Quando tudo parecer dar errado em sua vida, lembre-se que o avião decola contra o vento, e não a favor dele.”

Henry Ford.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	INDOIS E SEUS DERIVADOS.....	16
2.2	OBTENÇÃO DE BIS(INDOLIL)METANOS A PARTIR DA REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS	18
2.3	CATALISADORES RECICLÁVEIS.....	23
3	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	30
3.2	TERMOGRAVIMETRIA.....	30
3.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	30
3.4	PONTO DE FUSÃO	30
3.5	SOLVENTES E REAGENTES	31
3.6	PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS BIMS.....	31
3.7	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	32
3.8	RECUPERAÇÃO DO CATALISADOR	36
3.9	CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS.....	37
4	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	39
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
6	ESPECTROS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
7	REFERÊNCIAS.....	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: DIFERENTES ÓXIDOS METÁLICOS PARA A SÍNTESE DE 3,3-BIS(INDOL)FENILMETANO.	24
TABELA 2: CATALISADORES TESTADOS PARA A PREPARAÇÃO DO PRODUTO DE 4-CLOROBENZALDEÍDO E 1-H-INDOL EM CONDIÇÕES TÉRMICAS SEM SOLVENTE A 100 °C.	27
TABELA 3: ESTUDO DE ÓXIDOS METÁLICOS COMO CATALISADORES PARA A SÍNTESE DO BIM 3A^A	40
TABELA 4: SÍNTESE DOS BIS(INDOLIL)METANOS 3A-Q^A	41
TABELA 5: COMPARAÇÃO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DO Fe_3O_4 NANO COM OUTRO ÓXIDOS METÁLICOS, USADOS DIRETAMENTE COMO CATALISADORES PARA A SÍNTESE DO PRODUTO 3A^A	45
TABELA 6: RECICLAGEM DO CATALISADOR ^A	45

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 2: (A) INDOL, (B) ESTRUTURA GENÉRICA DOS BIMS.	13
FIGURA 1: EXEMPLOS DE BIMS.	17
FIGURA 3: (A) 3,3'BIS(INDOLIL)METANO. (B) 2,2'BIS(6-BROMO-3INDOLIL)ETILAMINA.	16
FIGURA 4: MECANISMO DE FORMAÇÃO DOS BIMS A PARTIR DE UM ÁCIDO DE LEWIS.	18
FIGURA 5: REAÇÃO GENÉRICA PARA SÍNTESE DOS BIM _s	19
FIGURA 6: GERAÇÃO <i>IN SITU</i> DO DODECIL SULFATO DE FERRO (III).	21
FIGURA 7: SÍNTESE DOS BIS(INDOIS)METANOS EM ÁGUA.	21
FIGURA 8: RECICLAGEM DO CATALISADOR FE(DS) ₃ PARA A SÍNTESE DE BIS (INDOLIL) METANOS.	22
FIGURA 9: SÍNTESE DO BIM EM TEMPERATURA AMBIENTE, SOLVENTE METANOL E SEM CATALISADOR.	22
FIGURA 10: SÍNTESE DO BIM COM TEMPERATURA, SEM SOLVENTE E COM CATALISADOR.	24
FIGURA 11: SÍNTESE DE BIM COM CATALISADOR RECICLÁVEL.	25
FIGURA 12: REUTILIZAÇÃO DO CATALISADOR SÍLICA GEL PARA A SÍNTESE DE BIS(INDOLIL)METANOS.	26
FIGURA 13: ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DOS BIMS COM CATALISADOR DE ÓXIDO DE MANGANÊS E COBALTO NANOPARTICULADO.	26
FIGURA 14: EFEITO DA PROPORÇÃO MOLAR CO/MN NO DESEMPENHO CATALÍTICO.	27
FIGURA 15: REAÇÃO MODELO.	31
FIGURA 16: CURVAS DE TG DO FE ₃ O ₄ NANO ANTES E DEPOIS DA REAÇÃO, EM FLUXO DE 20 ML.MIN ⁻¹ DE AR SINTÉTICO E TAXA DE AQUECIMENTO DE 10 °C.MIN ⁻¹	46
FIGURA 17: MECANISMO PROPOSTO.	47
FIGURA 18: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3P A 400 MHZ EM DMSO-D ₆	47
FIGURA 19: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3P A 100 MHZ EM DMSO-D ₆	48
FIGURA 20: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3A A 200 MHZ EM CDCL ₃	56
FIGURA 21: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3A A 50 MHZ EM CDCL ₃	56
FIGURA 22: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3B A 200 MHZ EM CDCL ₃	57
FIGURA 23: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3B A 50 MHZ EM CDCL ₃	57
FIGURA 24: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3C A 200 MHZ EM CD ₃ SOCD ₃	58
FIGURA 25: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3C A 50 MHZ EM CD ₃ SOCD ₃	58
FIGURA 26: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3E A 200 MHZ EM CDCL ₃	59
FIGURA 27: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3E A 50 MHZ EM CDCL ₃	59
FIGURA 28: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3G A 200 MHZ EM CD ₃ SOCD ₃	60
FIGURA 29: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3G A 50 MHZ EM CD ₃ SOCD ₃).	60
FIGURA 30: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3H A 400 MHZ EM DMSO-D ₆	61
FIGURA 31: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3H A 100 MHZ EM DMSO-D ₆	61
FIGURA 32: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3I A 200 MHZ EM DMSO-D ₆	62
FIGURA 33: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3I A 50 MHZ EM DMSO-D ₆	62
FIGURA 34: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3L A 400 MHZ EM DMSO-D ₆	63
FIGURA 35: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3L A 100 MHZ EM DMSO-D ₆	63
FIGURA 36: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3M A 400 MHZ EM DMSO-D ₆	64
FIGURA 37: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3M A 100 MHZ EM DMSO-D ₆	64
FIGURA 38: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3P A 400 MHZ EM DMSO-D ₆	65
FIGURA 39: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3P A 100 MHZ EM DMSO-D ₆	65
FIGURA 40: ESPECTRO DE RMN ¹ H DO COMPOSTO 3Q A 400 MHZ EM DMSO-D ₆	66
FIGURA 41: ESPECTRO DE RMN ¹³ C DO COMPOSTO 3Q A 100 MHZ EM DMSO-D ₆	66

RESUMO

SÍNTESE DE BIS(INDOLIL)METANOS UTILIZANDO Fe_3O_4 NANOPARTICULADO COMO UM CATALISADOR ROBUSTO, EFICIENTE E RECUPERÁVEL MAGNETICAMENTE

O presente trabalho descreve a síntese de compostos bis(indolil)metanos (BIMs), a partir da reação de alquilação de Friedel-Crafts entre indoís e aldeídos, catalisada por óxido de ferro nanoparticulado (Fe_3O_4 nano). As reações foram realizadas na ausência de solvente e à temperatura ambiente, sendo o catalisador recuperado magneticamente ao final das mesmas. A metodologia sintética desenvolvida se mostrou simples e eficiente, levando a 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, Fe_3O_4 nano recuperável, Bis(indolil)metanos.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF BIS(INDOLYL)METHANES USING Fe_3O_4 NANOPARTICULATE AS A ROBUST, EFFICIENT AND MAGNETICALLY RECOVERABLE CATALYST

Herein, we described the synthesis of bis(indolyl)methanes compounds from the Friedel-Crafts alkylation reaction between indoles and aldehydes catalyzed by magnetite nanoparticles (nano- Fe_3O_4). 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 %) and according to some principles of Green Chemistry, such as: atomic economy, safe synthesis, solvent reduction and auxiliaries, energy efficiency, non-derivative formation, catalysis and safe chemical for the prevention of accidents.

Key words: Solvent-free catalysis, Recoverable nano- Fe_3O_4 , Bis(indolyl)methanes.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os bis(indolil)metanos (BIMs) têm sido amplamente estudados principalmente devido à sua presença frequente como unidades estruturais fundamentais de produtos naturais, produtos farmacêuticos e agroquímicos. [1]

O núcleo indólico e seus derivados estão presentes em uma vasta gama de produtos naturais e compostos biologicamente ativos, ou seja, compostos que exercem ação específica sobre um determinado ser vivo, podendo demonstrar potencial como fármaco. Estes compostos foram isolados de várias fontes naturais terrestres e marinhas e possuem grande importância para a síntese orgânica. [2] Os bis(indolil)metanos (BIMs), os quais são moléculas contendo dois núcleos indólicos conectados ao mesmo átomo de carbono, possuem grande destaque na indústria farmacêutica. [3]

O indol é a unidade estrutural central dos derivados de bis(indolil)metanos (BIMs), como mostrado na FIG. 1. [4]

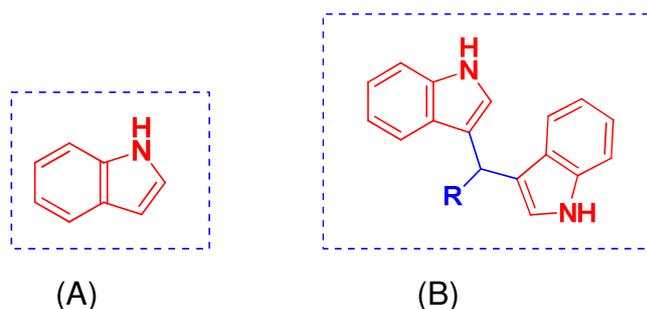


Figura 1: (A) indol, (B) estrutura genérica dos BIMs.

Uma grande variedade de condições de reação foi publicada para a síntese de derivados de bis(indolil)metano. No entanto, ainda existem algumas desvantagens para essas reações, incluindo grandes quantidades de catalisadores, tempos de reação longos, baixos rendimentos do produto e condições drásticas de reação. [5]

Um processo sintético eficiente deve, em linhas gerais, ter as seguintes características: possuir seletividade, brevidade (menor número possível de etapas), permitir recuperação de solventes e matéria-prima, alto rendimento e pureza do produto desejado, minimizar efluentes aquosos ou de outros tipos, não utilizar solvente sempre que possível, usar solventes menos tóxicos e não inflamáveis, usar água como solvente, evitar misturas de solventes, utilizar solventes e reagentes baratos e disponíveis, não agredir o meio ambiente, possuir uma eficiência de volume aceitável, ser catalítico sempre que possível. [6]

Portanto, uma síntese orgânica ideal não deve apenas possuir um bom rendimento e pureza do produto, sendo necessário levar em conta estes outros fatores, sendo que modernamente a questão ambiental e de reaproveitamento de rejeitos influencia tremendamente na eficiência do processo. [6]

1.1. OBJETIVOS

O presente trabalho buscou desenvolver uma metodologia sintética eficiente, robusta e sustentável, que atenda aos princípios regidos pela química verde para a obtenção dessa importante classe de compostos heterocíclicos, os bis(indolil)metanos. Síntese geral representada pela FIG. 2.



Figura 2: Reação geral para síntese dos BIMs.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INDOIS E SEUS DERIVADOS.

Os indois e seus derivados estão presentes em um grande número de produtos naturais, possuindo uma grande aplicação em sistemas biológicos, sendo de grande interesse o desenvolvimento de metodologias sintéticas que funcionalizam os seus derivados. [7]

Os bis(indolil)metanos (BIMs) e seus análogos apresentam importantes atividades biológicas e farmacológicas, como antifúngicos, anti-inflamatórios, antibacterianos, antibióticos e propriedades analgésicas. [8-10] Recentemente, os BIMs mostraram ter grande potencial de inibição ao crescimento de células cancerígenas, dentre os tipos de câncer estão o de próstata, cólon, pâncreas e pulmão. [11-14]

Dentre os BIMs os compostos que apresentaram uma intensa atividade como inibidor de tumores foram o 3,3'-bis(indolil)metano (a) e o 2,2' bis(6-bromo-3-indolil)etilamina (b) (FIG. 3). [15]

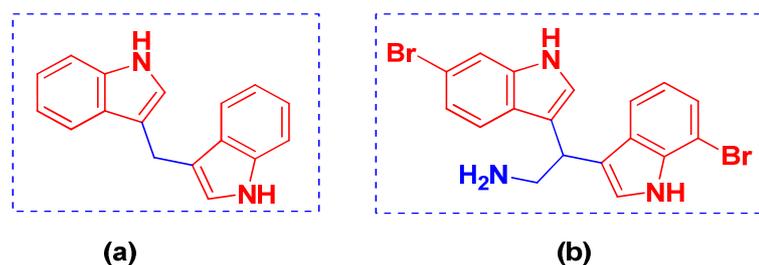


Figura 3: (a) 3,3'-bis(indolil)metano. (b) 2,2'-bis(6-bromo-3-indolil)etilamina.

A ampla distribuição do núcleo indólico em sistemas biológicos e produtos naturais biologicamente ativos tem estimulado os químicos medicinais a aplicar os indois na síntese de fármacos e esses esforços resultaram na descoberta de vários fármacos. [21]

Além da sua importância biológica e farmacológica, os BIMs apresentam grande destaque para a química de coordenação pelo seu potencial como ligantes na presença de metais de transição. Esses compostos de coordenação possuem importantes aplicações, por exemplo, como catalisadores em reações de acoplamento do tipo Sonogashira [1], ou ainda, como agentes de contraste em exames radiológicos. [16]

Nesse sentido, podemos destacar alguns compostos com as várias aplicações citadas, como o 1,1-bis(3'-indol)-1-(*p*-clorofenil)metano (**1**) (FIG. 4), o qual mostrou atividade antitumoral atuando através da ativação do receptor nuclear associado 1 (Nurr1) em um modelo *in vivo* de câncer de bexiga. [17] O bis(5-metoxi-indol-3-il)metano (**2**) (FIG.

4), que por sua atividade frente à células cancerígenas ser eficiente, mostrou grande potencial como agente quimioterapêutico. [14]

Alguns bis(indolil)metanos de ocorrência natural, como o vibrindole A (**3**) (FIG. 4) são utilizados no tratamento de fibromialgia, fadiga crônica e síndrome do intestino irritável. [18] Já o bis(indolil)metano (**4**) (FIG. 4) inibe a proliferação de linhagens celulares de câncer de mama dependentes e independentes de estrogênio. [19]

Alguns bis(indolil)alcanos, como a macrocarpamina, o acetato de macralestina e a villastonina possuem atividade antiprotozoária significativa *in vitro* contra os protozoários *Plasmodium falciparum* e *Entamoeba histolytica*. [20]

Como já mencionado anteriormente, alguns BIMs (**5**) (FIG. 4) são empregados como ligantes na reação de Sonogashira, onde o nitrogênio complexa com o metal, para síntese de moléculas orgânicas mais complexas, mostrando a importância na Química de Coordenação. [1]

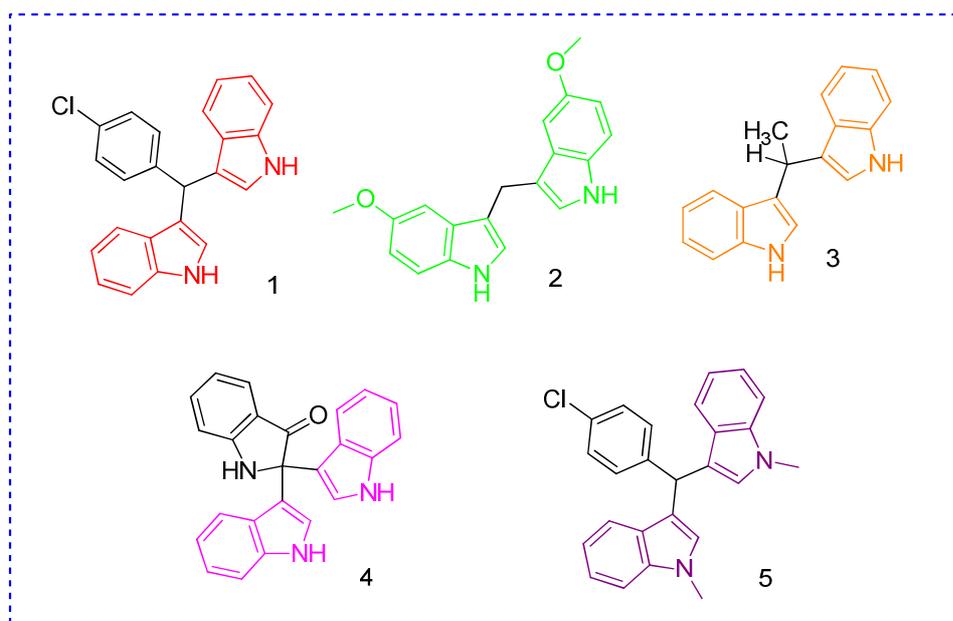


Figura 4: Exemplos de BIMs

Devido às diversas e importantes propriedades biológicas e farmacológicas presentes nos BIMs, assim como as várias possibilidades de aplicação como ligantes destes compostos, há uma busca contínua por novas estratégias sintéticas que sejam mais simples e eficientes.

2.2 OBTENÇÃO DE BIS(INDOLIL)METANOS A PARTIR DA REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS

O método padrão utilizado para a síntese do 3,3 BIMs é a reação de Friedel-Crafts entre indóis e compostos carbonílicos na presença de ácido ou base, que irão desempenhar o papel de promover a substituição eletrofílica do indol com o composto carbonílico, FIG. 5. Este composto foi sintetizado pela primeira vez em 1886 por Fisher. [3]

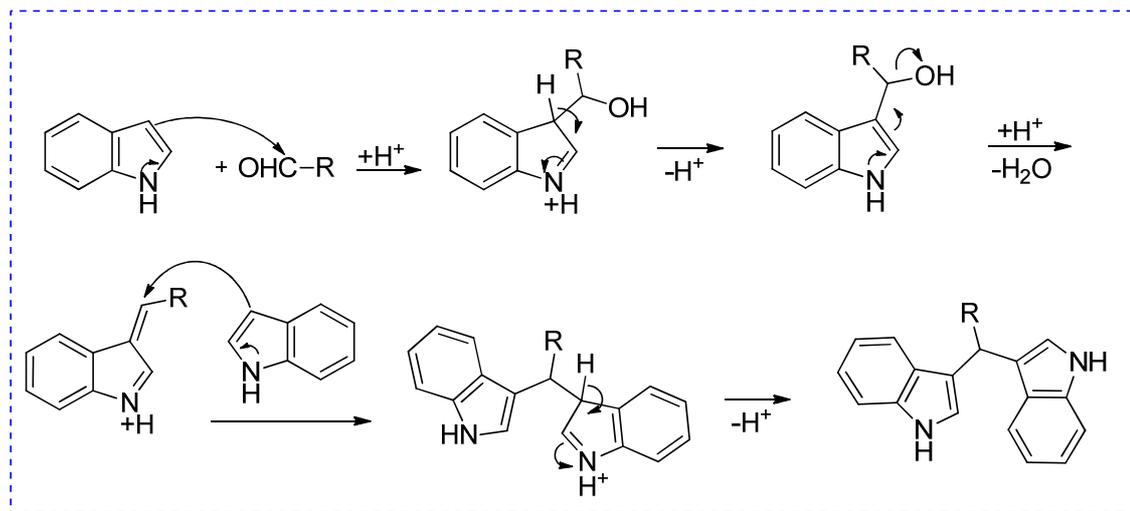


Figura 5: Mecanismo de formação dos BIMs a partir de um ácido de Lewis.
 FONTE: SHIRI *et al.* (2010).

A grande importância dos BIMs gerou muitos esforços para o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas após o trabalho pioneiro relatado por Fischer em 1886. [7]

Vários métodos são descritos na literatura para síntese desta classe de compostos, geralmente utilizando um ácido que promoverá a substituição eletrofílica dos indóis com compostos carbonílicos.

Em 1900, Walther e Clemen usaram formaldeído e diferentes indóis para a síntese de BIMs simples. [22] Através da reação de indóis e acetaldeído, os BIMs correspondentes foram produzidas com 60% de rendimento em uma solução etanol-água. [23]

Em 1963 Kamal e Qureshi sintetizaram uma série de derivados de 3,3 BIMs com vários grupos alifáticos, aromáticos, aromáticos substituídos e heterocíclicos em meio aquoso e em várias condições de pH. [24]

Nesta perspectiva, Patil *et al.* (2011), empregaram uma grande variedade de aldeídos e cetonas na reação com indóis a 80 °C na ausência de catalisador e solvente com rendimentos satisfatórios como mostra a FIG. 6. [25]

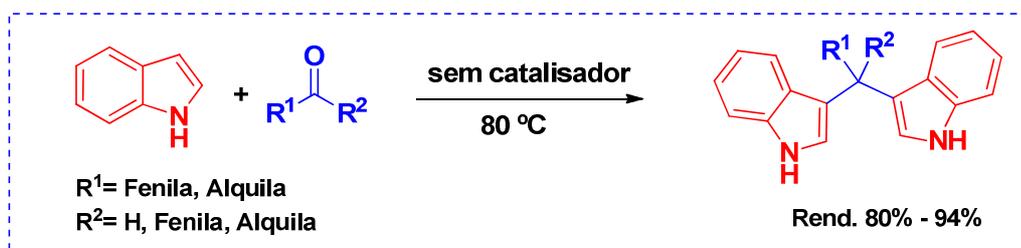


FIGURA 6: Reação genérica para síntese dos BIMs.
 FONTE: PATIL et al. (2011).

O grupo observou que quando utilizado aldeídos aromáticos a reação ocorreu mais rapidamente que os aldeídos alifáticos, mostrando que o efeito da deficiência de elétrons e a natureza dos substituintes no anel aromático resultou em algum efeito nesta conversão.

Aldeídos ricos em elétrons, como anisalaldeído, piperonal e veratraldeído reagiram rapidamente com o indol gerando produtos correspondentes com excelentes rendimentos (88%-94%) dentro de 40 min. Aldeídos alifáticos tais como n-hexanal, n-heptanal e ciclohexano carboxaldeído se mostraram um pouco menos reativos com tempos de reação de 70-90 minutos e rendimentos de 88-91%. [25]

Além disso, a reação das cetonas prosseguiu com tempo de reação maiores (120 minutos) sob as mesmas condições de reação, e os produtos correspondentes foram obtidos em rendimentos que variaram de 80-89%. Esse tempo de reação 3 vezes maior do que dos aldeídos se dá porque as cetonas possuem 2 grupos R que doam densidade eletrônica a carbonila deixando-a mais estável, além disso temos 2 fenilas o que também diminui a reatividade frente aos aldeídos pelo impedimento estérico. [25]

O inconveniente deste trabalho é a utilização de temperatura relativamente elevada, segundo os princípios da química verde a utilização de energia precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.

A síntese de indóis 3-substituídos envolve um método simples e direto por meio da adição conjugada α,β de compostos carbonílicos insaturados ou a reação de 2 equivalentes de indol com o grupo carbonilo na presença de ácido prótico [26]-[27] ou ácido de Lewis. [28]

No entanto muitos ácidos de Lewis são desativados por reagentes contendo heteroátomo. Mesmo quando as reações desejadas prosseguem, são necessários mais do que quantidades estequiométricas dos ácidos de Lewis pois os mesmos são desativados pelo átomo de nitrogênio dos indóis. [29]

Uma das alternativas mais atrativas para o uso de solventes orgânicos é a água, que tem uma crescente popularidade como resultado de ser barato, prontamente disponível e ambientalmente benigno.

Além disso, as reações em meios aquosos mostram reatividades e seletividades únicas que geralmente não são observadas em meios orgânicos. [30]

Contudo, as reações orgânicas na água são de alcance limitado devido à baixa solubilidade dos compostos orgânicos. Uma maneira de melhorar a solubilidade dos substratos é o uso de compostos tensoativos que podem formar micelas. [31] Sob condições ambientes, as moléculas de surfactantes podem ser agregadas em uma fase aquosa para formar micelas com núcleo hidrofóbico e hidrofílico. [32]

Recentemente foi desenvolvido um novo tipo de catalisador, um catalisador combinado ácido de Lewis-surfactante (LASC). Este catalisador atua tanto como um ácido de Lewis sendo catalisador da reação, como surfactante para solubilizar substratos orgânicos em água. [33]-[34]

Pesquisadores incentivados pelo efeito de um solvente prótico e para reduzir o tempo de reação na síntese de bis(indolil)metano, realizaram a reação usando água como solvente. Em um procedimento experimental simples, 2 equiv. de indoles com 1 equiv. de benzaldeído foram deixados reagir em água com agitação à temperatura ambiente. Infelizmente, foi observado que indóis eram insolúveis em água e nenhuma reação ocorreu mesmo após a agitação da mistura de reação por um longo período de tempo. Supondo-se que a insolubilidade do reagente foi o problema, considerou-se o uso de DSS (dodecilsulfato de sódio) como um surfactante, uma vez que forma micelas em água e pode solubilizar compostos orgânicos, que são insolúveis em água. Assim, repetiu-se a reação na presença de SDS como surfactante, mas não foi possível observar nenhum produto após 3 horas. Sabendo que o $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ é um bom catalisador de ácido de Lewis na síntese de bis(indolil)metanos sob condições de solvente orgânico, decidiu-se combinar dois efeitos: a acidez de Lewis do $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e o efeito surfactante do SDS. [35]

Veisi et al. (2014) combinaram esses dois efeitos (catalisador e surfactante) preparando *in situ* o LASC $\text{Fe}(\text{DSS})_3$ por adição de uma solução de dodecil sulfato de sódio (DSS) a uma solução aquosa de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (FIG. 7).

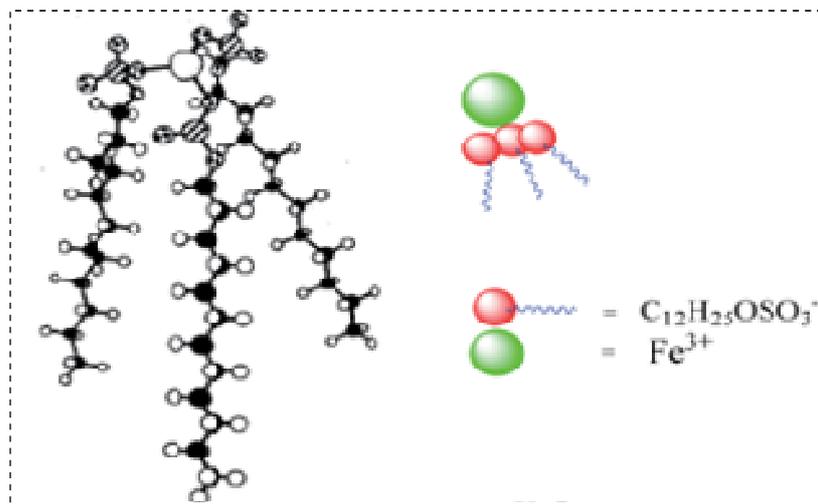


Figura 7: Geração *in situ* do dodecil sulfato de ferro (III).
 FONTE: VEISI et al., 2014.

Esse catalisador de ácido de Lewis surfactante combinado (LASC) tem um duplo papel, onde a parte do catalisador ácido de Lewis ativa as moléculas do substrato e a parte do surfactante atua afetando na solubilidade dos substratos em água. [35]

As condições reacionais para essa síntese dos BIMs foram temperatura de 25 °C utilizando como solvente a água e como catalisador o docecil sulfato de ferro (III), como mostra a FIG. 8.

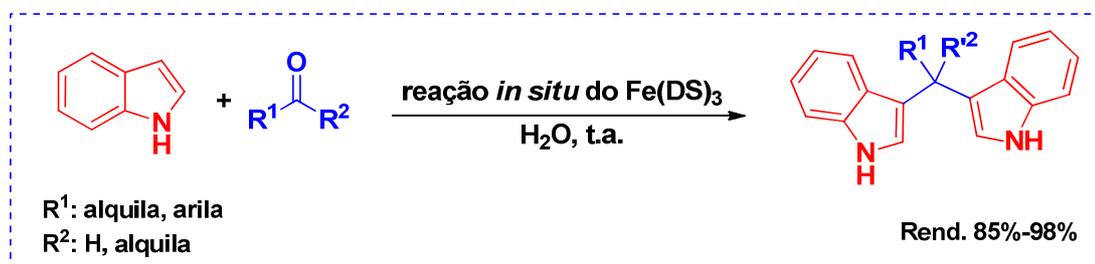


Figura 8: Síntese dos bis(indóis)metanos em água.
 FONTE: VEISI et al., 2014.

Uma série de aldeídos aromáticos, alifáticos e heterocíclicos foram submetidos as reações de substituição eletrofílicas com indol para produzir uma ampla gama de bis(indolil)metanos substituídos com rendimentos bons a excelentes (85%-98%). [35]

O emprego de cetonas como precursores carbonílicos exigiram tempos de reação mais longos, e isso se deve aos efeitos doadores de elétrons e efeitos estéricos do grupo metila. Também foi avaliado a reciclagem do catalisador, FIG. 9. [35]

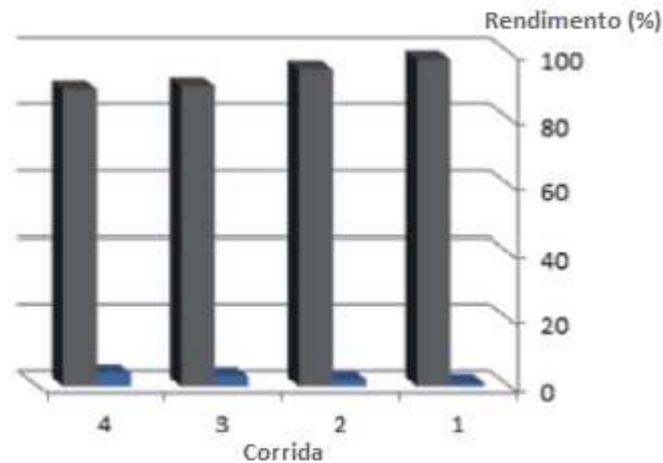


Figura 9: Reciclagem do catalisador $\text{Fe}(\text{DS})_3$ para a síntese de bis(indolil)metanos.

O catalisador recuperado foi reciclado, sendo reutilizado por 4 ciclos sem perda significativa de atividade, como mostra a figura acima.

Para avaliar o efeito dos solventes na síntese dos BIMs, Deb e Bhuyan [36] utilizaram solventes apróticos, próticos, polares e não-polares, FIG 10.

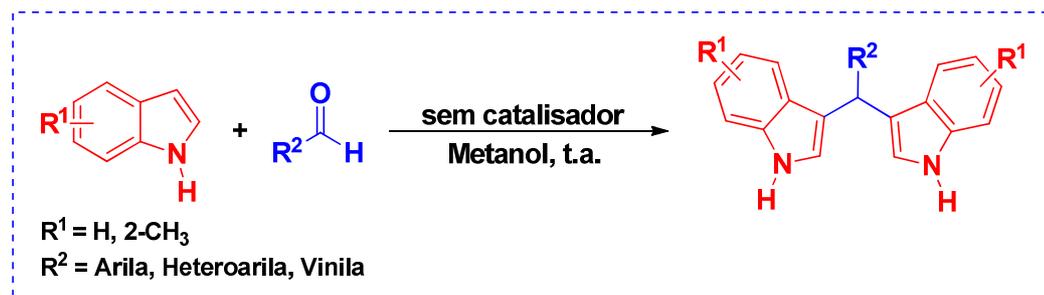


FIGURA 10: Síntese do BIM em temperatura ambiente, solvente metanol e sem catalisador. FONTE: DEB E BHUYAN (2006).

Continuando com o efeito de um solvente prótico e tentando reduzir o tempo de reação, utilizou-se a água como solvente da reação. Observou-se que os indóis eram insolúveis em água e nenhuma reação aconteceu mesmo depois de agitar a mistura reacional por um longo período de tempo. Presumiu-se que a insolubilidade do reagente foi o problema, considerou-se o uso de DSS (dodecilsulfato de sódio) como surfactante, uma vez que forma micelas na água e pode solubilizar compostos orgânicos, que de outra forma são insolúveis em água. Utilizando quantidades equimolares de indóis e aldeídos em água na presença de uma pequena quantidade de DSS, os indóis foram dissolvidos sob agitação à temperatura ambiente com tempos de reação entre 2,5 h e 5 h dando rendimentos de 55-96% de bis(indolil)metanos. Analisando a reação utilizando como solvente o metanol com quantidades equimolares de indol e benzaldeído deixou-se reagir com agitação à temperatura ambiente durante 12 horas, para obter, após o processamento, um rendimento de 70% do composto. Enquanto a mesma condição reacional trocando o solvente metanol

por água (na presença de DSS) apresentou um tempo de reação de 2,5 horas e rendimento de 95%. [36]

Uma comparação dos dois solventes foi possível observar que os tempos de reação reduziram drasticamente quando o solvente utilizado era água, onde os tempos de reação foram de 2,5 horas a 5 horas. Entretanto quando a reação ocorreu em metanol o tempo de reação foi de 2,5 horas a 20 horas. Portanto, foi possível observar que a reatividade aumentou com a ordem crescente de acidez dos solventes ($H_2O > CH_3OH$). No entanto, a reação foi altamente quimiosseletiva e aplicável apenas aos aldeídos e não às cetonas. [36]

Com isso notou-se que a condensação de aldeídos e indóis em BIMs não requeria catalisador quando realizado em um solvente prático adequado, por exemplo, metanol ou água (na presença de surfactantes). Além disso, as reações ocorrem à temperatura ambiente proporcionando bons a excelentes rendimentos dos produtos desejados. [36]

É importante mencionar que, muitos dos métodos desenvolvidos para a síntese dos BIMs, como os descritos anteriormente, apresentam uma ou mais desvantagens, tais como o uso de solventes ou reagentes tóxicos, reações sob aquecimento e/ou em longos períodos de tempo. Desse modo, a síntese de compostos BIMs a partir de metodologias adequadas, atendendo ao máximo os princípios da química verde, são reações em condições mais brandas e seguras, em meio livre de solventes, utilizando catalisadores recicláveis e fontes alternativas de energia.

O uso de solventes verdes e fontes de energias alternativas não tão usuais, tais como micro-ondas, ultrassom e infravermelho, bem como o uso de catalisadores e reagentes eco amigáveis tem sido as melhores alternativas na síntese dos BIMs [11], além de serem apontados na redução do impacto da atividade química ao ambiente e serem citados entre os 12 princípios da “green chemistry”, química verde, química limpa ou química auto-sustentável. [37]

2.3 CATALISADORES RECICLÁVEIS

Uma solução para os solventes/reagentes tóxicos utilizados nas sínteses é a utilização catalisadores heterogêneos que transportam nano-materiais. Essas partículas revelam novas propriedades que não são encontradas nas versões macroscópicas, o que contribui para a eficiência e capacidade dos nano-catalisadores. [38] Uma vez que eles otimizam o processo de catálise, por possuírem elevada área superficial e volume. [39]

Além disso, eles podem ser recuperados através de um processo de centrifugação ou filtração e ser reutilizado. [40]

Hosseini-Sarvari analisou os efeitos de diferentes óxidos metálicos como catalisadores na reação de benzaldeído com indol. A formação de BIM pode ser observada em todos os casos, mas o melhor valor foi alcançado no caso do ZnO conforme mostrado na TAB. 1. [41]

Tabela 1: Diferentes óxidos metálicos para a síntese de 3,3-Bis(indol)fenilmetano.

Catalisador (%)	Solvente	Tempo	Rendimento (%)
20 ZnO	Nenhum	45 min	98
10 ZnO	Nenhum	45 min	98
5 ZnO	Nenhum	1,5 h	90
10 TiO ₂	Nenhum	3h	95
10 MgO	Nenhum	5h	87
10 Fe ₂ O ₃	Nenhum	8h	62
10 Al ₂ O ₃	Nenhum	3h	93
10 ZnO	CH ₃ CN	12 h	Traço
10 ZnO	CH ₂ Cl ₂	12 h	Traço
10 ZnO	EtOAc	12 h	Traço
10 ZnO	EtOH	12 h	Traço

FONTE: Adaptado de HOUSSEINI-SARVARI (2008).

Definido o catalisador Hussein e colaboradores sintetizaram uma série de BIMs a partir de reações de substituição eletrofílicas eficientes de indóis com vários aldeídos aromáticos sob condições isentas de solventes para proporcionar os bis(indolil)metanos correspondentes com excelentes rendimentos, FIG. 11.

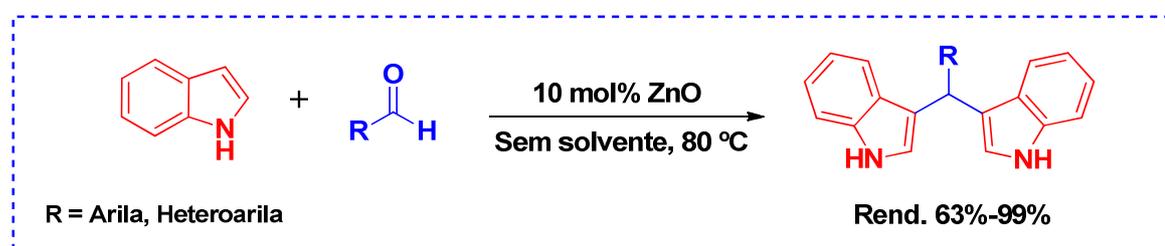


Figura 11: Síntese do BIM com temperatura, sem solvente e com catalisador.
FONTE: HOSSINI-SARVARI (2008).

O ZnO é um material versátil, um sólido cristalino branco, não volátil, não higroscópico, inodoro, com excelentes propriedades físicas e estabilidade. É um catalisador muito barato, ambientalmente amigável e reutilizável que pode ser usado para síntese de

uma gama de derivados de BIMs. [41] O grupo utilizou uma variedade de aldeídos aromáticos substituídos e aldeídos alicíclicos, onde foi possível observar que a deficiência de elétrons e a natureza dos substituintes no anel aromático afetavam a taxa de conversão. Aldeídos aromáticos possuindo grupos retiradores de elétrons no anel aromático, como NO_2 , reagem mais rapidamente do que o benzaldeído e um substituinte doador de elétrons, como CH_3 , que desativou arilaldeídos notavelmente. Depois que a reação terminou foi adicionado acetato de etila e o catalisador foi removido por filtração, lavado com água, seco e reutilizado por mais cinco ciclos sem perder sua atividade catalítica. [41]

Jacob e colaboradores [42] descreveram o uso de sílica (SiO_2) como catalisador reciclável para a síntese de diversos BIMs, FIG. 12.

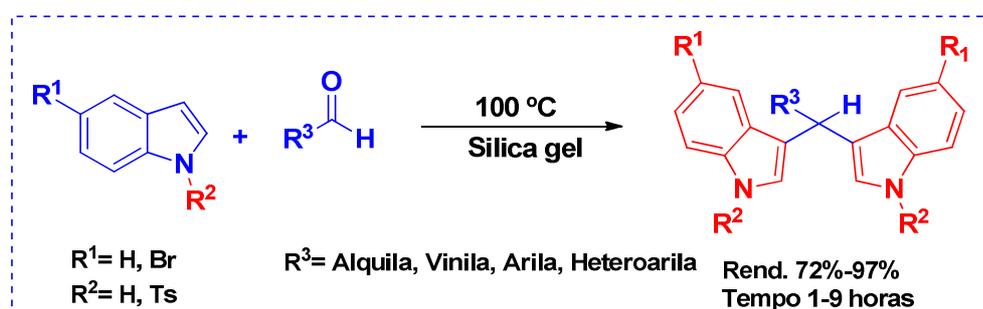


Figura 12: Síntese de BIM com catalisador reciclável.
 FONTE: JACOB et. al (2008).

A fim de demonstrar a eficiência deste método, o grupo utilizou outros aldeídos e a ciclohexanona com diferentes indóis. Para todos os exemplos estudados, os BIMs foram obtidos com bons a excelentes rendimentos após agitação a 100 °C por 1 a 9 horas. Quando aldeídos foram usados, os produtos foram obtidos em rendimentos ligeiramente maiores (78-99%). Para aldeídos aromáticos, vinílicos e heteroaromáticos, os bis(indolil)metanos foram obtidos com excelentes rendimentos após agitação por 1 a 3 horas. No entanto, quando o aldeído alifático e a ciclohexanona reagiram, os correspondentes BIMs foram obtidos em 88% e 72% de rendimento com tempos de reação de 4 e 8 horas respectivamente. Quando o 5-bromo-1H-indol substituído reagiu com benzaldeído, o derivado indólico foi obtido com rendimento elevado de 91%. Posteriormente, foi realizado a reação com 1-tosilindol e benzaldeído e o produto correspondente foi obtido com 81% de rendimento após 9 h. [41]

Além disso, um estudo sobre a recuperação e reutilização do gel de sílica também foi realizado. A sílica gel foi reutilizada com sucesso por dez vezes com excelentes resultados conforme mostrado na FIG 13.

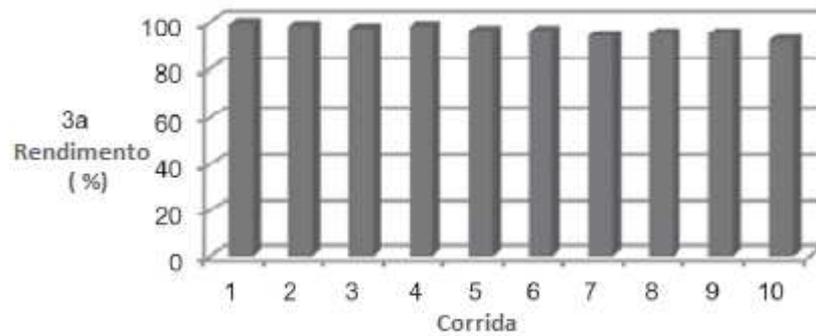


Figura 13. Reutilização do catalisador sílica gel para a síntese de bis(indolil)metanos. FONTE: JACOB et. al (2008).

Entretanto, o inconveniente desta metodologia é a utilização de alta temperatura para a síntese dos BIMs, o que vai contra os princípios de química verde.

Quando mencionado a utilização de catalisadores para síntese em geral, é preciso ressaltar que reações orgânicas catalisadas por metais nanoestruturados apresentam vantagens em relação a métodos convencionais.

Derivados de bis(indolil)metanos foram sintetizados utilizando óxido de manganês e cobalto nanoparticulado como um catalisador de ácido sólido reciclável sob condições isentas de solvente (FIG. 14). [5]

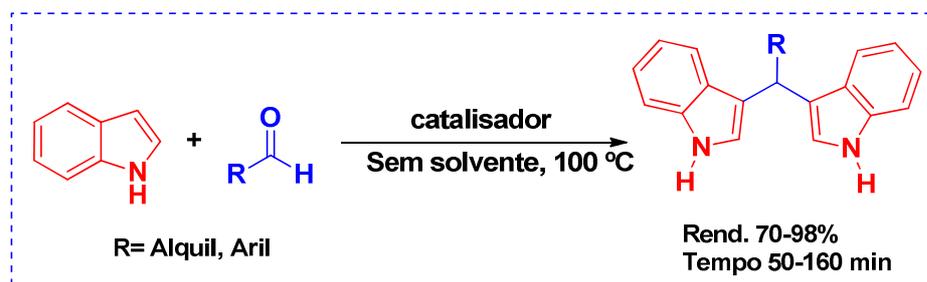


FIGURA 14: Estratégia para a síntese dos BIMs com catalisador de óxido de manganês e cobalto nanoparticulado. FONTE: KARAMI et al. (2012).

Inicialmente o grupo comparou a utilização ou não de catalisadores para a reação de 4-clorobenzaldeído e 1-H-indol sem solvente e a temperatura de 100 °C (TAB.2).

Tabela 2. Catalisadores testados para a preparação do produto de 4-clorobenzaldeído e 1-H-indol em condições térmicas sem solvente a 100 °C.

Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%)
Nenhum	24	-
ZnO	24	-
Nano-ZnO	4	80
Óxido de manganês e cobalto nanoparticulado	55 min	95
Co ₃ O ₄	7	50
Mn ₂ O ₃	9	50

FONTE: Adaptado de KARAMI et al. (2012).

Como pode ser observado a reação ocorreu mais rapidamente quando utilizado a combinação de cobalto manganês. O proporção da solução de [Co]/[Mn] variou de 100% Co a 100% Mn e o desempenho catalítico para a síntese de bis(indolil)metanos foi estudado (FIG. 15). [5]

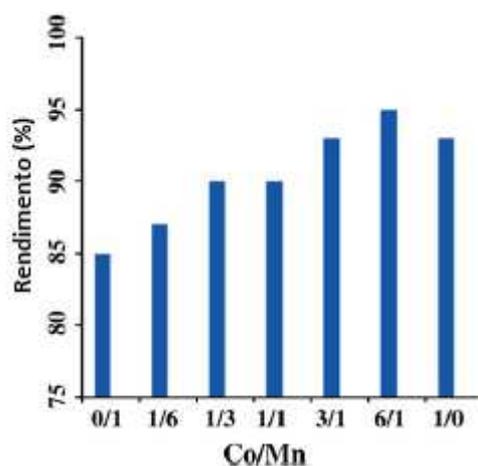


Figura 15. Efeito da proporção molar Co/Mn no desempenho catalítico.

A conversão catalítica, bem como o rendimento de bis(indolil)metanos aumentou com o aumento da concentração de cobalto. No entanto, o rendimento máximo (95%) de bis(indolil)metanos foi alcançado com a proporção [Co]/[Mn] = 6/1, conforme mostra a figura acima. Por fim, o catalisador foi separado do precipitado e reutilizado mais 5 vezes sem perda significativa de sua atividade. [5]

A desvantagem desta metodologia também se encontra na utilização de alta temperatura. Além disso, podemos destacar o preparo trabalhoso do catalisador que, provavelmente, demandou considerável tempo de preparo para o mesmo.

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. Nesse contexto, 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 suas propriedades magnéticas. [43-48] Tais propriedades permitem que o Fe_3O_4 nano seja facilmente recuperado do meio reacional, apenas pela aproximação de um campo magnético externo (ex: imã) 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. [49]

Ademais, em que se referem à síntese dos BIMs, muitas estratégias sintéticas são descritas quanto ao uso do Fe_3O_4 nano como suporte para imobilização de metais de transição, sendo estes materiais utilizados como catalisadores magnéticos em reações de alquilação de Friedel-Crafts.[38, 50-55] No entanto, o uso direto de Fe_3O_4 nano, como catalisador para esse tipo de reação, ainda é raro na literatura.

Já as nanopartículas superparamagnéticas de Fe_3O_4 além da vantagem de elevada área superficial, possui custo de produção relativamente baixo, ausência de citotoxicidade em relação a outros metais de transição (Ti, Ag, Au, etc) e ainda podem ser removidas com aplicação de campo magnético. [56]

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

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 ($\text{DMSO-}d_6$), 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 dubleto, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.2 TERMOGRAVIMETRIA

As análises 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 $900 \text{ }^\circ\text{C}$.

3.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

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

3.4 PONTO DE FUSÃO

Para caracterização e pureza de cada produto obtido foi utilizado o aparelho de ponto de fusão (p.f.) Fisatom 430 D.

3.5 SOLVENTES E REAGENTES

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 m^2/g . Os demais óxidos utilizados também foram obtidos de fonte comercial (Sigma-Aldrich).

As separações cromatográficas em camada delgada (CCD) foram realizadas placas de sílica gel do tipo Merck Silica Gel GF₂₅₄, com espessura de 0,25 mm. Utilizou-se como método de revelação, irradiações na região do UV (254 e 365 nm) ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a 110 °C. Todos os produtos foram purificados em coluna cromatográfica (CC), utilizando-se Merk sílica gel 60 como fase estacionária (230-400 mesh – cromatografia flash). Como eluente (fase móvel) foi utilizado mistura de hexano e acetato de etila, ambos previamente destilados.

3.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS BIMs

Com o intuito de desenvolver novos métodos para a obtenção de derivados de bis(indolil)metanos, propôs-se a preparação desses compostos pela substituição eletrofílica na posição 3 da estrutura heterocíclica do indol, por um grupo carbonílico, atendo-se aos princípios da “greenchemistry”.

Inicialmente foi realizado o estudo das condições reacionais para a obtenção do BIM (3), onde foram empregados como substratos padrão da reação: o indol (1) e o benzaldeído (2), FIG. 16. Foi avaliada a influência de diferentes parâmetros da reação, tais como catalisador, temperatura e tempo de reação para a otimização da mesma. Os catalisadores testados foram os óxidos de ferro e cobre nano.

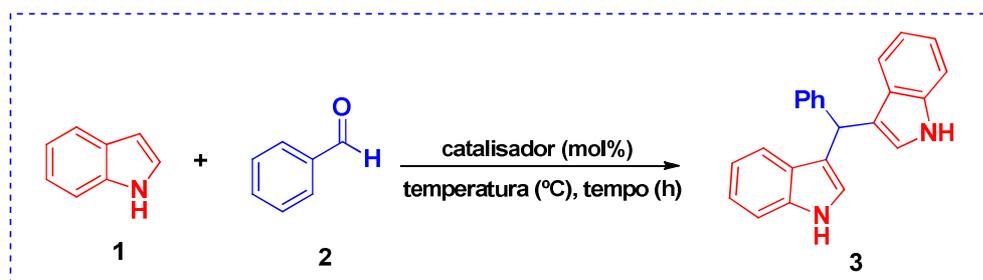
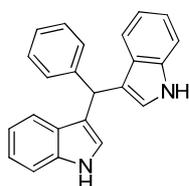


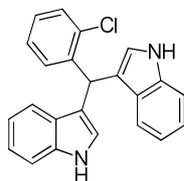
Figura 16: Reação modelo.

3.7 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

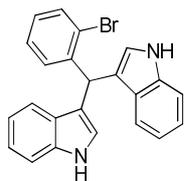
Em um tubo de ensaio, munido de uma barra magnética de agitação, adicionou-se o indol (0,50 mmol), o aldeído (0,30 mmol) e o Fe₃O₄ nanoparticulado (10 mol%, 6 mg) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por CCD e o tempo de cada reação está indicado na TAB. 4. 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/acetato de etila.



3,3'-(fenilmetileno)bis(1H-indol) (3a). [11] 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.

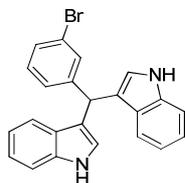


3,3'-((2-clorofenil)metileno)bis(1H-indol) (3b). [57] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 97% (86,3 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,91 (sl, 2H); 7,40-7,00 (m, 12H); 6,61 (s, 2H); 6,33 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 141,2; 136,7; 134,1; 130,3; 129,5; 127,5; 127,0; 126,6; 123,7; 122,0; 119,8; 119,3; 118,4; 111,0; 36,3.

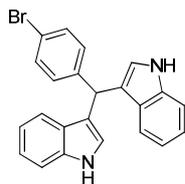


3,3'-((2-bromofenil)metileno)bis(1H-indol) (3c). [57] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 98% (98,0 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,91 (sl, 2H); 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H);

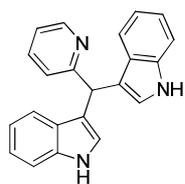
7,40-6,88 (m, 10H); 6,76 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 100 MHz): δ = 143,4; 136,7; 132,5; 130,4; 128,1; 127,6; 126,5; 124,0; 123,9; 121,1; 118,7; 118,4; 116,7; 111,6; 39,1.



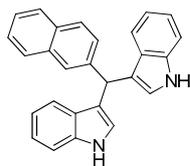
3,3'-((3-bromofenil)metileno)bis(1H-indol) (3d). [57] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 86% (86,0 mg); RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz): δ = 10,85 (br, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,40-7,22 (m, 7H); 7,12-6,90 (m, 6H); 5,85 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 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.



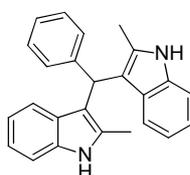
3,3'-((4-bromofenil)metileno)bis(1H-indol) (3e). [57] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 55% (55,0 mg); RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,92 (sl, 2H); 7,42-7,02 (m, 12H); 6,63 (s, 2H); 5,85 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 143,7; 137,3; 131,9; 131,1; 127,4; 124,2; 122,7; 120,5; 120,4; 120,0; 119,7; 111,7; 40,3.



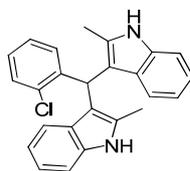
3,3'-((piridin-2-ilmetileno)bis(1H-indol) (3g). [58] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento: 62% (50,0 mg); RMN ^1H (DMSO d_6 , 200 MHz): δ = 10,87 (sl, 2H); 8,52 (sl, 1H); 7,71-6,87 (m, 13H); 5,97 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 50 MHz): δ = 163,9; 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.



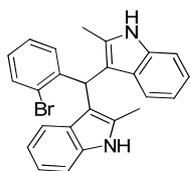
3,3'-(naftalen-1-ilmetileno)bis(1H-indol) (3h). [58] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 40% (37,2 mg); RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz): δ = 10,79 (sl, 2H); 8,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,43-7,23 (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). [57] 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.

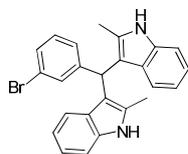


3,3'-((2-clorofenil)metileno)bis(2-metil-1H-indol) (3j). [57] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 94% (90,2 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,80 (sl, 2H); 7,60-6,85 (m, 12H); 6,16 (s, 1H); 2,01 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 135,0; 132,9; 132,1; 131,2; 129,0; 127,8; 127,0; 125,3; 120,6; 119,1; 118,9; 110,0; 40,0; 12,2.



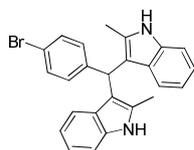
3,3'-((2-bromofenil)metileno)bis(2-metil-1H-indol) (3k). [57] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 75% (80,2 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,71 (sl, 2H); 7,37-6,89 (m, 12H); 6,21 (s, 1H); 2,02 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 141,4; 135,1;

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.



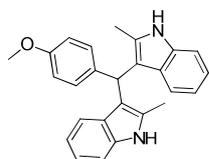
3,3'-((3-bromofenil)metileno)bis(2-metil-1Hindol) (3l). [57]Purificação

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.



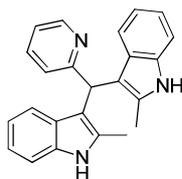
3,3'-((4-bromofenil)metileno)bis(2-metil-1Hindol) (3m). [57]

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.

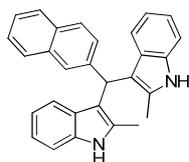


3,3'-((4-metoxifenil)metileno)bis(2-metil-1Hindol) (3n). [57]

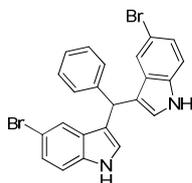
Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 63% (59,9 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,77 (sl, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,04-6,98 (m, 4H); 6,86-6,83 (m, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,95 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 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-1Hindol) (3o). [59] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento: 20% (17,5 mg); RMN ^1H (DMSO d_6 , 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 ^{13}C (DMSO d_6 , 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-1Hindol) (3p). [60] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (85:15). Rendimento: 70% (70,1 mg); RMN ^1H (DMSO d_6 , 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 ^{13}C (DMSO d_6 , 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). [57] Purificação por coluna cromatográfica, eluente: hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 40% (47,8 mg); RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz): δ = 11,09 (sl, 2H); 7,43-7,13 (m, 11H); 6,89 (s, 2H); 5,86 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO d_6 , 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.

3.8 RECUPERAÇÃO DO CATALISADOR

Ao término das reações, o Fe_3O_4 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.

3.9 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

A caracterização e a pureza dos produtos sintetizados foram determinadas por ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C . Todos os espectros estão de acordo com a literatura e os dados encontram-se no capítulo 6 Espectros Seleccionados.

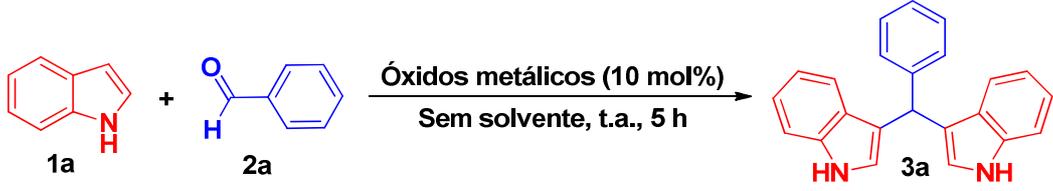
4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho.

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 (TAB. 3). 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 (TAB. 3, linhas 7 e 8). 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 (TAB. 3, linhas 9-12). Adicionalmente, o emprego de óxidos metálicos com maior estado de oxidação (V_2O_5 e MoO_3), também não refletiram em um aumento no rendimento do produto **3a** (TAB. 3, linhas 13 e 14).

Dessa forma, com o objetivo de melhorar o rendimento 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 (TAB. 3, linha 15). 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 (TAB. 3, linhas 16-21). 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 ($FeO \cdot Fe_2O_3$), apresenta uma diferença significativa no rendimento do produto (de 99 para 47%, TAB. 3, linha 15 vs. 12). 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.

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


Linha	Catalisador (mol%)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b
1	ZnO (10 mol%)	0.75	80	98 ^[41]
2	TiO ₂ (10 mol%)	3.0	80	95 ^[61]
3	MgO (10 mol%)	5.0	80	87 ^[41]
4	Fe ₂ O ₃ (10 mol%)	8.0	80	62 ^[41]
5	Al ₂ O ₃ (10 mol%)	3.0	80	93 ^[41]
6	SiO ₂ (50 mg)	1.0	100	99 ^[42]
7	CaO (10 mol%)	5.0	t.a	75
8	FeO (10 mol%)	5.0	t.a	64
9	Y ₂ O ₃ (10 mol%)	5.0	t.a	57
10	Bi ₂ O ₃ (10 mol%)	5.0	t.a	Traços
11	Eu ₂ O ₃ (10 mol%)	5.0	t.a	Traços
12	Fe ₃ O ₄ (10 mol%)	5.0	t.a	47
13	V ₂ O ₅ (10 mol%)	5.0	t.a	60
14	MoO ₃ (10 mol%)	5.0	t.a	37
15	Fe ₃ O ₄ <i>nano</i> (10 mol%)	5.0	t.a	99
16	CuFe ₂ O ₄ Zn <i>nano</i> (10 mol%)	5.0	t.a	60
17	CuFe ₂ O ₄ <i>nano</i> (10 mol%)	5.0	t.a	84
18	CuO <i>nano</i> (10 mol%)	5.0	t.a	90
19	Cu ₂ O <i>nano</i> (10 mol%)	5.0	t.a	70
20	Fe ₃ O ₄ <i>nano</i> (10 mol%)	4.0	t.a	75
21	Fe ₃ O ₄ <i>nano</i> (5 mol%)	5.0	t.a	76

^a Condições reacionais: indol (0,50 mmol), benzaldeído (0,30 mmol), óxido metálico. ^b Rendimento do produto isolado.

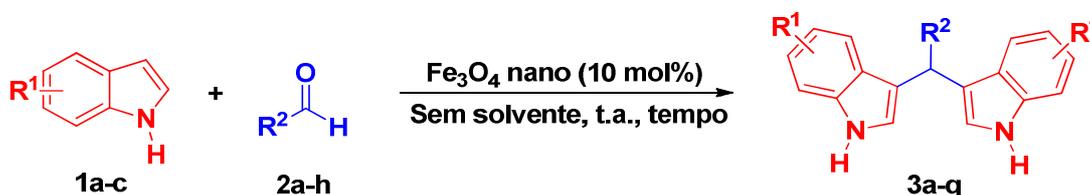
Após testado o potencial catalítico dos óxidos, observou-se que o melhor catalisador para este sistema reacional foi o Fe₃O₄ (nano) por obter maior rendimento em temperatura ambiente. Pode-se observar também que quando utilizado catalisador nanoparticulado o rendimento é muito maior (TAB. 3 linhas 12 e 15), isso deve-se ao

fato de otimizarem o processo de catálise, por possuírem elevada área superficial e volume. [39]

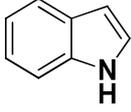
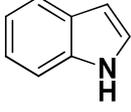
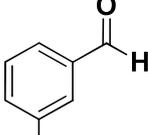
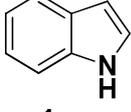
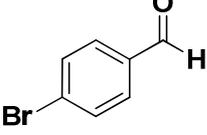
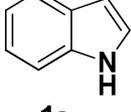
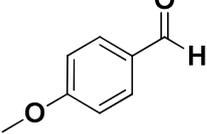
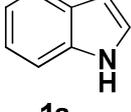
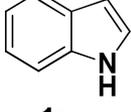
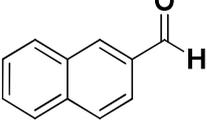
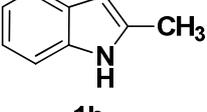
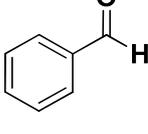
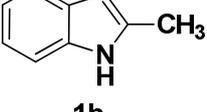
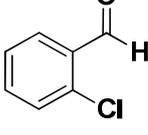
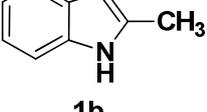
Realizando a mesma reação com 10 mol% do Fe₃O₄ (nano) à temperatura ambiente foi testado um menor tempo reacional. E após 4 horas de reação obteve-se o produto desejado (**3a**) com um rendimento de 75% (TAB. 3, linha 20). A partir do resultado obtido, investigamos o efeito da quantidade de catalisador, deste modo, foi realizada a reação utilizando 5 mol% do catalisador Fe₃O₄, obtendo 76% de rendimento do produto isolado (TAB. 3, linha 21). Deste modo, confirmou-se que o tempo e a quantidade de catalisador interferem no rendimento da síntese, confirmando a melhor condição reacional para aquela utilizando Fe₃O₄ à 10 mol% e por 5 horas (TAB. 3, linha 15).

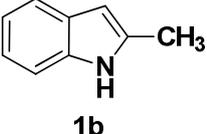
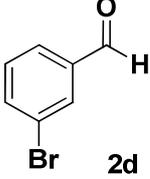
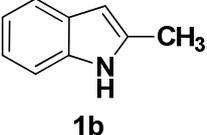
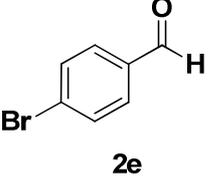
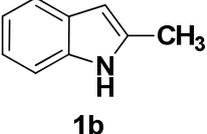
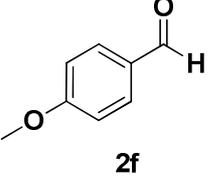
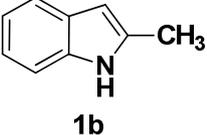
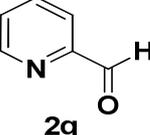
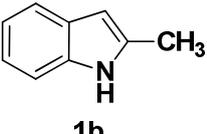
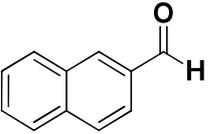
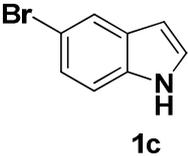
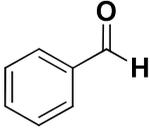
Determinada as condições reacionais, avaliou-se a generalidade do método desenvolvido, a partir da combinação de uma série de aldeídos **2a-h** com diferentes indóis **1a-c** (TAB. 4). O tempo de cada reação foi determinado por CCD ou pela precipitação do produto no meio reacional.

Tabela 4: Síntese dos bis(indolil)metanos **3a-q**^a



Linha	R ¹	R ²	Produto	Tempo	Rendimento (%) ^b
1			3a	5 h	99
2			3b	30 min	97

3	 1a	 2c	3c	10 min	98
4	 1a	 2d	3d	12 h	86
5 ^c	 1a	 2e	3e	24 h	55
6	 1a	 2f	3f	24 h	-
7	 1a	 2g	3g	24 h	62
8	 1a	 2h	3h	2 h	40
9	 1b	 2a	3i	20 min	95
10	 1b	 2b	3j	2 min	94
11	 1b	 2c	3k	1 min	75

12	 1b	 2d	3l	20 min	90
13 ^c	 1b	 2e	3m	40 min	80
14	 1b	 2f	3n	12 h	63
15	 1b	 2g	3o	1,5 h	75
16	 1b	 2h	3p	3 h	70
17	 1c	 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 a temperatura de 40 °C para solubilização dos materiais de partida.

Notavelmente, os efeitos eletrônicos dos grupos ligados ao anel aromático dos aldeídos influenciaram na reatividade dos substratos.

Quando utilizados aldeídos aromáticos **2b-e** com grupos retiradores de elétrons (Cl e Br) na presença do indol **1a**, os respectivos produtos da reação foram obtidos em rendimentos de 55 a 98 % (TAB. 4, 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 (TAB. 4, 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 (TAB. 4, 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 (TAB. 4, linha 8).

Os mesmos aldeídos aromáticos **2a-h** foram utilizados para a reação de substituição eletrofílica ao 2-metilindol **1b** (TAB. 4, 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 (TAB. 4, 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%, de um a 40 minutos de reação (TAB. 4, 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 (TAB. 4, linhas 14-16).

Um destaque especial para os produtos **3f** e **3n**, onde no produto **3f** foram utilizados como precursores o indol e o 4-anisalaldeído, e não foi possível obter nenhum rendimento após 24 horas de reação. Já no produto **3n** os precursores utilizados foram o 3-metilindol e o 4-anisalaldeído, e com 12 horas de reação o rendimento obtido foi de 63%. Isso nos mostra que mesmo sendo um grupamento caracterizado como fracamente ativamente do anel nós observamos que tem uma efeito bem significativo nessas reações.

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 (TAB. 4, linha 17). Sendo estes resultados plausíveis com o efeito retirador de elétrons do anel aromático, promovendo um aumento na eletrofilicidade do sítio carbonílico.

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, para a condensação do indol e do benzaldeído (TAB. 5). 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 a temperatura ambiente. Além disso, o Fe_3O_4 nano é menos agressivo ao meio ambiente e facilmente recuperável em razão de suas propriedades magnéticas.

Tabela 5: Comparação da atividade catalítica do Fe_3O_4 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	[41]
2	MgO (10 mol%)	5,0	80	87	[41]
3	Fe_2O_3 (10 mol%)	8,0	80	62	[41]
4	Al_2O_3 (10 mol%)	3,0	80	93	[41]
5	TiO_2 (20 mol%)	3,0	80	95	[61]
6	SiO_2 (50 mg)	1,0	100	99	[42]
7	-	48,0	t.a.	61	[59]
8	Fe_3O_4 nano (10 mol%)	5,0	t.a.	99	Este trabalho

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

Por fim, o catalisador foi recuperado magneticamente da reação e reutilizado diretamente, por mais 3 ciclos reacionais entre o indol **1a** e o benzaldeído **2a** (TAB. 6).

Tabela 6: 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), Fe_3O_4 nano (10 mol%), t.a., 5 h.

^b Rendimento do produto isolado.

No entanto, observou-se um decréscimo na atividade catalítica do Fe_3O_4 nano recuperado, visto que os produtos sintetizados nos ciclos posteriores foram obtidos de 50 a 60% de rendimento. Isso sugere que a reação possa envolver um processo catalítico heterogêneo, porém, provavelmente ocorra a agregação parcial nas nanopartículas, diminuindo assim sua área superficial e conseqüentemente o

potencial catalítico. [51] Ainda assim, o material recuperado pode ser utilizado em outros processos de interesse.

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 Fe_3O_4 nanoparticulado antes e depois da reação (FIG. 17). Através das curvas de TG do catalisador antes e depois de um ciclo 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.

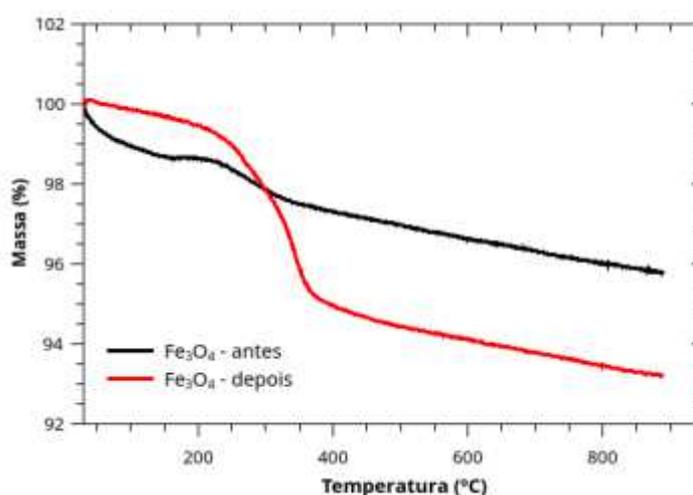


Figura 17: Curvas de TG do Fe_3O_4 nano antes e depois da reação, em fluxo de 20 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ de ar sintético e taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Adicionalmente, propôs-se um mecanismo para a reação de alquilação de Friedel-Crafts catalisada por ferro (FIG. 18). 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 azafulveno (intermediário III), o qual sofre adição de outro equivalente do precursor indólico fornecendo o produto bis(indolil)metano e regenerando o catalisador.

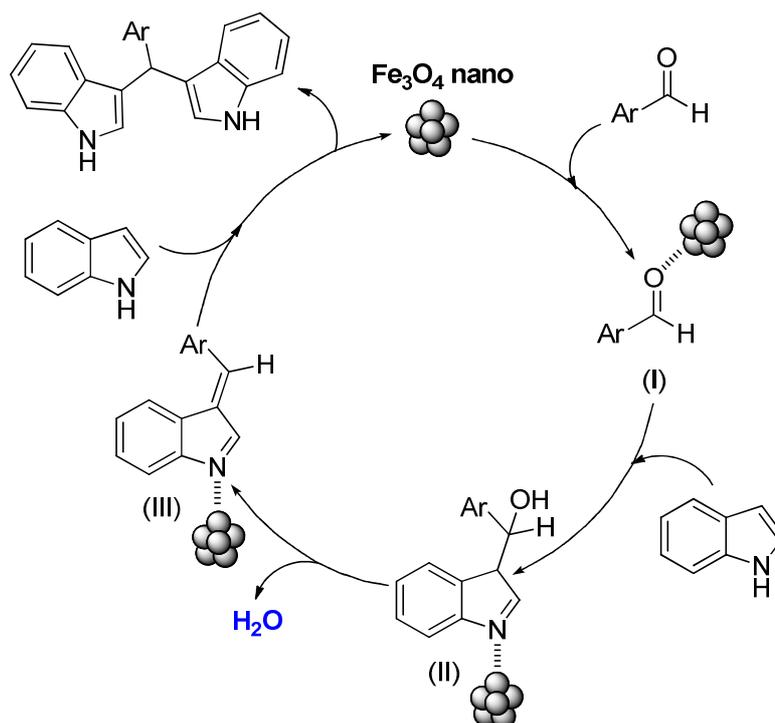


Figura 18: Mecanismo proposto.

Por fim, a título de exemplo da caracterização dos compostos sintetizados, discutiram-se as atribuições dos sinais de deslocamento químico do espectro de RMN ^1H a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ e de RMN ^{13}C a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ do composto **3p** (FIG. 19 e 20).

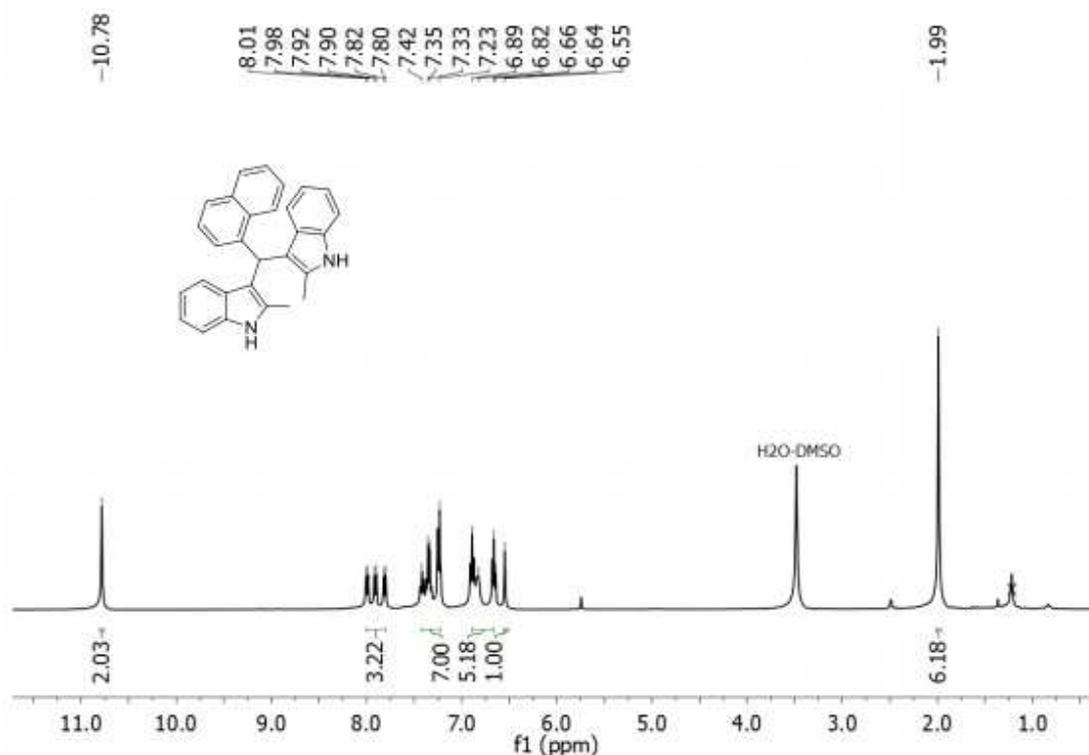


Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto **3p** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

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.

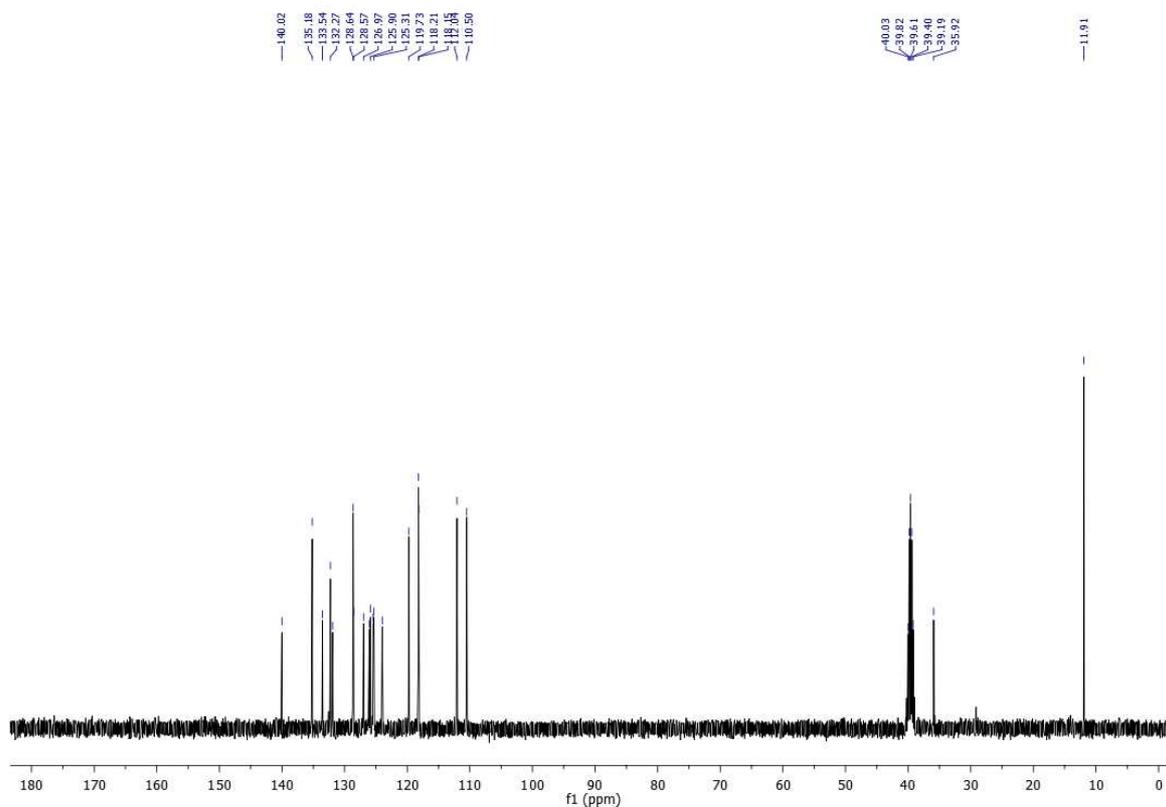


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3p** a 100 MHz em DMSO- d_6 .

Observa-se em 11,9 ppm, um sinal intenso referente aos 2 carbonos dos CH_3 ligados ao grupo indólico. Outro sinal em 35,8 ppm referente ao carbono metínico alifático. Na região de 110,5 a 140,0 ppm, encontram-se os sinais atribuídos aos carbonos quaternários e metínicos aromáticos do composto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 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 bons a excelentes rendimentos (40-99 %), 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 subprodutos, catálise e química segura para a prevenção de acidentes.

6 REFERÊNCIAS

1. Wang, X., et al., *Highly modulated bisindoles: ligands for copper-catalyzed Sonogashira reaction*. Applied Organometallic Chemistry, 2016. **30**(10): p. 831-834.
2. Imran, S., et al., *Synthesis of novel bisindolylmethanes: New carbonic anhydrase II inhibitors, docking, and 3D pharmacophore studies*. Bioorganic chemistry, 2016. **68**: p. 90-104.
3. Shiri, M., et al., *Bis- and trisindolylmethanes (BIMs and TIMs)*. Chem Rev, 2010. **110**(4): p. 2250-93.
4. Kochanowska-Karamyan, A.J. and M.T. Hamann, *Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety*. Chem Rev, 2010. **110**(8): p. 4489-97.
5. Karami, C., et al., *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**: p. 92-96.
6. Sanseverino, A.M., *Síntese orgânica limpa*. Química nova, 2000. **23**(1): p. 102-107.
7. Beltra, J., M.C. Gimeno, and R.P. Herrera, *A new approach for the synthesis of bisindoles through AgOTf as catalyst*. Beilstein J Org Chem, 2014. **10**: p. 2206-14.
8. Kobayashi, M., et al., *Trisindoline, a new antibiotic indole trimer, produced by a bacterium of Vibrio sp. separated from the marine sponge Hyrtios altum*. Chem. Pharm. Bull, 1994. **42**(12): p. 2449-2451.
9. Sivaprasad, G., et al., *Synthesis and anti-microbial activity of pyrazolylbisindoles—promising anti-fungal compounds*. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2006. **16**(24): p. 6302-6305.
10. Kamal, A., et al., *An efficient synthesis of bis (indolyl) methanes and evaluation of their antimicrobial activities*. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 2009. **24**(2): p. 559-565.
11. Mendes, S.R., et al., *Synthesis of bis (indolyl) methanes using ammonium niobium oxalate (ANO) as an efficient and recyclable catalyst*. Green Chemistry, 2015. **17**(8): p. 4334-4339.
12. Kumar, G.S., et al., *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**: p. 254-263.
13. Maciejewska, D., et al., *Structure in solid state of 3,3'-diindolylmethane derivatives, potent cytotoxic agents against human tumor cells, followed X-ray diffraction and 13 C CP/MAS NMR analyses*. Journal of molecular structure, 2005. **753**(1): p. 53-60.
14. Maciejewska, D., et al., *DNA-based electrochemical biosensors for monitoring of bis-indoles as potential antitumoral agents, chemistry, X-ray crystallography*. Bioelectrochemistry, 2006. **69**(1): p. 1-9.
15. Sarva, S., et al., *Synthesis, antibacterial and anti-inflammatory activity of bis (indolyl) methanes*. Chinese Chemical Letters, 2016. **27**(1): p. 16-20.
16. Batalha, P.N., F.S. Sagrillo, and I.L. Gama, *Acoplamento Cruzado CC: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos*. Revista Virtual de Química, 2013. **6**(2): p. 494-550.
17. Inamoto, T., et al., *1,1-Bis (3'-indolyl)-1-(p-chlorophenyl) methane activates the orphan nuclear receptor Nurr1 and inhibits bladder cancer growth*. Molecular cancer therapeutics, 2008. **7**(12): p. 3825-3833.
18. Zolfigol, M.A., et al., *Synthesis of new tripodal Hantzsch 1,4-dihydropyridines under solvent-free condition and their conversion to the corresponding tripodal pyridines*. Mol Divers, 2010. **14**(4): p. 809-13.
19. Safe, S., S. Papineni, and S. Chintharlapalli, *Cancer chemotherapy with indole-3-carbinol, bis (3'-indolyl) methane and synthetic analogs*. Cancer letters, 2008. **269**(2): p. 326-338.
20. Imran, S., et al., *Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel thiourea derivatives of bisindolylmethane as carbonic anhydrase II inhibitor*. Bioorganic chemistry, 2015. **62**: p. 83-93.
21. Gribble, G.W., *Heterocyclic Scaffolds II:: Reactions and Applications of Indoles*. Vol. 26. 2010: Springer Science & Business Media.
22. Walther, R.V. and J. Clemen, *Beiträge zur des α -Methylketols*. Journal für Praktische Chemie, 1900. **61**(1): p. 249-289.
23. Austin, J.E. and H. Fraenkel-Conrat, *Tryptophan analogues form adducts by cooperative reaction with aldehydes and alcohols or with aldehydes alone: possible role in ethanol toxicity*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992. **89**(18): p. 8439-8442.

24. Kamal, A. and A.A. Qureshi, *Syntheses of some substituted di-indolylmethanes in aqueous medium at room temperature*. Tetrahedron, 1963. **19**(4): p. 513-520.
25. Patil, V.D., et al., *Synthesis of bis (indolyl) methanes in catalyst-and solvent-free reaction*. Synthetic Communications®, 2011. **41**(5): p. 736-747.
26. Vijender Reddy, A., et al., *Zeolite catalyzed synthesis of bis (indolyl) methanes*. Synthetic communications, 2003. **33**(21): p. 3687-3694.
27. Roomi, M. and S. MacDonald, *Reductive C-alkylation. II*. Canadian Journal of Chemistry, 1970. **48**(1): p. 139-143.
28. Bartoli, G., et al., *The Michael Addition of Indoles to α , β -Unsaturated Ketones Catalyzed by $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ - NaI Combination Supported on Silica Gel1*. The Journal of organic chemistry, 2003. **68**(11): p. 4594-4597.
29. Kobayashi, S., M. Araki, and M. Yasuda, *One-pot synthesis of β -amino esters from aldehydes using lanthanide triflate as a catalyst*. Tetrahedron letters, 1995. **36**(32): p. 5773-5776.
30. Kobayashi, S., et al., *Catalytic asymmetric aldol reactions in water. using a chiral Lewis acid-surfactant-combined catalyst*. Green Chemistry, 1999. **1**(4): p. 175-177.
31. Sabatini, D.A., R.C. Knox, and J.H. Harwell, *Surfactant-enhanced subsurface remediation*. 1995: American Chemical Society Washington.
32. Kobayashi, S., *Lanthanide trifluoromethanesulfonates as stable Lewis acids in aqueous media. Yb (OTf)₃ catalyzed hydroxymethylation reaction of silyl enol ethers with commercial formaldehyde solution*. Chemistry Letters, 1991. **20**(12): p. 2187-2190.
33. Manabe, K., et al., *Organic synthesis inside particles in water: lewis acid- surfactant-combined catalysts for organic reactions in water using colloidal dispersions as reaction media*. Journal of the American Chemical Society, 2000. **122**(30): p. 7202-7207.
34. Aoyama, N., K. Manabe, and S. Kobayashi, *Iron(III) chloride as a water-compatible Lewis acid for diastereoselective aldol reactions in water in the presence of a surfactant*. Chemistry letters, 2004. **33**(3): p. 312-313.
35. Veisi, H., et al., *In situ generation of Iron (III) dodecyl sulfate as Lewis acid-surfactant catalyst for synthesis of bis-indolyl, tris-indolyl, Di (bis-indolyl), Tri (bis-indolyl), tetra (bis-indolyl) methanes and 3-alkylated indole compounds in water*. RSC Advances, 2014. **4**(58): p. 30683-30688.
36. Deb, M.L. and P.J. Bhuyan, *An efficient and clean synthesis of bis (indolyl) methanes in a protic solvent at room temperature*. Tetrahedron Letters, 2006. **47**(9): p. 1441-1443.
37. Lenardão, E.J., et al., *Green chemistry: the 12 principles of green chemistry and its insertion in the teach and research activities*. Química Nova, 2003. **26**(1): p. 123-129.
38. Mahmoudi, H., et al., *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**(4): p. 3023-3030.
39. Shirini, F., et al., *A clean synthesis of bis (indolyl) methane and biscoumarin derivatives using P₄VPy-CuO nanoparticles as a new, efficient and heterogeneous polymeric catalyst*. RSC Advances, 2016. **6**(54): p. 48469-48478.
40. Lim, C.W. and I.S. Lee, *Magnetically recyclable nanocatalyst systems for the organic reactions*. Nano Today, 2010. **5**(5): p. 412-434.
41. Hosseini-Sarvari, M., *Synthesis of Bis (indolyl) methanes using a Catalytic Amount of ZnO under Solvent-Free Conditions*. Synthetic Communications, 2008. **38**(6): p. 832-840.
42. Mendes, S.R., et al., *Synthesis of bis (indolyl) methanes using silica gel as an efficient and recyclable surface*. Tetrahedron Letters, 2012. **53**(40): p. 5402-5406.
43. Zeng, T., et al., *Fe₃O₄ nanoparticles: a robust and magnetically recoverable catalyst for three-component coupling of aldehyde, alkyne and amine*. Green Chemistry, 2010. **12**(4): p. 570-573.
44. Firouzabadi, H., et al., *Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles-catalyzed Sonogashira-Hagihara reactions in ethylene glycol under ligand-free conditions*. Advanced Synthesis & Catalysis, 2011. **353**(1): p. 125-132.
45. Mojtahedi, M.M., et al., *Recyclable superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for efficient catalysis of thiolysis of epoxides*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2012. **361**: p. 68-71.
46. Rocha, M.S., et al., *Regioselective hydrothiolation of terminal acetylene catalyzed by magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles*. Synthetic Communications, 2017. **47**(4): p. 291-298.

47. Li, Z.-X., et al., *Recyclable Fe₃O₄ Nanoparticles Catalysts for Aza-Michael Addition of Acryl Amides by Magnetic Field*. *Catalysts*, 2017. **7**(7): p. 219.
48. Rafique, J., et al., *Fe₃O₄ Nanoparticles: A Robust and Magnetically Recoverable Catalyst for Direct C-H Bond Selenylation and Sulfonylation of Benzothiazoles*. *ChemistrySelect*, 2018. **3**(1): p. 328-334.
49. Rajput, S., C.U. Pittman Jr, and D. Mohan, *Magnetic magnetite (Fe₃O₄) nanoparticle synthesis and applications for lead (Pb²⁺) and chromium (Cr⁶⁺) removal from water*. *Journal of colloid and interface science*, 2016. **468**: p. 334-346.
50. Tayebbe, R., et al., *Magnetic inorganic-organic hybrid nanomaterial for the catalytic preparation of bis (indolyl) arylmethanes under solvent-free conditions: Preparation and characterization of H₅PW₁₀V₂O₄₀/pyridino-Fe₃O₄ nanoparticles*. *Applied Catalysis A: General*, 2013. **468**: p. 75-87.
51. Wang, A., et al., *New magnetic nanocomposites of ZrO₂-Al₂O₃-Fe₃O₄ as green solid acid catalysts in organic reactions*. *Catalysis Science & Technology*, 2014. **4**(1): p. 71-80.
52. Rafiee, E. and M. Khodayari, *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**(4): p. 3523-3536.
53. Shaabani, A., et al., *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**(22): p. 18113-18125.
54. Kangari, S. and I. Yavari, *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**(12): p. 8217-8226.
55. Li, D., et al., *Fe₃O₄@ SiO₂ supported aza-crown ether complex cation ionic liquids: preparation and applications in organic reactions*. *RSC Advances*, 2017. **7**(8): p. 4237-4242.
56. Ai, L., H. Yue, and J. Jiang, *Environmentally friendly light-driven synthesis of Ag nanoparticles in situ grown on magnetically separable biohydrogels as highly active and recyclable catalysts for 4-nitrophenol reduction*. *Journal of Materials Chemistry*, 2012. **22**(44): p. 23447-23453.
57. Kalla, R.M.N., et al., *Tetramethyl guanidinium chlorosulfonate as a highly efficient and recyclable organocatalyst for the preparation of bis (indolyl) methane derivatives*. *Catalysis Communications*, 2014. **57**: p. 55-59.
58. Wang, Y., et al., *Graphene oxide: An efficient recyclable solid acid for the synthesis of bis (indolyl) methanes from aldehydes and indoles in water*. *Catalysis Communications*, 2017. **89**: p. 138-142.
59. Dhumaskar, K.L., S.G.J.G.C.L. Tilve, and Reviews, *Synthesis of bis (indolyl) methanes under catalyst-free and solvent-free conditions*. 2012. **5**(3): p. 353-402.
60. Ganesan, A., et al., *Oleic acid: a benign Brønsted acidic catalyst for densely substituted indole derivative synthesis*. 2015. **5**(36): p. 28597-28600.
61. Hosseini-Sarvari, M., *Titania (TiO₂)-Catalyzed Expedient, Solventless and Mild Synthesis of Bis (Indolyl) Methanes*. *Acta Chimica Slovenica*, 2007. **54**(2).

7 ESPECTROS SELECCIONADOS

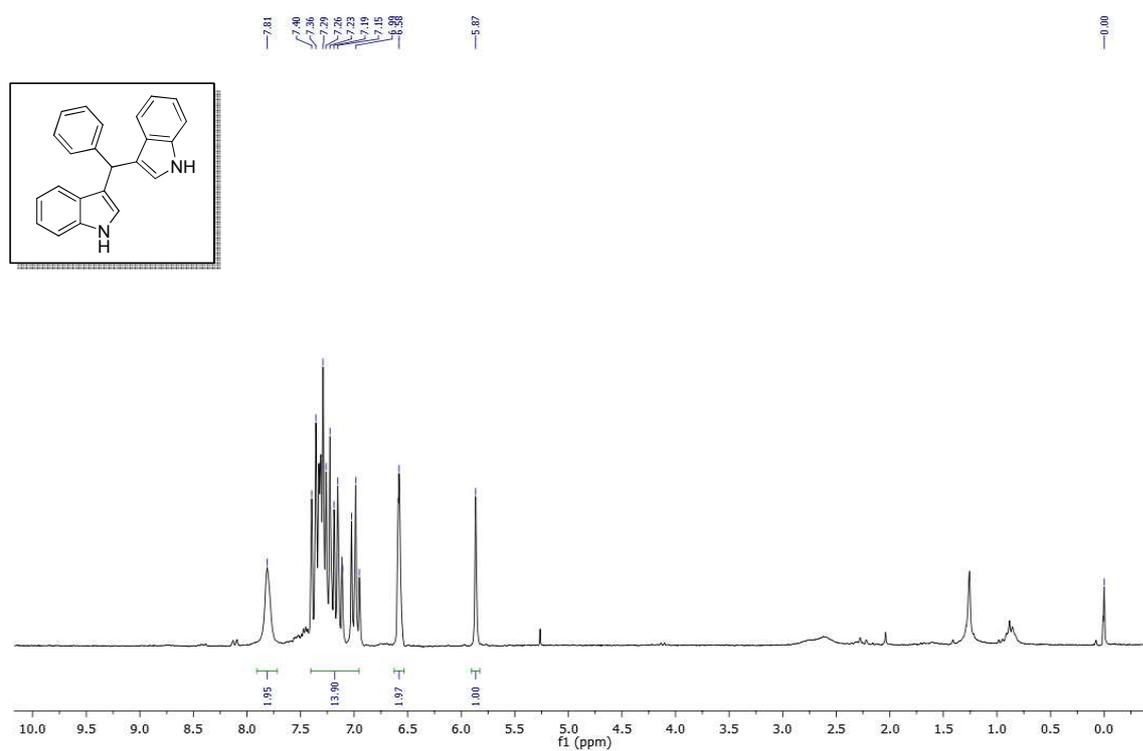


Figura 21: Espectro de RMN ¹H do composto **3a** (200 MHz, CDCl₃).

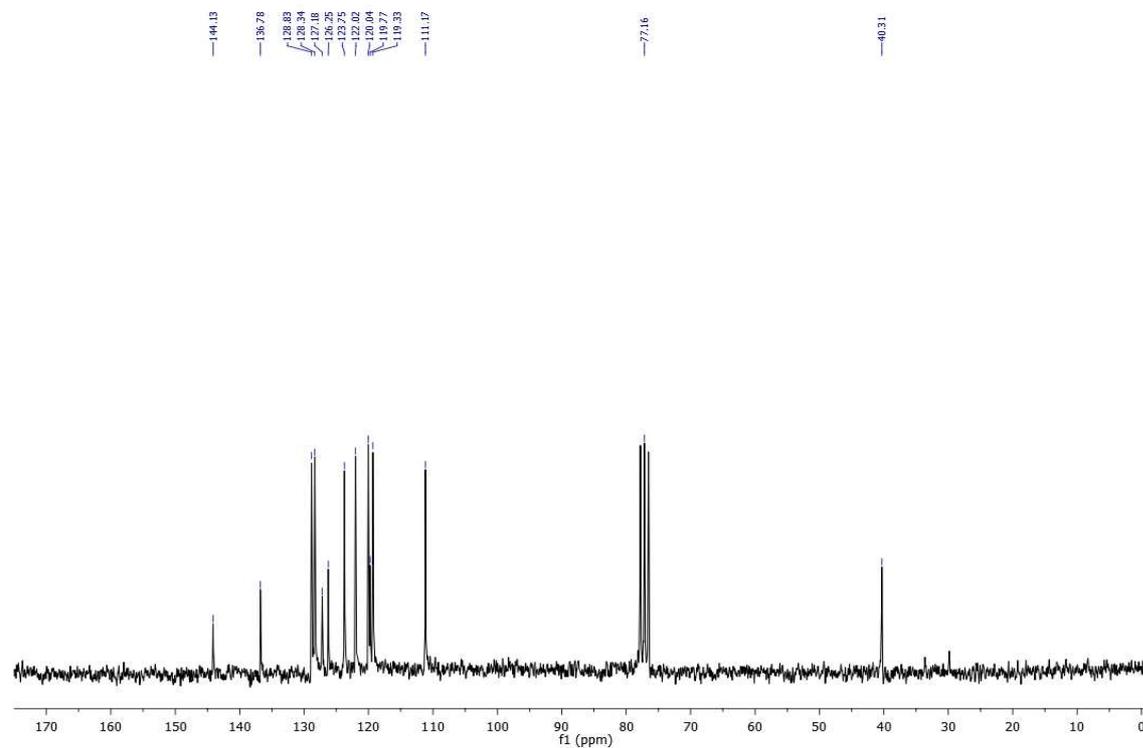


Figura 22: Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** (50 MHz, CDCl₃).

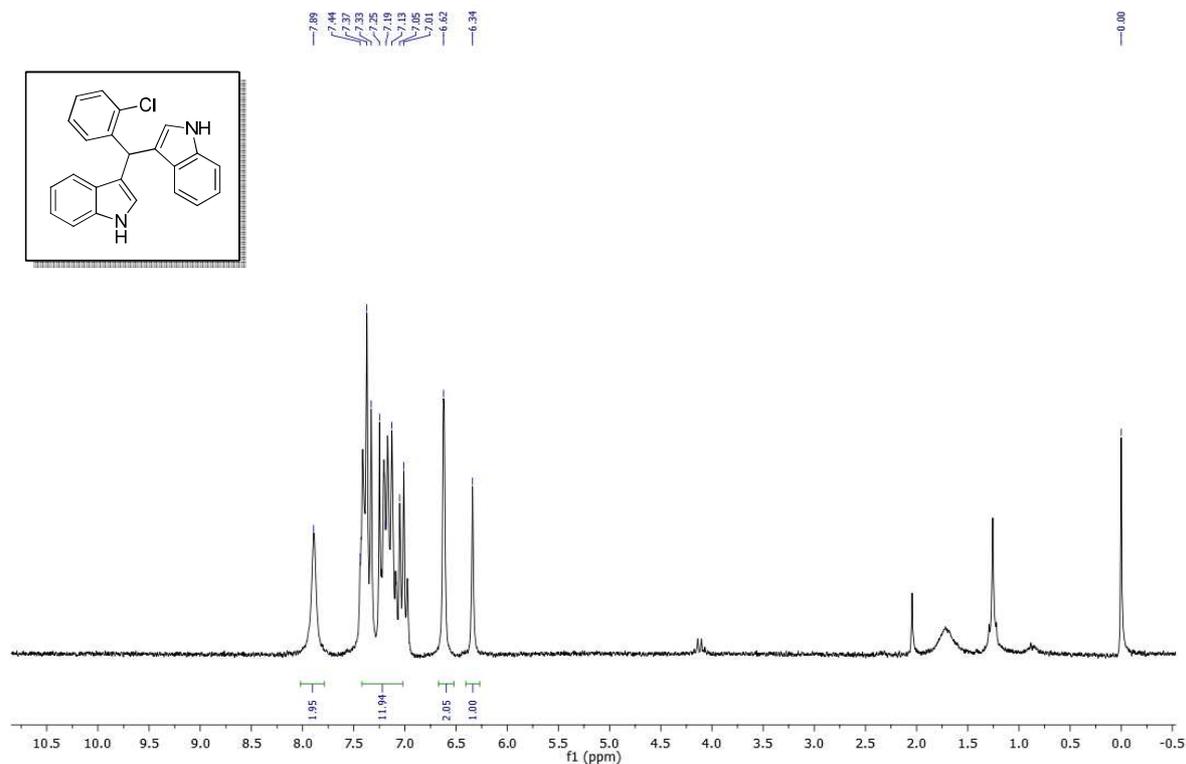


Figura 23: Espectro de RMN ¹H do composto **3b** (200 MHz, CDCl₃).

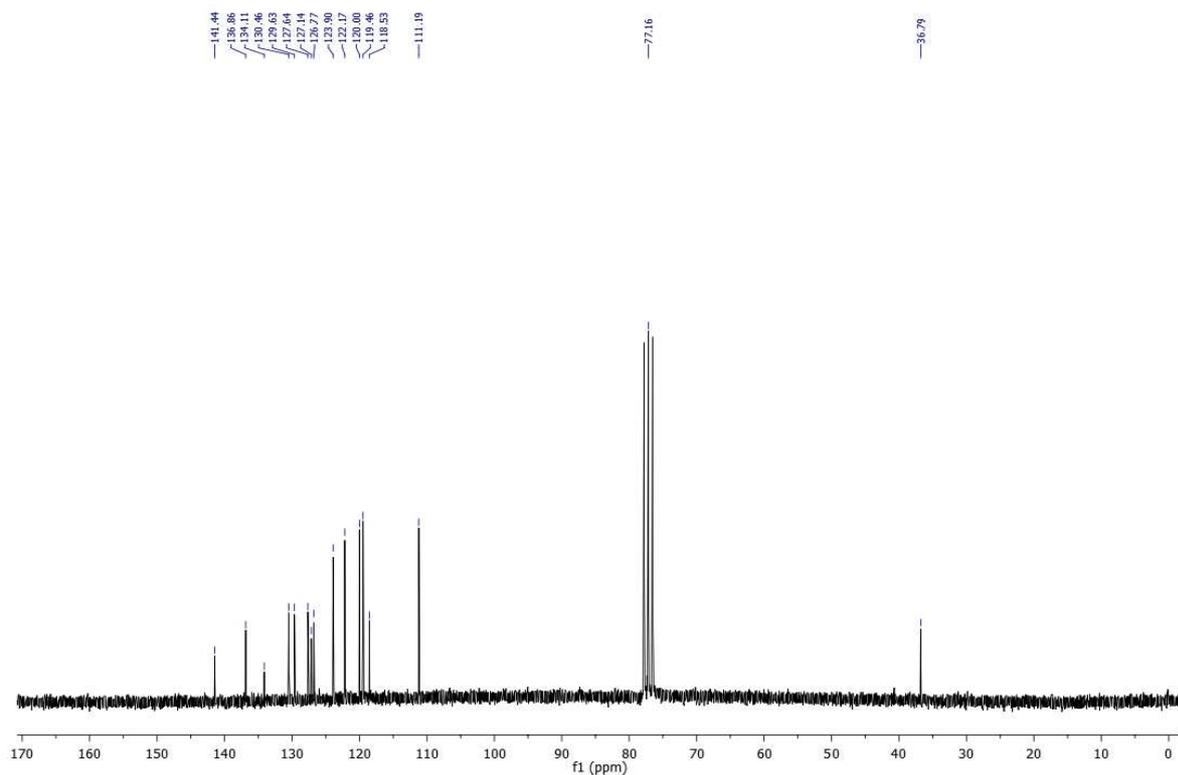


Figura 24: Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** (50 MHz, CDCl₃).

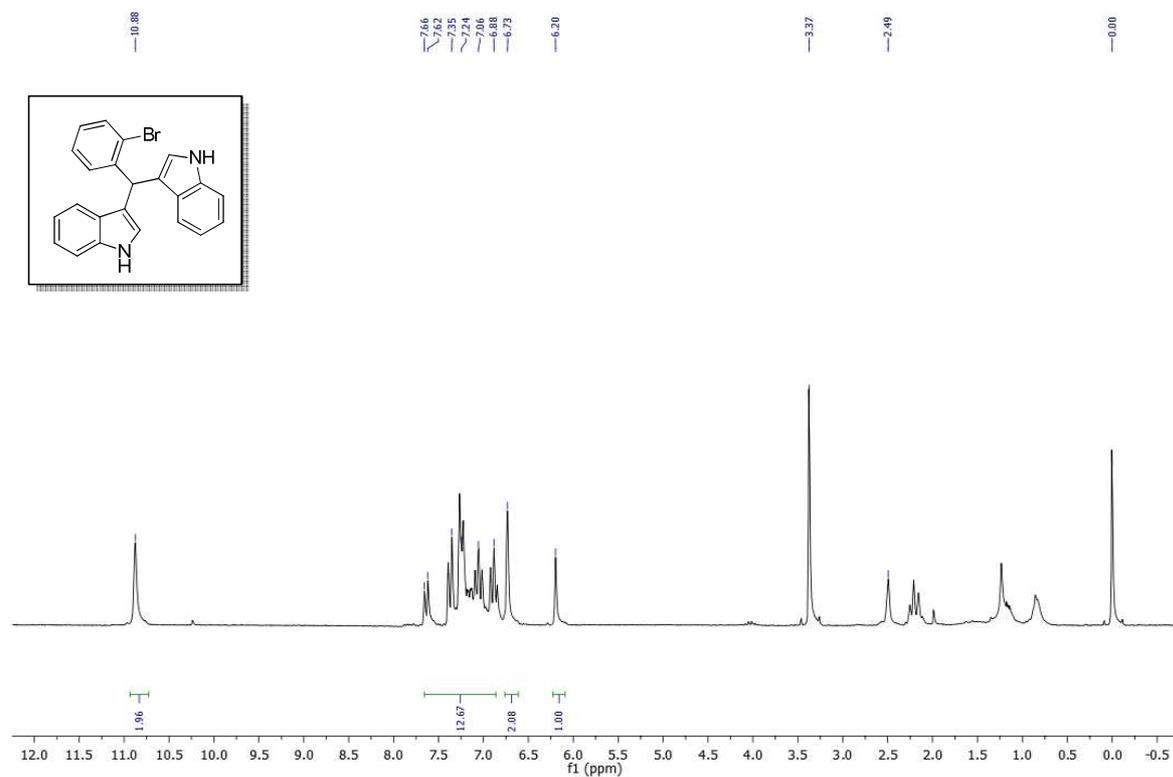


Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto **3c** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

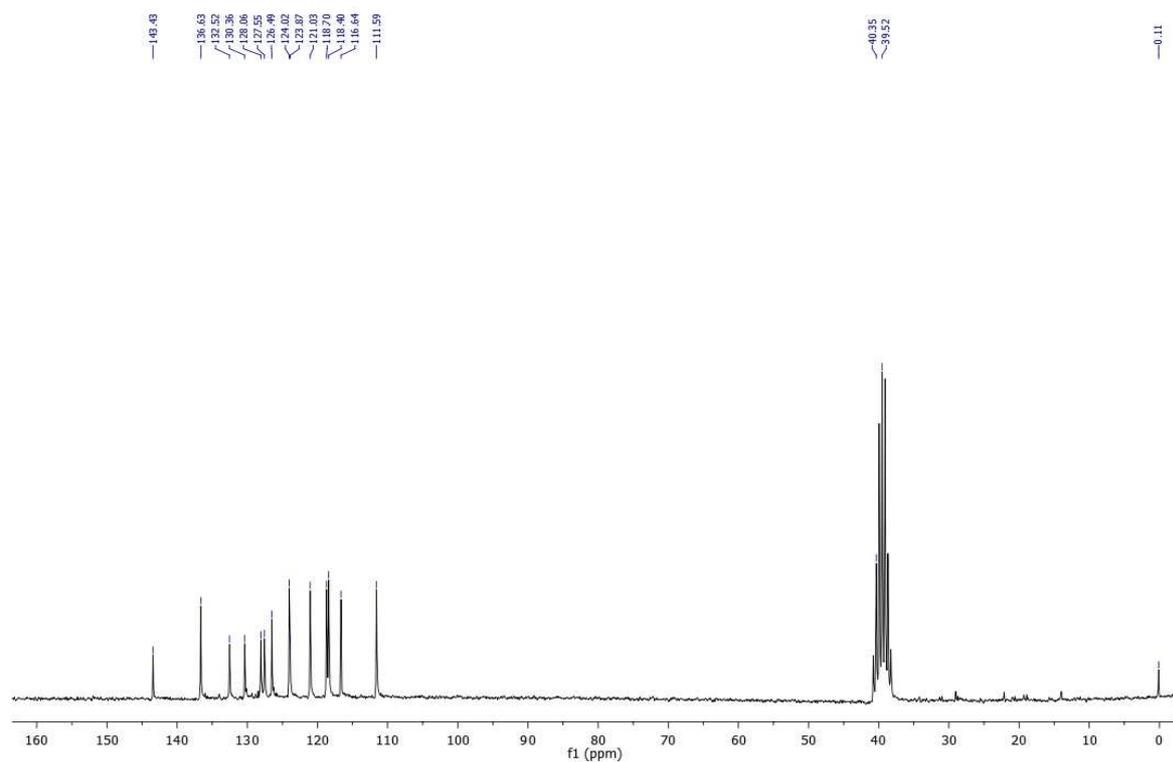


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

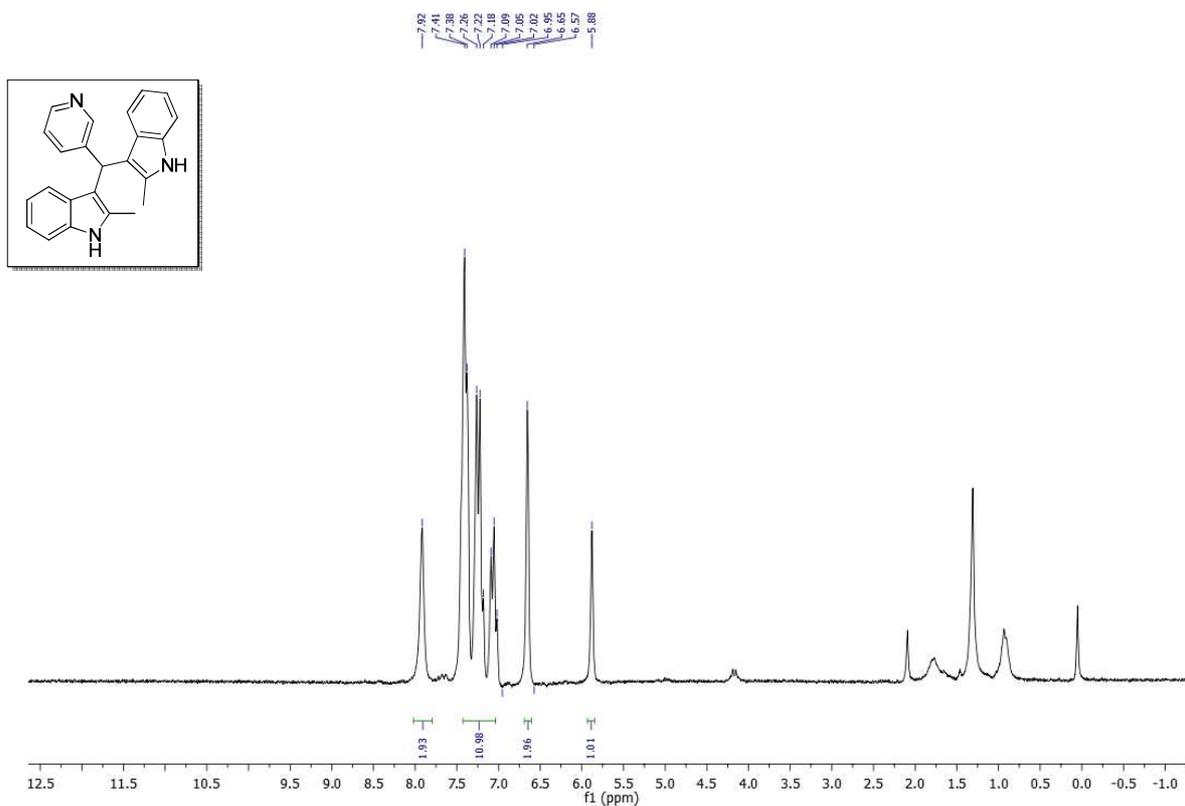


Figura 27. Espectro de RMN ¹H do composto **3e** (200 MHz, CDCl₃).

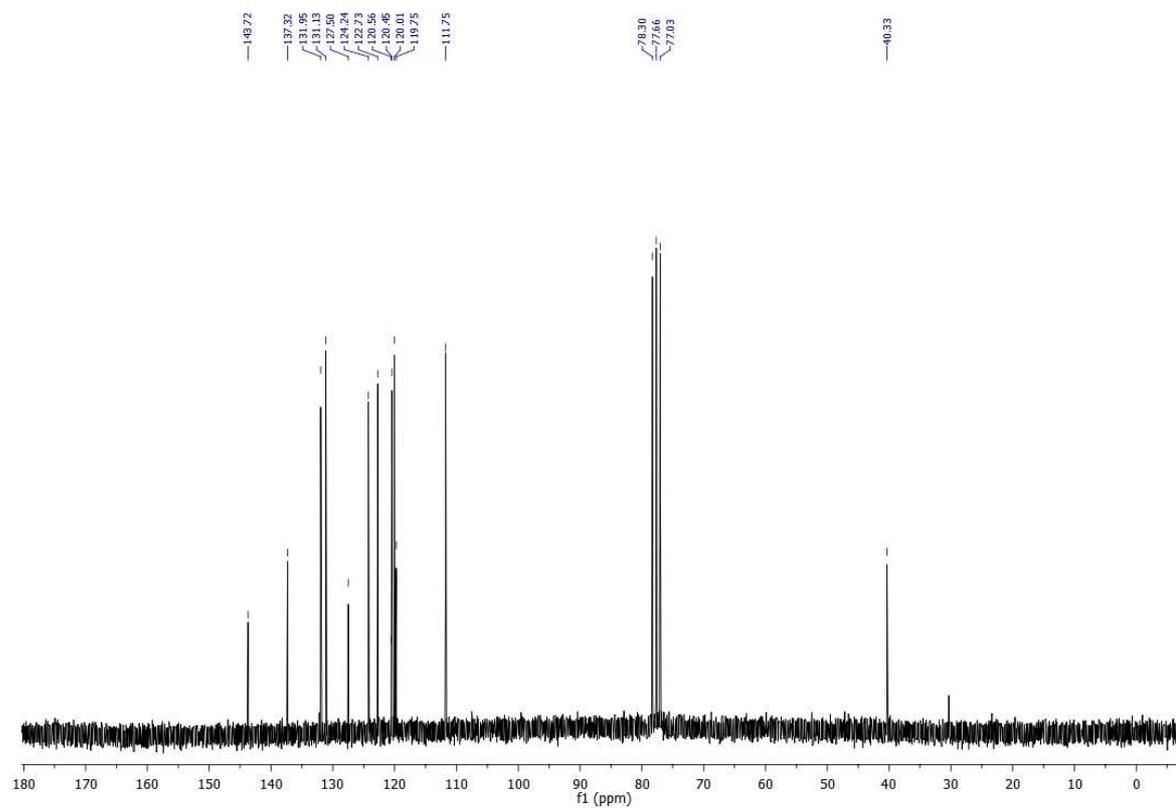


Figura 28. Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** (50 MHz, CDCl₃).

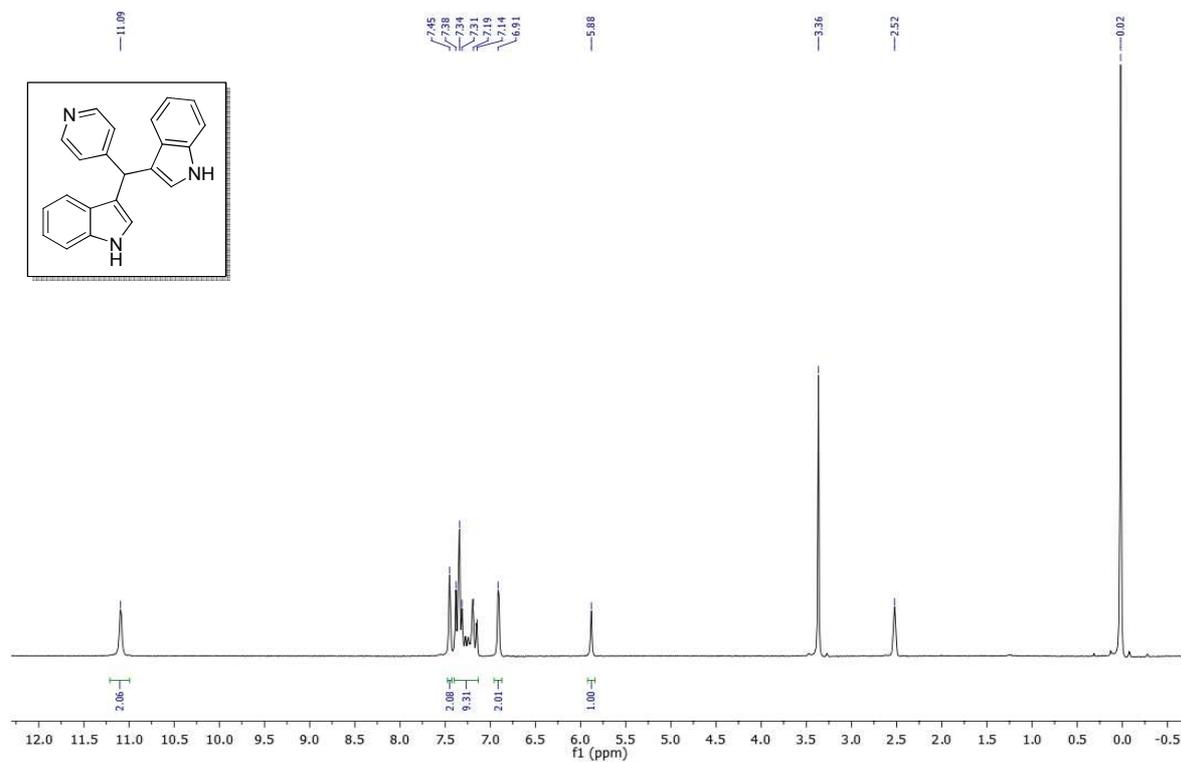


Figura 29: Espectro de RMN ^1H do composto **3g** (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

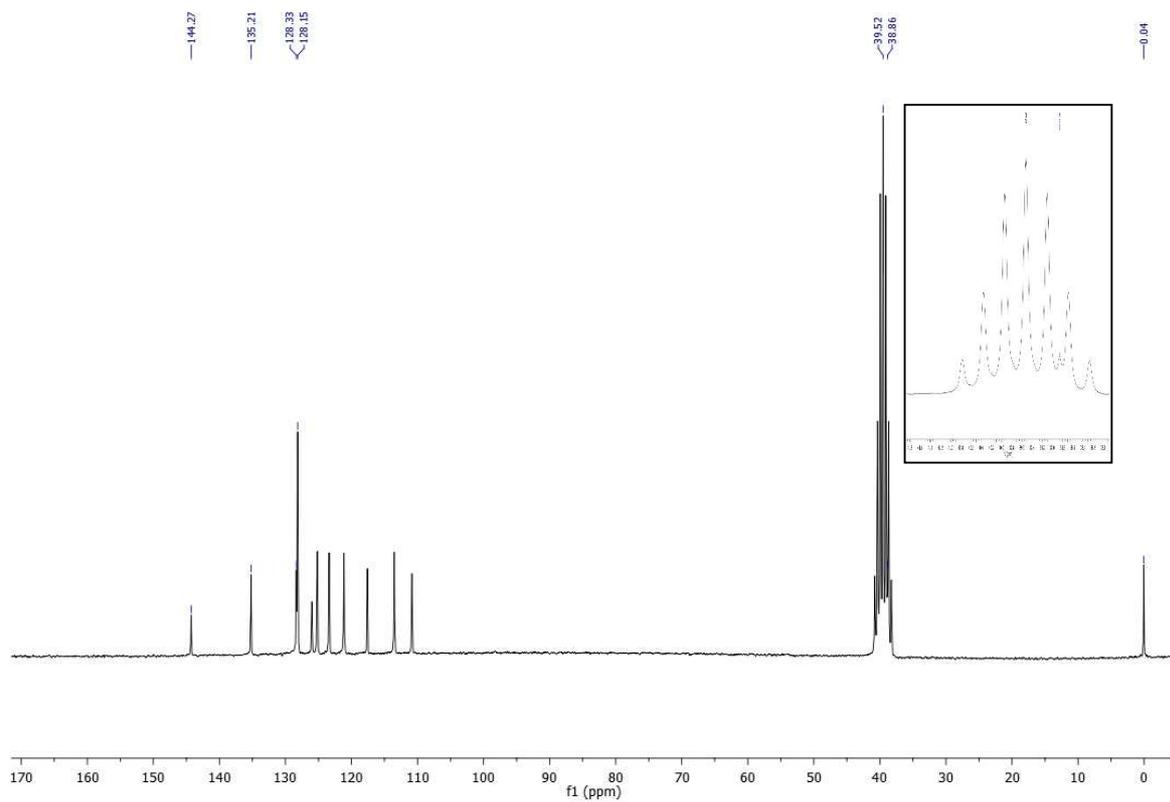


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

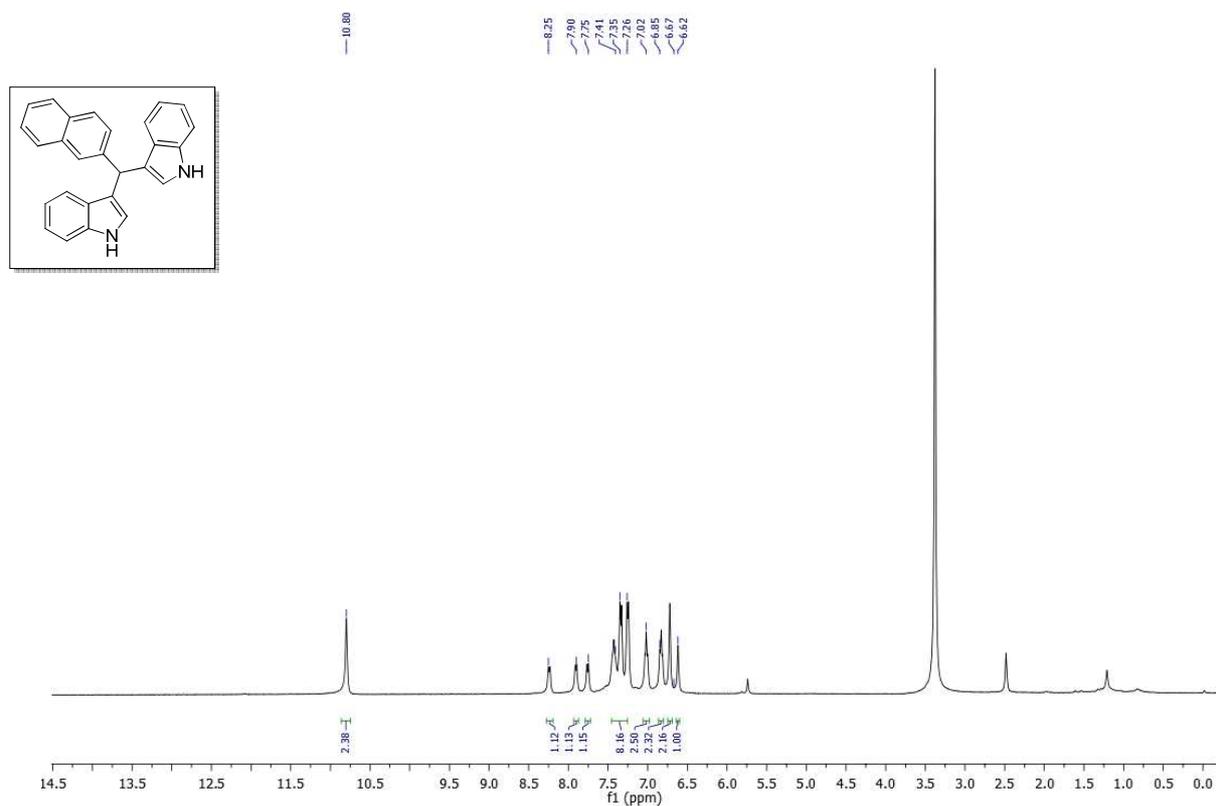


Figura 31. Espectro de RMN ¹H do composto **3h** (400 MHz, DMSO-*d*₆).

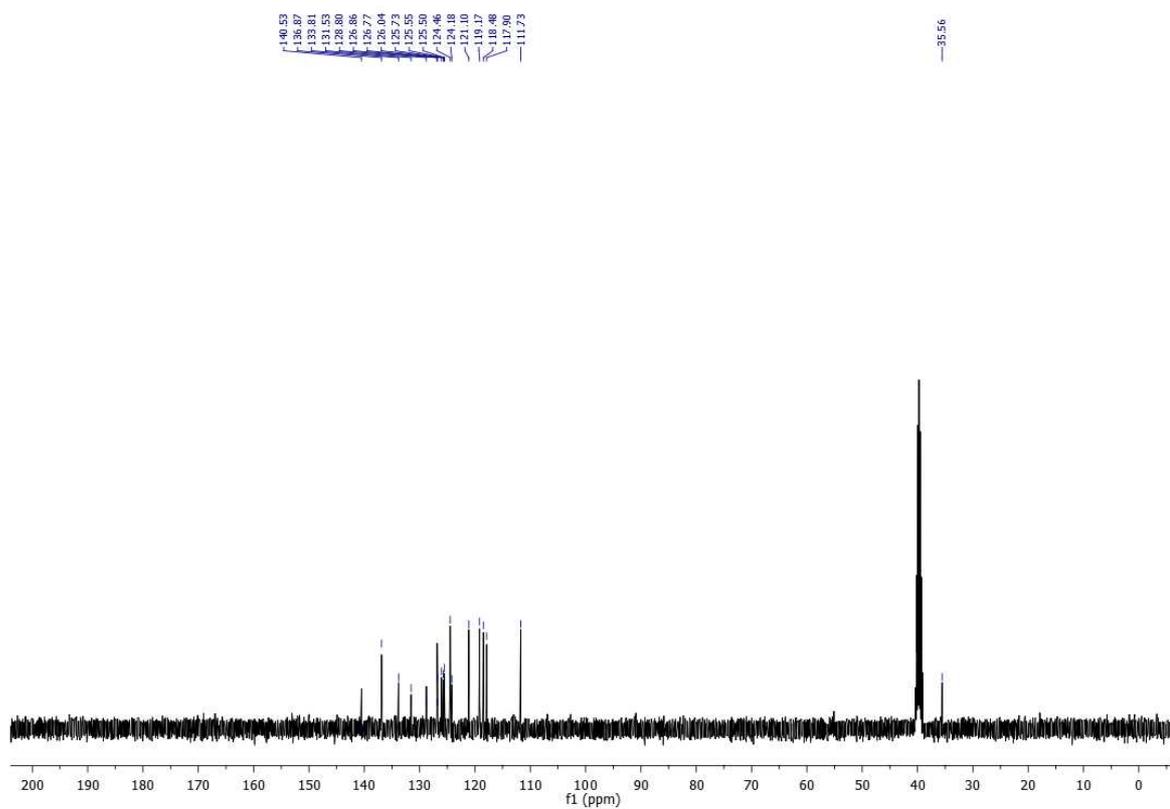


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C do composto **3h** (100 MHz, DMSO-*d*₆).

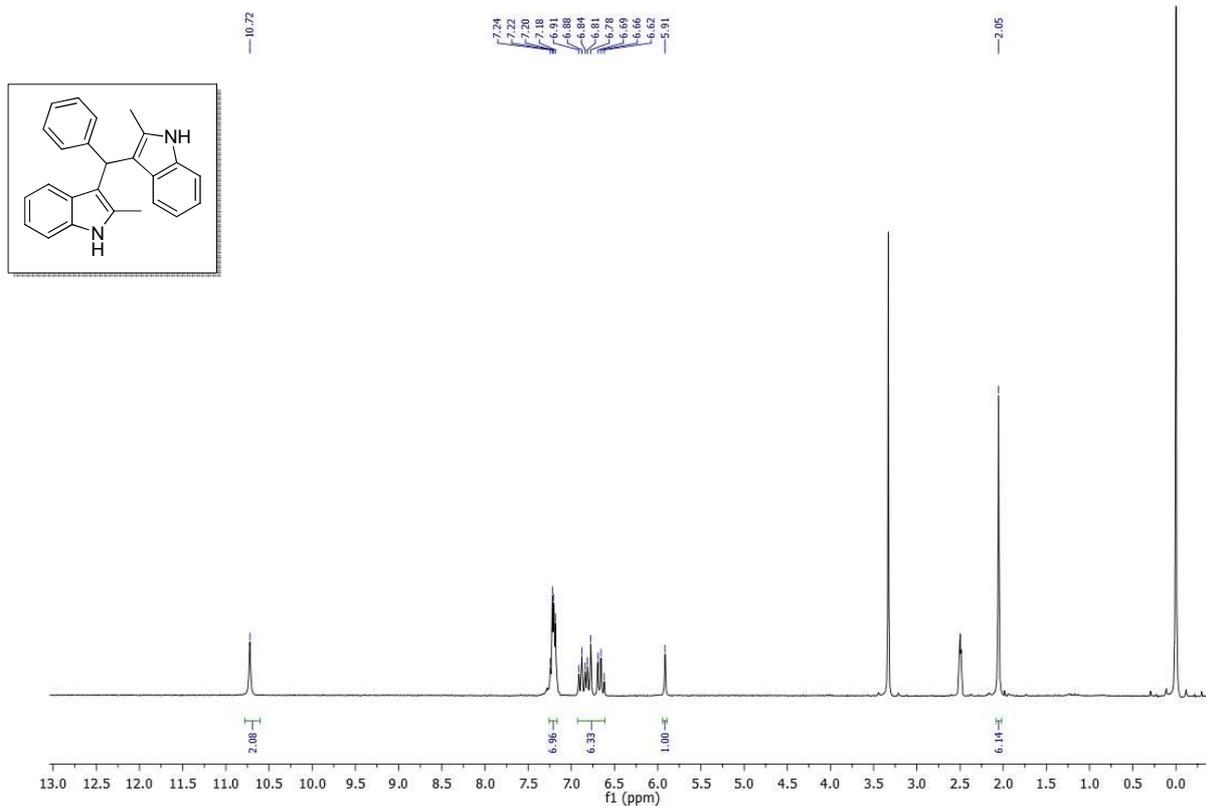


Figura 33. Espectro de RMN ¹H do composto **3i** (200 MHz, DMSO-*d*₆).

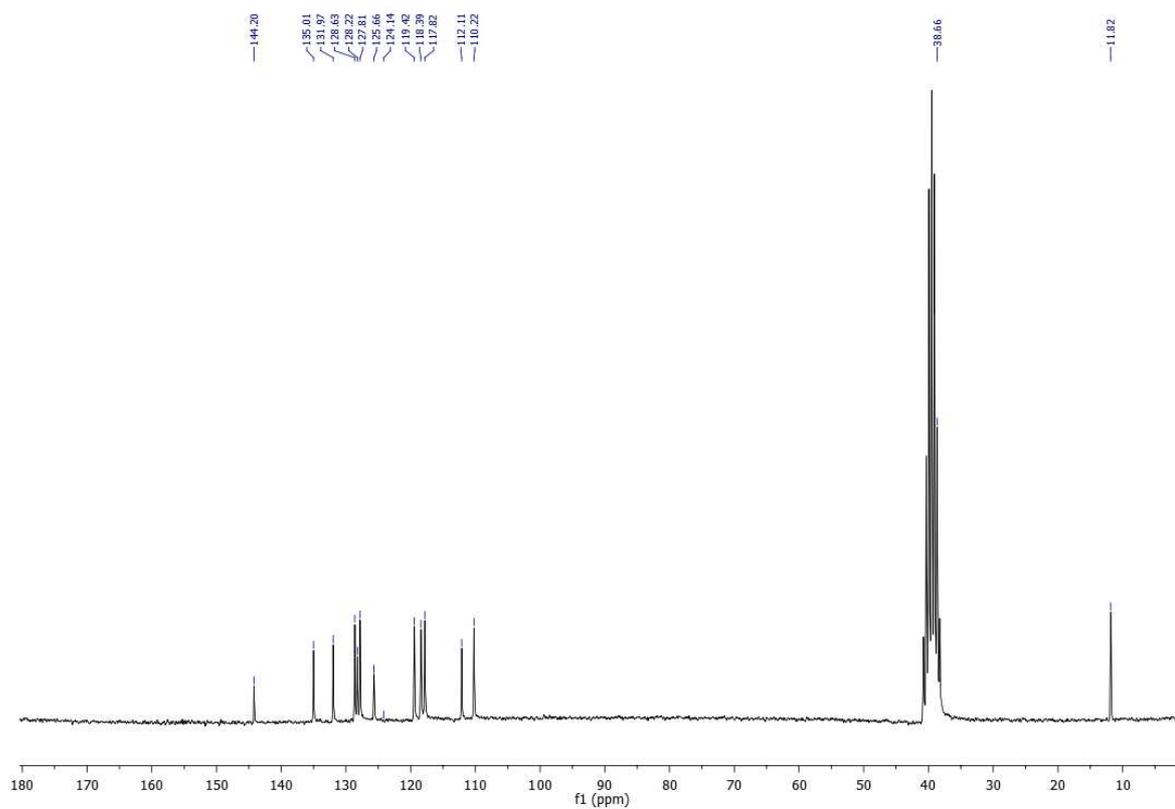


Figura 34. Espectro de RMN ¹³C do composto **3i** (50 MHz, DMSO-*d*₆).

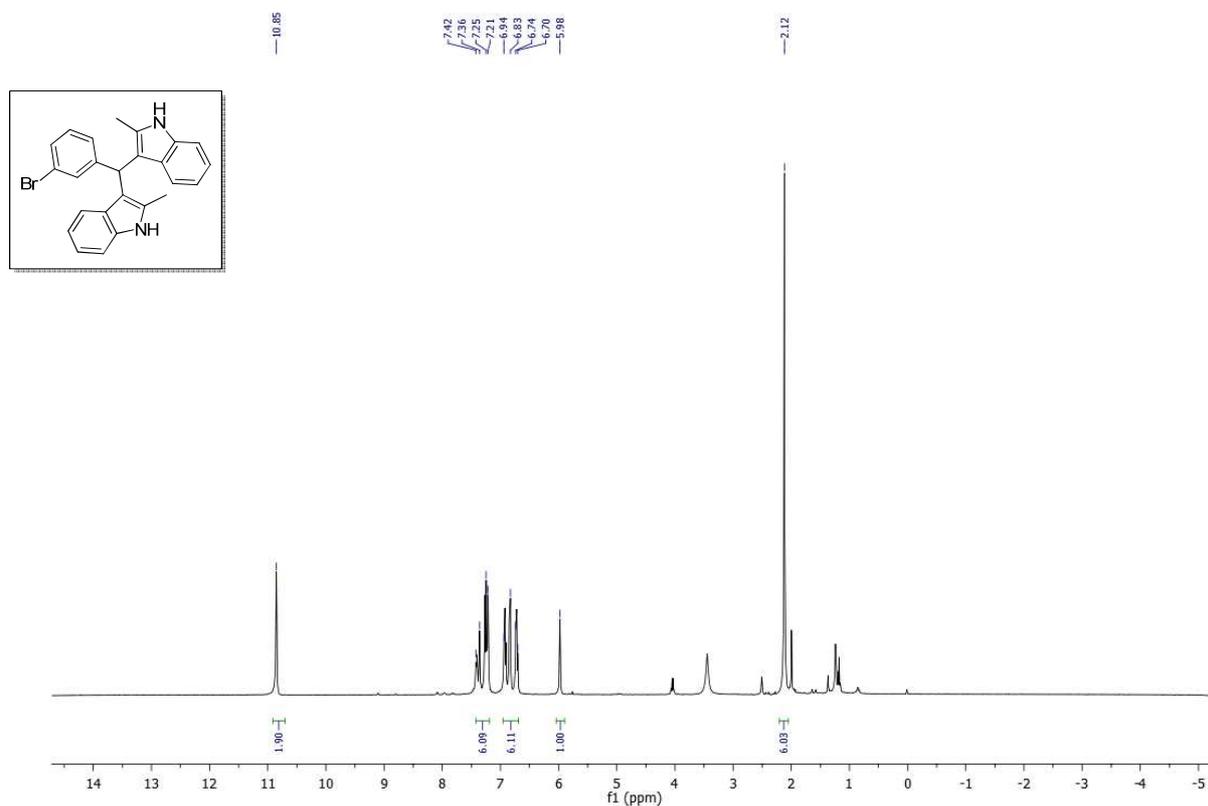


Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto **3I** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

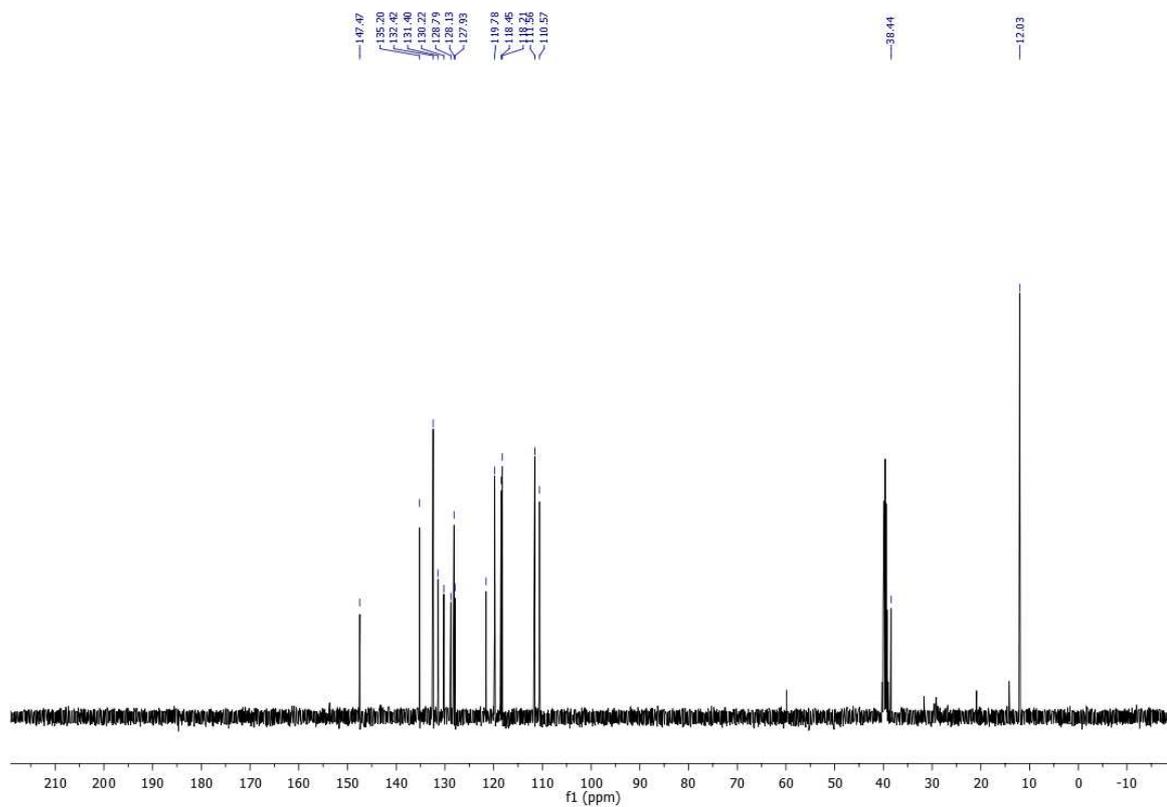


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

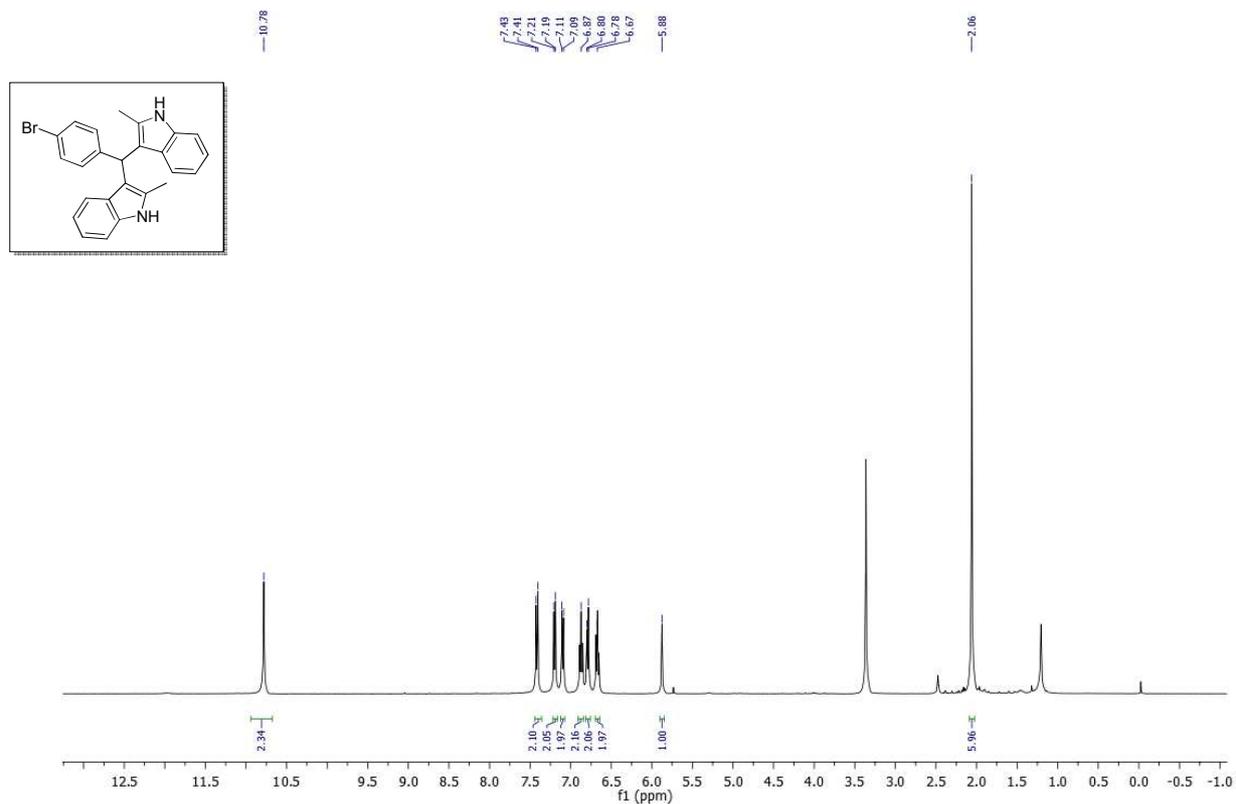


Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto **3m** (400 MHz, DMSO- d_6).

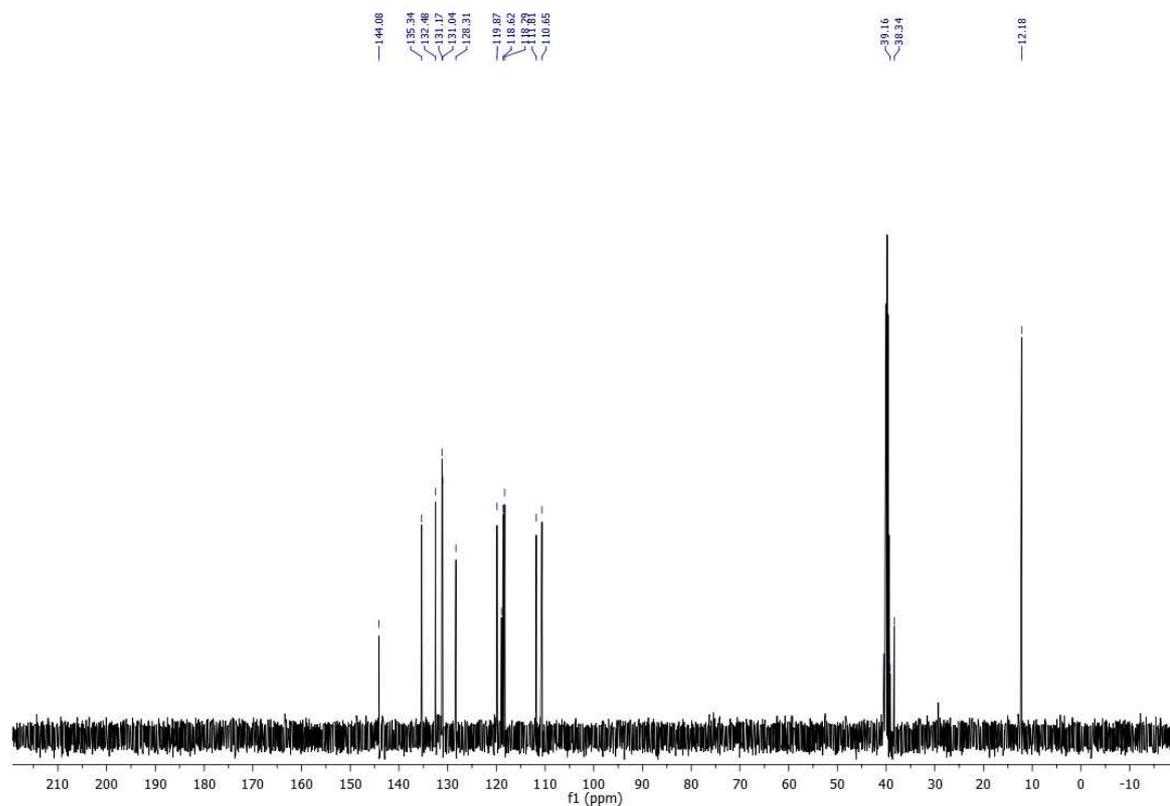


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** (100 MHz, DMSO- d_6).

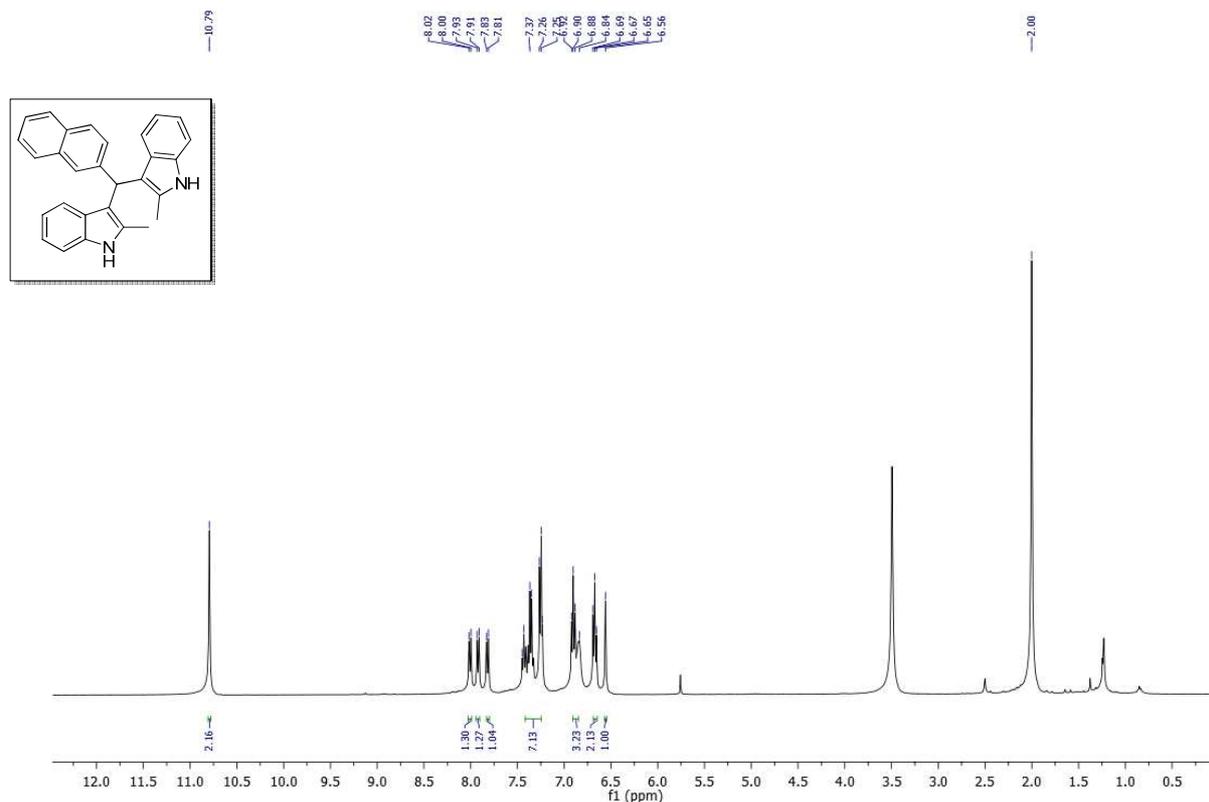


Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto **3p** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

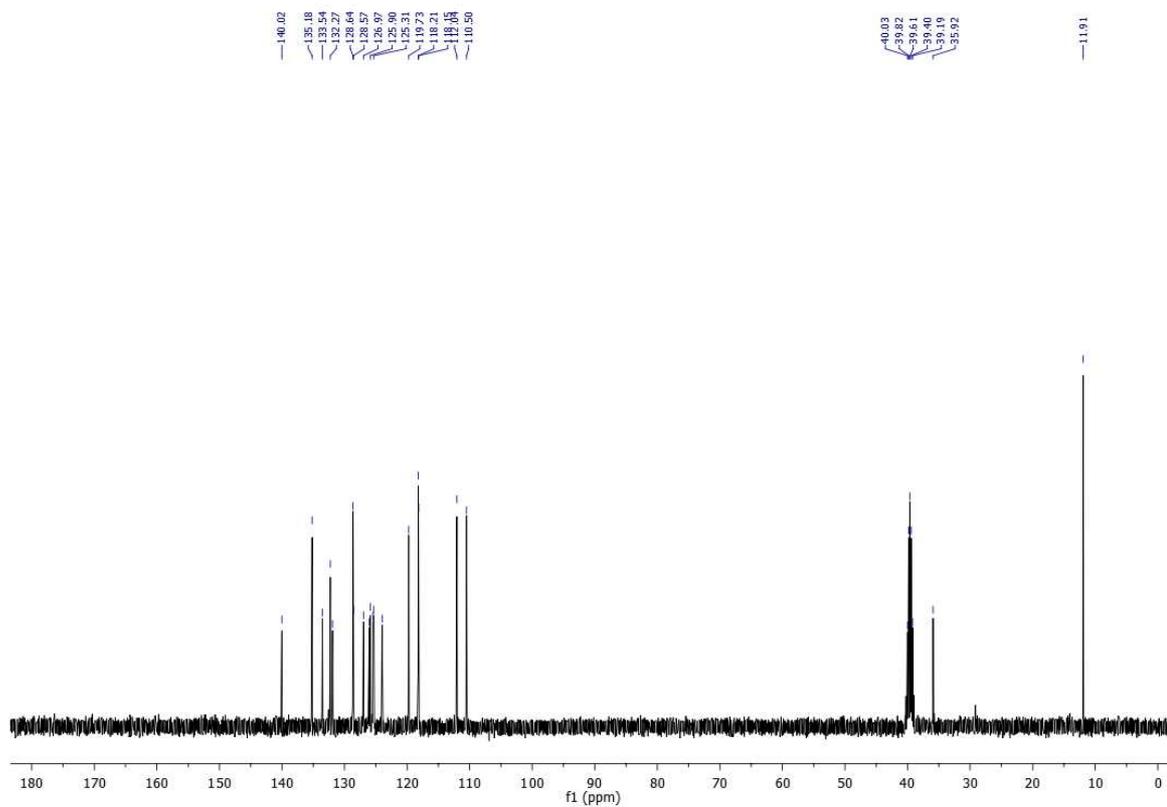


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3p** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

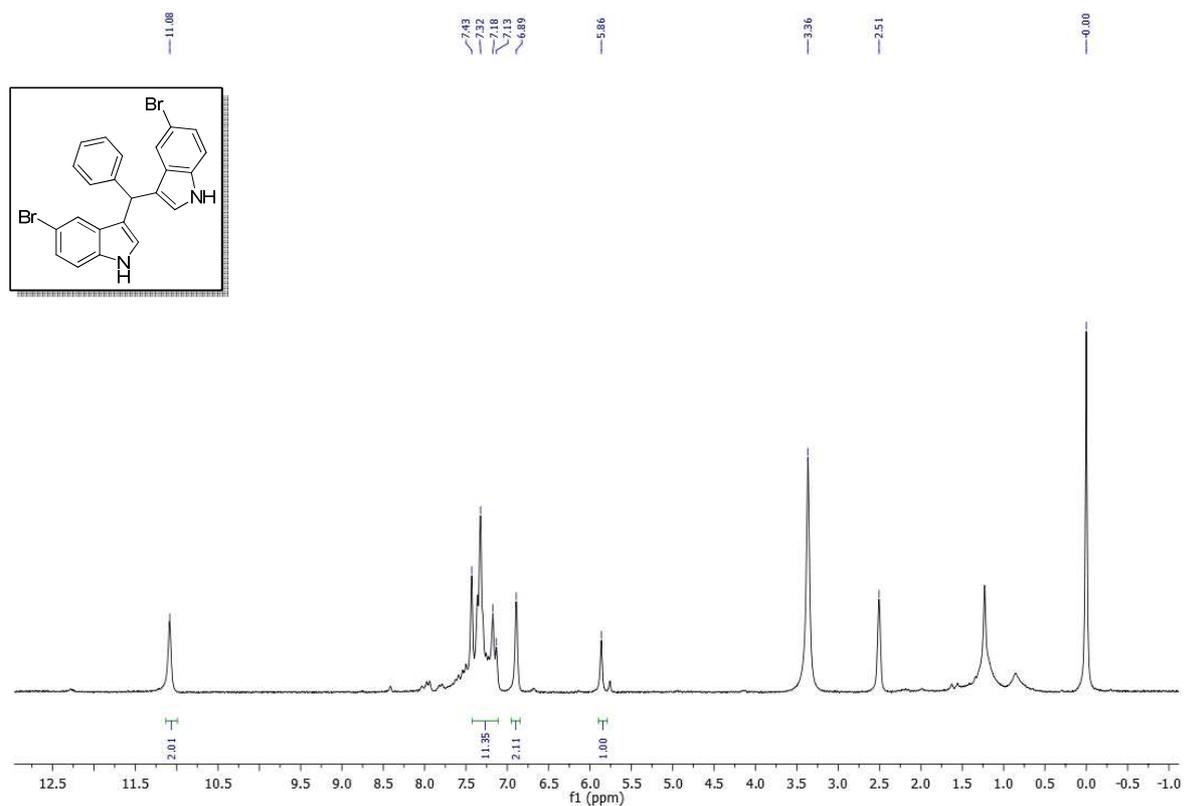


Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto **3q** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

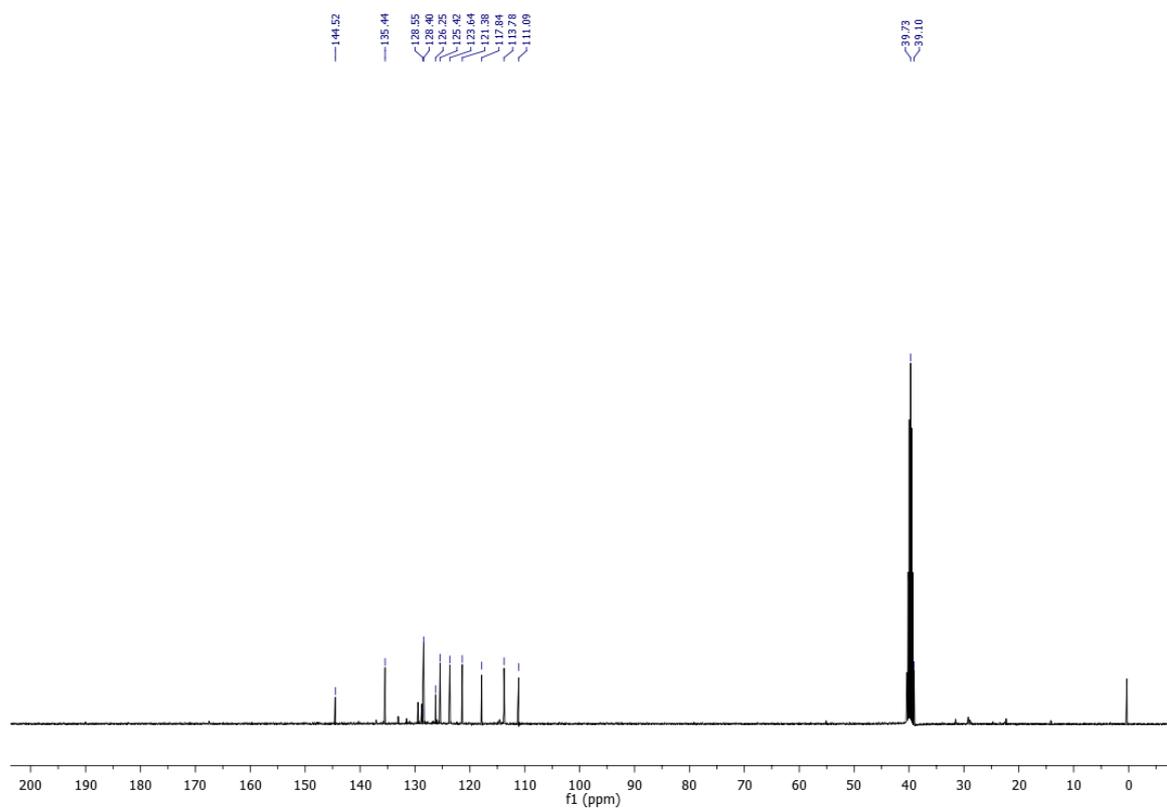


FIGURA 42. ESPECTRO DE RMN ^{13}C DO COMPOSTO **3Q** (100 MHz, $\text{DMSO-}D_6$).