



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**CINTIA MARIA CARNEIRO FRANCO LIMA**

**ISOÍNDIGOS E AZAISOÍNDIGOS:**  
**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, FORMAÇÃO DE ANÁLOGOS**  
**FUNCIONALIZADOS E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA**  
**CONTRA SARS-CoV-2**

Salvador

2021

**CINTIA MARIA CARNEIRO FRANCO LIMA**

**ISOÍNDIGOS E AZAISOÍNDIGOS:  
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, FORMAÇÃO DE ANÁLOGOS  
FUNCIONALIZADOS E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA  
CONTRA SARS-CoV-2**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

Salvador

2021



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



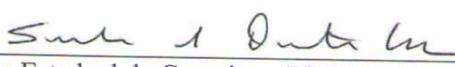
**TERMO DE APROVAÇÃO**

CÍNTIA MARIA CARNEIRO FRANCO LIMA

“ISOÍNDIGOS E AZAISOÍNDIGOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, FORMAÇÃO DE ANÁLOGOS FUNCIONALIZADOS E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA CONTRA SARS-COV-2”

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

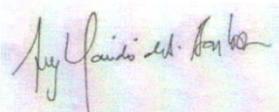
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Valéria Belli Riatto   
Doutorado em Química Orgânica, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Bárbara Vasconcellos da Silva  
Doutorado em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Documento assinado digitalmente

gov.br

Barbara Vasconcellos da Silva  
Data: 15/12/2021 10:39:12-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa   
Doutorado em Química Orgânica, University Of Reading, Grã-Bretanha  
Universidade Federal de Minas Gerais

Salvador, 10 de dezembro de 2021.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

L732 Lima, Cintia Maria Carneiro Franco  
Isoíndigos e azaisoíndigos: síntese, caracterização, formação de análogos funcionalizados e avaliação de atividade biológica contra SARS-CoV-2 / Cintia Maria Carneiro Franco Lima. – Salvador, 2021.  
268 f.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química, 2021.

1. Isoíndigos. 2. Azaisoíndigos. 3. Síntese orgânica. 4. SARS-CoV-2. I. Victor, Maurício Moraes. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU:54.02:578.834

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Maurício Moraes Victor pela orientação, pelo constante aprendizado adquirido através de nossas trocas presenciais no laboratório, em sua sala no IQ, skype, *email*, telefone, congressos e até nos momentos de descontração: confraternizações do lab. Maurício me conhece desde o final da graduação, passando pelo mestrado, além do período que trabalhei na indústria (empresas no ramo da Farmoquímica e de Cosméticos), e durante todo o período do doutorado. Sou muito grata por tudo!

Ao professor Dr. Till Opatz por ter aceitado me orientar durante sete meses (setembro/2019 – março/2020) na Johannes Gutenberg Universität Mainz (JGU) e a seu grupo de pesquisa, em especial aos doutorandos: Adriana, Johannes e Philipp e Dr<sup>a</sup> Lisa. Foi uma experiência enriquecedora tanto para minha vida profissional quanto pessoal.

Ao Grupo de Pesquisa em Síntese Química Sustentável e Aplicada (GPSQ), em especial à Carla, Daniel, Gabriel, Iva, Juliana e Viviane pelos momentos de colaboração, entretenimento e trabalho em equipe.

Aos professores membros da banca por aceitarem o convite em participar da defesa desta tese de doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado na modalidade demanda social (DS) no período de maio/2017 - outubro/2021, incluindo o período de prorrogação da bolsa por mais seis meses devido à pandemia de COVID-19, e pela bolsa de doutorado sanduiche através do Programa Institucional de Internacionalização (CAPES PrInt) no período de setembro/2019-fevereiro/2020.

Ao Laboratório de Produtos Naturais da Universidade Federal de Lavras - MG (professor Dr. Cláudio Viegas Júnior), Laboratório de Química Bio-Orgânica da Universidade Federal de São Carlos (professor Dr. Kléber Thiago de Oliveira), Laboratório do professor Dr. Giuliano César Clososki da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade Federal de Goiás (UFG), Universidade de São Paulo (aluno MsC Thiago dos Santos) pelas análises de Ressonância Magnética Nuclear, ao professor Dr. Lúcio Freitas Júnior do Instituto de Ciências

Biológicas da Universidade de São Paulo pelas análises biológicas de SARS-CoV-2 e ao aluno MsC Daniel Filho (UFBA) pelas análises de IV-ATR na UESB.

À minha família (Osvaldo, Maria Aparecida e Priscila) e ao meu namorado Manuel pelo apoio incondicional.

À Pós-Graduação em Química da UFBA por todo apoio.

A todas as pessoas que mesmo que indiretamente contribuíram para a consolidação desta tese. Apesar das dificuldades vivenciadas nesse momento de pandemia de COVID-19, por conta da impossibilidade do trabalho presencial durante 5 meses, retorno às atividades laboratoriais (Cienam – UFBA), mas com limitação de horário (apenas 4h) e a não possibilidade de acesso ao IQ-UFBA durante 16 meses para realização de algumas análises, foi possível a concretização desta tese de doutorado em Química.

**Chem~is~try**

(BASF SE)

## RESUMO

Esta tese de doutorado aborda a síntese de substâncias heterocíclicas como os derivados da classe dos isoíndigos e azaisoíndigos com potencial atividade biológica contra SARS-CoV-2. O trabalho foi dividido em três vertentes principais: a primeira consistiu em sintetizar 21 derivados de isatinas provenientes de reações de bromação, cloração, nitração, *N*-acetilação e redução com boroidreto de sódio. A segunda vertente, por sua vez, foi a síntese de 16 compostos 3'-hidróxi-bis-oxindóis e isoíndigos via metodologias de acoplamento descritas na literatura. Os derivados de isatina correspondentes foram sintetizados por condições de acoplamento com  $ZrCl_4$ /EtOH/refluxo ou com HCl/AcOH/refluxo, e o emprego de oxindol e isatinas funcionalizadas, obtendo 3'-hidróxi-bis-oxindóis como produtos, que foram, posteriormente, desidratados em isoíndigos. A terceira vertente foi a síntese de 9 compostos 7-azaisoíndigos, provenientes das mesmas metodologias sintéticas para a realização do acoplamento entre os derivados de isatina e a molécula 7-azaioxindol. Grande parte das substâncias sintetizadas nesta tese foram submetidas a testes biológicos contra SARS-CoV-2 através do ensaio com células Vero E6 em plataforma *High Content Screening*. Esses compostos foram testados na concentração única de 10  $\mu$ M, tendo a cloroquina utilizada como controle. Os resultados preliminares demonstraram que a 5,7-dibromoisatina ( $EC_{50} = 1,98 \mu$ M e  $CC_{50} = 1,84 \mu$ M), 5'-bromo-7-azaisoíndigo ( $EC_{50} = 10,4 \mu$ M e  $CC_{50} = >10 \mu$ M), 7-azaioxindol-5'-cloro-3'-hidróxi-oxindol ( $EC_{50} = 2,42 \mu$ M e  $CC_{50} = >10 \mu$ M) foram as que apresentaram os melhores resultados de atividade biológica contra esse vírus, até mesmo superior ao da cloroquina ( $EC_{50} = 2,49 \mu$ M e  $CC_{50} = 9,49 \mu$ M).

**Palavras-chave:** isoíndigos; azaisoíndigos; síntese orgânica; SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

This doctoral thesis is an approach of the synthesis of heterocyclic substances such as derivatives of isoindigo and azaisoindigo with potential biological activity against SARS-CoV-2. The work was divided into three main parts: the first consisted of synthesizing 21 isatin derivatives from bromination, chlorination, nitration, *N*-acetylation and sodium borohydride reduction reactions. The second aspect, in turn, was the synthesis of 16 compounds 3'-hydroxy-bis-oxindoles and isoindigos via coupling methodologies described in the literature. The corresponding isatin derivatives were synthesized by coupling conditions with  $ZrCl_4$ /EtOH/reflux or with HCl/AcOH/reflux, and the use of oxindole and functionalized isatins, obtaining 3'-hydroxy-bis-oxindoles as products, which were subsequently dehydrated into isoindigos. The third strand was the synthesis of azaisoindigos, from the same synthetic methodologies to carry out the coupling between isatin derivatives and the 7-azaoxindole molecule. A large part of the substances synthesized in this thesis were submitted to biological tests against SARS-CoV-2 through the assay with Vero E6 cells in a High Content Screening platform. These compounds were tested at a single concentration of 10  $\mu$ M, with chloroquine used as a control. Preliminary results demonstrated that 5,7-dibromoisatin ( $EC_{50} = 1.98 \mu$ M and  $CC_{50} = 1.84 \mu$ M), 5'-bromo-7-azaisoindigo ( $EC_{50} = 10.4 \mu$ M and  $CC_{50} = >10 \mu$ M), 7-azaoxindol-5'-chloro-3'-hydroxyoxindole ( $EC_{50} = 2.42 \mu$ M and  $CC_{50} = >10 \mu$ M) were the ones that presented the best results of biological activity against this virus, even superior to that of chloroquine ( $EC_{50} = 2.49 \mu$ M and  $CC_{50} = 9.49 \mu$ M).

**Keywords:** isoindigos; azaisoindigos; organic synthesis; SARS-CoV-2.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt - acetato de etila

AcOH - ácido acético

APCI - *atmospheric pressure chemical ionization*

APTS - ácido *p*-toluenossulfônico

ATCI - ácido tricloroisocianúrico

CC<sub>50</sub> - concentração citotóxica para 50% da cultura celular

CCD - cromatografia em camada delgada

COVID-19 - *Corona virus disease*

*d* - dubleto

*dd* - duplo dubleto

*dt* - duplo tripleto

DCE - dicloroetano

DCM - diclorometano

DMAc - dimetilacetamida

DMF - dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

DMSO-d<sub>6</sub> - dimetil sulfóxido deuterado

DTGS - *deuterated triglycine sulfate*

EC<sub>50</sub> - concentração efetiva para inibir 50% da replicação viral

Eq. - equivalente

ESI-MS - *electrospray ionization mass spectra*

EtOH - etanol

FDA - *Food and Drug Administration*

FTIR - *Fourier tranformed Infrared*

FTIR-ATR - *Fourier tranformed Infrared – Attenuated total reflectance*

HCS - *High Content Screening*

HIV - *human immunodeficiency virus*

HOMO - orbital molecular ocupado de mais alta energia

HRMS - espectro de massa de alta resolução

IBX - ácido 2-iodoxibenzoico

IC<sub>50</sub> - metade da concentração inibitória máxima

IV - Infravermelho

$J$  - constante de acoplamento em Hz

JAK1/JAK2 - *Janus kinase inhibitors 1 and 2*

JAK-STAT - *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*

LDA - di-isopropilamida de lítio

Lit - literatura

LMC - leucemia mieloide crônica

LUMO - orbital molecular desocupado de mais baixa energia

$m$  - multiplete

$\mu\text{M}$  - micromolar

$m/z$  - razão massa/carga

MeCN - acetonitrila

MeOH - metanol

mmol - milimol

MOI - multiplicidade de infecção

NBS - *N*-bromosuccinimida

Ac<sub>2</sub>O - anidrido acético

OFETs - *organic field effect transistors*

PANI - polianilina

PBPB - perbrometo de piridínio

PBS - *phosphate buffered saline*

PCC - clorocromato de piridínio

PCC-SiO<sub>2</sub> - clorocromato de piridínio em sílica gel

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> - tris(dibenzilidenacetona) dipaládio (0)

PF - ponto de fusão

pH - potencial hidrogeniônico

PhMe - tolueno

pka - logaritmo negativo de base 10 da constante de dissociação de ácido ( $K_a$ ) de uma solução

P(*o*-tol)<sub>3</sub> - tris(*orto*-tolil)fosfina

ppm - partes por milhão

$qt$  - quarteto de tripletos

R<sub>f</sub> - fator de retenção

RMN - ressonância magnética nuclear

s - singleto

SARS-CoV-2 - síndrome respiratória aguda grave

SBA-propil-SO<sub>3</sub>H - ácido sulfônico funcionalizado com sílica nanoporosa

*screening* - triagem

*t* - tripleto

TA - temperature ambiente

*t*-BuOH - álcool *terc.* butílico

THF - tetraidrofurano

Ts - tosil ou tosila

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> Síntese do <i>N,N</i> -dimetilisoíndigo ( <b>7</b> )	<b>1</b>
<b>Esquema 2</b> Síntese dos isoíndigos ( <b>1</b> ) e ( <b>7</b> ), respectivamente	<b>2</b>
<b>Esquema 3</b> Síntese de Heumann utilizado no processo fabril da BASF até 1905	<b>3</b>
<b>Esquema 4</b> Síntese de derivados de indirubina ( <b>14</b> ) por condensação básica	<b>4</b>
<b>Esquema 5</b> Tautomerismo ceto-enólico do oxindol ( <b>18</b> )	<b>5</b>
<b>Esquema 6</b> Síntese de derivados isoíndigos ( <b>20</b> )	<b>6</b>
<b>Esquema 7</b> Mecanismo proposto para a síntese do isoíndigo ( <b>1</b> )	<b>8</b>
<b>Esquema 8</b> Síntese dos derivados 3-hidróxi-2-oxindóis ( <b>26a-i</b> )	<b>8</b>
<b>Esquema 9</b> Mecanismo proposto para a formação dos produtos diastereosseletivos	<b>10</b>
<b>Esquema 10</b> Sistema $\pi$ -doador do anel pirrólico e sistema $\pi$ -deficiente do anel piridina do 4-azaindol ( <b>27</b> ), respectivamente	<b>12</b>
<b>Esquema 11</b> Reações ácido-base do 7-azaindol ( <b>30</b> ) e do indol ( <b>31</b> ), respectivamente	<b>15</b>
<b>Esquema 12</b> Oxidação do 7-azaindol ( <b>30</b> ) com PBPB seguida de hidrogenação em Pd-C	<b>17</b>
<b>Esquema 13</b> Tentativa de oxidação do 7-azaindol ( <b>30</b> ) em 7-azaisatina ( <b>41</b> )	<b>17</b>
<b>Esquema 14</b> Tentativa de oxidação do 5-azaindol ( <b>28</b> )	<b>17</b>
<b>Esquema 15</b> Oxidação do 5-azaindol ( <b>28</b> ) com bromo molecular seguida de hidrogenação em Pd-C	<b>18</b>
<b>Esquema 16</b> Oxidação de 7-azaindóis <i>N</i> -substituídos ( <b>46a-c</b> ) com NBS/DMSO	<b>18</b>
<b>Esquema 17</b> Oxidação do 5-azaindol ( <b>28</b> ) e do 7-azaindol ( <b>30</b> )	<b>20</b>
<b>Esquema 18</b> Rota sintética do PAIIDBT ( <b>52</b> ) e PAIIDSe ( <b>53</b> )	<b>24</b>
<b>Esquema 19</b> Rota sintética dos polímeros PAZDTBT ( <b>61</b> ) e PAZDTBTF ( <b>62</b> )	<b>26</b>
<b>Esquema 20</b> Rota sintética dos polímeros PAZPT ( <b>76</b> ) e PAZPTeT ( <b>77</b> )	<b>27</b>
<b>Esquema 21</b> Síntese de 7'-azaisoíndigos ( <b>80</b> ) e ( <b>81</b> )	<b>28</b>
<b>Esquema 22</b> Síntese de derivados 7'-azaisoíndigos ( <b>85-87</b> ) por acoplamento cruzado de Sonogashira	<b>29</b>
<b>Esquema 23</b> Ideia inicial do projeto de tese que seria desenvolvida neste doutorado	<b>33</b>
<b>Esquema 24</b> Derivados da isatina acetilados e não acetilados	<b>37</b>

<b>Esquema 25</b> Síntese dos derivados bromados ( <b>95a</b> ; <b>95d</b> ; <b>95g</b> ) a partir da isatina ( <b>8</b> )	<b>38</b>
<b>Esquema 26</b> Mecanismo de formação do cetal ( <b>95g</b> ) catalisado por ácido	<b>40</b>
<b>Esquema 27</b> Síntese dos derivados clorados ( <b>95b</b> ; <b>95e-f</b> )	<b>45</b>
<b>Esquema 28</b> Mecanismo de cloração de isatina ( <b>8</b> ) com ATCl via S <sub>E</sub> Ar	<b>47</b>
<b>Esquema 29</b> Síntese do derivado 5-nitroisatina ( <b>95c</b> )	<b>51</b>
<b>Esquema 30</b> Síntese dos derivados <i>N</i> -acetilados ( <b>96a-d</b> )	<b>55</b>
<b>Esquema 31</b> Mecanismo proposto para redução de carbonilados com NaBH <sub>4</sub>	<b>59</b>
<b>Esquema 32</b> Redução dos derivados da isatina ( <b>8</b> ; <b>95a-d</b> ) com 0,6 eq de NaBH <sub>4</sub>	<b>60</b>
<b>Esquema 33</b> Síntese dos derivados reduzidos ( <b>109a-e</b> ) com 1,2 eq. de NaBH <sub>4</sub>	<b>63</b>
<b>Esquema 34</b> Mecanismo de formação de ( <b>111</b> ) e ( <b>112</b> )	<b>64</b>
<b>Esquema 35a</b> Síntese de 3'-hidróxi-bisoxindóis ( <b>117a-i</b> )	<b>66</b>
<b>Esquema 35b</b> Síntese dos derivados ( <b>1</b> ), ( <b>117b</b> ) e ( <b>117c</b> )	<b>67</b>
<b>Esquema 36</b> Proposta mecanística da adição aldol entre o oxindol ( <b>18</b> ) e os derivados de isatina ( <b>8</b> ; <b>95a-f</b> ; <b>96b-c</b> ) com uso de ZrCl <sub>4</sub>	<b>68</b>
<b>Esquema 37</b> Síntese dos isoíndigos ( <b>118a-g</b> )	<b>74</b>
<b>Esquema 38</b> Mecanismo de desidratação (eliminação E <sub>1</sub> ) catalisado por ácido	<b>75</b>
<b>Esquema 39</b> Rota retrossintética dos 7-azaisoíndigos	<b>80</b>
<b>Esquema 40</b> Mecanismo de oxidação do 7-azaindol ( <b>30</b> ) com bromo molecular em meio aquoso	<b>83</b>
<b>Esquema 41</b> Remoção dos grupos bromo da posição 3 do anel pirrólico da 3,3-dibromo-7-azaoxindol ( <b>38</b> )	<b>84</b>
<b>Esquema 42</b> Mecanismo de remoção dos átomos de bromo do 3,3-dibromo-7-azaoxindol ( <b>38</b> ) pelo zinco metálico	<b>84</b>
<b>Esquema 43</b> Síntese dos derivados 7-azaisoíndigo ( <b>132a-g</b> ; <b>132c1</b> ; <b>132f1</b> ) a partir das metodologias A e B com os respectivos rendimentos	<b>88</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Estruturas químicas do isoíndigo (1), índigo (2) e indirubina (3), respectivamente	1
<b>Figura 2</b> Plantas das espécies <i>Isatis tinctoria</i> (a), <i>Indigofera tinctoria</i> (b), <i>Polygonum tinctorum</i> (c), respectivamente (da esquerda para a direita)	2
<b>Figura 3</b> Fábrica de índigo da BASF (Ludwigshafen, Alemanha em 1921) com destaque para os reatores (à direita)	3
<b>Figura 4</b> Derivados de isoíndigos com atividade anti-câncer	5
<b>Figura 5</b> Razão diastereomérica do produtos 3-hidróxi-2-oxoindóis (26a-i)	9
<b>Figura 6</b> Estrutura dos azaindóis	12
<b>Figura 7</b> Densidade eletrônicas do 7-azaindol (30) e do indol (31), respectivamente	13
<b>Figura 8</b> Cargas parciais do 6-azaindol (29) e do indol (31), respectivamente	13
<b>Figura 9</b> Fármacos contendo a unidade 6-azaindol (29)	14
<b>Figura 10</b> Fármacos contendo a unidade 7-azaindol (30)	15
<b>Figura 11</b> Estrutura do peficitinib (37)	16
<b>Figura 12</b> Síntese de polímeros com a unidade azaisoíndigo	25
<b>Figura 13</b> Estrutura molecular do <i>N</i> <sup>1</sup> -( <i>n</i> -butil)-7-azaisoíndigo (89)	31
<b>Figura 14</b> Estruturas dos fármacos artesunato (90) e imatinib (91)	34
<b>Figura 15</b> Estrutura do infliximabe (92)	35
<b>Figura 16</b> Estruturas dos derivados de isatina com atividade inibitória contra o SARS-CoV	36
<b>Figura 17</b> Espectro no I.V (KBr) da 5-bromoisatina (95a) e 5,7-dibromo-Isatina (95d), respectivamente	41
<b>Figura 18</b> Espectro no IV (KBr) da 3,3-dietóxi-5,7-dibromoisatina (95g)	42
<b>Figura 19</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz) do (95g)	44
<b>Figura 20</b> Espécies supereletrofílicas formadas a partir da poliprotonação do ácido tricloroisocianúrico	46
<b>Figura 21</b> Espectro no I.V (KBr e ATR) dos derivados clorados (95b), (95e) e (95f), respectivamente	48
<b>Figura 22</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) de (95e)	51
<b>Figura 23</b> Espectro no IV (KBr) da 5-nitroisatina (95c)	53
<b>Figura 24</b> Expansão dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) e de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 5-nitroisatina (95c)	53
<b>Figura 25</b> Estrutura do boroidreto de sódio	58

<b>Figura 26</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) e de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) para a 3-hidróxi-isatina ( <b>108a</b> )	<b>62</b>
<b>Figura 27</b> Modelo estereoquímico de aproximação	<b>68</b>
<b>Figura 28</b> Expansão dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3'-hidróxibisoxindol ( <b>117a</b> ) e (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do <i>N</i> -acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol ( <b>117i</b> ), respectivamente	<b>70</b>
<b>Figura 29</b> Expansão dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3'-hidróxibisoxindol ( <b>117a</b> ) e (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do <i>N</i> -acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol ( <b>117i</b> ), respectivamente	<b>71</b>
<b>Figura 30</b> Expansão do espectro de correlação $^{13}\text{C-}^1\text{H}$ (HSQC) do <i>N</i> -acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol ( <b>117i</b> )	<b>72</b>
<b>Figura 31</b> Cálculo da fórmula molecular para a <i>N</i> -acetil-5'-cloro-3'-hidróxi-bisoxindol ( <b>117i</b> )	<b>73</b>
<b>Figura 32</b> Expansão dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do isoíndigo ( <b>1</b> ) e do 5',7'-dicloroisoíndigo ( <b>118e</b> ), respectivamente	<b>76</b>
<b>Figura 33</b> Expansão dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do isoíndigo ( <b>1</b> ) e do 5',7'-dicloroisoíndigo ( <b>118e</b> )	<b>78</b>
<b>Figura 34</b> Expansão dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do 7-azaisoíndigo ( <b>132a</b> ) e (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo ( <b>132c</b> )	<b>89</b>
<b>Figura 35</b> Expansão dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do 7-azaisoíndigo ( <b>132a</b> ) e (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo ( <b>132c</b> )	<b>91</b>
<b>Figura 36</b> Expansão do espectro de correlação $^{13}\text{C-}^1\text{H}$ (HSQC) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo ( <b>125c</b> )	<b>92</b>
<b>Figura 37</b> Fluxograma dos ensaios fenotípicos de invasão e infecção celular contra SARS-CoV-2	<b>93</b>
<b>Figura 38</b> Substâncias que apresentaram os melhores $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	<b>101</b>
<b>Figura 39</b> Derivados de isatina sintetizados. Em azul, moléculas inéditas obtidas	<b>106</b>
<b>Figura 40</b> Derivados 3'-hidróxi-bisoxindóis sintetizados. Em vermelho, moléculas inéditas obtidas	<b>107</b>
<b>Figura 41</b> Derivados isoíndigos sintetizados. Em verde, moléculas inéditas obtidas	<b>107</b>
<b>Figura 42</b> Derivados azaindóis sintetizados. Em roxo, moléculas inéditas obtidas	<b>108</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Síntese de isoíndigos ( <b>20</b> ) substituídos a partir de isatinas ( <b>19</b> ) e oxindol ( <b>18</b> )	<b>6</b>
<b>Tabela 2</b> Síntese dos derivados isoíndigos ( <b>1</b> ; <b>21a-g</b> )	<b>7</b>
<b>Tabela 3</b> Síntese de derivados isoíndigos ( <b>1</b> ; <b>21a-d</b> ; <b>21h-j</b> )	<b>10</b>
<b>Tabela 4</b> Cloreto de índio (III)/ácido 2-iodóxibenzoico (IBX) para oxidar de 7-azaindóis ( <b>46a-c</b> ) a 7-azaisatinas ( <b>47a-c</b> )	<b>19</b>
<b>Tabela 5</b> Oxidação do 7-azaindóis ( <b>30</b> ; <b>46d-e</b> ) e 7-azaindóis <i>N</i> -substituídos ( <b>41</b> ; <b>47d</b> ) com PCC/PANI	<b>20</b>
<b>Tabela 6</b> Oxidação de 7-azaindóis ( <b>30</b> ; <b>46a-d</b> ; <b>46f-j</b> ) utilizando PCC-SiO <sub>2</sub> e AlCl <sub>3</sub>	<b>21</b>
<b>Tabela 7</b> Atividades antiparasitárias e citotóxicas <i>in vitro</i> (valores de IC <sub>50</sub> (µM)) de ( <b>80-81</b> e <b>88</b> ) <sup>a</sup>	<b>30</b>
<b>Tabela 8</b> Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( <i>J</i> em Herz) dos derivados de isatina bromados	<b>43</b>
<b>Tabela 9</b> Deslocamentos químicos de RMN de <sup>13</sup> C (em ppm) dos derivados de isatina bromados	<b>44</b>
<b>Tabela 10</b> Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( <i>J</i> em Herz) dos derivados de isatina clorados	<b>49</b>
<b>Tabela 11</b> Deslocamentos químicos de <sup>13</sup> C (em ppm) dos derivados de isatina clorados	<b>50</b>
<b>Tabela 12</b> Número de onda (cm <sup>-1</sup> ) de $\sqrt{C=O}$ dos derivados <i>N</i> -acetilados ( <b>96a-d</b> )	<b>56</b>
<b>Tabela 13</b> Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( <i>J</i> em Herz) dos derivados <i>N</i> -acetilados ( <b>96a-c</b> )	<b>56</b>
<b>Tabela 14</b> Deslocamentos químicos de <sup>13</sup> C (em ppm) dos derivados de isatina <i>N</i> -acetilados ( <b>96a-d</b> )	<b>57</b>
<b>Tabela 15</b> Número de onda (cm <sup>-1</sup> ) dos derivados 3'-hidróxi-isatina ( <b>108a-e</b> )	<b>61</b>
<b>Tabela 16</b> Número de onda (cm <sup>-1</sup> ) dos derivados 3'-hidróxi-bisoxindóis ( <b>117a</b> ; <b>117i</b> )	<b>69</b>
<b>Tabela 17</b> Número de onda (cm <sup>-1</sup> ) dos derivados isoíndigos ( <b>1</b> ; <b>118e</b> )	<b>75</b>
<b>Tabela 18</b> Oxidação dos azaindóis ( <b>27-30</b> )	<b>81</b>
<b>Tabela 19</b> Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( <i>J</i> em Herz) dos derivados	

azaoxidóis	86
<b>Tabela 20</b> Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ (em ppm) dos derivados azaoxidóis	87
<b>Tabela 21</b> Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos derivados azaisoíndigos ( <b>132a</b> ; <b>132c</b> )	89
<b>Tabela 22</b> Resultados do primeiro <i>screening</i> realizado para potenciais substâncias contra SARS-CoV-2	95
<b>Tabela 23</b> Resultados obtidos do ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2	99
<b>Tabela 24</b> Resultados obtidos ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2	101

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 INTRODUÇÃO À QUÍMICA DOS BISINDÓIS	1
1.2 ISOÍNDIGO: vias sintéticas para obtenção de derivados a partir do oxoindol	5
1.2 INTRODUÇÃO À QUÍMICA DOS AZAINDÓIS	12
1.2.1 Atividades biológicas dos azaindóis	14
1.2.2 Reações de oxidação dos azaindóis	16
1.2.3 Derivados azaisoíndigos: aplicações	22
1.2.3.1 Polímeros conjugados	22
1.2.3.2 Química medicinal	28
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
<b>3. JUSTIFICATIVAS</b>	<b>33</b>
3.1 Aspectos gerais	33
3.2 Atividade biológica contra SARS-CoV-2	34
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>37</b>
4.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS DA ISATINA	37
4.1.1 Síntese dos derivados bromados	38
4.1.1.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados bromados	40
4.1.2 Síntese dos derivados clorados	45
4.1.2.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados clorados	47
4.1.3 Síntese do derivado 5-nitroisatina ( <b>95c</b> )	51
4.1.3.1 Análise dos dados espectroscópicos do derivado 5-nitroisatina ( <b>95c</b> )	52
4.1.4 Síntese dos derivados <i>N</i> -acetilados	54
4.1.4.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados <i>N</i> -acetilados	55
4.1.5 Síntese dos derivados reduzidos com boroidreto de sódio	58
4.1.5.1 Síntese dos derivados reduzidos com 0,6 eq. de NaBH <sub>4</sub>	60
4.1.5.1.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados reduzidos com 0,6 eq. de NaBH <sub>4</sub>	61

4.1.5.2 Síntese dos derivados reduzidos com 1,2 eq. de NaBH <sub>4</sub>	62
4.1.5.2.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados reduzidos com 1,2 eq. de NaBH <sub>4</sub>	64
4.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS 3'-HIDRÓXIBISOXINDÓIS	66
4.2.1 Análise dos dados espectroscópicos do 3'-hidróxibisoxindol ( <b>117a</b> ) e <i>N</i> -acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol ( <b>117i</b> )	69
4.2.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS ISOÍNDIGOS	74
4.2.2.1 Análise dos dados espectroscópicos do isoíndigo ( <b>1</b> ) e 5',7'-dicloroisoíndigo ( <b>118e</b> )	75
4.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS 7-AZAISOÍNDIGOS	80
4.3.1 Oxidação dos azaindóis	80
4.3.1.1 Análise dos dados espectroscópicos dos azaoxindóis	85
4.3.2 Reações de acoplamento do 7-azaoxindol com derivados da isatina	87
4.3.2.1 Análise dos dados espectroscópicos do 7-azaisoíndigo ( <b>132a</b> ) e 5'-cloro-7-azaisoíndigo ( <b>132c</b> )	88
<b>5. ENSAIOS FENOTÍPICOS DE INVASÃO E INFECÇÃO CELULAR CONTRA SARS-CoV-2</b>	<b>93</b>
5.1 Ensaio <i>screening</i> primário (1° lote substâncias): preparação dos compostos	94
5.1.1 Ensaio <i>screening</i> primário (1° lote substâncias): descrição do ensaio	94
5.1.2 Ensaio <i>screening</i> primário (1° lote substâncias): análise dos dados	94
5.1.3 Ensaio <i>screening</i> primário (1° lote substâncias): resultados obtidos	94
5.2 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote de substâncias): preparação dos compostos	98
5.2.1 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote substâncias): descrição do ensaio	98
5.2.2 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote de substâncias): análise dos dados	98
5.2.3 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote de substâncias): resultados obtidos	98
5.3 Ensaio concentração-resposta (2° lote de substâncias)	101
5.3.1 Ensaio concentração-resposta (2° lote de substâncias): resultados obtidos	101

<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>106</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>110</b>
<b>EXPERIMENTAL</b>	<b>120</b>
<b>APÊNDICES</b> (Espectros de FTIR, RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ , HRMS)	<b>152</b>

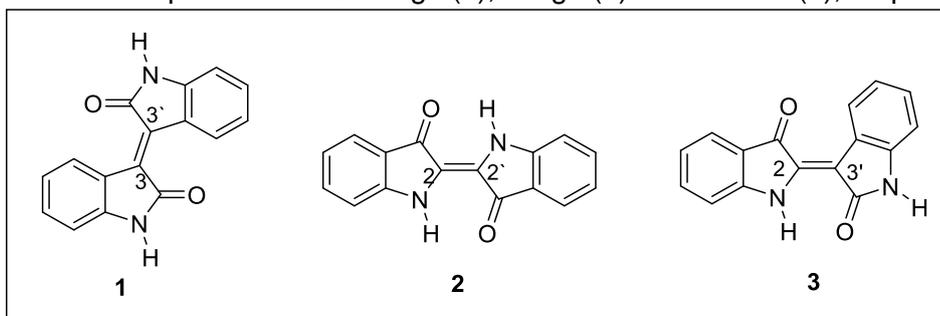
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 INTRODUÇÃO À QUÍMICA DOS BISINDÓIS

O isoíndigo (**1**), também conhecido como índigo marrom, apresenta em sua estrutura unidades indóis unidas pela ligação dupla exocíclica 3,3'. Este composto juntamente com o índigo (**2**) (isômero 2,2') e a indirubina (**3**) (isômero 2,3') representam a classe dos bisindóis (CHENG *et al.*, 2014) e são pigmentos naturais obtidos de plantas produtoras de índigo e espécies de moluscos gastrópodes com considerável importância econômica (DA SILVA *et al.*, 2001; ZHAO *et al.*, 2014) -

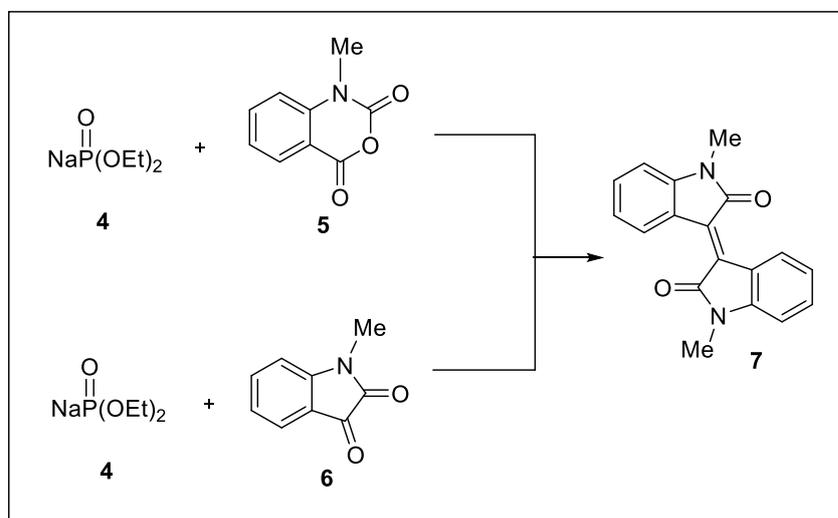
**Figura 1.**

**Figura 1** - Estruturas químicas do isoíndigo (**1**), índigo (**2**) e indirubina (**3**), respectivamente.



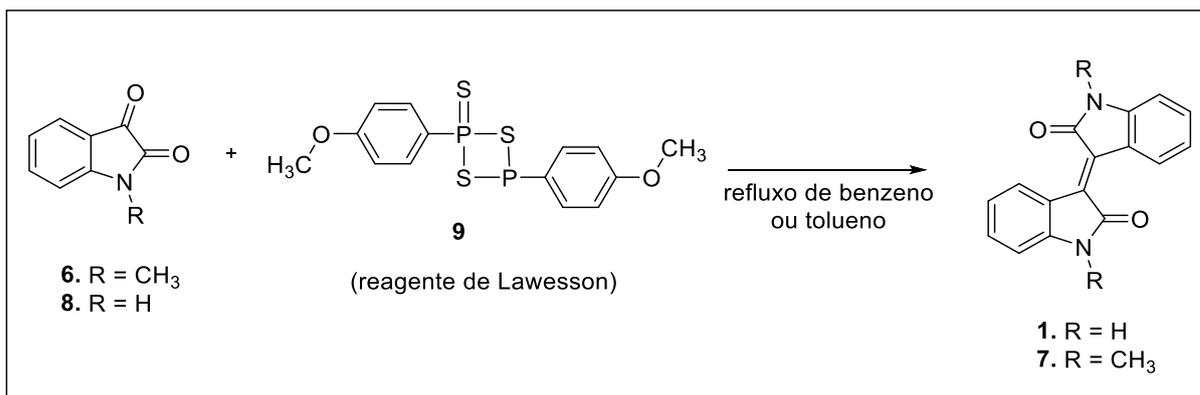
Isoíndigos podem ser preparados a partir da reação de fosfonatos de sódio (**4**) com anidrido *N*-metilisatoico (**5**) ou *N*-metilisatina (**6**) para obter o *N,N*-dimetilisoíndigo (**7**) (MINAMI *et al.*, 1980) - **Esquema 1.**

**Esquema 1** - Síntese do *N,N*-dimetilisoíndigo (**7**).



Outra possibilidade de síntese de isoíndigos (**1** e **7**) é através do tratamento da isatina (**8**) ou *N*-metilisatina (**6**) com o reagente de Lawesson (**9**) (EL-KATEB *et al.*, 1984) - **Esquema 2**. A próxima seção (1.1.2) irá abordar especificamente sobre as metodologias de síntese de derivados de isoíndigo a partir do oxoíndol.

**Esquema 2** - Síntese dos isoíndigos (**1**) e (**7**), respectivamente.



O índigo (**2**), por sua vez, é um dos corantes mais antigos e conhecidos no mundo (CLARK *et al.*, 1993). É produzido há milênios por processos artesanais a partir de plantas das espécies *Isatis tinctoria* (a), *Indigofera tinctoria* (b) e *Polygonum tinctorum* (c) - **Figura 2** - contendo precursores índigo (CHENG *et al.*, 2014).

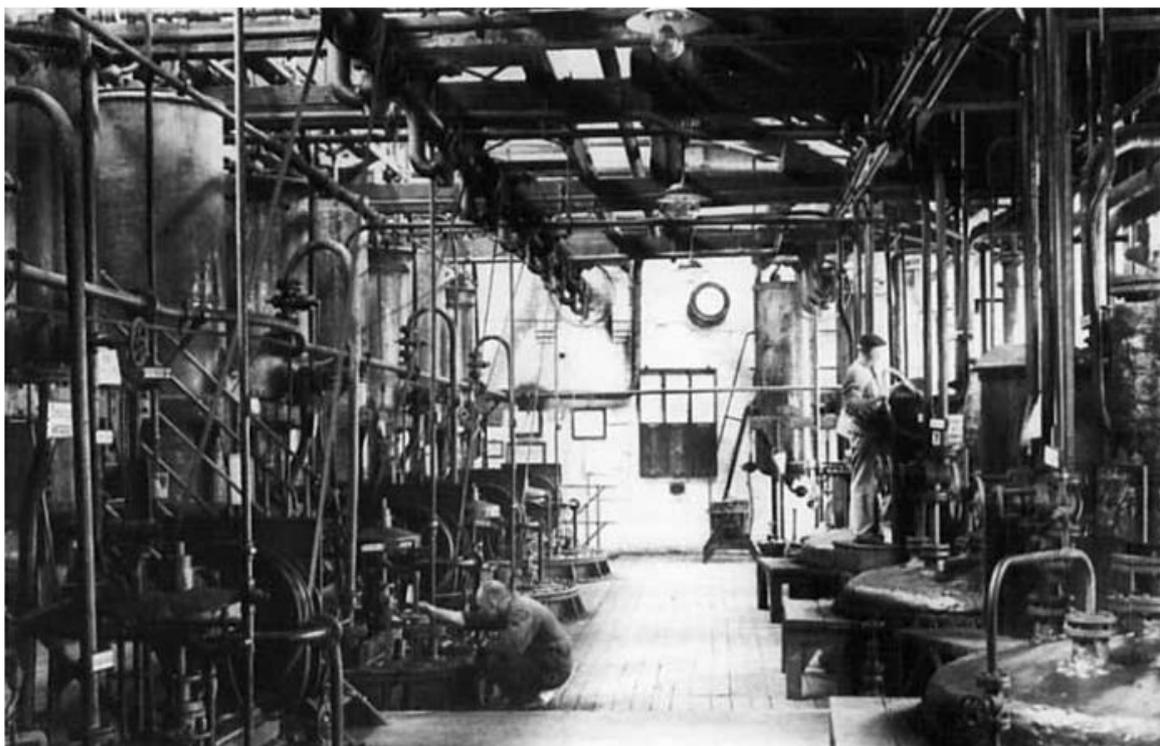
**Figura 2** - Plantas das espécies *Isatis tinctoria* (a), *Indigofera tinctoria* (b) e *Polygonum tinctorum* (c), respectivamente (da esquerda para a direita).



Fonte: Endeavour (1993, p.192-193).

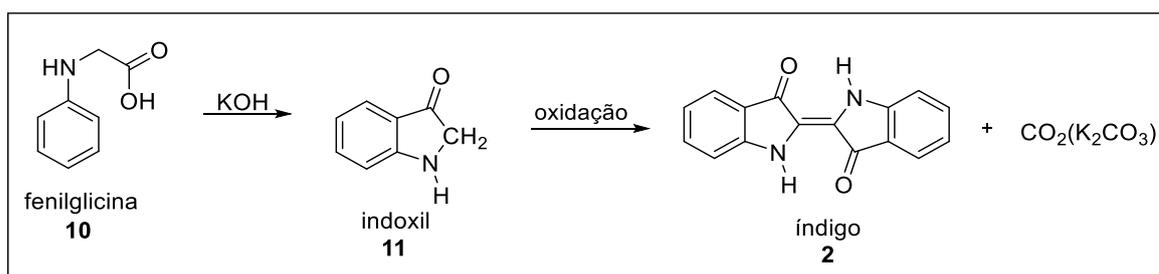
O índigo (**2**) também intitulado de “*der König der Farbstoffe*” (em português, “o rei dos corantes”) recebeu ainda mais atenção desde a sua elucidação estrutural proposta por von Baeyer em 1883. A síntese química desse corante foi realizada nas últimas décadas de século XIX: em um primeiro momento no laboratório do químico alemão Adolf von Bayer em 1878 e, logo após, mais especificamente em julho de 1897, como a primeira síntese comercialmente bem-sucedida na empresa *Badische Anilin & Soda Fabrik* ou BASF (**Figura 3**) com a síntese de Heumann (prof. Karl Heumann) e baseou-se na oxidação do indoxil (**11**) formado durante o processo (SCHMIDT, 1997) - **Esquema 3**.

**Figura 3** - Fábrica de índigo da BASF (Ludwigshafen, Alemanha em 1921) com destaque para os reatores (à direita).



Fonte: SCHMIDT (1997, p. 125).

**Esquema 3** - Síntese de Heumann utilizado no processo fabril da BASF até 1905.

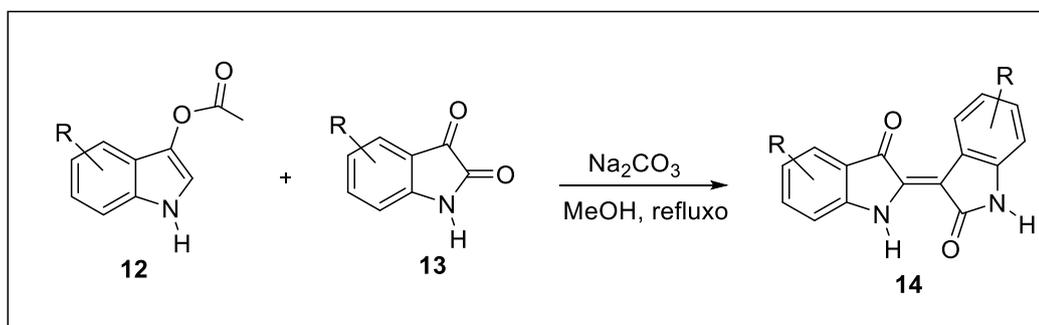


A produção do corante índigo é totalmente dependente de matérias-primas oriundas do petróleo e de processos prejudiciais ao meio ambiente (KÜHLBORN *et al.*, 2017).

A indirubina (**3**), um derivado indólico, tem sido utilizada no tratamento de diversas doenças crônicas, como a leucemia mieloide crônica (LMC). A sua estrutura é similar a outros agentes antitumorais que apresentam potente atividade inibitória em relação a uma série de quinases - serina/treonina, tirosina - ou ativação do receptor de hidrocarbonetos arílicos. Pesquisas têm sugerido o envolvimento de mecanismos adicionais na regulação do destino celular induzido pelas indirubinas (CHENG *et al.*, 2014; MEIJER *et al.*, 2006).

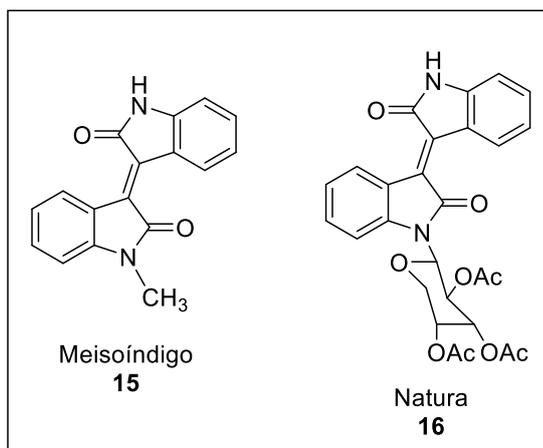
A síntese de indirubina é comumente realizada via condensação básica de derivados de indoxil (**12**) e isatina (**13**) (MERZ e EISENBRAND, 2006) - **Esquema 4**. A primeira síntese foi relatada nos trabalhos de Baeyer (von BAEYER, 1881) e, posteriormente, aprimorada por Russell e Kaupp (RUSSELL e KAUPP, 1969) com a introdução do acetato-3-indoxil como material de partida.

**Esquema 4** - Síntese de derivados de indirubina (**14**) por condensação básica.



Estes bisindóis estão em destaque na atualidade no campo farmacêutico e na química dos materiais funcionais (BOGDANOV *et al.*, 2014). Estudos anteriores demonstraram que muitos compostos contendo a porção indolin-2-on-3-ilideno apresentaram potencial anticâncer (PRAKASH e RAJA, 2012). Derivados isoíndigos como o 1-metilisoíndigo (**15**) (ou meisoíndigo) e o 1-(tri-*o*-acetilxilopiranosil)-isoíndigo (**16**) (ou Natura) foram utilizados em ensaios clínicos para o tratamento da leucemia, por exemplo (SASSATELLI *et al.*, 2006; XIAO *et al.*, 2002), mas ainda há muita pesquisa em torno deste tema - **Figura 4**.

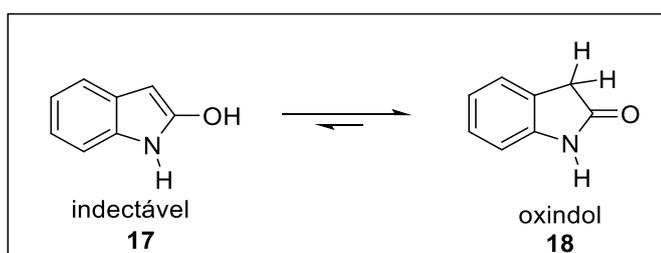
**Figura 4** - Derivados de isoíndigos com atividade anti-câncer.



### 1.1.2 ISOÍNDIGO: vias sintéticas para obtenção de derivados a partir do oxindol

O oxindol (**18**) é um alcaloide indólico natural que pode ser isolado de plantas e tecidos de mamíferos (DA SILVA *et al.*, 2001). Existe na forma de equilíbrio entre a forma ceto e a forma enólica, em que o tautômero de hidroxila (enol) é indetectável (**Esquema 5**). É descrito na literatura principalmente como inibidor das proteínas quinases e estudos foram realizados, por exemplo, no tratamento de carcinoma renal avançado e tumores gastrointestinais (MOTZER *et al.*, 2006).

**Esquema 5** - Tautomerismo ceto-enólico do oxindol (**18**).

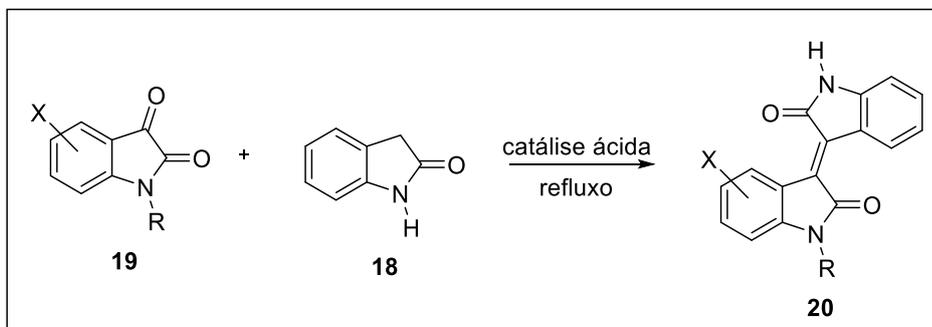


A química do isoíndigo está relacionada com os heterociclos de nitrogênio indol, indolin-2-ona (**18**) e isatina (indolina-2,3-diona) (**8**). A este respeito, grande parte das abordagens para a criação de fragmentos de 3,3'-biindolinilideno são baseadas na alta reatividade da cetona (C-3) da isatina (**8**) e do grupo metileno do oxindol (**18**) (BOGDANOV *et al.*, 2015).

Uma abordagem geral para a síntese de derivados isoíndigo (**20**) é através da condensação de isatinas (**19**) com oxindol (**18**) via catálise ácida (**Esquema 6**).

Geralmente, essa reação prossegue sob refluxo em um solvente apropriado por algumas horas na presença de HCl/AcOH ou ácido *p*-toluenossulfônico (APTS).

**Esquema 6** - Síntese de derivados isoíndigos (**20**).



Na **Tabela 1** estão apresentadas as principais metodologias sintéticas de obtenção do isoíndigos de acordo com o **Esquema 6**.

**Tabela 1** - Síntese de isoíndigos (**20**) substituídos a partir de isatinas (**19**) e oxindol (**18**).

Entrada	R/X	Catalisador ácido	Tempo (h)	Rendimento	Referência
1	H/H	AcOH/HCl	12	87	MENOZZI <i>et al.</i> , 2007
2	H/H	AcOH/HCl	8	quantitativo	PAPAGEORGIOU e BORER, 1988
3	Bn/H	AcOH/HCl	a	75	OVERMAN e PETERSON, 2003
4	H/H	AcOH/HCl	16	a	(ZHANG e GO, 2009)
5	H, Me, Bn, Ph, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ar; X = H	AcOH/HCl <sup>b</sup>	0,5	34-91	(WEE <i>et al.</i> , 2009)
6	H/5-NO <sub>2</sub> , H/5-NH <sub>2</sub>	AcOH/APTS <sup>b</sup>	a	61-85	(BEAUCHARD <i>et al.</i> , 2009)
7	2,3,4,6-tetra-O- acetil-β-D glucopiranosil/H	APTS	24-48	23-61	(BOUCHIKI <i>et al.</i> , 2008, 2011; SASSATELLI <i>et al.</i> , 2004)

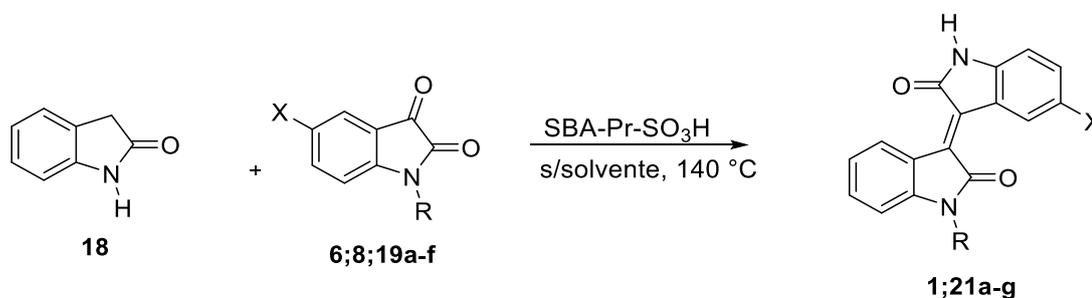
<sup>a</sup> não informado; <sup>b</sup> μM, vaso selado, 200 °C, 4 bar.

Gholamzadeh e colaboradores (2013) desenvolveram uma reação de condensação verde para a síntese de derivados isoíndigos (**1**; **21a-g**), usando sílica

mesoporosa do tipo SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H com tamanho de poro de 6 nm como catalisador ácido nanoporoso heterogêneo sob condições livres de solvente - **Tabela 2**.

O ácido sulfônico funcionalizado com sílica mesoporosa (SBA-propil-SO<sub>3</sub>H) foi utilizado como um nanorreator verde e heterogêneo com propriedades não corrosivas e preparado por funcionalização de Santa Barbara Amorfo (SBA-15) através da metodologia desenvolvida por Margolese e colaboradores (2000). Esse material atraiu o interesse devido à suas propriedades como grande área superficial, tamanho de poro, estabilidade química e térmica, alta seletividade e fácil isolamento (BAHRAMI *et al.*, 2011).

**Tabela 2** - Síntese dos derivados isoíndigos (**1**; **21a-g**).

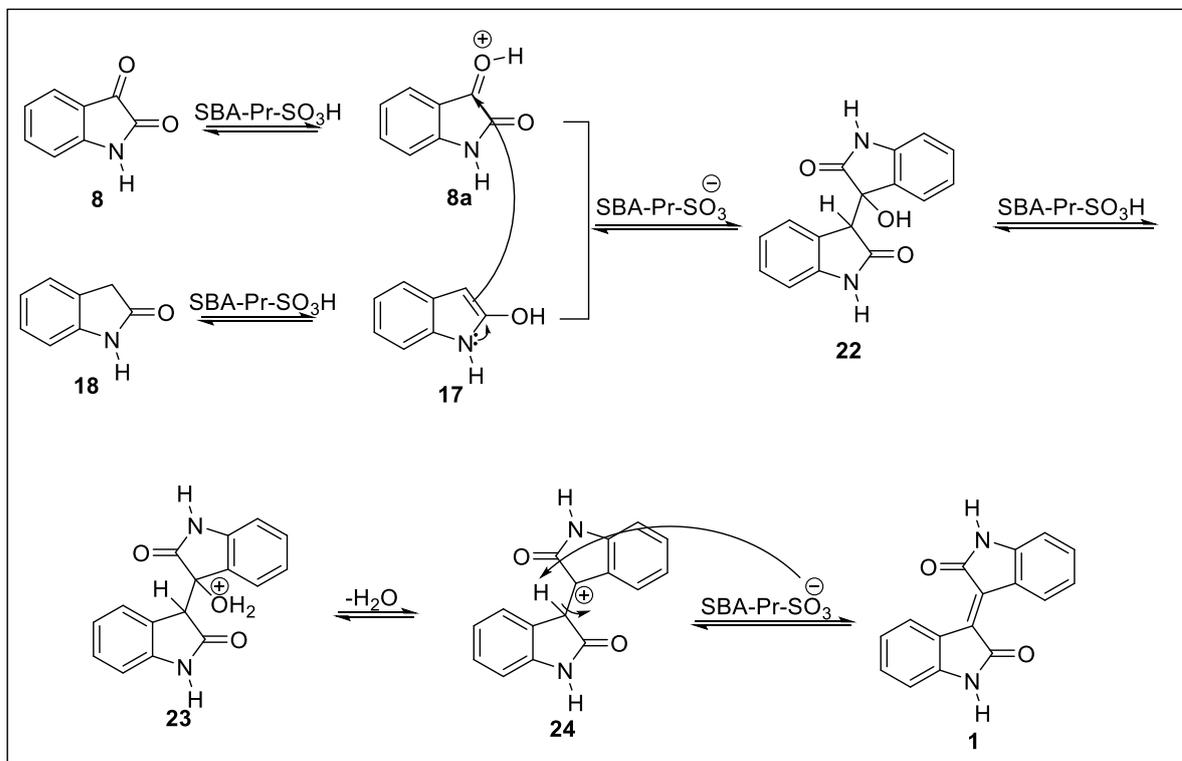


Entrada	R	X	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
<b>1</b>	H	H	<b>1</b>	1	85
<b>2</b>	H	Cl	<b>21a</b>	1/5	80
<b>3</b>	H	Br	<b>21b</b>	1/5	60
<b>4</b>	Me	H	<b>21c</b>	1	76
<b>5</b>	CH <sub>2</sub> Ph	H	<b>21d</b>	0,5	62
<b>6</b>	H	NO <sub>2</sub>	<b>21e</b>	2	70
<b>7</b>	CH <sub>2</sub> Ph	Br	<b>21f</b>	3	69
<b>8</b>	Alil	H	<b>21g</b>	3	90

O mecanismo sugerido para a condensação catalisada por SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H é apresentado no **Esquema 7**. Quanto a esse mecanismo de reação, verifica-se que, inicialmente, o catalisador de ácido sólido protona o grupo carbonila da isatina (**8**). A forma enólica do oxindol (**17**) ataca o grupo carbonila protonado de (**8a**) para fornecer (**22**), que após a protonação do grupo hidroxila e a perda de água para gerar o

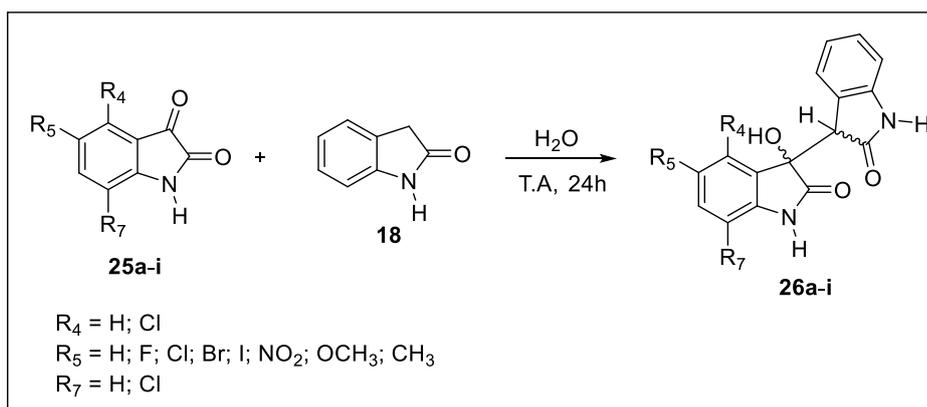
carbocátion terciário (**24**), estabilizado por hiperconjugação, formando o produto (**1**) (GHOLAMZADEH *et al.*, 2013).

**Esquema 7** - Mecanismo proposto para a síntese do isoíndigo (**1**).



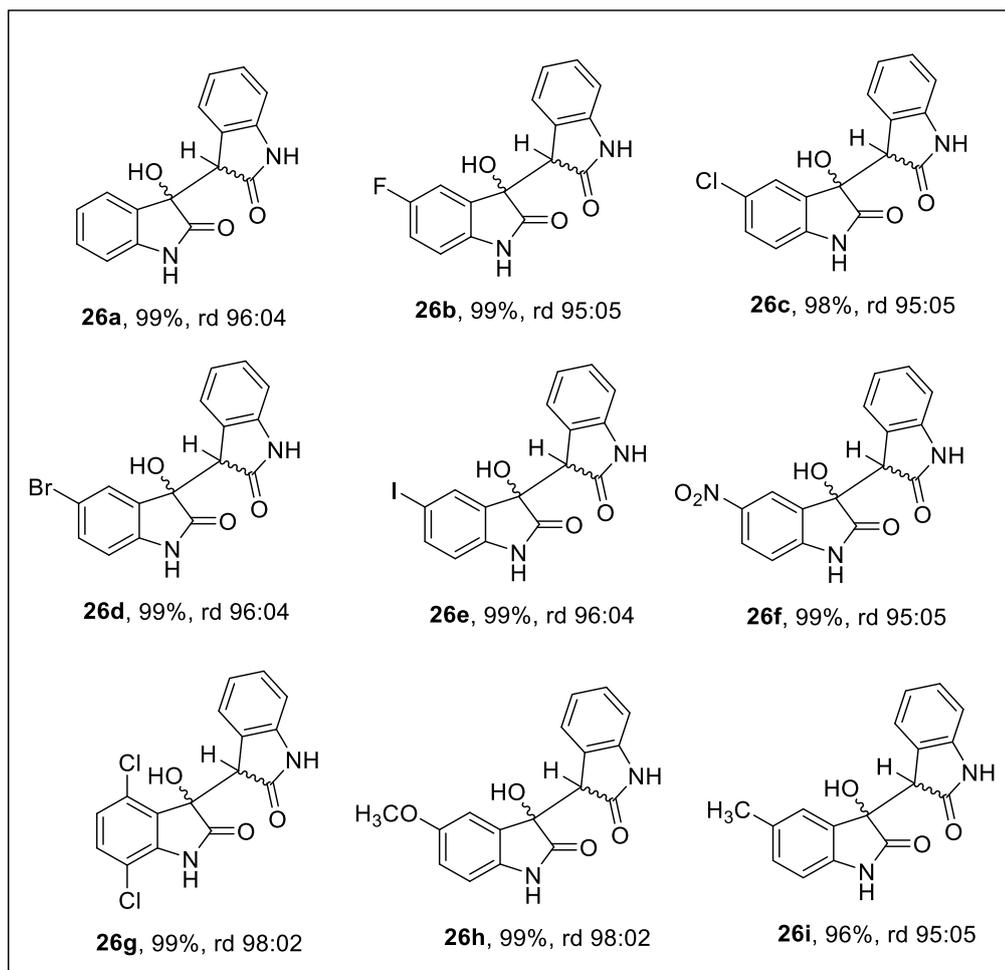
Nos trabalhos de Thakur e Meshram (2014), foram sintetizados 3-hidróxi-2-oxindóis (**26a-i**) a partir da reação de isatinas (**25a-i**) com oxindol (**18**) seguindo o protocolo de síntese verde (de acordo com alguns dos preceitos da Química Verde) como o uso de água e a não necessidade de purificação dos produtos obtidos através de cromatografia. O **Esquema 8** apresenta as condições reacionais dessa síntese.

**Esquema 8** - Síntese dos derivados 3-hidróxi-2-oxindóis (**26a-i**).

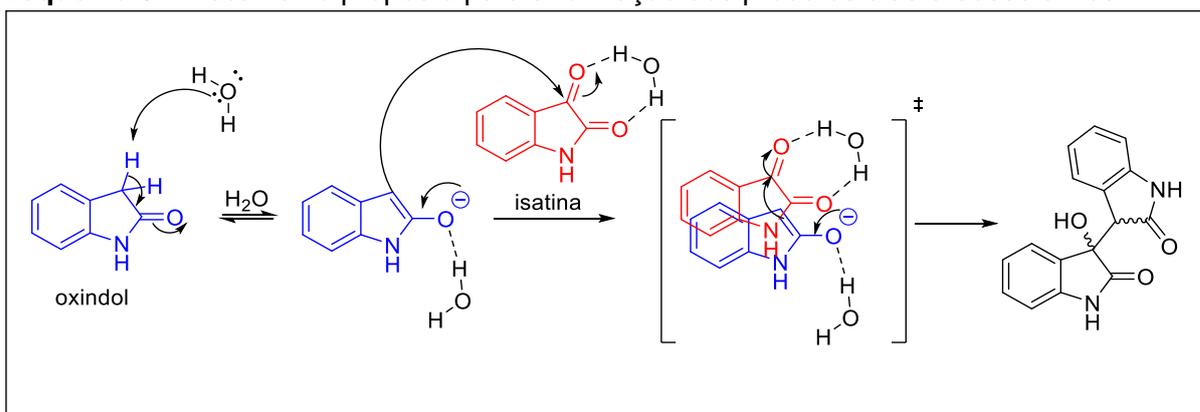


Os produtos (**26a-i**) foram obtidos através de filtração à vácuo. Na **Figura 5** estão apresentadas as estruturas desses produtos, com os respectivos rendimentos e a razão diastereomérica (rd).

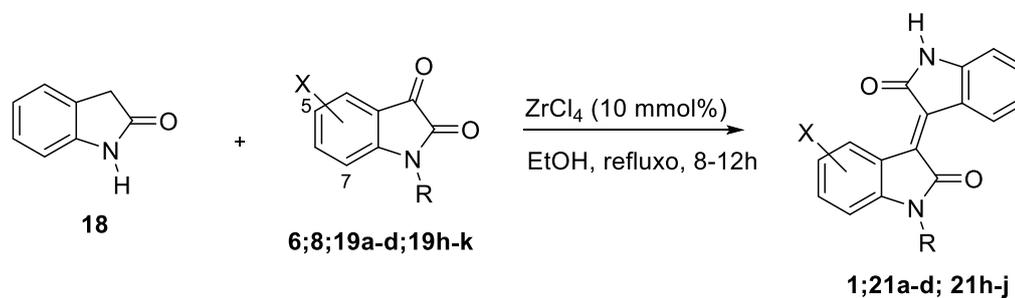
**Figura 5** - Razão diastereomérica (rd) dos produtos 3-hidróxi-2-oxoindóis (**26a-i**).



Esses mesmos pesquisadores também propuseram um mecanismo de formação dos produtos diastereosseletivos a partir da adição aldol dos elétrons  $\pi$  do oxindol (nucleófilo) em direção à carbonila cetônica (C-3) da isatina (eletrófilo) representado no **Esquema 9**.

**Esquema 9** - Mecanismo proposto para a formação dos produtos diastereosseletivos.

Em 2016, Liu e colaboradores propuseram a síntese de derivados isoíndigos (**1**; **21a-d**; **21h-j**) a partir de isatinas (**6**; **8**; **19a-d**; **19h-k**) e oxindol (**18**) em de etanol, empregando aquecimento sob refluxo e a reação catalisada por cloreto de zircônio (IV) -  $ZrCl_4$  - **Tabela 3**. Esse ácido de Lewis é um moderado catalisador e tem a vantagem de ser de baixo custo e apresentar baixa toxicidade (LIU e YIN, 2015).

**Tabela 3** - Síntese de derivados isoíndigos (**1**; **21a-d**; **21h-j**).

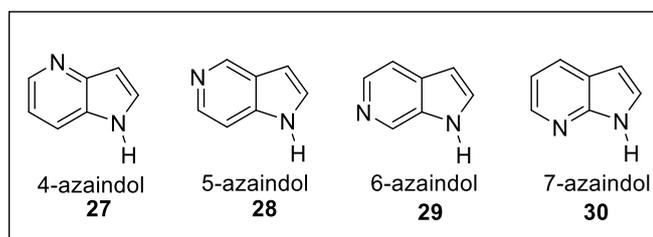
Entrada	R	X	Produto	Rendimento (%)
1	H	H	1	91
2	H	5-Cl	21a	86
3	H	5-Br	21b	87
4	Me	H	21c	86
5	CH <sub>2</sub> Ph	H	21d	86
6	H	5-OMe	21h	85
7	H	7-F	21i	94
8	CH <sub>2</sub> COOEt	H	21j	84
9	COMe	H	1	69

Entretanto, foi verificado que a isatina *N*-acetil substituída (**19k**) resultou no produto isoíndigo desacetilado (**1**) como o produto principal em 69% de rendimento (**Tabela 3, entrada 9**).

## 1.2 INTRODUÇÃO À QUÍMICA DOS AZAINDÓIS

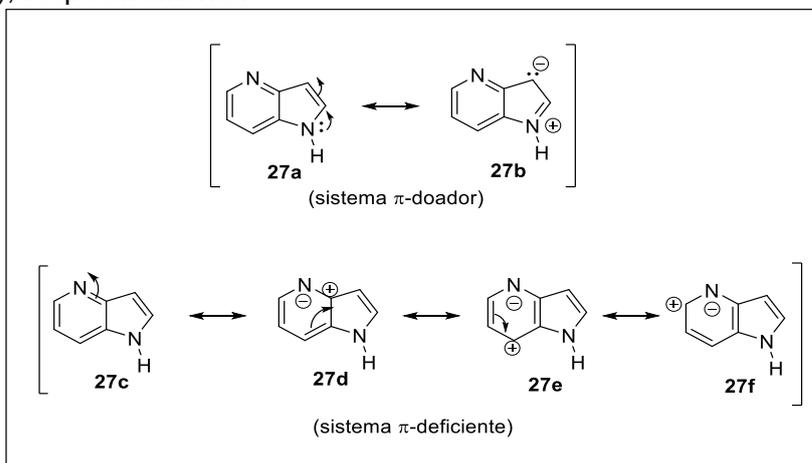
Pertencente ao grupo de compostos contendo anéis formados pela condensação de piridina e pirrol, os azaindóis (**27-30**) são bioisómeros estruturais dos indóis, variando a posição do átomo de nitrogênio no núcleo de benzeno. Podem ser encontrados em quatro estruturas: 4-azaindol ou pirrol [3,2-b] piridina (**27**), 5-azaindol ou pirrol [3,2-c] piridina (**28**), 6-azaindol ou pirrol [2,3-c] piridina (**29**) e 7-azaindol ou pirrol [2,3-b] piridina (**30**) (PROKOPOV e YAKHONTOV, 1994) como estão representados na **Figura 6**.

**Figura 6** - Estrutura dos azaindóis (**27-30**).



As propriedades químicas e físico-químicas dos azaindóis são associadas com a junção de dois anéis *N*-heteroaromáticos em um único sistema heteroaromático condensado. Esses anéis apresentam distribuições de densidade de elétrons- $\pi$  de maneira opostas: o anel piridina é um sistema  $\pi$ -deficiente, enquanto o anel pirrólico é um sistema  $\pi$ -doador (YAKHONTOV, 1968; YAKHONTOV e PROKOPOV, 1980) - **Esquema 10**.

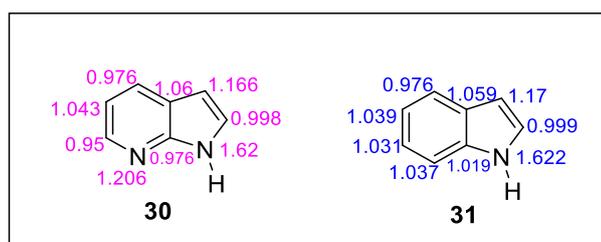
**Esquema 10** - Sistema  $\pi$ -doador do anel pirrólico e sistema  $\pi$ -deficiente do anel piridina do 4-azaindol (**27**), respectivamente.



As reações com reagentes eletrofílicos ocorrem com substituição em C-3 ou por adição no nitrogênio do anel piridínico. Todos os azaindóis são muito mais estáveis em condições ácidas que os indóis devido ao desvio da protonação para o nitrogênio da piridina, mas a reatividade com outros eletrófilos em C-3 é apenas ligeiramente menor do que em indóis (JOULE e MILLS, 2010).

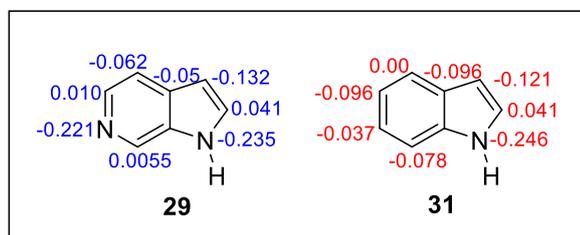
Os resultados experimentais obtidos por Yakhontov e colaboradores em (1969) demonstraram que, em primeira aproximação, os 4-, 5- e 7-azaindóis (**27-28** e **30**) reagem de forma similar durante reações de substituição eletrofílica em C-3. Os cálculos de orbitais mostraram que o deslocamento da densidade eletrônica na parte pirrólica dos azaindóis isoméricos varia pouco, seguindo a posição do nitrogênio no ciclo piridínico (LE HYARIC *et al.*, 2002) - **Figura 7**.

**Figura 7** - Densidade eletrônicas do 7-azaindol (**30**) e do indol (**31**), respectivamente.



Os valores de carga parcial feitos sobre o 6-azaindol (**29**) foram comparados com o indol (**31**) e apresentaram poucas diferenças, o que pode sugerir reatividades similares (LE HYARIC *et al.*, 2002) - **Figura 8**.

**Figura 8** - Cargas parciais do 6-azaindol (**29**) e do indol (**31**), respectivamente.



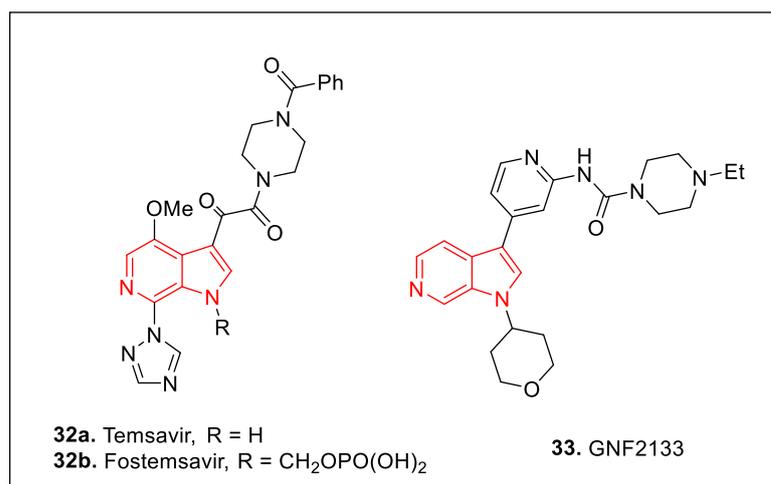
Estudos têm demonstrado diferenças significativas nas propriedades físicas e fotofísicas entre os sistemas indol e azaindol. Já é estabelecido que o HOMO e o LUMO para o azaindol são atribuídos, majoritariamente, aos anéis de pirrol e piridina, respectivamente. Em comparação ao indol, as propriedades retiradoras de elétrons

do nitrogênio piridil no azaindol podem levar a um adicional decréscimo do nível do LUMO, resultando em um menor intervalo de energia (WU *et al.*, 2006).

### 1.2.1 Atividades biológicas dos azaindóis

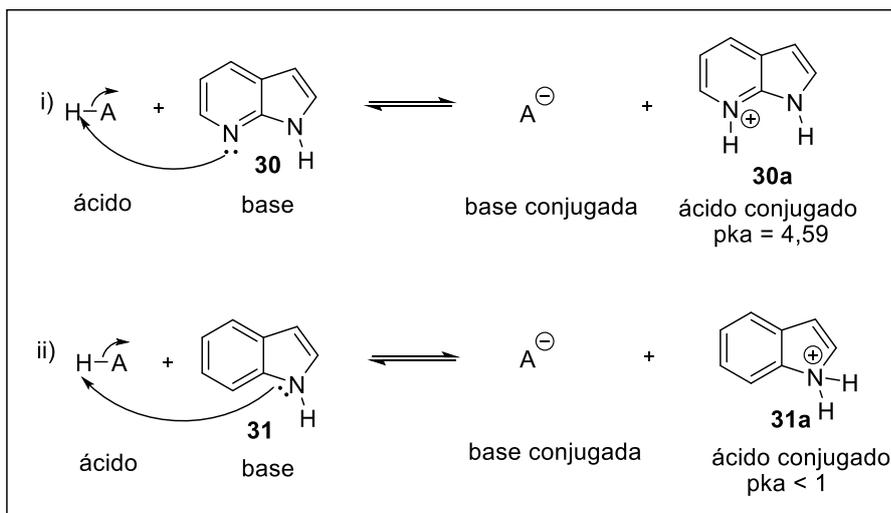
O temsavir (**32a**) e o seu pró-fármaco fostemsavir (**32b**) (ambos derivados do 6-azaindol) mostraram inibir a entrada do HIV através da pele. Este último fármaco foi recentemente aprovado pelo FDA para o tratamento do HIV. Outra molécula conhecida como GNF2133 (**33**) (derivado do 6-azaindol) foi desenvolvida como um inibidor do gene DYRK1A e pode ser usada para o tratamento de diabetes tipo 1 (MOTATI *et al.*, 2021) - **Figura 9**.

**Figura 9** - Fármacos contendo a unidade 6-azaindol.



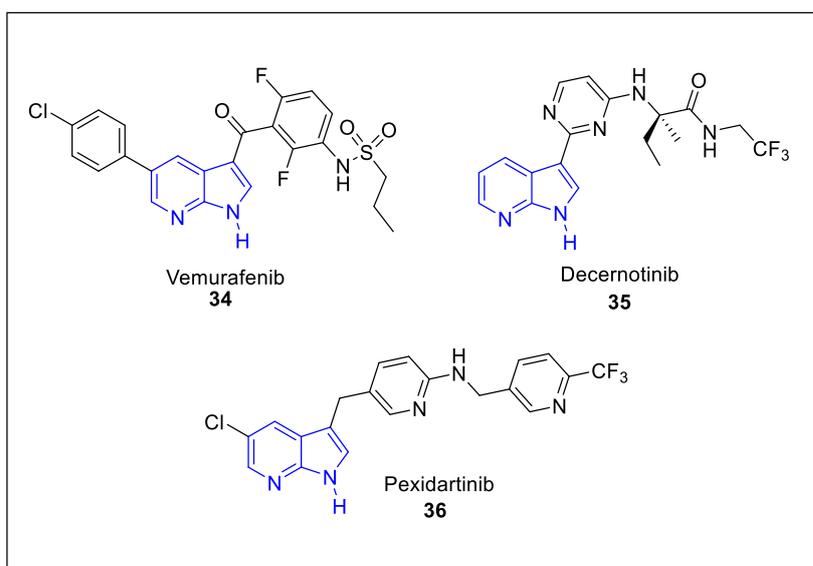
Como a força básica (pKa do ácido conjugado = 4,59) dos 7-azaindóis é maior do que o indol (pKa do ácido conjugado <1), a protonação do nitrogênio da piridina em 7-azaindóis reduz a disponibilidade de elétrons na posição C-3 (GÁLVEZ e VILADOMS, 1982) - **Esquema 11**.

**Esquema 11** - Reações ácido-base do 7-azaindol (30) e do indol (31), respectivamente.



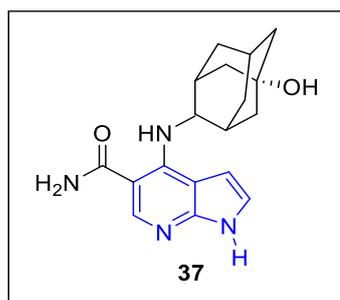
Ao contrário dos indóis, os azaindóis encontraram amplo uso como ligantes, dada a nucleofilicidade do nitrogênio da piridina. Enquanto os 7-azaindóis substituídos raramente são encontrados em produtos naturais, eles estão presentes em muitos produtos farmacêuticos (34-36) e agroquímicos, resultando em um crescente interesse na química medicinal (WALKER *et al.*, 2009), em que se verifica uma ampla variedade de atividades biológicas e farmacológicas nos medicamentos comercializados (**Figura 10**).

**Figura 10** - Fármacos contendo a unidade 7-azaindol (30).



Um estudo recente mostrou que a regulação da sinalização hiperativa via JAK-STAT relacionada à citocina pode ser uma alternativa para o tratamento de COVID-19. Especula-se que inibidores de JAK1/JAK2, como por exemplo, o peficitinib (**37**) (**Figura 11**), podem desempenhar um papel no desenvolvimento de fármacos nesta direção (INGRAHAM *et al.*, 2020).

**Figura 11** - Estrutura do peficitinib (**37**).

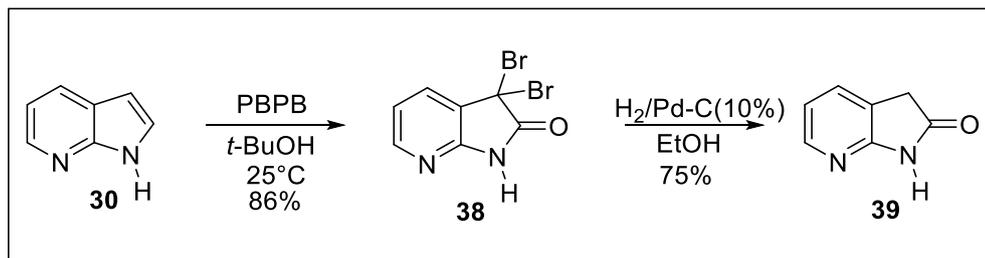


Entre os azaindóis, o 7-azaindol (**30**) apareceu em diversas moléculas bioativas em comparação aos demais azaindóis isoméricos. Além disso, suas propriedades biológicas e farmacológicas levaram ao desenvolvimento de derivados para o tratamento de várias doenças, como câncer, diabetes, HIV, asma induzida por alérgenos, infecções por influenza e doença de Alzheimer (MOTATI *et al.*, 2021). É indubitavelmente o isômero mais popular com mais de 125.000 estruturas publicadas, disponível comercialmente (mais de 7.533 fornecedores) e mais de 80.000 referências disponibilizadas no Scifinder (KANNABOINA *et al.*, 2020).

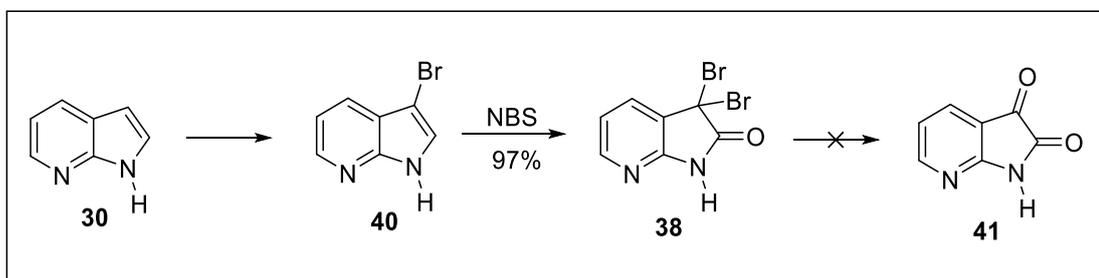
### 1.2.2 Reações de oxidação dos azaindóis

Nesta seção serão abordados os principais métodos de oxidação de azaindóis descritos na literatura e apresentados em uma ordem cronológica.

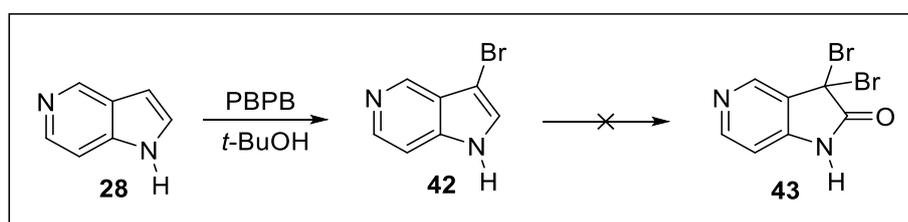
Nos trabalhos de Marfat e Carta (1987) foi possível a oxidação do 7-azaindol (**30**) com perbrometo de piridínio (PBPB) em álcool *t*-butílico, fornecendo o 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**) em 86% de rendimento, seguido de hidrogenação (10% de Pd-C) em etanol, a fim de obter o 7-azaoxindol (**39**) em 75% de rendimento (**Esquema 12**). O PBPB é também utilizado na bromação de cetonas (DJERASSI e SCHOLZ, 1948), aminas aromáticas (WILLIAMS e WAKEHAM, 1970) e olefinas (HEASLEY *et al.*, 1978).

**Esquema 12** - Oxidação do 7-azaindol (**30**) com PBPB seguida de hidrogenação em Pd-C.

Em 1989, Parrick e colaboradores tentaram realizar a oxidação do 7-azaindol (**30**) a partir da conversão do mesmo em 3-bromo-7-azaindol (**40**) e logo após, submetê-lo a outra reação com 2 eq. de NBS, fornecendo o 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**) com 97% de rendimento. No entanto, não foi possível isolar e caracterizar a 7-azaisatina (**41**) a partir da hidrólise do 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**) com metanol aquoso - **Esquema 13**. Convém salientar que não foram divulgados os dados espectroscópicos para o 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**).

**Esquema 13** - Tentativa de oxidação do 7-azaindol (**30**) em 7-azaisatina (**41**).

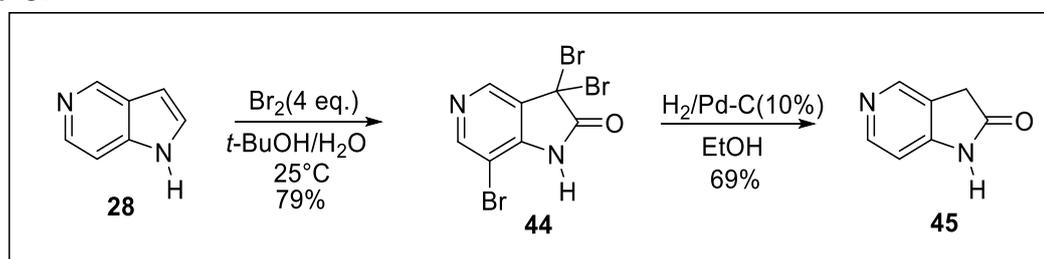
Em um primeiro momento, Robinson e Donahue (1991) tentaram realizar a oxidação do 5-azaindol (**28**) com o emprego da mesma metodologia proposta por Marfat e Carta em (1987). Entretanto, verificaram apenas a formação do 3-bromo-5-azaindol (**42**), o qual precipitou na mistura reacional e não sofreu oxidação adicional para 3,3-dibromo-5-azaoxindol (**43**) mesmo sob aquecimento (**Esquema 14**).

**Esquema 14** - Tentativa de oxidação do 5-azaindol (**28**).

A alternativa encontrada foi alterar as condições reacionais de duas maneiras:

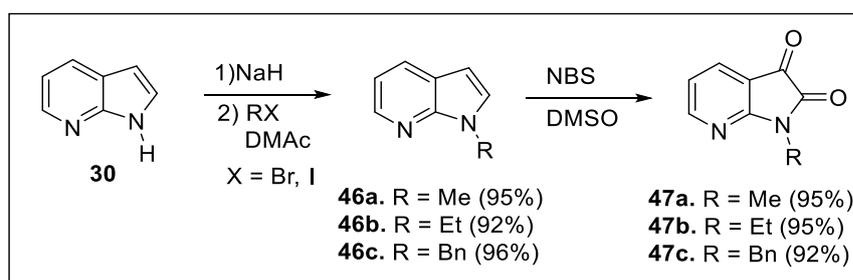
- 1) A reação foi conduzida em uma mistura de álcool *t*-butílico/água e bromo molecular como agente oxidante;
- 2) 4 eq. de bromo molecular foram utilizados para promover a tribromação do 5-azaindol (**28**), evitando assim o isolamento do instável 3,3-dibromo-5-azaoxidol (**43**) - **Esquema 15**.

**Esquema 15** - Oxidação do 5-azaindol (**28**) com bromo molecular seguida de hidrogenação em Pd-C.



Já no século XXI, nos trabalhos de Tatsugi e colaboradores (2001) foi investigada a oxidação empregando NBS e DMSO ao converter 7-azaindóis *N*-substituídos (**46a-c**) em 7-azaisatinas *N*-substituídas (**47a-c**) como mostrado no **Esquema 16**.

**Esquema 16** - Oxidação de 7-azaindóis *N*-substituídos (**46a-c**) com NBS/DMSO.



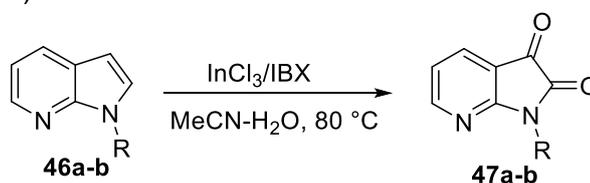
Verificou-se que a oxidação de (**46a-c**) com NBS em DMSO a (**47a-c**) foi realizado a  $60^\circ\text{C}$  durante 6h sob pressão ambiente e, em seguida, acima de  $80^\circ\text{C}$  por 20h sob pressão reduzida a fim de remover o brometo de hidrogênio gerado.

Os reagentes hipervalentes de iodo têm atraído um crescente interesse em utilizá-los como oxidantes na síntese orgânica devido à sua natureza moderada, seletiva e apresentar propriedades oxidantes ambientalmente benignas. Entre eles, o

ácido 2-iodóxi-benzoico é um agente oxidante versátil devido à alta eficiência, disponibilidade imediata, condições de reação moderadas e estabilidade à umidade e ao ar (KITAMARA e FUJIWARA, 1997).

Yadav e colaboradores (2007) realizaram a oxidação de 7-azaindóis *N*-substituídos (**46a-c**) com ácido 2-iodóxi-benzoico (IBX) na presença de cloreto de índio (III) a 80 °C para obter as 7-azaisatinas correspondentes (**47a-c**) com rendimentos excelentes (**Tabela 4**).

**Tabela 4** - Cloreto de índio (III)/ácido 2-iodóxi-benzoico (IBX) para oxidar de 7-azaindóis (**46a-c**) a 7-azaisatinas (**47a-c**).

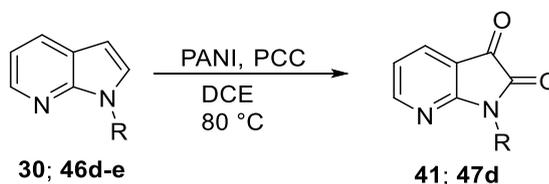


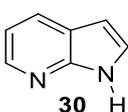
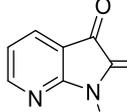
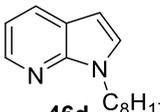
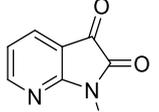
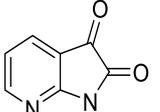
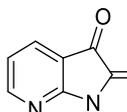
Entrada	Substrato	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
1			3,5	87
2			3,5	85
3			4	80

Em 2008, Kumar e colaboradores desenvolveram uma metodologia que consistiu em empregar clorocromato de piridínio (PCC) na presença de sal de polianilina (PANI) como catalisador ácido sólido à base de polímero para oxidar 7-azaindol (**30**) e 7-azaindóis *N*-substituídos (**46d-e**) em azaisatinas (**41**, **47d**) - **Tabela 5**. Para a oxidação do *N*-acetil-7-azaindol (**46e**) (**entrada 3**) foi obtida a 7-azaisatina (**41**) ao invés da *N*-acetil-7-azaisatina (**47e**) devido à clivagem do grupo acetil. Esse efeito foi observado inclusive quando a reação foi conduzida a temperatura ambiente.

Segundo os autores, as vantagens do catalisador PANI são a facilidade de síntese e manuseio, versatilidade, procedimento de *workup* simples e reciclabilidade.

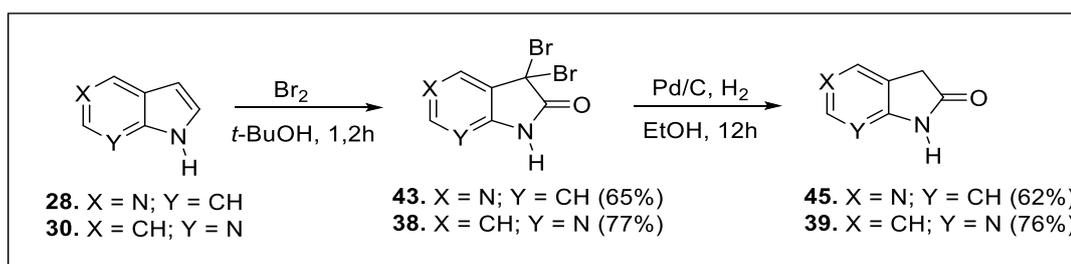
**Tabela 5** - Oxidação do 7-azaindóis (**30**, **46d-e**) e 7-azaindóis *N*-substituídos (**41**, **47d**) com PCC/PANI.



Entrada	Substrato	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	 <b>30</b> H	 <b>41</b> H	4	70
2	 <b>46d</b> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	 <b>47d</b> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2	81
3	 <b>46e</b> Ac	 <b>41</b> H	4,5	72

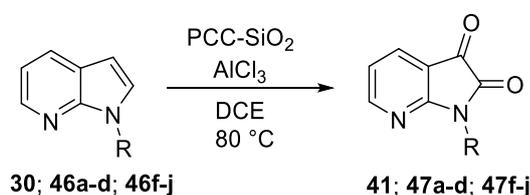
Zou e colaboradores (2011) otimizaram a metodologia de oxidação proposta por Robinson e Donahue (1991) e realizaram a oxidação do 5-azaindol (**28**) e 7-azaindol (**30**) com bromo molecular e mistura 1:1 de álcool *t*-butílico e água, seguida de redução catalisada por Pd-C para obtenção dos produtos 5-azaioxindol (**45**) e 7-azaioxindol (**39**), respectivamente (**Esquema 17**).

**Esquema 17** - Oxidação do 5-azaindol (**28**) e do 7-azaindol (**30**).



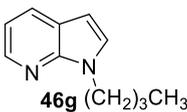
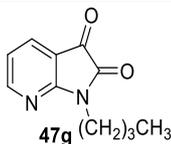
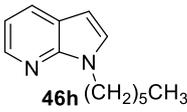
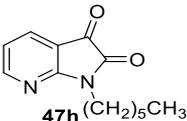
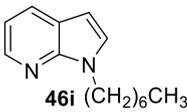
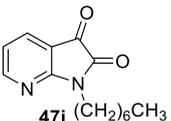
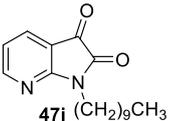
E por fim, Sriram e colaboradores (2012) propuseram um método simples e eficiente para oxidação de 7-azaindóis (**30**, **46a-d**, **46f-j**) a 7-azaisatinas (**41**, **47a-d**, **47f-j**), usando clorocromato de piridínio-sílica gel (PCC-SiO<sub>2</sub>) com auxílio do catalisador ácido de Lewis cloreto de alumínio (AlCl<sub>3</sub>) em dicloroetano - **Tabela 6**. Na oxidação promovida por PCC-SiO<sub>2</sub>, os subprodutos de cromo obtidos são adsorvidos na sílica gel, formando um sólido microgranular que pode ser facilmente removido por filtração (SRIRAM *et al.*, 2012).

**Tabela 6** - Oxidação de 7-azaindóis (**30**, **46a-d**, **46f-j**) utilizando PCC-SiO<sub>2</sub> e AlCl<sub>3</sub> (continua).



Entrada	Substrato	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
1			3	76
2			2,5	80
3			2,5	80
4			1,5	83
5			1	85
6			2	81

**Tabela 6** - Oxidação de 7-azaindóis (**30**, **46a-d**, **46f-j**) utilizando PCC-SiO<sub>2</sub> e AlCl<sub>3</sub> (conclusão).

Entrada	Substrato	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)
7	 <b>46g</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	 <b>47g</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	2	83
8	 <b>46h</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	 <b>47h</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	1,5	83
9	 <b>46i</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	 <b>47i</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	1	84
10	 <b>46j</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	 <b>47j</b> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	0,5	87

### 1.2.3 Derivados azaisoíndigos: aplicações

Nesta seção, serão apresentadas algumas aplicações dos derivados azaisoíndigos por ordem cronológica nos campos de polímeros conjugados e química medicinal.

É uma química relativamente nova, visto que ao realizar a busca com a palavra-chave “azaisoindigo” no portal de periódicos da Capes, somente apareceram dezenove resultados no período de 2008-2021 (acesso realizado em outubro/2021), sendo que em sete trabalhos nem esse termo aparecia no corpo do resumo e eram artigos referentes à aplicação dos derivados isoíndigos.

#### 1.2.3.1 Polímeros conjugados

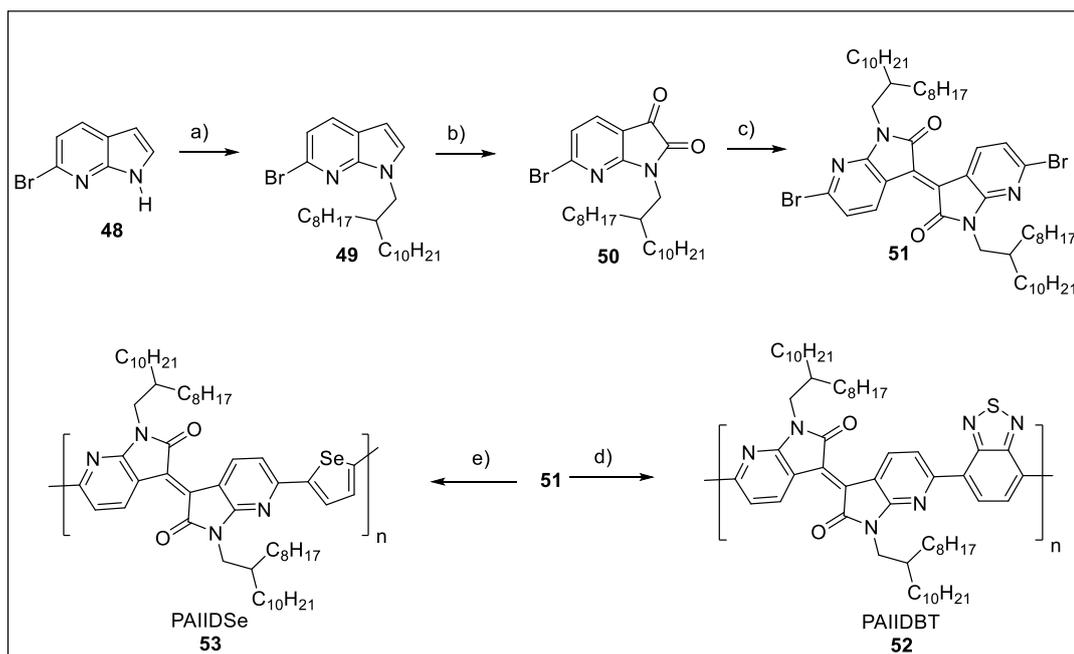
Polímeros conjugados são materiais semicondutores importantes para realizar a próxima geração de transistores de efeito de campo orgânico (OFETs) e células

solares, pois oferecem potencial de baixo custo, dispositivos flexíveis por meio de processamento de solução, impressão a jato de tinta e técnicas de processamento rolo a rolo (DOU *et al.*, 2015). O desenvolvimento de novos polímeros semicondutores tem atraído cada vez mais atenção (CHEN *et al.*, 2019).

Entre as estruturas em anéis fundidas, o isoíndigo (IID) é uma unidade promissora para OFETs de alto desempenho. Modificações moleculares do núcleo IID para estender a estrutura conjugada rígida, a partir da fusão do núcleo de lactama de cinco membros com unidades aromáticas, leva à construção de novas unidades em que propriedades intrínsecas como níveis de energia orbitales e conformação polimérica podem ser obtidas (WANG *et al.*, 2014).

A maioria dos polímeros semicondutores não possui suficientemente níveis de energia mais baixos para o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO). Para aumentar o processo de injeção de elétrons, um material semicondutor ambipolar requer uma alta afinidade eletrônica originada a partir da introdução de múltiplos grupos retiradores de elétrons até a uma estrutura central de interesse. Esses grupos incluem halogênios (LECLERC *et al.*, 2016), carbonil (SUN *et al.*, 2019), trifluorometil (WEI *et al.*, 2019) e ciano (YUN *et al.*, 2014).

Yue e colaboradores, em 2016, sintetizaram dois polímeros conjugados com a unidade azaisoíndigo: acceptor-acceptor (A-A) tipo PAIIDBT (**52**) e doador-acceptor (D-A) tipo PAIIDSe (**53**) (**Esquema 18**). Esses dois polímeros conjugados apresentaram conformação planar e níveis mais baixos de energia do HOMO e LUMO quando comparado aos análogos IID. Exibiram um alto valor de EA: 4,1 eV para PAIIDBT (**52**) e 4,0 eV para PAIIDSe (**53**), além da unidade azaisoíndigo ser promissora no transporte de carga ambipolar e de elétrons (YUE *et al.*, 2016).

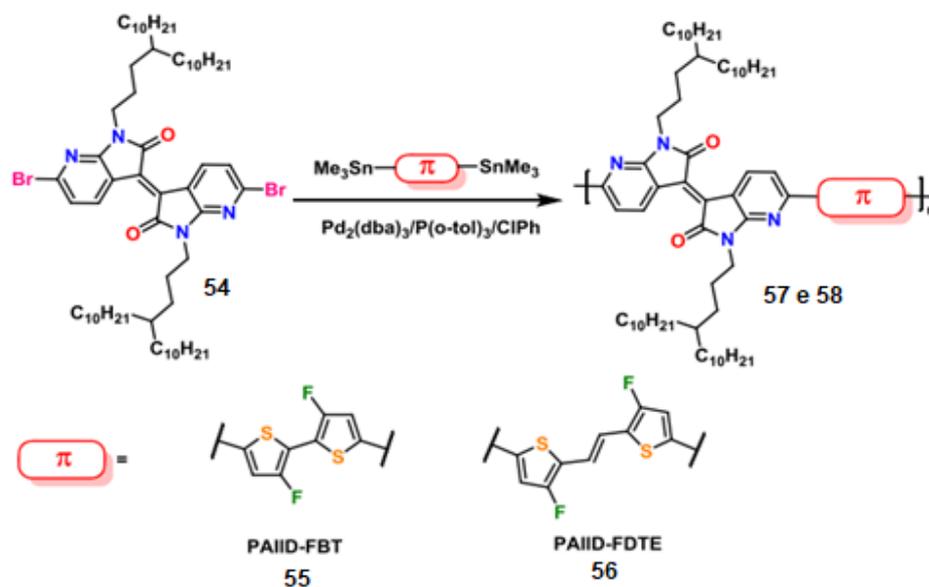
**Esquema 18 - Rota sintética do PAIIDBT (52) e PAIIDSe (53).**

Legenda: a) NaH, DMF, brometo de 2-octildodecil, TA, 78%; b) CrO<sub>3</sub>, AcOH, TA, 88%; c) tris-(dietilamino) fosfina, CHCl<sub>3</sub>, -60°C a refluxo, 31% d) 2,1,3-benzotriazol-4,7-bis(éster de pinacol de ácido borônico), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> aq., tolueno, 78%; (e) 2,5-bis(trimetilestanil)selenofeno, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, clorobenzeno, micro-ondas, 72%.

Chen e colaboradores (2019) desenvolveram materiais ambipolares, usando uma estratégia que combina com a substituição de átomos de nitrogênio piridínico e flúor nos anéis indólicos. Isto pode proporcionar novas oportunidades de explorar o espaço químico desses materiais a partir da engenharia estrutural e conformacional, ambas em acordo com os fundamentos do design moderno para polímeros semicondutores (CHEN *et al.*, 2019).

Dois polímeros azaisoíndigos (AIID) (57-58) e subunidades derivadas de tiofeno fluoradas (55-56) foram então projetados e sintetizados a partir da reação de acoplamento de Stille (Figura 12).

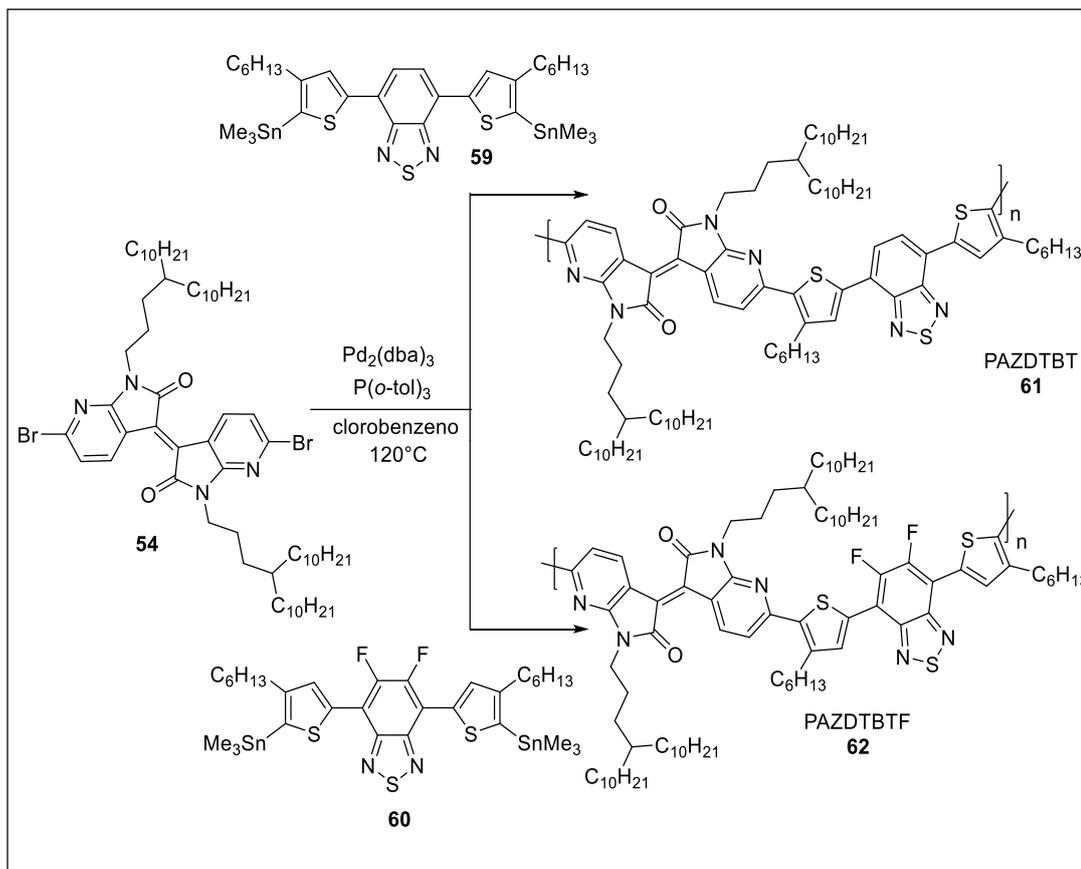
**Figura 12** - Síntese de polímeros com a unidade azaisoíndigo.



Fonte: ACS Appl. Mater. Interfaces (2019, p. 34172).

Como mostrado na **Figura 12**, o dibromoazaisoíndigo (**54**) foi copolimerizado com o derivado organoestano de bitiofeno fluorado (FBT) (**55**) e ditienileteno (FDTE) (**56**) sob condições mediadas por Pd. Foi verificado que ambos os polímeros formaram filmes independentes durante o tratamento pós-polimerização, indicando sua aplicabilidade em técnicas de processamento de solução (CHEN *et al.*, 2019).

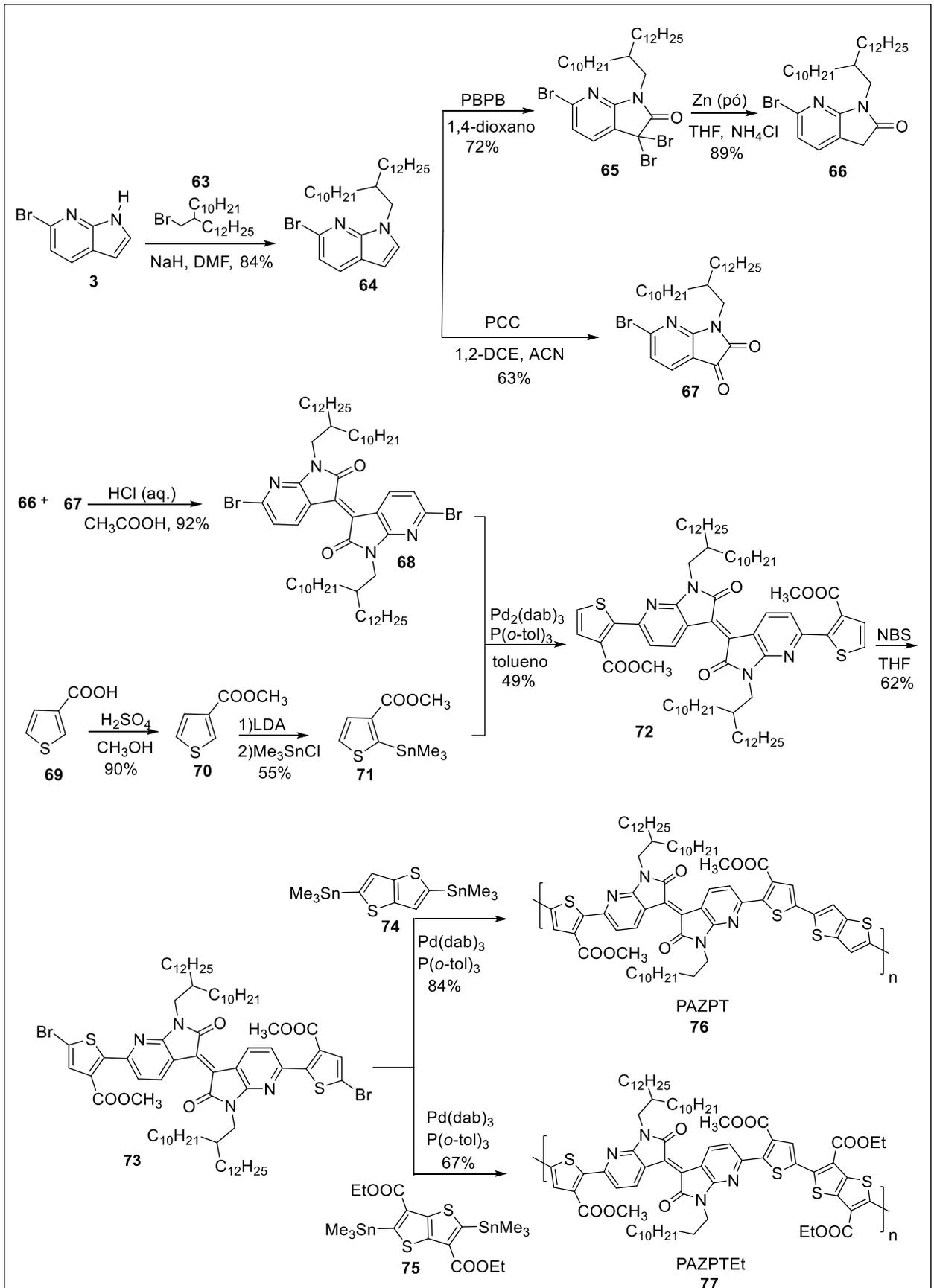
Em 2020, o grupo de Zhou sintetizou dois novos copolímeros ternários PAZDTBT (**61**) e PAZDTBTF (**62**), contendo unidades isoíndigo e benzotiadiazol (**Esquema 19**).

**Esquema 19** - Rota sintética dos polímeros PAZDTBT (**61**) e PAZDTBTF (**62**).

Ambos os copolímeros apresentaram boa estabilidade térmica, ampla absorção na zona UV-Vis e conformações conjugadas da cadeia principal altamente planares. Com a introdução de átomos de flúor de (**60**), o PAZDTBTF (**62**) abaixou ligeiramente o nível de energia do LUMO em  $-3,56\text{ eV}$  e exibiu características aprimoradas de transporte de elétrons em comparação com o PAZDTBT (**61**) (ZHOU *et al.*, 2020).

No ano seguinte, este mesmo pesquisador em colaboração sintetizou dois azaisoíndigos ambipolares baseados em polímeros conjugados, PAZPT (**76**) e PAZPTet (**77**), respectivamente, nos quais os substituintes alcóxi-carbonil foram incorporados em suas unidades doadoras de elétrons (**Esquema 20**).

Esquema 20 - Rota sintética dos polímeros PAZPT (76) e PAZPTeT (77).

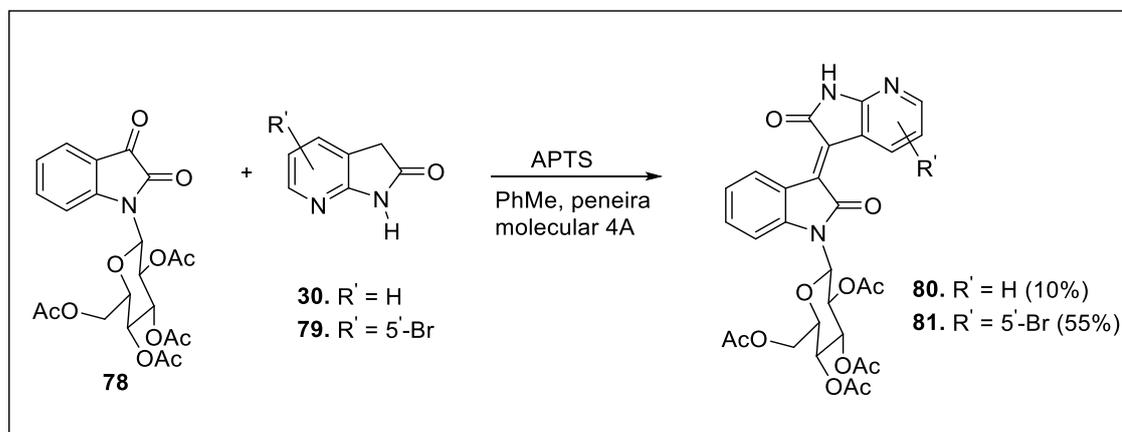


Como resultado, PAZPT (**76**) tem conformação de *backbone* conjugada mais planar do que PAZPTEt (**77**). Resultados de caracterização experimental indicaram que substituinte alcóxi-carbonil podem efetivamente abaixar os níveis de energia do orbital molecular de fronteira, otimizar a solubilidade e o modo de empacotamento molecular dos polímeros conjugados. Todos os transistores de efeito de campo baseados nos dois polímeros apresentaram características de transporte ambipolar de portadores. Tais resultados mostraram que a introdução de substituintes alcóxi-carbonil no esqueleto  $\pi$  polimérico pode ser uma abordagem potencial no ajuste fino das propriedades semicondutoras de polímeros conjugados (ZHOU *et al.*, 2021).

### 1.2.3.2 Química Medicinal

Nos trabalhos de Bouchikhi e colaboradores (2008), novos análogos de 7'-azaisoíndigo (**80** e **81**) foram sintetizados via acoplamento de isatina glicosilada (**78**) e derivados de 7-azaóxindol (**30** e **79**) - **Esquema 21**.

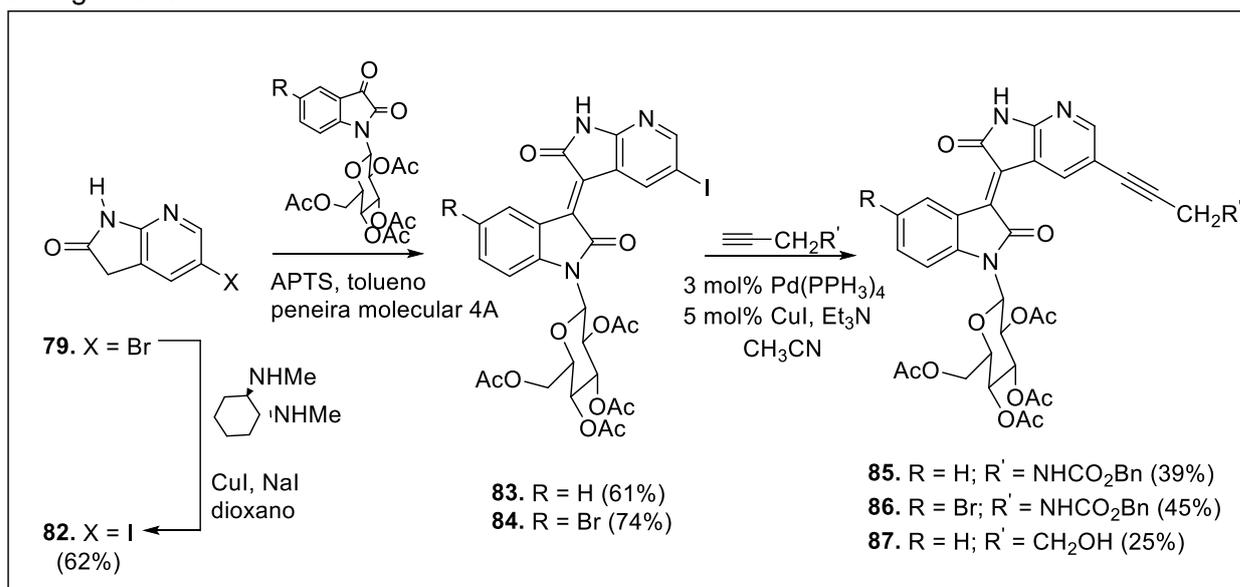
**Esquema 21**- Síntese de 7'-azaisoíndigos (**80**) e (**81**).



As duas substâncias (**80**) e (**81**) mostraram atividades antiproliferativas significativas. O 7'-azaisoíndigo (**80**) inibiu a proliferação celular de todas as linhas celulares de carcinoma bucal humano testadas em concentração de 75-80% (KB IC<sub>50</sub> = 1,6  $\mu$ M). Já o 7'-azaisoíndigo (**81**) suprimiu a proliferação celular de células de leucemia mieloide humana HL60 com porcentagem de 73%, enquanto a proliferação celular de células KB (IC<sub>50</sub> = 13,9  $\mu$ M) e K562 (também célula de leucemia mieloide humana) foi inibido em uma faixa de 60% (BOUCHIKHI *et al.*, 2008).

No ano seguinte, esta mesma pesquisadora em colaboração sintetizou 7'-azaisoíndigos (**85-87**) substituídos na posição C-5' superior por acoplamento cruzado de Sonogashira a fim de se obter um padrão de substituição necessário para potenciais atividades biológicas (BOUCHIKHI *et al.*, 2009) - **Esquema 22**.

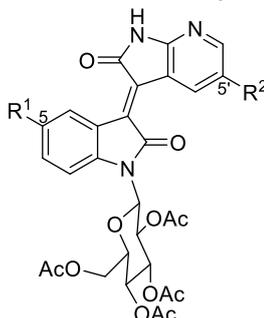
**Esquema 22** - Síntese de derivados 7'-azaisoíndigos (**85-87**) por acoplamento cruzado de Sonogashira.



Os resultados obtidos neste estudo da relação estrutura-atividade mostraram que a introdução de uma cadeia lateral funcionalizada na posição 5' não melhorou a atividade citotóxica das substâncias.

Já no ano de 2011, Bouchikhi e colaboradores investigaram as atividades antiparasitárias dos derivados acetilados de glicosilisoíndigo (**80-81** e **88**) (**Tabela 7**).

**Tabela 7** - Atividades antiparasitárias e citotóxicas *in vitro* (valores de IC<sub>50</sub> (µM) de **80-81** e **88**)<sup>a</sup>. Índice de seletividade (IS: IC<sub>50</sub> células L-6/ IC<sub>50</sub> parasita).



Substância	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>T. cruzi</i> (IS)	<i>T. brucei</i> (IS)	<i>L. donovani</i> (IS)	<i>P. falciparum</i> (IS)	Células L-6
<b>80</b>	H	H	62,7	3,57	2,65	>8	27,4
<b>81</b>	H	Br	42,3	1,01	2,20	>7	26,1
<b>88</b>	Br	H	19,3	0,88	0,84	>7	10,0
<b>Padrãob</b>	-	-	2,55	0,013	0,37	0,178	0,014

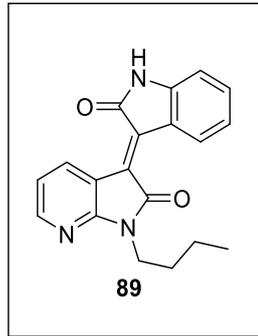
<sup>a</sup>Os ensaios foram realizados como diluições em série única em dois ensaios independentes.

<sup>b</sup>Padrões usados: benznidazol (*T. cruzi*), melarsoprol (*T. brucei rhodesiense*), miltefosina (*L. donovani*), cloroquina (*P. falciparum*) e podofilotoxina (células L-6, citotoxicidade).

Os compostos (**80-81** e **88**) foram testados *in vitro* contra o agente patogênico da malária (*Plasmodium falciparum* K1), leishmaniose (*Leishmania donovani* MHOM /ET/67/L82), doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi* Tulahuen C2C4 (LacZ)) e tripanossomíase humana africana (*Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB 900), usando ensaios descritos por Orhan e colaboradores em (2010). De acordo com a **Tabela 7**, dentre os azaisoíndigos (**80-81** e **88**), o que apresentou as melhores atividades antiparasitárias foi o azaisoíndigo (**88**) (menores valores de IC<sub>50</sub>).

Xu e colaboradores em (2011) sintetizaram um novo análogo de azaisoíndigo, o *N*<sub>1</sub>-(*n*-butil)-7-azaisoíndigo (**89**) ou 7-AI-b (**Figura 13**) que apresentou potente atividade antitumoral *in vitro* em várias células cancerosas humanas. A função mitocondrial foi também analisada para abordar os possíveis mecanismos subjacentes às atividades antitumorais da substância (XU *et al.*, 2010).

**Figura 13** - Estrutura molecular do *N*<sub>1</sub>-(n-butil)-7-azaisoíndigo (**89**).



## 2. OBJETIVOS

O objetivo desta tese foi sintetizar derivados de isatina, derivados de hidróxi-isatina através de reações de redução com boridreto de sódio, derivados de 3'-hidróxibisoxindóis e isoíndigos através de reações de acoplamento entre o oxindol e derivados de isatina, além dos derivados de azaisoíndigos através de reações de acoplamento entre o 7-azaoxindol e derivados de isatina.

Esta tese teve como objetivos específicos:

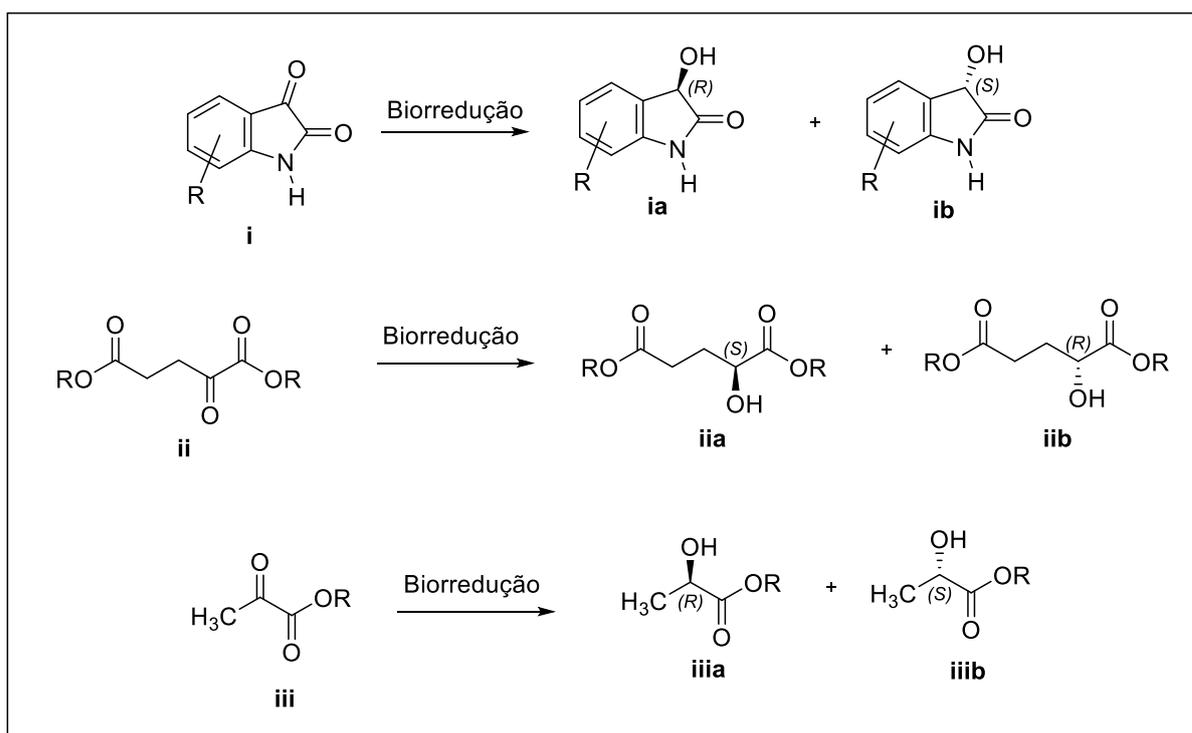
- Síntese e purificação dos derivados da isatina livre e seus análogos acetilados;
- Síntese e purificação dos derivados 7'-azaoxindol;
- Avaliação das metodologias de acoplamento entre o oxindol e derivados de isatina e entre 7-azaoxindol e derivados de isatina;
- Caracterização dos compostos obtidos nas sínteses por técnicas analíticas como espectroscopia no infravermelho (FTIR), ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e de carbono ( $^{13}\text{C}$ ), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e ponto de fusão (PF);
- Avaliação da atividade biológica contra SARS-CoV-2 a partir dos compostos obtidos.

### 3. JUSTIFICATIVAS

#### 3.1 Aspectos Gerais

Em um primeiro momento (até meados do segundo semestre do doutorado), a ideia inicial desta tese de doutorado era ampliar o escopo das reações de biotransformação de derivados de isatina (**i**), ácido  $\alpha$ -cetoglutarico (**ii**) e ácido pirúvico (**iii**) em álcoois quirais correspondentes a partir do emprego da esponja marinha *Cliona varians* (**Esquema 23**). Este objetivo geral foi influenciado pelo trabalho anteriormente desenvolvido pela estudante Jaqueline França Sousa, durante o período do mestrado em Química (SOUSA, 2017; RIATTO *et al.*, 2019).

**Esquema 23** - Ideia inicial do projeto de tese que seria desenvolvida neste doutorado.



Devido à dificuldade referente ao isolamento dos intermediários sintéticos, grande parte deles hidrofílicos, culminou com o interrompimento da realização das reações de biorreduções com a *Cliona varians*. Entretanto, a preparação de alguns desses substratos (derivados de isatina), no que se refere às sínteses químicas, será apresentado na seção de Resultados e Discussão.

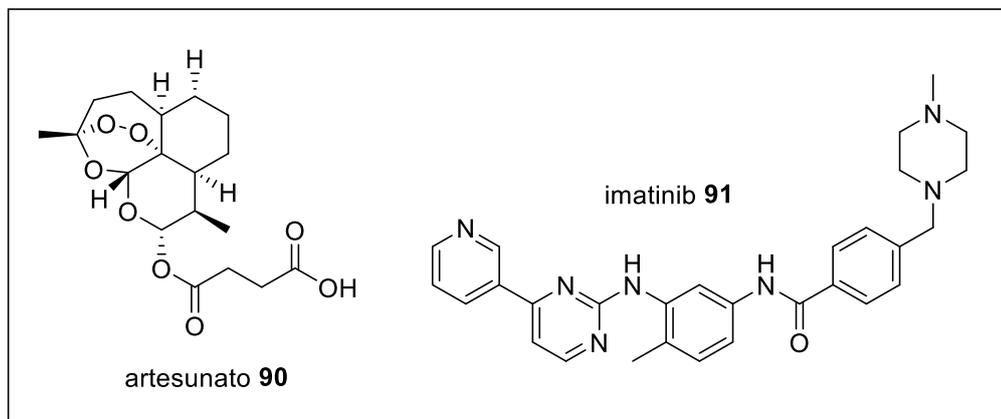
### 3.2 Atividade biológica contra SARS-CoV-2

A síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é o vírus responsável pela transmissão e pelos sintomas de COVID-19 (*coronavirus disease 19*). Foi relatado pela primeira vez na província de Wuhan, na China, no mês de dezembro do ano de 2019 (ZHOU *et al.*, 2020). Desde então, a infecção se espalhou pelo mundo, com mais de 250 milhões de casos confirmados e mais de 5,0 milhões de mortes em 07/11/2021 (WHO, 2021).

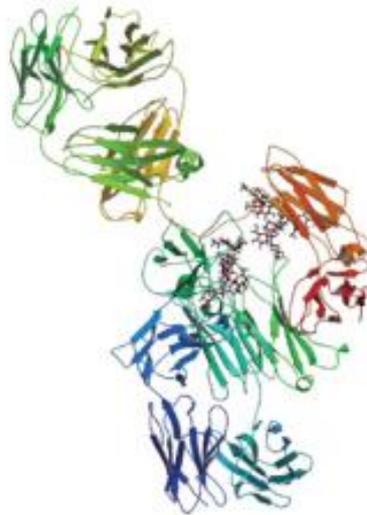
O SARS-CoV-2 foi documentado como sendo o mais infeccioso, fatal e patogênico dos coronavírus, após o surgimento do SARS-CoV em 2002 e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), no ano de 2012 (LEE e HSUEH, 2020). O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo (+ ssRNA) (SATIJA e LAI, 2007) e o fato de apresentar uma semelhança no nome em relação ao SARS-CoV é devido à semelhança da sequência do genoma de 86% em ambos os coronavírus (CHAN *et al.*, 2020).

Em agosto de 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou a próxima fase de seu estudo denominado “*Solidarity PLUS*” e inscreverá pacientes hospitalizados para testar três novos medicamentos em pacientes com COVID-19, que englobam os seguintes fármacos sintéticos: artesunato (**90**) e imatinib (**91**) (**Figura 14**) e o fármaco biológico infliximabe (**92**) - **Figura 15** - (WHO, 2021).

**Figura 14** - Estruturas dos fármacos artesunato (**90**) e imatinib (**91**).



**Figura 15** - Estrutura do infliximabe (92).



Fonte: Braz. J. Pharm. Sci. (2019, p. 2).

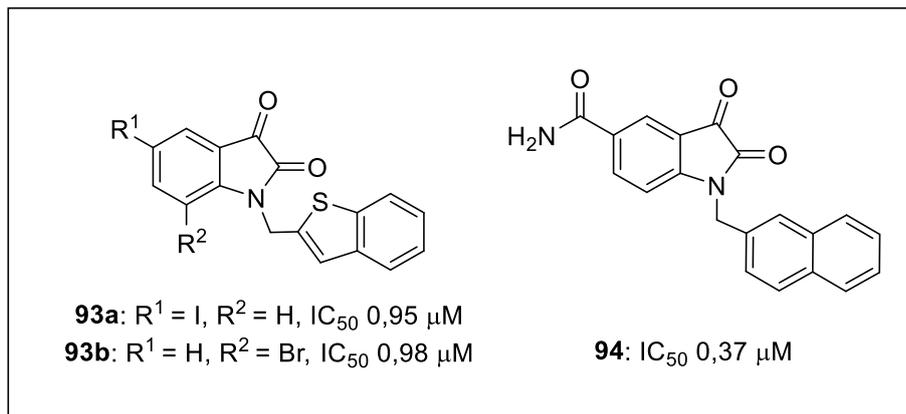
Esses medicamentos foram selecionados por especialistas independentes devido ao potencial na redução do risco de morte em pacientes hospitalizados com COVID-19 e já estão sendo utilizados para outras indicações. O artesunato é usado para casos de malária grave, o imatinib para certos tipos de câncer e infliximabe para doenças do sistema imunológico, como a doença de Crohn e a artrite reumatoide, por exemplo (WHO, 2021).

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da SARS-CoV-2 tem enfatizado a síntese de moléculas que possam inibir a principal poliproteína essencial de processamento, a 3CL<sup>pro</sup> (ULLRICH e NITSCHE, 2020), crucial para a replicação viral (LYSEN, 2008). Nesta protease de cisteína, o átomo de enxofre nucleofílico de Cys145 forma ligação covalente com o receptor do corpo humano, causando a doença (MUKHERJEE, 2011). Desta forma, se ligações covalentes de pequenas moléculas se formassem no centro nucleofílico, isto poderia levar à desativação da 3CL<sup>pro</sup>, inibindo por sua vez a ligação ao receptor ACE2 do corpo humano e, conseqüentemente, não causando infecção por SARS-CoV-2.

Diversas pequenas moléculas selecionadas em diferentes bibliotecas químicas foram identificadas como potentes inibidores de protease do SARS-CoV-2 (KONWAR e SARMA, 2021). Entretanto, algumas dessas moléculas podem ser inadequadas para uma simples modificação estrutural. Conseqüentemente, suportes farmacofóricos que são fáceis de sintetizar e modificar quimicamente, devem ser explorados.

Nesse sentido, os derivados de isatina ocupam posição de destaque como plataforma sintética para o desenvolvimento de potenciais medicamentos antivirais (PILLAIYAR *et al.*, 2016). Por exemplo, os derivados de isatina *N*-alquilados (**93a-b**) apresentaram altos valores de IC<sub>50</sub> contra SARS-CoV (CHEN *et al.*, 2005), assemelhando-se ao SARS-CoV-2 com 86% de similaridade (**Figura 16**).

**Figura 16** - Estruturas dos derivados de isatina com atividade inibitória contra o SARS-CoV.



A modelagem computacional revelou que os efeitos estéricos a partir da cadeia lateral *N*-alquil foram cruciais para a potência inibitória, bem como a hidrofobicidade e a presença de grupos retiradores de elétrons como bromo e nitro no núcleo de isatina. Zhou e colaboradores (2006) também relataram que derivados de isatina substituídos nas posições *N*-1 e C-5 com o grupo carboxamida (**94**) (**Figura 16**) foi o composto mais ativo contra a protease do tipo 3C do SARS-CoV. Segundo os autores, a carboxamida auxilia na ocupação do sítio ativo por meio de interações de ligações de hidrogênio.

Devido à posição de destaque dos derivados de isatina por conta da facilidade em se realizar modificações químicas e apresentar potenciais atividades antivirais, verificou-se a possibilidade de se sintetizar moléculas alvo como os derivados do 3-hidróxi-isoíndigos, isoíndigos e azaisoíndigos para avaliar a atividade biológica, juntamente com os derivados de isatina contra o SARS-CoV-2.

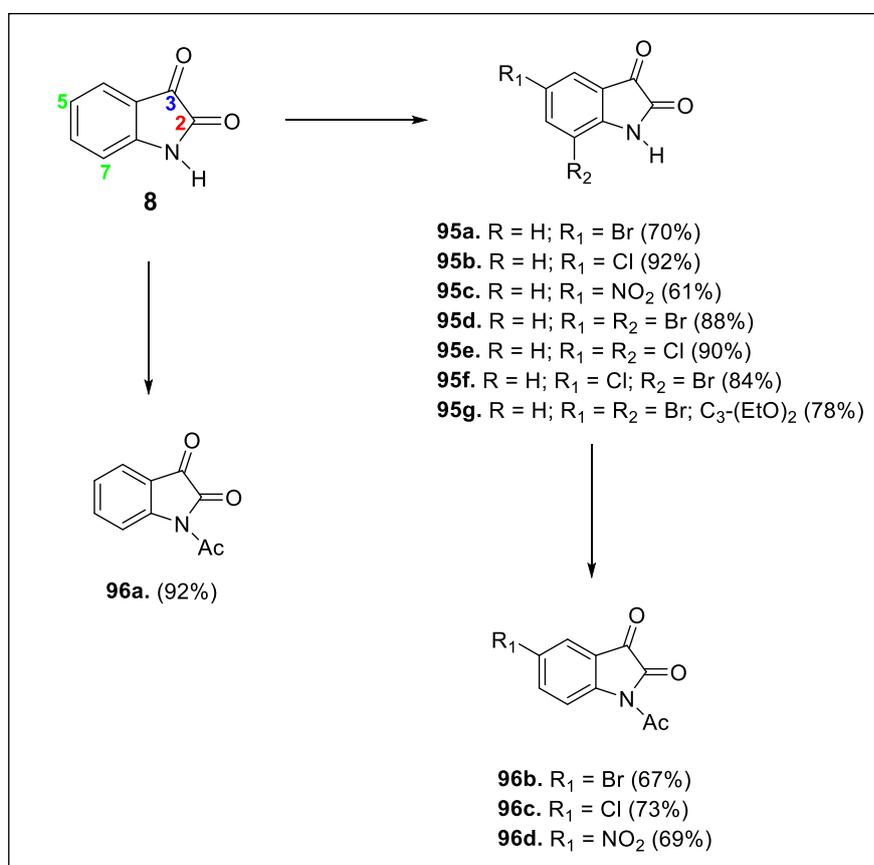
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS DA ISATINA

A isatina (**8**) ou 1-*H*-indol-2,3-diona (nomenclatura IUPAC) é um heterociclo empregado em síntese orgânica, utilizada em uma grande diversidade de reações. Apresenta em sua estrutura duas carbonilas com reatividades distintas: uma cetônica (C-3) que pode sofrer reações de adição, redução ou condensação; e outra amídica (C-2), na qual podem ocorrer as reações de substituição nucleofílica acílica ou redução, além de um grupo N-H suscetível a reações de *N*-alquilação e *N*-acilação e um anel aromático em que podem suceder reações de substituição eletrofílica nas posições C-5 e/ou C-7 (MARTINEZ e FERREIRA, 2017; PINTO *et al.*, 2010).

De forma geral, a síntese dos onze derivados da isatina **95a-g** (não acetilados) e **96a-d** (*N*-substituídos) com os respectivos rendimentos está apresentada no **Esquema 24**:

**Esquema 24** - Derivados da isatina acetilados e não acetilados.

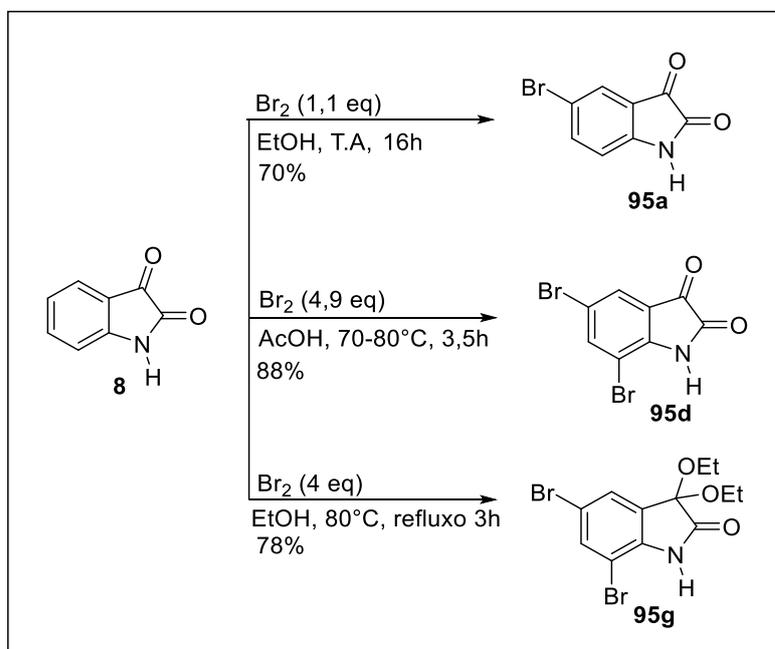


Nas próximas seções serão discutidas, mais especificamente, a síntese de cada derivado, alguns mecanismos de reação, além da análise dos dados espectroscópicos de FTIR, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

#### 4.1.1 Síntese dos derivados bromados

Nessa etapa, foram sintetizados os derivados (**95a**), (**95d**) e (**95g**), respectivamente a partir da isatina (**8**). O **Esquema 25** apresenta as condições reacionais para síntese de cada derivado assim como os rendimentos obtidos.

**Esquema 25** - Síntese dos derivados bromados (**95a**; **95d**; **95g**) a partir da isatina (**8**).

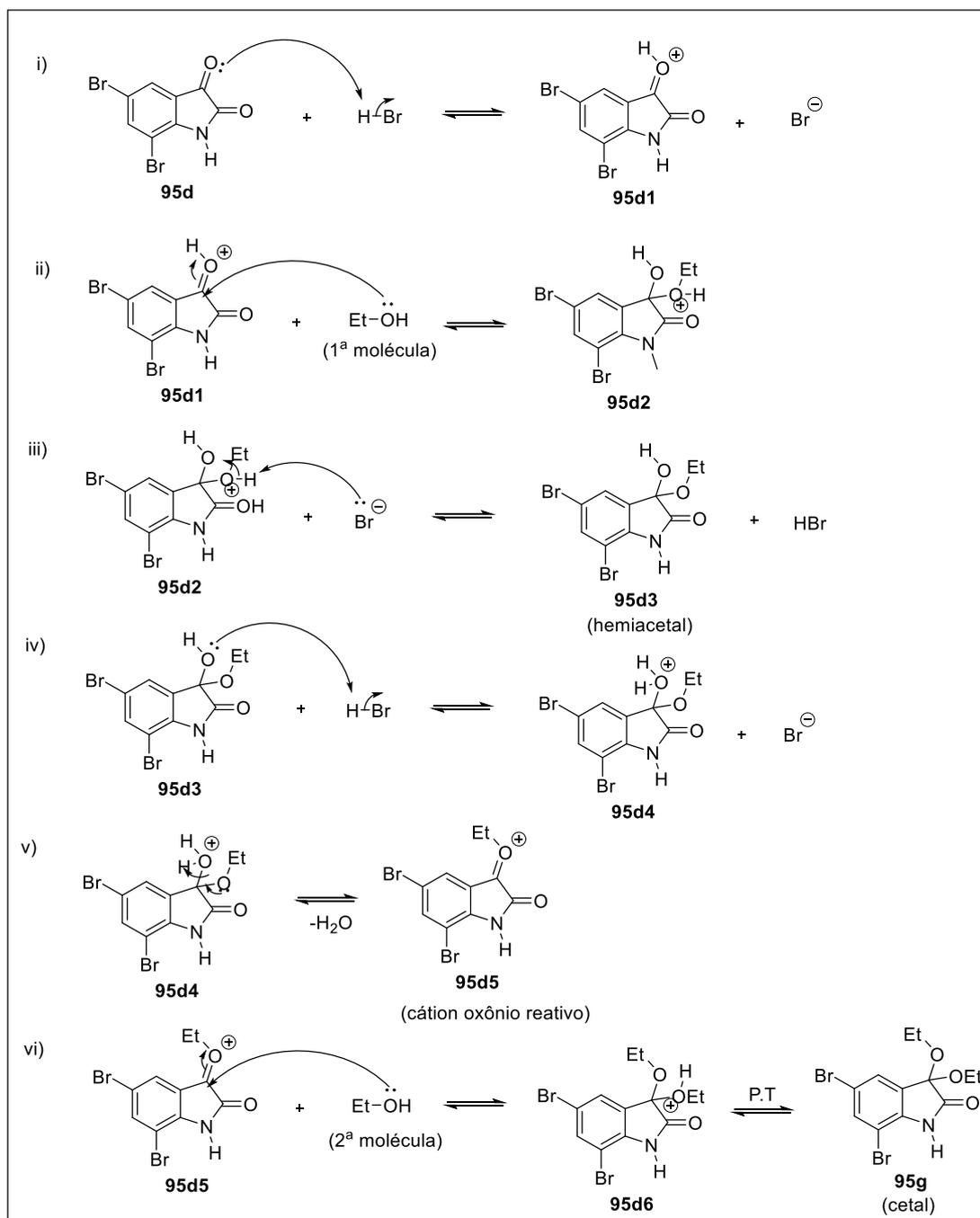


A metodologia utilizada para o derivado monobromado (**95a**) foi descrita por Lindwall, Bandes e Weinberg (1931) e consistiu em uma reação, partindo da isatina (**8**) em etanol P.A, seguida de adição lenta de 1,1 equivalentes de bromo molecular. A solução foi mantida em temperatura ambiente por 16h. O precipitado formado foi filtrado à vácuo em funil de Büchner com água gelada. A purificação do produto ocorreu através de recristalização em etanol/hexano e/ou cromatografia em coluna em sílica gel com a mistura de eluentes acetato de etila/hexano na proporção de 40:60, respectivamente.

A primeira metodologia utilizada para a síntese da 5,7-dibromoisatina (**95d**) foi segundo Lindwall, Bandes e Weinberg (1931). Entretanto, mostrou-se pouco eficaz visto que se obtinha sempre uma mistura separável na proporção de 2:1 da 5-bromoisatina (**95a**) e 5,7-dibromoisatina (**95d**), respectivamente. Desta forma, foi necessário a realização da purificação em coluna cromatográfica para a separação dessas substâncias, o que reduzia o rendimento da reação e era obtido cerca de 30% do composto **95d**.

A metodologia que se apresentou mais eficiente para a obtenção da 5,7-dibromoisatina foi a de Santos e colaboradores (2019), pois além de não se obter subprodutos ou misturas de substâncias, não foi necessário a purificação do sólido laranja obtido. De acordo com este procedimento, era fundamental o emprego de quase 5 equivalentes de bromo molecular em um meio levemente ácido (AcOH) sob aquecimento (em torno de 80 °C) durante 3,5 h.

E por fim, o cetal **95g** obtido da bromação da isatina em etanol, foi oriundo do brometo de hidrogênio liberado na reação, que catalisa a formação do dietil acetal no carbono na posição 3 do anel heterocíclico (GASPARIC. *et al*, 1990) representado pelo mecanismo de reação no **Esquema 26**.

**Esquema 26** - Mecanismo de formação do cetal (**95g**) catalisado por ácido.

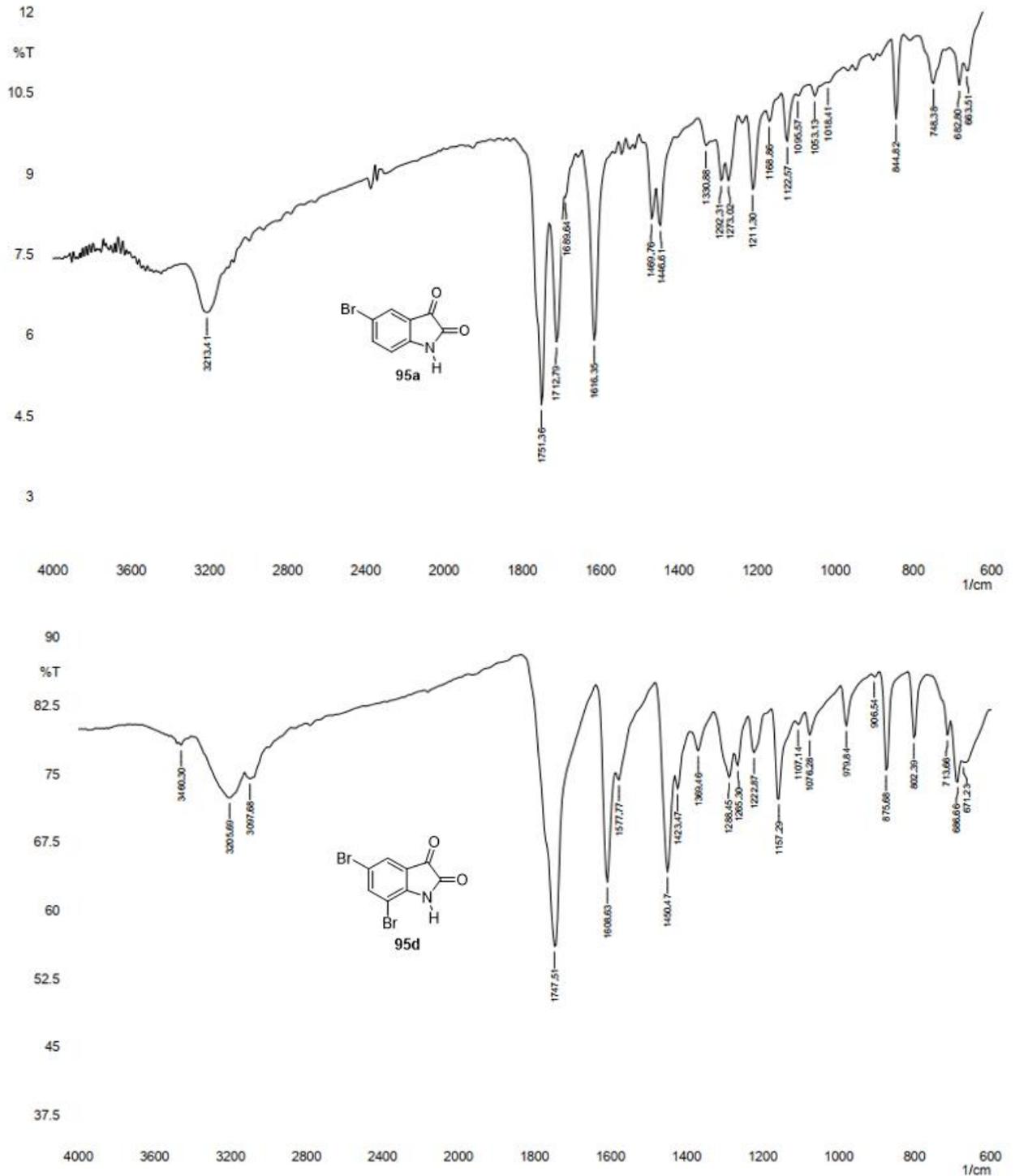
#### 4.1.1.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados bromados

Neste item serão analisados os resultados obtidos dos produtos (**95a**), (**95d**) e (**95g**) em relação às análises de FTIR, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

- Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

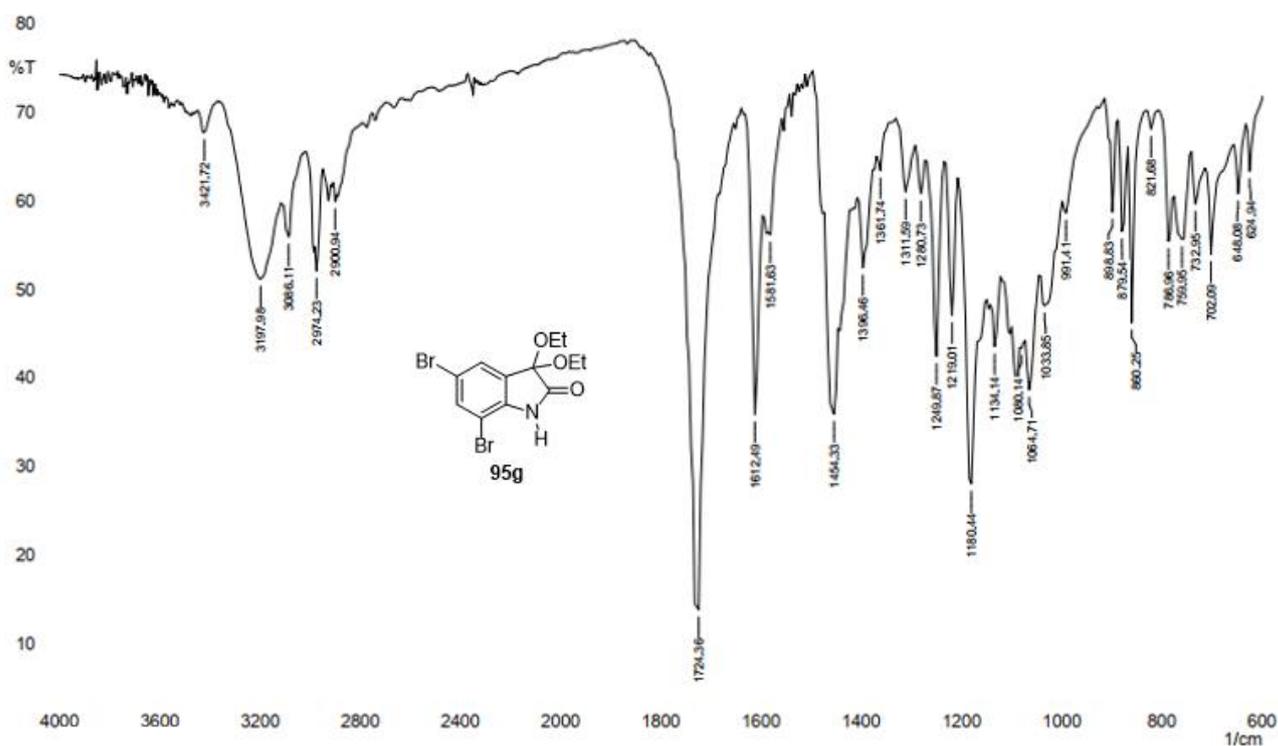
A título de comparação estão apresentados na **Figura 17** os espectros de I.V da 5-bromoisatina (**95a**) e 5,7-dibromoisatina (**95d**), respectivamente:

**Figura 17** - Espectro no I.V (KBr) da 5-bromoisatina (**95a**) e 5,7-dibromoisatina (**95d**), respectivamente.



Ambos os espectros apresentam bandas de estiramento do grupo N-H na região de  $3200\text{ cm}^{-1}$ ; duas bandas de estiramento do grupo C=O de cetona e de amida por volta de  $1700\text{ cm}^{-1}$  (no caso da substância **95d** há uma sobreposição dessas bandas), sendo que a banda relativa ao estiramento de amidas ocorre em um valor menor de número de ondas que o de cetonas devido ao fato do efeito doador de elétrons do nitrogênio ser mais significativo que o efeito indutivo retirador de elétrons; bandas de estiramentos do grupo C=C<sub>Ar</sub> na região de  $1600\text{ cm}^{-1}$  e uma banda de estiramento do grupo Ar-Br em torno de  $850\text{ cm}^{-1}$ . Já para o correspondente cetol (**95g**), identifica-se a banda de estiramento C-O-C intensa em  $1180\text{ cm}^{-1}$ , além da banda de estiramento assimétrico de CH<sub>3</sub> em  $2974\text{ cm}^{-1}$  e estiramento assimétrico de CH<sub>2</sub> em  $2901\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 18**).

**Figura 18** - Espectro no IV (KBr) da 3,3-dietóxi-5,7-dibromoisatina (**95g**).



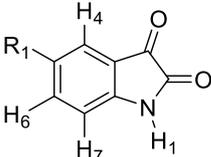
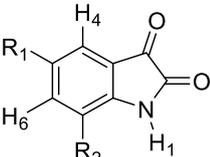
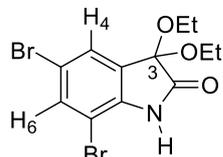
- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ )

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados ao anel aromático das isatinas obtidas variam de 6,87 a 7,80 ppm e são afetados pelo(s) substituinte(s) bromo(s) presentes no anel (**Tabela 8**). O bromo é um substituinte eletronegativo e desta forma, reduz a blindagem diamagnética local nas proximidades dos prótons

ligados, pois diminui a densidade eletrônica ao redor desses prótons (há desproteção) e isto ocasiona o aumento do deslocamento químico.

Ao analisar a **Tabela 8**, verifica-se que para os três derivados (**95a**; **95d** e **95g**) o H-6 é o hidrogênio mais desprotegido (mais desblindado) devido à influência do átomo de bromo nas proximidades deste hidrogênio. Os valores de deslocamento químico do H-1 são característicos e não apresentam grandes variações. Os grupos metílenos do acetal (**95g**) são diastereotópicos e, portanto, apresentam diferentes valores de deslocamento químico.

**Tabela 8** - Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( $J$  em Herz) dos derivados de isatina bromados.

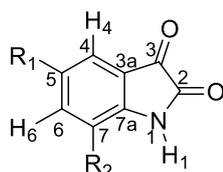
					
	95a. R <sub>1</sub> = Br	95d. R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = Br	95g. C-3 = grupo acetal		
	H <sub>1</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	Grupo cetal
95a	11,14 1H, s	7,66 1H, d, $J$ 2,1	7,74 1H, <i>dd</i> , $J$ 8,3; 2,1	6,87 1H, <i>d</i> , $J$ 8,3	-
95d	10,60 1H, s	6,84 1H, <i>d</i> , $J$ 1,9	7,20 1H, <i>d</i> , $J$ 1,9	-	-
95g	11,02 1H, s	7,56 1H, <i>d</i> , $J$ 1,8	7,80 1H, <i>d</i> , $J$ 1,8	-	3,85 (CH <sub>2</sub> ), 2H, <i>dq</i> , $J$ 9,4; 7,0 Hz; 3,65 (CH <sub>2</sub> ), 2H, <i>dq</i> , $J$ 9,4; 7,0 Hz; 1,13 (CH <sub>3</sub> ), 6H, <i>t</i>

- **Ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de <sup>13</sup>C)**

Os sinais dos carbonos dos derivados de isatina bromados foram atribuídos com o uso do espectro de RMN DEPT 135, que distingue os carbonos quaternários (C) dos terciários (CH) e primários (CH<sub>3</sub>). As atribuições dadas a um mesmo tipo de carbono foram baseadas na influência do substituinte (bromo) ligado ao anel aromático.

O carbono C-7a é o mais desprotegido dos carbonos aromáticos devido a sua ligação direta com o nitrogênio (N-1). Os valores de C-7a variam de 140,1 a 150,2 ppm. A carbonila da cetona (C-3) é fortemente desblindada, já a carbonila amídica (C-2) é menos desprotegida que C-3 em decorrência do efeito de ressonância que deslocaliza a carga entre N-1 e C-2 e apresenta valores entre 159,4 e 171,2 (**Tabela 9** a seguir).

**Tabela 9** - Deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  (em ppm) dos derivados de isatina bromados.



**95a.**  $\text{R}_1 = \text{Br}; \text{R}_2 = \text{H}$

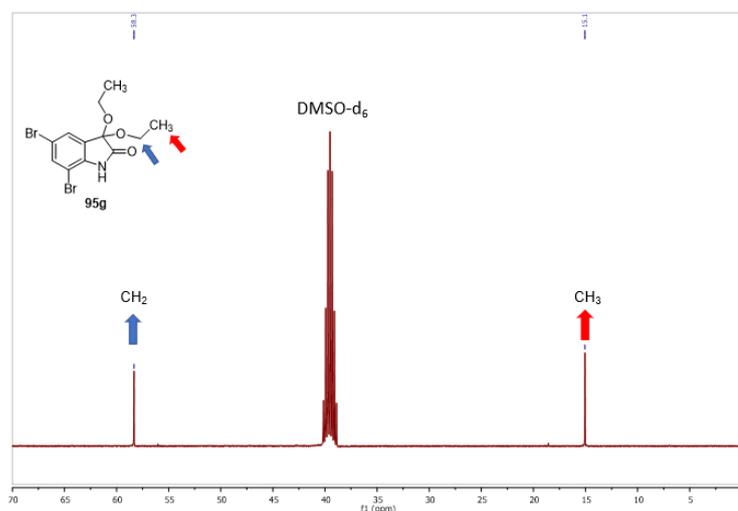
**95d.**  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Br}$

**95g.**  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Br}; \text{C}_3-(\text{EtO})_2$

	C-2	C-3	C-3a	C-4
<b>95a</b>	159,6	183,8	120,2	124,6
<b>95d</b>	159,4	182,4	121,3	125,9
<b>95g</b>	171,2	96,3	128,6	126,6
	C-5	C-6	C-7	C-7a
<b>95a</b>	127,5	140,6	114,9	150,2
<b>95d</b>	114,6	141,1	105,7	148,5
<b>95g</b>	114,0	135,0	103,4	140,1

O deslocamento dos carbonos do grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ) e metila ( $\text{CH}_3$ ) do cetal do derivado (**95g**) são iguais a 58,1 ppm e 14,3 ppm, respectivamente (**Figura 19**).

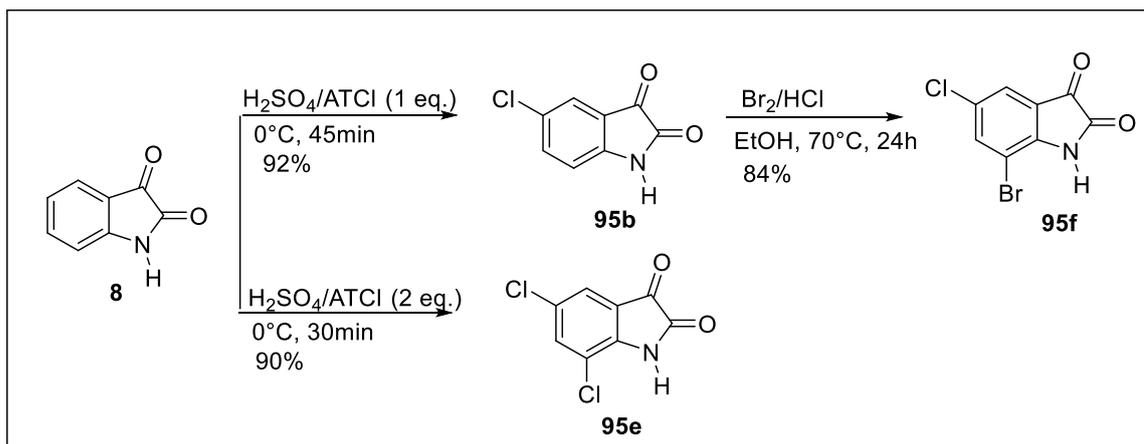
**Figura 19** - Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do (**95g**).



#### 4.1.2 Síntese dos derivados clorados

Nessa etapa, foram sintetizados os derivados (**95b**) e (**95e**), respectivamente, partindo de (**8**) e a síntese de (**95f**), partindo de (**95b**) - **Esquema 27**.

**Esquema 27** - Síntese dos derivados clorados (**95b**; **95e** e **95f**).

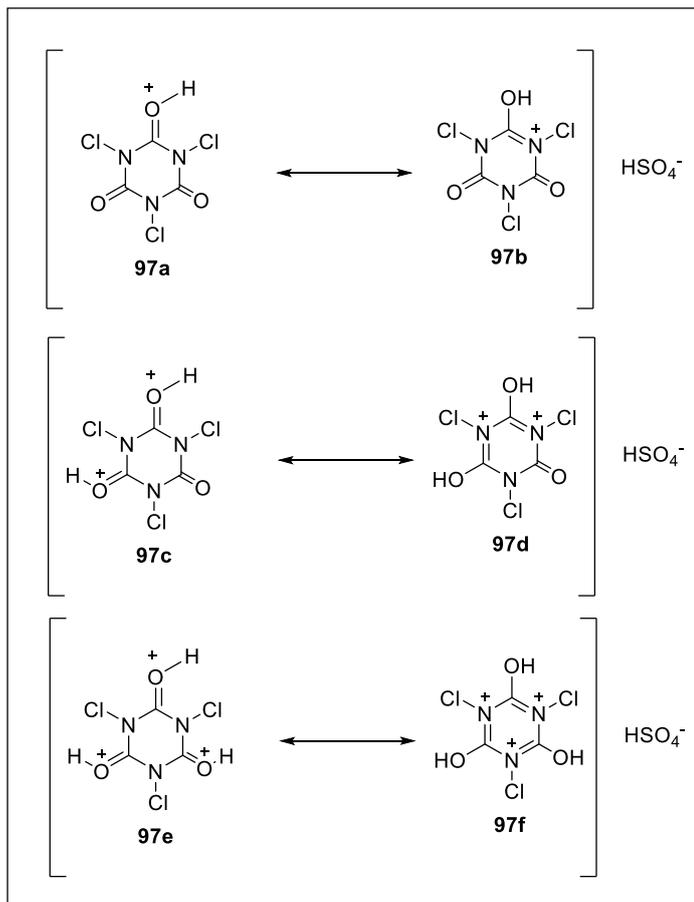


Tanto para a síntese da 5-cloroisatina (**95b**) como para a 5,7-dicloroisatina (**95e**), a metodologia empregada foi descrito por Da Silva e colaboradores (2010). Em ambas as reações foi empregado o ácido tricloroisocianúrico (ATCI), ácido sulfúrico e banho de gelo. O que altera de uma reação para a outra é a quantidade de ácido sulfúrico e do número de equivalentes do ATCI. A purificação dos produtos ocorreu através de cristalização em etanol/hexano e/ou cromatografia em coluna em sílica gel com a mistura dos eluentes acetato de etila/hexano (50:50).

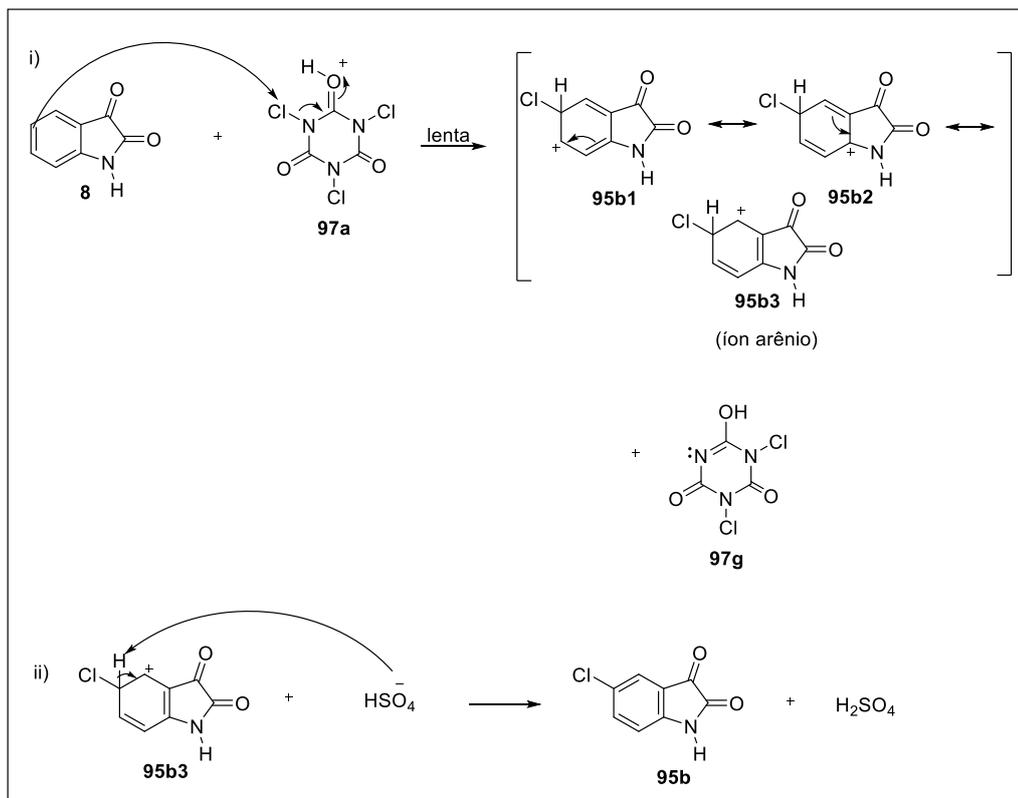
Para a síntese do derivado 5-cloro-7-bromoisatina (**95f**) foi realizado uma bromação, partindo da 5-cloroisatina e adição de 3 eq. de bromo molecular em meio etanólico. A mistura foi mantida sob aquecimento a  $70^\circ\text{C}$  por 24 h. Após isso, foi adicionado uma gota de HCl e manteve-se a reação sob agitação por mais 30 minutos (GLAXOSMITHKLINE, 2011).

Segundo Mendonça e colaboradores (2005), a cloração de sistemas aromáticos pode ocorrer através da formação de espécies poliprotonadas, denominadas de supereletrofílicas, quando o ATCI é misturado ao ácido sulfúrico. A espécie triprotonada (**97e**) em equilíbrio com (**97f**) libera a espécie eletrofílica " $\text{Cl}^+$ " para isatina (**8**) devido a repulsão coulômbica das cargas positivas na molécula de ATCI (DA SILVA, 2010), conforme **Figura 20**.

**Figura 20** - Espécies supereletrofílicas formadas a partir da poliprotoneação do ácido tricloroisocianúrico.



A espécie monoprotonada majoritária (**97a**) - devido à menor repulsão eletrostática - reage com a isatina (**8**) via substituição eletrofílica aromática ( $\text{S}_{\text{EAr}}$ ). O mecanismo dessa reação é apresentado no **Esquema 28** a seguir.

**Esquema 28** - Mecanismo de cloração de isatina (**8**) com ATCl via S<sub>E</sub>Ar.

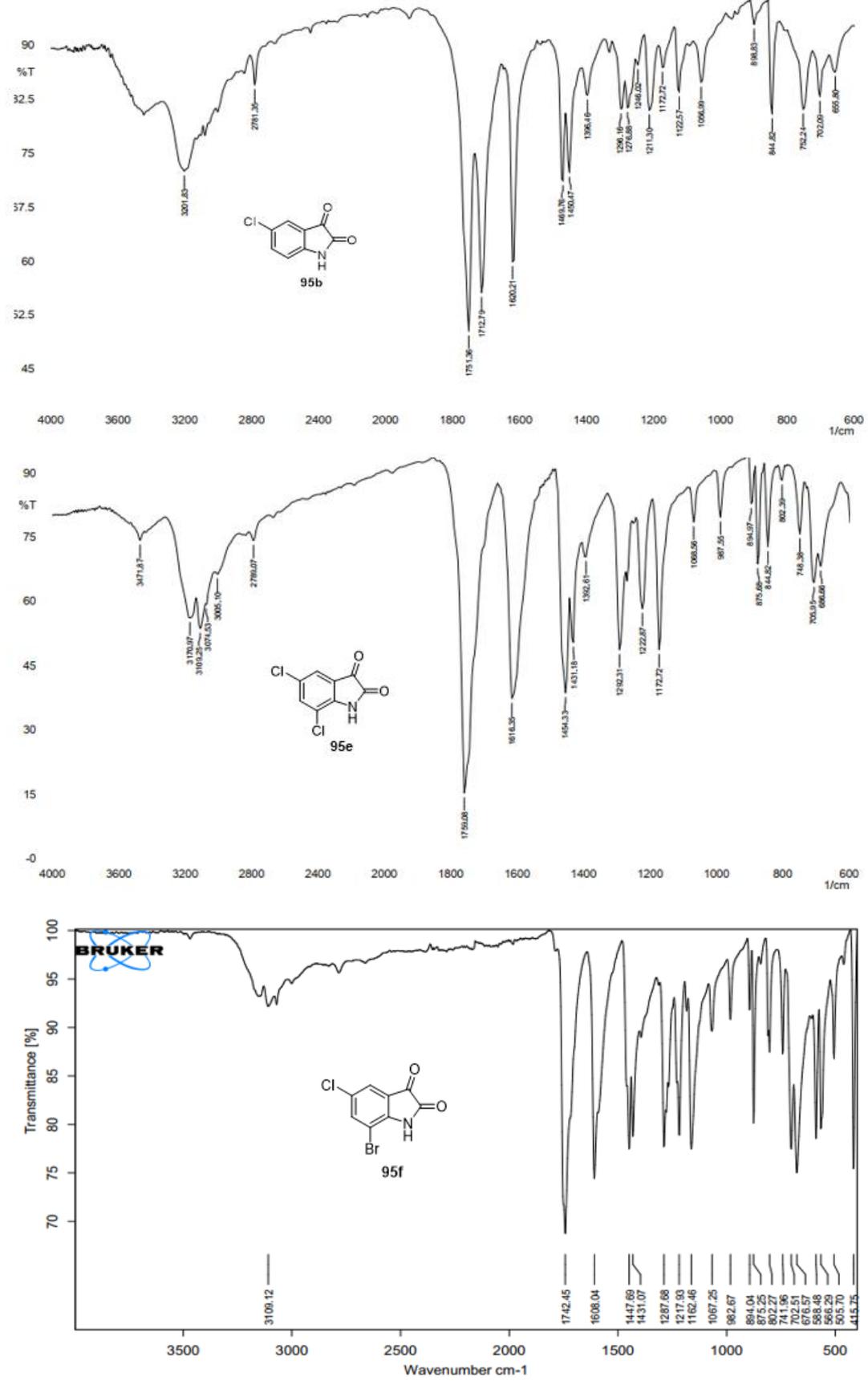
Convém salientar que o ácido tricloroisocianúrico é um excelente agente de cloração de anéis aromáticos, pois além de ser um produto barato e de baixa toxicidade, quando comparado a outros reagentes usados para cloração (*N*-clorosuccinamida, por exemplo), pode ser encontrado com facilidade em lojas que comercializam produtos para o tratamento de água de piscina (DA SILVA *et al.*, 2010).

#### 4.1.2.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados clorados

- Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A título de comparação estão apresentados na **Figura 21** os espectros de I.V da 5-cloroisatina (**95b**), 5,7-dicloroisatina (**95e**) e da 5-cloro-7-bromoisatina (**95f**), respectivamente.

**Figura 21** - Espectro no I.V (KBr e ATR) dos derivados clorados (**95b**), (**95e**) e (**95f**), respectivamente.



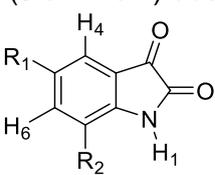
Pode-se identificar a partir da **Figura 21** a banda de estiramento N-H em torno de  $3200\text{ cm}^{-1}$ ; estiramento C=O de cetona (C-3) e amida (C-2) iguais a  $1751\text{ cm}^{-1}$  e  $1713\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente para a 5-cloroisatina (**95b**), sobreposição das carbonilas C-3 e C-2 em uma única banda em  $1759\text{ cm}^{-1}$  para a 5,7-dicloroisatina (**95e**) e em  $1742\text{ cm}^{-1}$  para a 5-cloro-7-bromoisatina (**95f**). Além disso, há o estiramento Ar-Cl em torno de  $1170\text{ cm}^{-1}$ .

- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ )

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados ao anel aromático das isatinas obtidas variam de 6,91 a 7,94 ppm e são afetados pelos substituintes (cloro) presentes no anel. Assim como ocorreu com os derivados bromados, os derivados clorados também sofrem o efeito de redução da blindagem diamagnética local nas proximidades dos prótons ligados, pois há a diminuição da densidade eletrônica ao redor desses prótons e isto ocasiona o aumento do deslocamento químico.

Ao analisar a **Tabela 10**, verifica-se que para os três derivados (**95b**; **95e** e **95f**) o H-6 é o hidrogênio mais desprotegido devido à influência do átomo de cloro nas proximidades deste hidrogênio. Os valores de deslocamento químico do H-1 são característicos e não apresentam grandes variações.

**Tabela 10** - Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( $J$  em Herz) dos derivados de isatina clorados.



**95b.**  $R_1 = \text{Cl}; R_2 = \text{H}$

**95e.**  $R_1 = R_2 = \text{Cl}$

**95f.**  $R_1 = \text{Cl}; R_2 = \text{Br}$

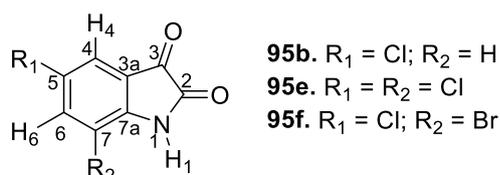
	<b>H<sub>1</sub></b>	<b>H<sub>4</sub></b>	<b>H<sub>6</sub></b>	<b>H<sub>7</sub></b>
<b>95b</b>	11,15 1H, s	7,54 1H, d, $J$ 2,3	7,60, 1H, dd, $J$ 8,4; 2,3	6,91 1H, d, $J$ 8,4
<b>95e</b>	11,57 1H, s	7,56 1H, s	7,84 1H, s	-
<b>95f</b>	11,44 1H, s	7,59 1H, s	7,94 1H, s	-

- Ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ )

Os sinais dos carbonos dos derivados de isatina clorados foram atribuídos com o auxílio do espectro de RMN DEPT 135, que distinguiu os carbonos quaternários dos terciários (CH) e primários (CH<sub>3</sub>). As atribuições dadas a um mesmo tipo de carbono foram baseadas na influência do substituinte ligado ao anel aromático.

O carbono C-7a é o mais desprotegido dos carbonos aromáticos devido a sua ligação direta com o nitrogênio (N-1). Os valores de C-7a variam de 146,1 a 149,6 ppm. A carbonila da cetona (C-3) é fortemente desblindada, já a carbonila amídica (C-2) é menos desprotegida que C-3 em decorrência do efeito de ressonância que deslocaliza a carga entre N-1 e C-2 (**Tabela 11**).

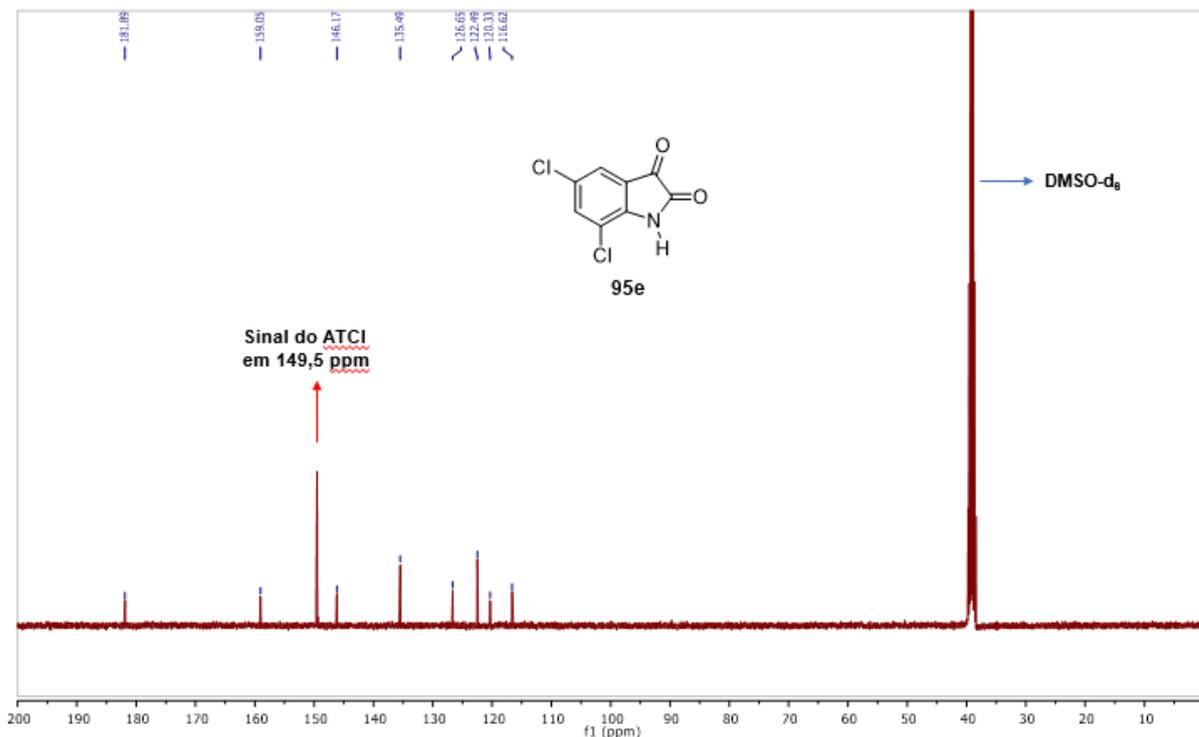
**Tabela 11** - Deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  (em ppm) dos derivados de isatina clorados.



	<b>C-2</b>	<b>C-3</b>	<b>C-3a</b>	<b>C-4</b>
<b>95b</b>	159,6	183,8	127,2	124,6
<b>95e</b>	159,0	181,9	126,6	122,5
<b>95f</b>	159,6	182,6	127,3	123,2
	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>C-7</b>	<b>C-7a</b>
<b>95b</b>	119,6	137,7	114,3	149,6
<b>95e</b>	120,3	135,5	116,6	146,1
<b>95f</b>	120,8	138,5	105,3	148,2

Convém salientar que o sinal em 149,6 ppm no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5,7-dicloro-isatina (**95e**) é relacionado à carbonila do reagente ATCl em excesso - **Figura 22** a seguir.

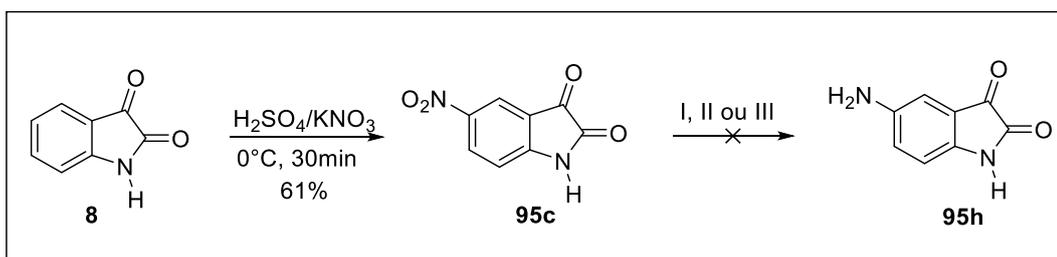
Figura 22 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz, DMSO- $d_6$ ) de (95e).



#### 4.1.3 Síntese do derivado 5-nitroisatina (95c)

Nessa etapa, foi realizada a síntese da 5-nitroisatina (95c) e uma tentativa de síntese da 5-aminoisatina (95h) representado no Esquema 29.

Esquema 29 - Síntese da 5-nitroisatina (95c) e tentativa de síntese da 5-aminoisatina (95h).



O procedimento de síntese para a 5-nitroisatina (95c) foi segundo Da Silva e colaboradores (2010) e consistiu em reagir a isatina (8) completamente solubilizada em ácido sulfúrico, seguida da adição de nitrato de potássio (a 0°C) dissolvido em ácido sulfúrico em um período de 30 minutos. O composto foi obtido como um sólido amarelo em 61% de rendimento.

Para a tentativa de preparação do derivado 5-aminoisatina (**95h**), foram empregadas três metodologias distintas:

- I. A primeira metodologia de síntese consistia no uso de pó de ferro reduzido em meio ácido (HCl) sob refluxo de etanol (BEAUCHARD *et al.*, 2006);
- II. A segunda metodologia utilizava o cloreto de estanho em meio ácido diluído (HCl 4%) e a reação era conduzida a temperatura ambiente (SIVAKUMAR *et al.*, 2004);
- III. O terceiro procedimento, por sua vez, consistiu no uso do catalisador níquel de Raney e agente redutor boroidreto de sódio em metanol (POGORELIC *et al.*, 2007).

Entretanto, nenhum desses métodos foi eficiente em reduzir o grupo nitro em amina e o derivado (**95h**) não foi obtido. Foi obtido uma mistura de difícil separação. Muito provavelmente ocorreu uma autocondensação da substância (**95c**), impedindo a redução do grupo nitro.

Uma alternativa que poderia ter sido realizada para a redução do grupo nitro, seria transformar a carbonila cetônica (C-3) em cetal e reduzir, posteriormente, o grupo nitro. Outra alternativa seria a condução de hidrogenação catalítica a fim de obter a substância (**95h**).

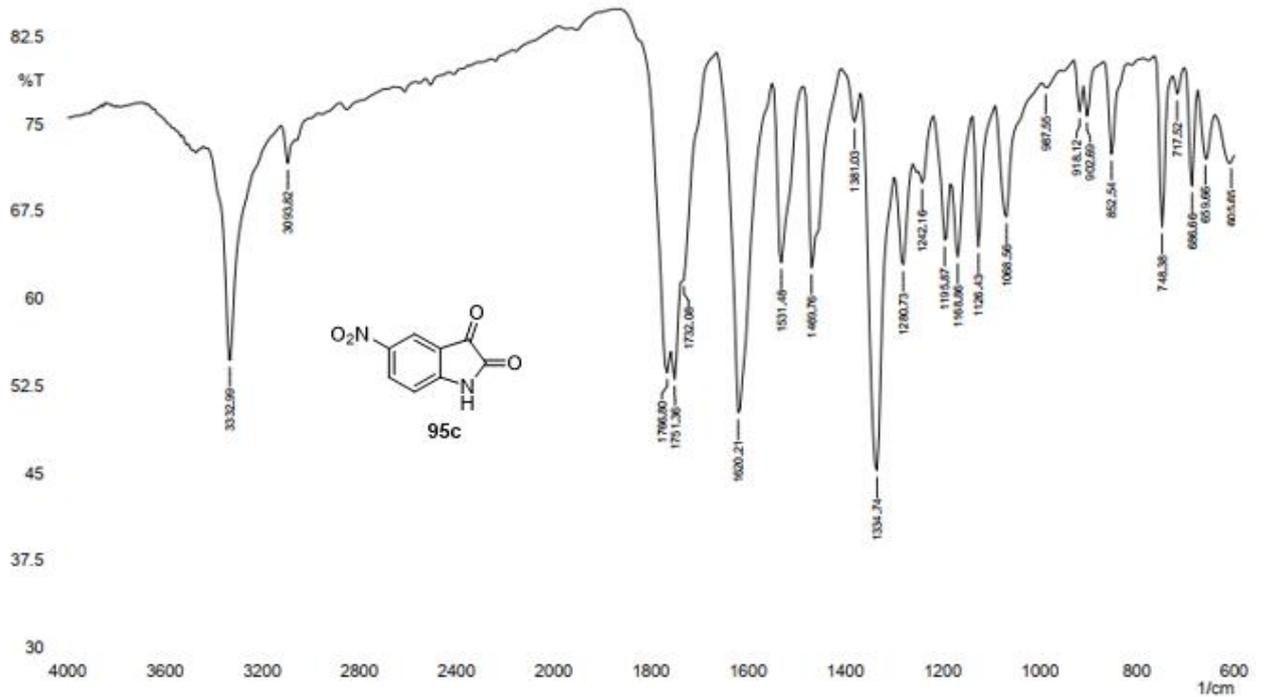
#### 4.1.3.1 Análise dos dados espectroscópicos do derivado 5-nitroisatina

Neste item serão analisados os resultados obtidos do produto (**95c**) em relação às análises de FTIR, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

- Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

De acordo com o espectro de IV da 5-nitroisatina (**95c**), constata-se a presença da banda característica de estiramento N-H em  $3333\text{ cm}^{-1}$ ; duas bandas de estiramento C=O em  $1767\text{ cm}^{-1}$  e  $1751\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes a cetona (C-3) e a amida (C-2), respectivamente; banda de estiramento C=C<sub>Ar</sub> em  $1620\text{ cm}^{-1}$ , além da banda de estiramento simétrico do grupo nitro em  $1335\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 23**).

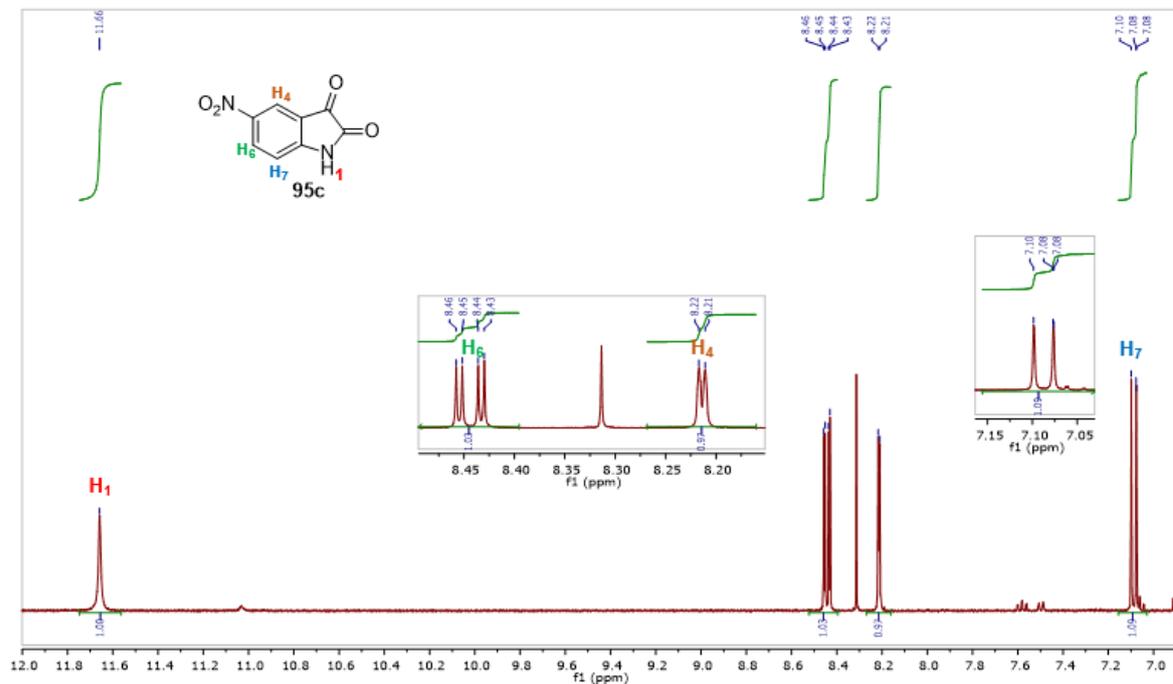
**Figura 23** - Espectro no IV (KBr) da 5-nitroisatina (**95c**).

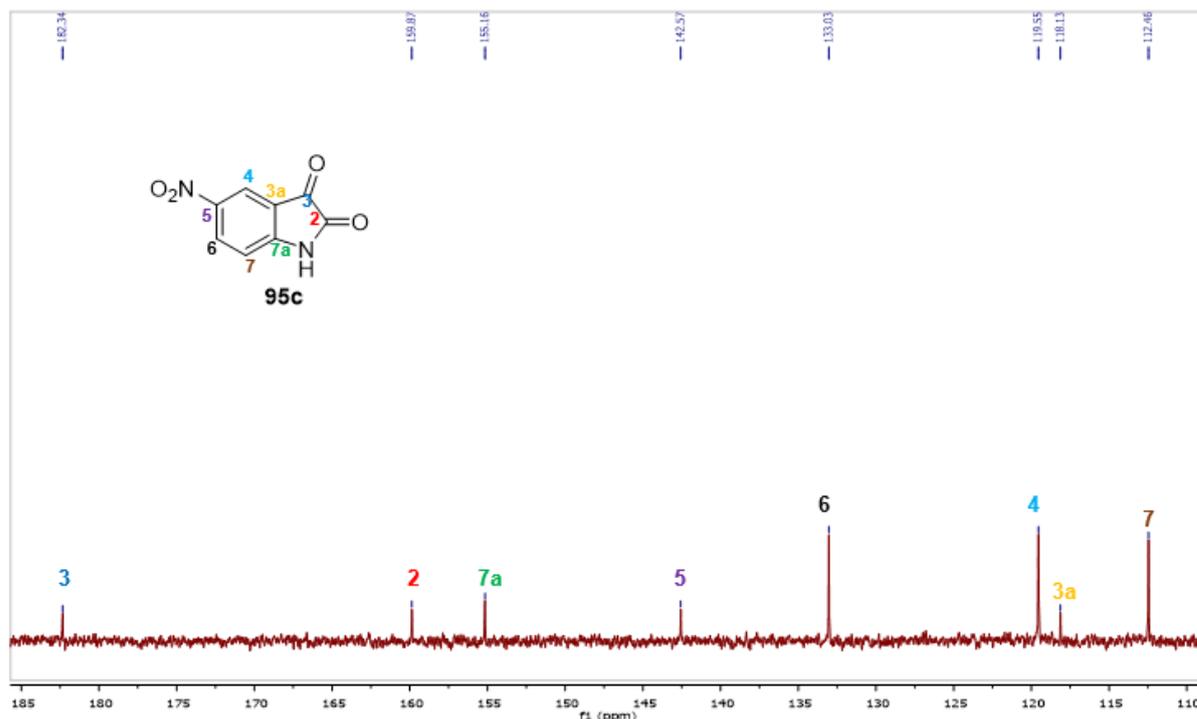


- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ )

A **Figura 24** a seguir apresenta os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  para a 5-nitroisatina (**95c**).

**Figura 24** - Expansão dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) e de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) da 5-nitroisatina (**95c**).





A partir da **Figura 24**, observa-se um duplo dubleto (1H) em 8,44 ppm ( $J = 8,0$ ; 3,5 Hz) correspondente ao hidrogênio na posição 6 do anel benzênico, um dubleto (1H) em 8,22 ppm ( $J = 3,5$  Hz) na posição 4 e um outro dubleto (1H) em 7,08 ppm ( $J = 8,0$  Hz,) na posição 7. Em relação aos acoplamentos, é possível verificar um acoplamento *orto* de 8 Hz entre H-7 e H-6 e outro *meta* de 4 Hz entre H-6 e H-4.

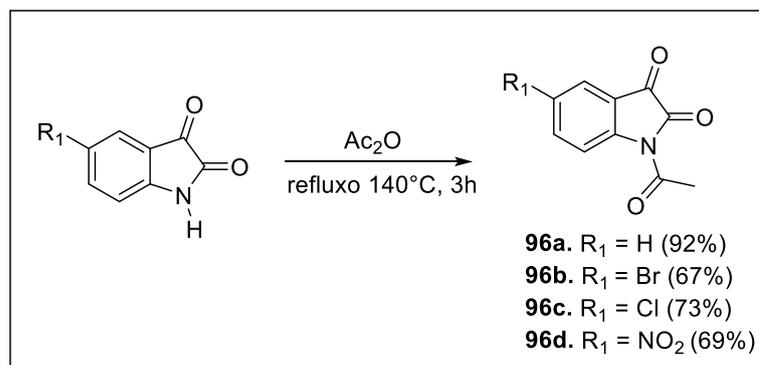
Em relação ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , identificam-se 8 sinais característicos da molécula **95c**. O sinal mais desprotegido em 182,3 ppm corresponde ao C-3 (carbonila da cetona), seguido do sinal em 159,9 ppm correspondente a C-2 (carbonila da amida). Pelo efeito *Overhauser*, identificam-se 3 sinais mais intensos dos carbonos metínicos (CH) em 133,0 ppm, 119,6 pmm e 112,5 ppm correspondentes aos carbonos C-6, C-4 e C-7, respectivamente. O grupo nitro tem um efeito pronunciado em desproteger o carbono na posição 5 do anel aromático.

#### 4.1.4 Síntese dos derivados *N*-acetilados

Os derivados monossustituídos dos itens 4.1.1 a 4.1.3, além da isatina foram acetilados com anidrido acético recém destilado (JEANKUMAR *et al.*, 2014). Não foi possível a acetilação dos derivados dissustituídos, provavelmente por conta da presença do substituinte na posição 7 do anel benzênico, o que dificultaria a

introdução do grupo *N*-acetil em 1 (possível impedimento estérico e/ou efeitos eletrônicos). O **Esquema 30** abaixo apresenta os quatro derivados acetilados (**96a-d**) sintetizados com os respectivos rendimentos.

**Esquema 30** - Síntese dos derivados *N*-acetilados (**96a-d**).



#### 4.1.4.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados *N*-acetilados

Neste item serão analisados os resultados obtidos dos produtos (**96a-d**) em relação às análises de FTIR, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

- Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Na *N*-acetilação da isatina e de seus derivados, o valor da banda de estiramento C=O leva a um deslocamento hipsocrômico (para maiores valores de número de onda) de lactama de cerca de 50-70 cm<sup>-1</sup>, enquanto a banda cetônica muda para 1750 cm<sup>-1</sup>, como consequência da extensão da conjugação do par de elétrons do nitrogênio com o grupo acetil (DA SILVA *et al.*, 2001). Há também a ausência da banda de estiramento N-H, justamente porque houve a introdução do grupo acetil em N-1.

Na **Tabela 12** a seguir estão apresentados as bandas de estiramento de carbonila para os derivados *N*-acetilados.

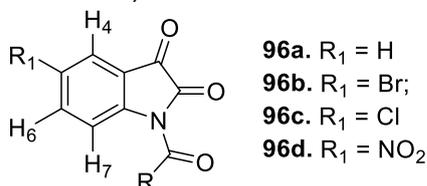
**Tabela 12** - Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de  $\sqrt{\text{C=O}}$  dos derivados *N*-acetilados (**96a-d**).

Substância	$\sqrt{\text{C=O}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>96a</b>	1782, 1747, 1713
<b>96b</b>	1785, 1745, 1708
<b>96c</b>	1764, 1747, 1716
<b>96d</b>	1793, 1755, 1704

- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ )

A *N*-acetilação leva a uma desblindagem de todos os sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , mas de uma forma mais pronunciada com o H-7 devido ao efeito anisotrópico da carbonila.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados ao anel aromático dos derivados *N*-acetilados (**96a-d**) obtidas variam de 7,34 a 8,63 ppm e são afetados pelos substituintes presentes no anel na posição 5 - **Tabela 13**.

**Tabela 13** - Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( $J$  em Herz) dos derivados *N*-acetilados (**96a-c**).

Substância	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	R
<b>96a</b>	7,78	7,34	7,72	8,42	2,74
	1H, <i>d</i> , $J$ 7,6	1H, <i>t</i> , $J$ 7,6	1H, <i>t</i> , $J$ 7,6	1H, <i>d</i> , $J$ 7,6	3H, <i>s</i>
<b>96b</b>	7,93	-	8,20	7,95	2,58
	1H, <i>s</i>	-	1H, <i>d</i> , $J$ 7,8	1H, <i>d</i> , $J$ 7,8	3H, <i>s</i>
<b>96c</b>	7,83	-	8,26	7,80	2,59
	1H, <i>s</i>	-	1H, <i>d</i> , $J$ 8,0	1H, <i>d</i> , $J$ 8,0	3H, <i>s</i>
<b>96d</b>	8,48	-	8,63	8,47 - 8,41	2,65
	1H, <i>s</i>	-	1H, <i>dd</i> , $J$ 9,0; 2,6	1H, <i>m</i>	3H, <i>s</i>

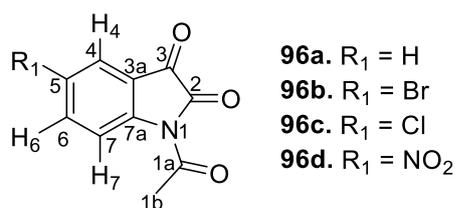
- Ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ )

Novamente, a *N*-acetilação dos derivados da isatina implica em uma mudança importante no padrão dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , com um efeito de desproteção maior em C-7 quando comparado a isatina (valor igual a 112,4 ppm), por exemplo (BALLANTINE, 1979).

O efeito do substituinte retirador de elétrons em C-5 no anel benzênico, como o 5- $\text{NO}_2$  do derivado (**96d**) desprotege mais esse carbono que os derivados (**96b**) e (**96c**) com os substituintes 5-Br e 5-Cl, respectivamente. Esses últimos apresentam par de elétrons livres disponíveis que podem doar densidade eletrônica para o anel e dessa forma proteger esse carbono.

A **Tabela 14** abaixo apresenta os dez sinais encontrados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os quatro derivados *N*-acetilados (**96a-d**).

**Tabela 14** - Deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  (em ppm) dos derivados de isatina *N*-acetilados (**96a-d**).

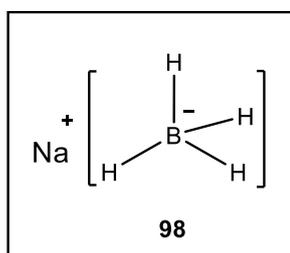


	<b>C-2</b>	<b>C-3</b>	<b>C-3a</b>	<b>C-4</b>	<b>C-5</b>
<b>96a</b>	158,4	180,3	119,6	126,6	125,8
<b>96b</b>	157,9	179,1	122,0	126,8	117,9
<b>96c</b>	157,8	179,1	121,5	123,7	129,8
<b>96d</b>	157,2	177,9	120,0	118,2	143,8
	<b>C-6</b>	<b>C-7</b>	<b>C-7a</b>	<b>C-1a</b>	<b>C-1b</b>
<b>96a</b>	139,4	118,7	149,1	170,2	26,9
<b>96b</b>	139,8	119,5	146,8	170,0	26,2
<b>96c</b>	136,7	118,9	146,2	169,8	25,9
<b>96d</b>	131,5	117,2	150,5	169,5	25,4

#### 4.1.5 Síntese dos derivados reduzidos com boroidreto de sódio

O boroidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) (**98**) é um sólido branco solúvel em água e apresenta em sua estrutura o ânion tetraédrico  $\text{BH}_4^-$ , que é isoeletrônico com metano, mas tem uma carga negativa, já que o boro tem menos um próton no núcleo do que o carbono (CLAYDEN *et al.*, 2012) - **Figura 25**. É um agente redutor utilizado na produção de compostos orgânicos e inorgânicos.

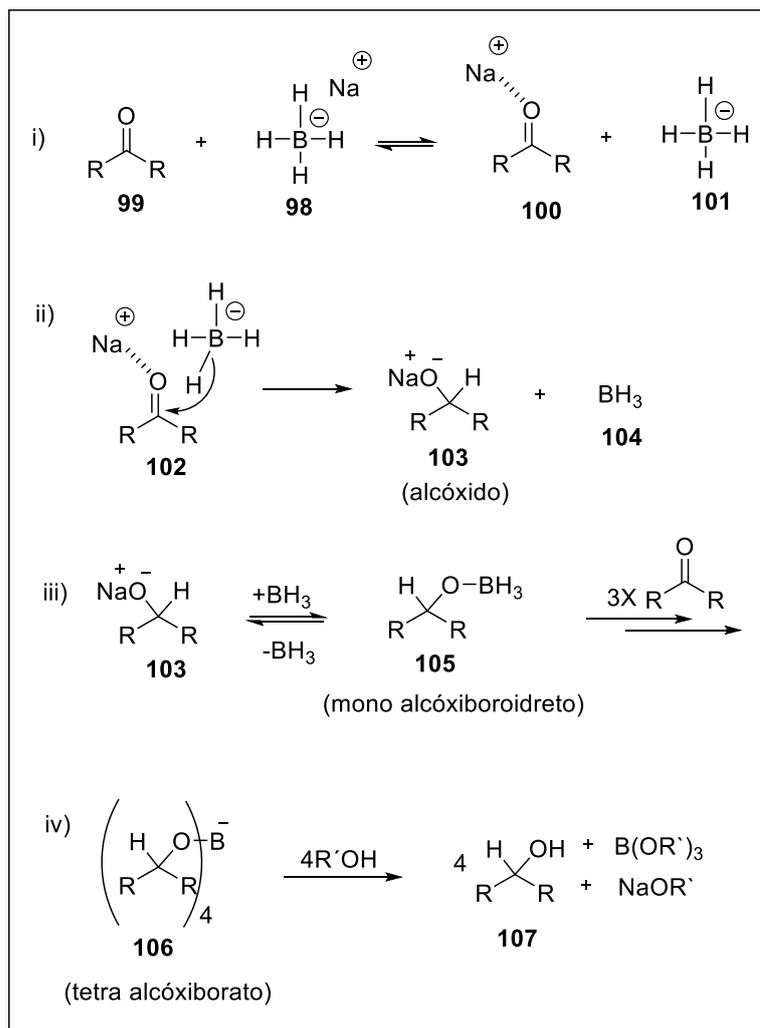
**Figura 25** - Estrutura do boroidreto de sódio.



O  $\text{NaBH}_4$  (**98**) reduz carbonilas de substâncias orgânicas a depender das condições reacionais. Mais tipicamente, é empregado para converter cetonas e aldeídos em álcoois secundários e primários, respectivamente. Essa substância reage com água e álcoois, com a evolução do gás hidrogênio e formação do sal borato, sendo a reação especialmente rápida em pH baixo (BANFI *et al.*, 2014).

As reações de redução utilizando reagentes doadores de hidreto a carbonila mais disponíveis são as realizadas com boroidreto de sódio e hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ ). A redução com boroidreto de sódio, além de menos onerosa, é um procedimento de manipulação mais fácil quando comparado à redução com hidreto de alumínio e lítio. A reatividade do  $\text{LiAlH}_4$  é bem superior à do  $\text{NaBH}_4$ , devido a maior diferença de eletronegatividade (DX) da ligação Al-H (DX = 0,5) em relação à ligação B-H (DX = 0,1) (VICTOR e ALVES, 2010) e quanto maior esta diferença, maior a facilidade de transferir um hidreto para a carbonila (COSTA, PILLI e PINHEIRO, 2019). No entanto, a menor reatividade do boroidreto de sódio passa a ser uma vantagem, pois assim se transforma em um redutor mais quimiosseletivo.

O mecanismo mais aceito para a redução com boroidreto de sódio (**98**) é aquele que envolve a complexação do oxigênio carbonílico com o  $\text{Na}^+$ , tornando o carbono carbonílico mais deficiente de elétrons, facilitando a transferência do hidreto (VICTOR e ALVES, 2010) - **Esquema 31**.

**Esquema 31** - Mecanismo proposto para redução de carbonídeos com NaBH<sub>4</sub>.

No **Esquema 31**, o alcóxido (**103**) formado nesta etapa de adição de hidreto transforma-se no mono alcóxiboroidreto (**105**), ainda um agente redutor, que pode reduzir outras moléculas de carbonídeo. O tetra alcóxiborato (**106**) é hidrolisado pelo próprio solvente prótico ou, então, pela adição de água, liberando o álcool (**107**).

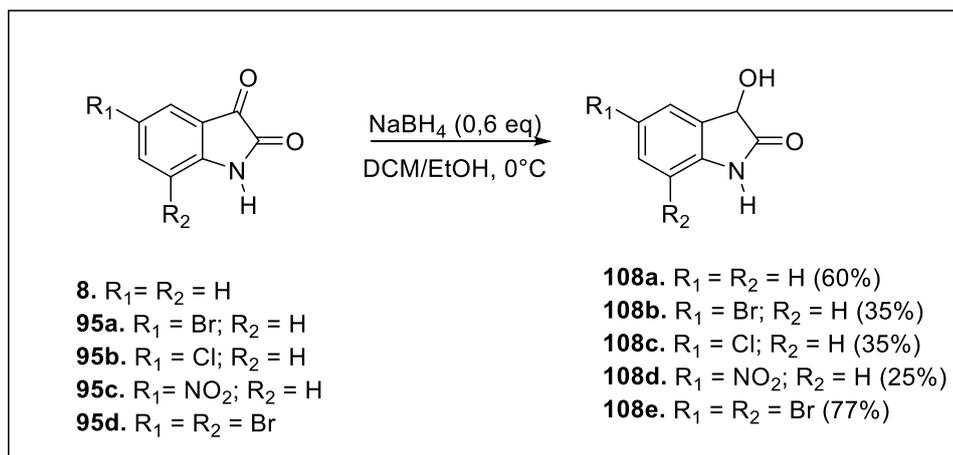
Com isso, foi possível realizar a redução da carbonila cetônica dos derivados da isatina com o NaBH<sub>4</sub>. Essa redução foi feita de duas formas:

- Emprego de 0,6 equivalentes desse agente redutor (item **4.1.5.1**);
- Emprego de 1,2 equivalentes desse mesmo reagente (item **4.1.5.2**).

#### 4.1.5.1 Síntese dos derivados reduzidos com 0,6 eq. de NaBH<sub>4</sub>

O **Esquema 32** apresenta as cinco reduções realizadas a partir dos derivados da isatina e da própria isatina (**8**; **95a-d**) com 0,6 equivalentes do boroidreto de sódio.

**Esquema 32** - Redução dos derivados da isatina (**8**; **95a-d**) com 0,6 eq de NaBH<sub>4</sub>.



A metodologia adaptada de Xiakong e colaboradores (2016) para essas reduções consistiu em adicionar, lentamente, um equivalente da isatina (**8**) ou do derivado da mesma em um balão contendo 0,6 eq. de NaBH<sub>4</sub> e DCM/EtOH 1:1, à 0°C. A reação foi mantida sob agitação por apenas 5 min, período em que se verificou uma rápida alteração da cor da solução: de colorida para esbranquiçada. Entretanto, essa coloração não se manteve após adição de água destilada com a finalidade de cessar o desprendimento de bolhas (H<sup>+</sup>) e retornou à coloração original.

É importante salientar que foi realizada a tentativa de se reduzir a carbonila cetônica (C-3) nos seguintes derivados da isatina (**95e**; **96a-d**) com 0,6 eq de NaBH<sub>4</sub>, mas sem muito êxito, pois foram obtidas misturas de difícil separação. Os espectros de RMN obtidos apresentaram muitos sinais de difícil interpretação.

#### 4.5.1.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados reduzidos com 0,6 eq. de NaBH<sub>4</sub>

- Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Na **Tabela 15** abaixo estão apresentados as principais bandas de estiramento para os derivados 3-hidróxi-isatina (**108a-e**).

**Tabela 15** - Número de onda (cm<sup>-1</sup>) dos derivados 3-hidróxi-isatina (**108a-e**).

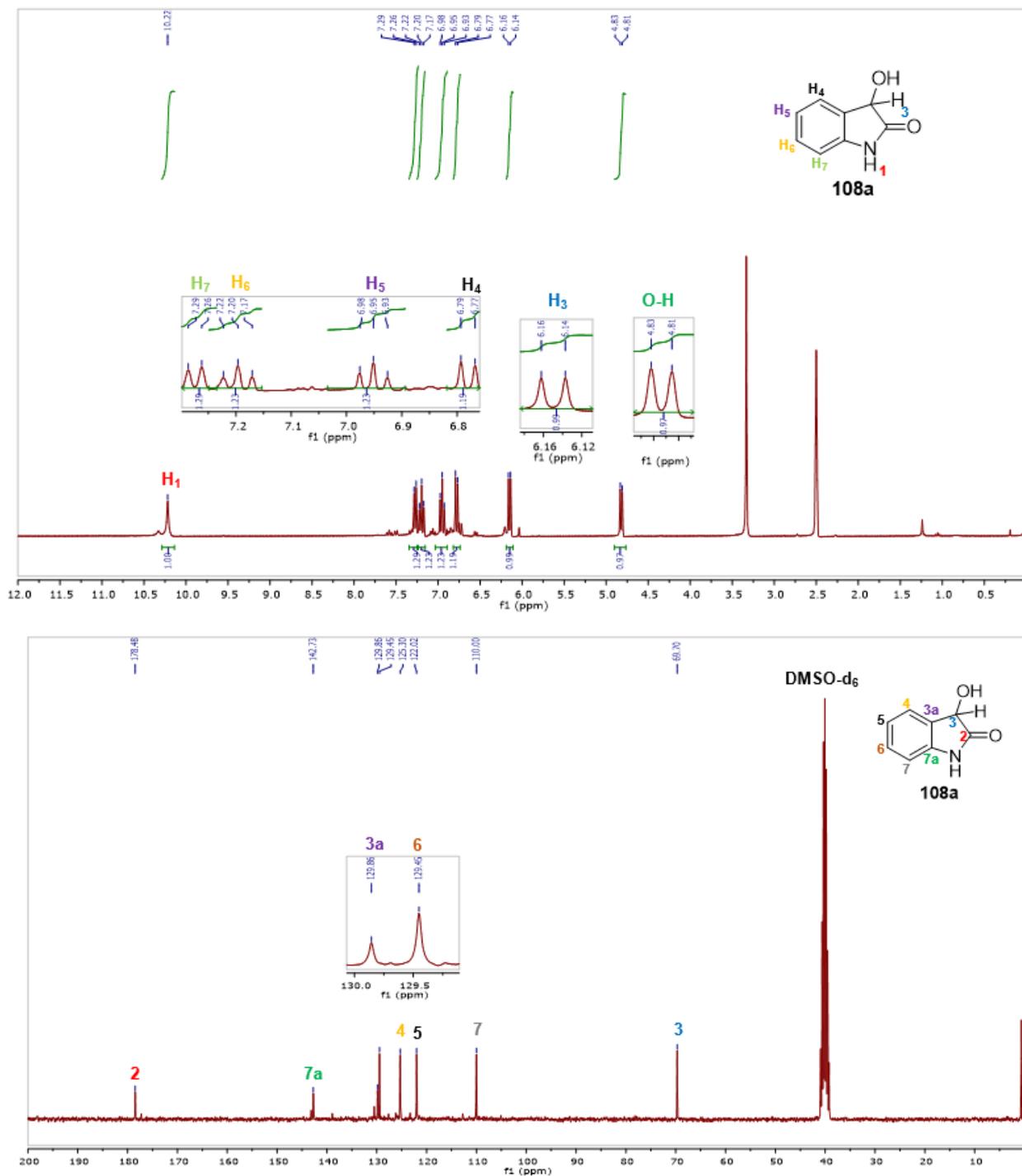
Substância	√O-H (cm <sup>-1</sup> )	√C=O (cm <sup>-1</sup> )	√C=C <sub>Ar</sub> (cm <sup>-1</sup> )	√C-O (cm <sup>-1</sup> )
<b>108a</b>	3387	1620	1493 e 1458	1072
<b>108b</b>	3534	1732	1612 e 1464	1081
<b>108c</b>	3298	1701	1620 e 1474	1177
<b>108d</b>	3391	1732	1624 e 1439	1018
<b>108e</b>	3302	1720	1616 e 1477	1177

- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H) e de carbono (RMN de <sup>13</sup>C)

Neste item a molécula (**108a**) será utilizada como modelo de atribuição dos sinais nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. Para os demais compostos reduzidos (**108b-e**) pode-se consultar a seção “Parte Experimental” nas páginas 130-131.

Em relação ao espectro de RMN de <sup>1</sup>H dessa substância, verifica-se um singleto em 10,22 ppm correspondente a N-H; quatro sinais de hidrogênios ligados a anel aromático na região de 7,27-6,78 ppm correspondentes aos hidrogênios H-7, H-6, H-5 e H-4, respectivamente; hidrogênio metino (CH) em 6,15 ppm e o sinal da hidroxila em 4,82 ppm. Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, oito sinais estão presentes na isatina reduzida (**108a**): C=O de amida em 178,5 ppm; região de 142,7-110,0 correspondente aos seis carbonos aromáticos e por fim um sinal em 69,7 ppm que indica a presença de carbono carbinólico na estrutura em C-3 - **Figura 26** a seguir.

**Figura 26** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) e de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) para a 3-hidróxi-isatina (**108a**).

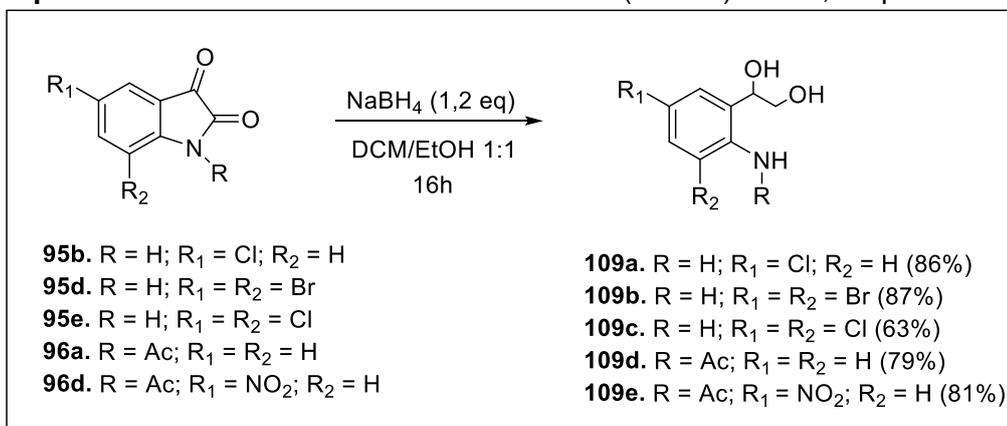


#### 4.1.5.2 Síntese dos derivados reduzidos com 1,2 eq. de $\text{NaBH}_4$

O **Esquema 33** a seguir apresenta a síntese dos cinco dióis (**109a-e**) a partir da redução das duas carbonilas presentes (C-2 e C-3) dos derivados da isatina (**95b**;

**95d-e; 96a; 96d)** com 1,2 eq. de NaBH<sub>4</sub>, o que acarretou a abertura do anel heterocíclico.

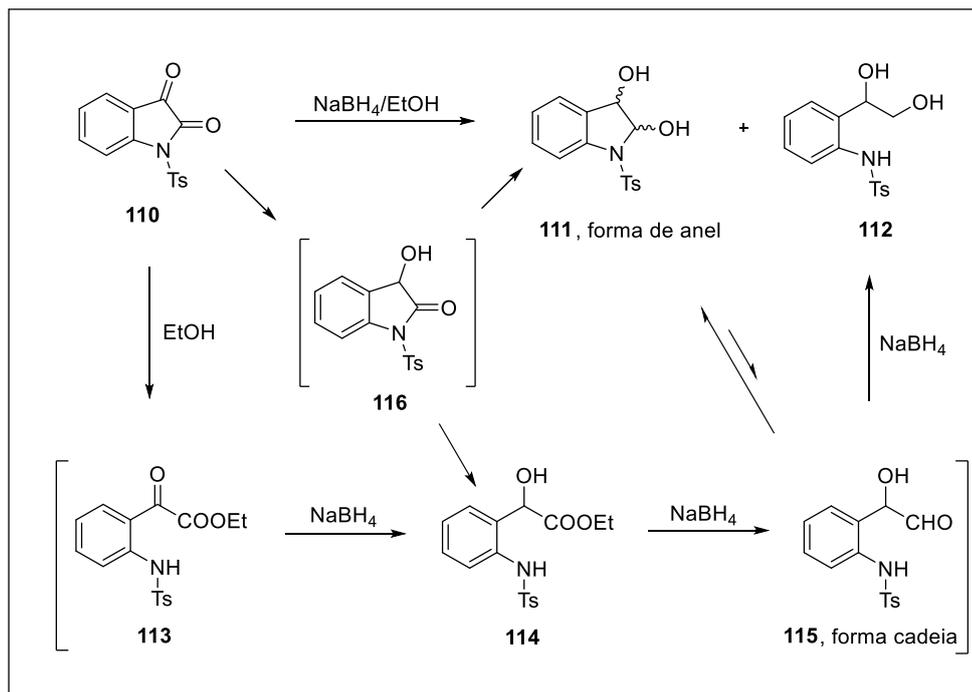
**Esquema 33** - Síntese dos derivados reduzidos (**109a-e**) com 1,2 eq. de NaBH<sub>4</sub>.



A metodologia utilizada foi adaptada de Xiakong e colaboradores (2016) com o emprego de 1,2 eq do agente redutor, reação conduzida à temperatura ambiente e mantida por 16h.

Segundo Chung e colaboradores (2003), a redução de isatinas *N*-substituídas com presença de grupo retirador de elétrons - grupo tosila (Ts) - no átomo de nitrogênio em solvente alcoólico e o uso de NaBH<sub>4</sub> em excesso pode fornecer 1-aryl-1,2-etanodióis em reação *one-pot*, a partir de condições apropriadas. Para eles, o mecanismo de formação de (**111**) e (**112**) ocorreria da seguinte maneira (**Esquema 34**):

- 1) Reação de abertura de anel do (**110**) com etanol forneceria (**113**);
- 2) Redução rápida do grupo funcional cetona obteria (**114**);
- 3) De alguma forma, a redução lenta do grupo éster em aldeído formaria (**115**);
- 4) O intermediário (**115**) poderia existir como sua forma de anel (**111**) ou na forma mais reduzida para diol (**112**). O intermediário (**114**) e o produto em forma de anel (**111**) também podem ser gerados através do derivado *N*-tosil-3,3-dihidrodioxindol (**116**).

**Esquema 34 - Mecanismo de formação de (111) e (112).**

Essa explicação proposta por Chung e colaboradores pode explicar a abertura dos anéis heterocíclicos dos derivados de isatina *N*-substituídas pelo grupo acetil (também retirador de elétrons como o grupo tosil) que foram obtidos nesta tese.

#### 4.5.1.2.1 Análise dos dados espectroscópicos dos derivados reduzidos com 1,2 eq. de NaBH<sub>4</sub>

Neste item serão apresentados os sinais característicos dos produtos (**109a-e**) em relação às análises de FTIR, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C.

- Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

De forma geral, podem-se considerar como características nos espectros no IV dos derivados (**109a-e**) apresentar ausência de bandas de estiramento C=O na região de 1700 cm<sup>-1</sup>; banda larga de estiramento O-H participando de ligação de hidrogênio em ~3300 cm<sup>-1</sup>, que pode estar sobreposta às bandas de estiramento de N-H amina primária aromática ( $\sqrt{\text{assimétrico}}$  e  $\sqrt{\text{simétrico}}$ ); banda de estiramento C=C aromática em

$\sim 1600\text{ cm}^{-1}$  e uma banda de estiramento C-O de álcool primário saturado em  $\sim 1070\text{ cm}^{-1}$ .

- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ )

De modo geral, os sinais característicos para os derivados (**109a-e**) incluem sinais de hidrogênios ligados a anel aromático variando de 6,60 a 8,19 ppm com multiplicidade variada (a depender do tipo de substituinte e do padrão de substituição no anel benzênico); sinal de hidrogênio metino (CH) variando de 4,78 a 5,31 ppm; multiplete de sinais correspondente aos hidrogênios metilênicos ( $\text{CH}_2$ ) na região próxima a 3,60 ppm; sinais de hidrogênio ligado a heteroátomo como oxigênio (OH) e nitrogênio (NH) - em geral, singletos - em regiões variadas no espectro, já que eles são lábeis e singletos da metila ( $\text{CH}_3$ ) em torno de 2 ppm para os derivados *N*-acetil.

O detalhamento na atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  para cada derivado pode ser consultado na seção “Parte Experimental” nas páginas 131-133.

- Ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ )

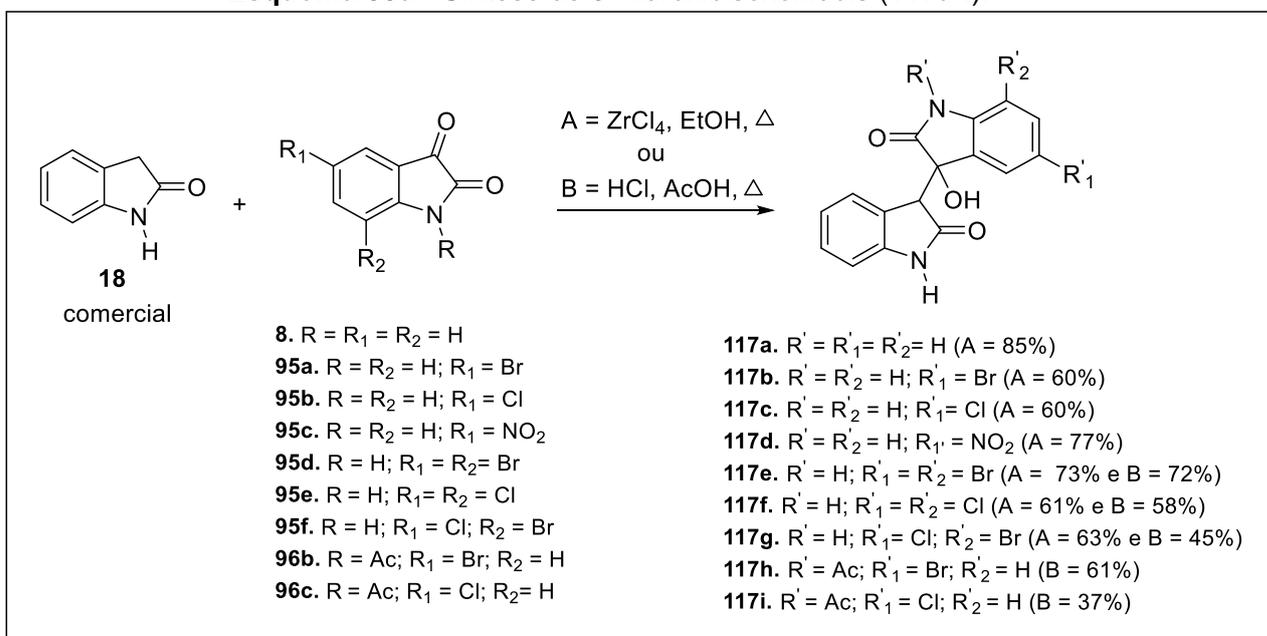
Via de regra, os sinais característicos para os derivados (**109a-e**) incluem sinais de carbonos em anel aromático variando de 107,3 a 147,2 ppm; sinal de carbono carbinólico (CH) variando de 70,5 a 74,6 ppm; sinal de carbono metilênico ( $\text{CH}_2$ ) variando de 61,9 a 66,0 ppm; sinal de C=O em torno de 168 ppm para os derivados *N*-acetil e sinal de carbono do grupo metila próximo a 24,0 ppm para os derivados *N*-acetil.

O detalhamento na atribuição dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  para cada derivado pode ser consultado na seção “Parte Experimental” nas páginas 131-133.

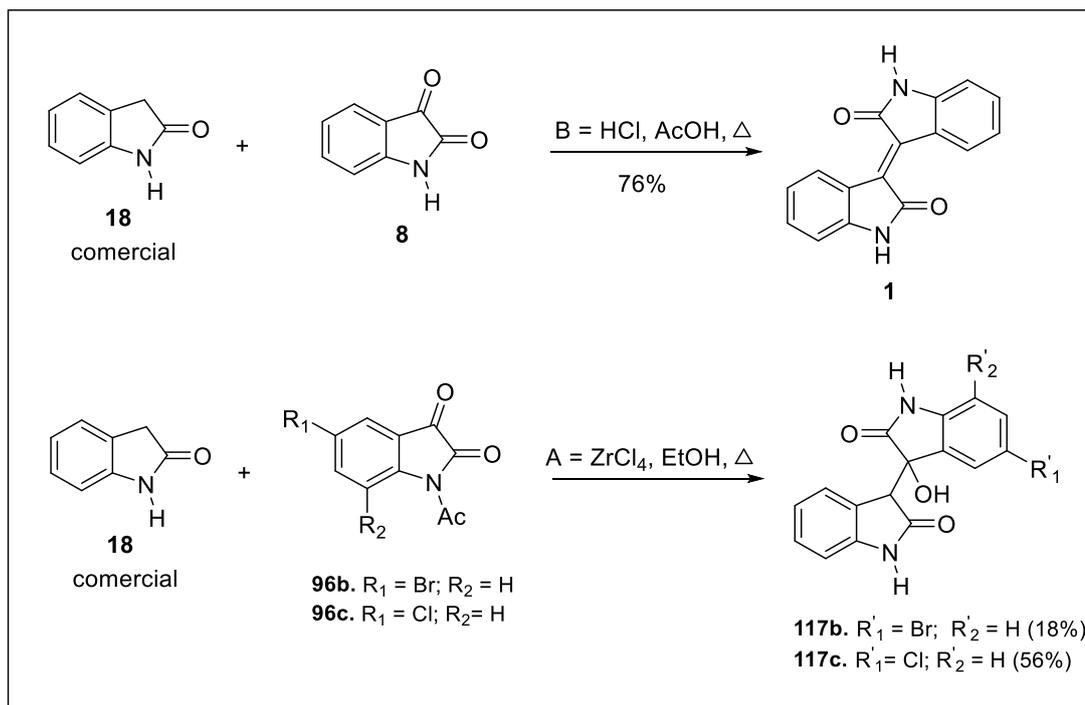
## 4.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS 3'-HIDRÓXIBISOXINDÓIS

A estratégia de síntese dos derivados 3'-hidróxibisoxindóis (**117a-i**) foi baseada em metodologias de acoplamento entre o oxindol comercial (**18**) e derivados de isatina (**8**; **95a-f**; **96b-c**) obtidos no item 4.1. Nesta direção, foram empregados dois procedimentos sintéticos designados de A e B, descritos na literatura, para a síntese destes derivados. Para o procedimento A foi utilizado cloreto de zircônio (IV) em etanol, empregando aquecimento sob refluxo (LIU *et al.*, 2016) e para o procedimento B foi empregado gotas de ácido clorídrico em ácido acético sob aquecimento em refluxo (ZHAO *et al.*, 2014) - **Esquema 35**.

**Esquema 35a** - Síntese de 3'-hidróxibisoxindóis (**117a-i**).



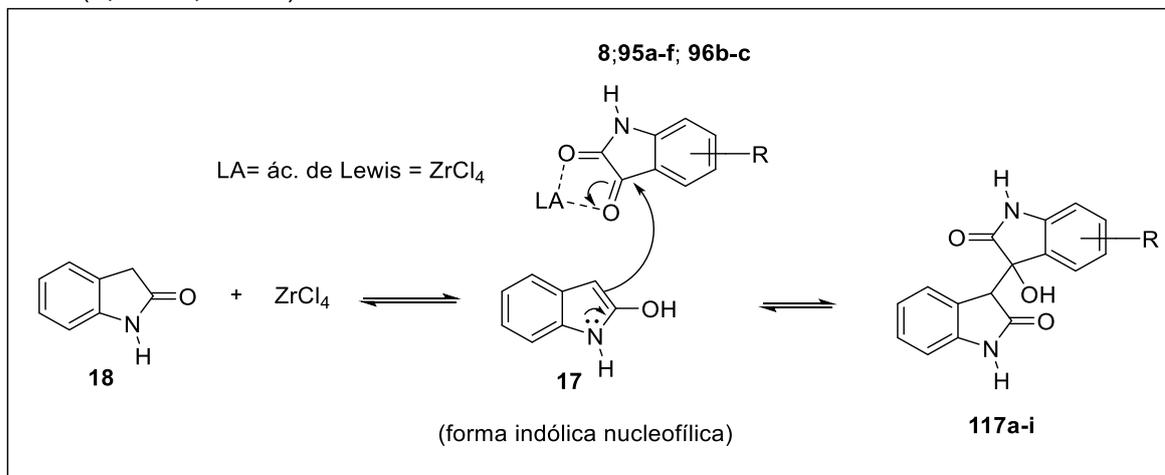
Foram obtidos nove derivados com rendimentos moderados e cinco novas substâncias (**117e-i**) que não estão descritas na literatura. Ao empregar a metodologia B, para a reação de acoplamento entre o oxindol (**18**) e a isatina (**8**), houve formação do isoíndigo (**1**). Já para os casos de reação com o oxindol (**8**) e os derivados de isatina (**96b** e **96c**) com a metodologia A, houve remoção do grupo *N*-acetil, obtendo os produtos 3'-hidróxibisoxindóis (**117b**) e (**117c**), respectivamente (**Esquema 35b**).

**Esquema 35b** - Síntese dos derivados (**1**), (**117b**) e (**117c**).

De acordo com Gholamzadeh e colaboradores (2013), em solventes próticos como o etanol e o ácido acético os derivados 3'-hidróxibisoxoindóis não conseguem eliminar a molécula de água e formar os respectivos derivados isoíndigos. Isso é possível com o emprego de solventes apróticos como dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido (DMSO), por exemplo.

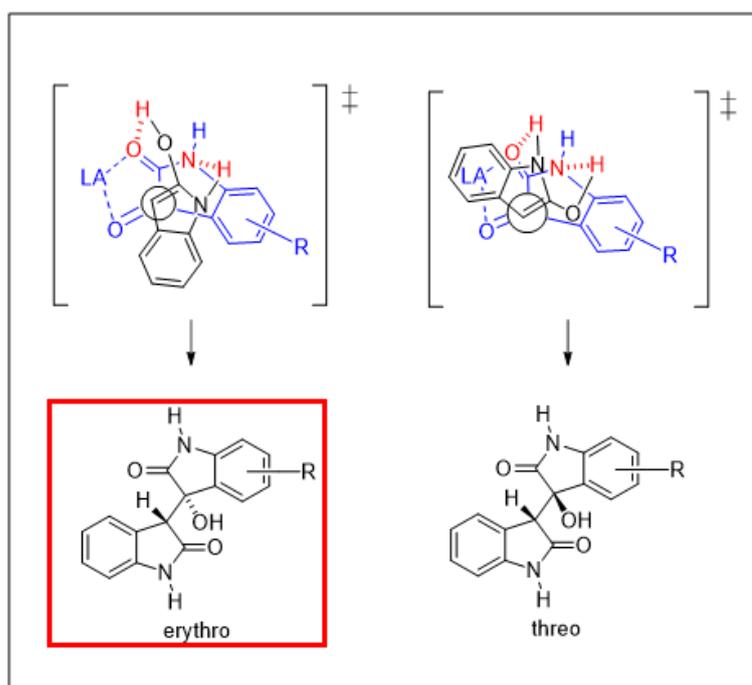
Em relação ao uso do  $ZrCl_4$ , convém salientar que devido à sua baixa toxicidade ( $LD_{50} [ZrCl_4, oral\ rat] = 1688\ mgKg^{-1}$ ), baixo custo, facilidade de manuseio e alta atividade catalítica, os compostos de Zr(IV) são potenciais catalisadores verdes (BORA, 2003). O  $ZrCl_4$  é um ácido de Lewis relativamente fraco e é utilizado para coordenar as carbonilas cetônica (C-3) e amídica (C-2) dos derivados da isatina, além de catalisar a formação dos tautômeros ceto-enólico do oxindol (**18**) - verificar **Esquema 5**. Isso facilita a adição aldol do oxindol (**18**) - forma indólica nucleofílica - no carbono C-3', mais eletrofílico por conta desta coordenação, dos derivados de isatina (**8**; **95a-f**; **96b-c**) - **Esquema 36**.

**Esquema 36** - Proposta mecanística da adição aldol entre o oxindol (**18**) e os derivados de isatina (**8**; **95a-f**; **96b-c**) com uso de  $ZrCl_4$ .



Como proposta mecanística da adição aldol, pode-se supor que a aproximação do oxindol (**18**) com os derivados da isatina (**8**; **95a-f**; **96b-c**) é do tipo aberta anti-periplanar e o produto preferencial gerado a partir dessa aproximação é o diastereoisoômero *erythro*, pois os efeitos estéricos do anel da isatina com o ácido de Lewis no estado de transição são minimizados, diferentemente do diastereoisoômero *threo* (**Figura 27**).

**Figura 27** - Modelo estereoquímico de aproximação.



O estado de transição de uma reação de adição à carbonila é estabilizado quando a ligação em formação entre o nucleófilo e o carbono carbonílico encontra-se com uma relação antiperiplanar com uma ligação sigma adjacente de menor energia. Desta forma, ocorre uma sobreposição orbitalar, com estabilização do sistema (MARTINS et al., 2017).

#### 4.2.1 Análise dos dados espectroscópicos do 3'-hidróxibisoxindol (117a) e N-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (117i).

Nesta seção serão discutidos os resultados espectroscópicos (IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , HRMS) especificamente do derivado sem influência de substituinte no anel benzênico, o 3'-hidróxibisoxindol (117a) e do derivado com o substituinte cloro na posição 5', o N-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (117i). Os resultados para os demais derivados 3'-hidróxibisoxindóis (117b-h) podem ser consultados no item "Parte experimental" nas páginas 134-137.

Em relação às principais bandas de absorção no espectro no IV para os dois derivados (117a) e (117i) são identificadas (Tabela 16):

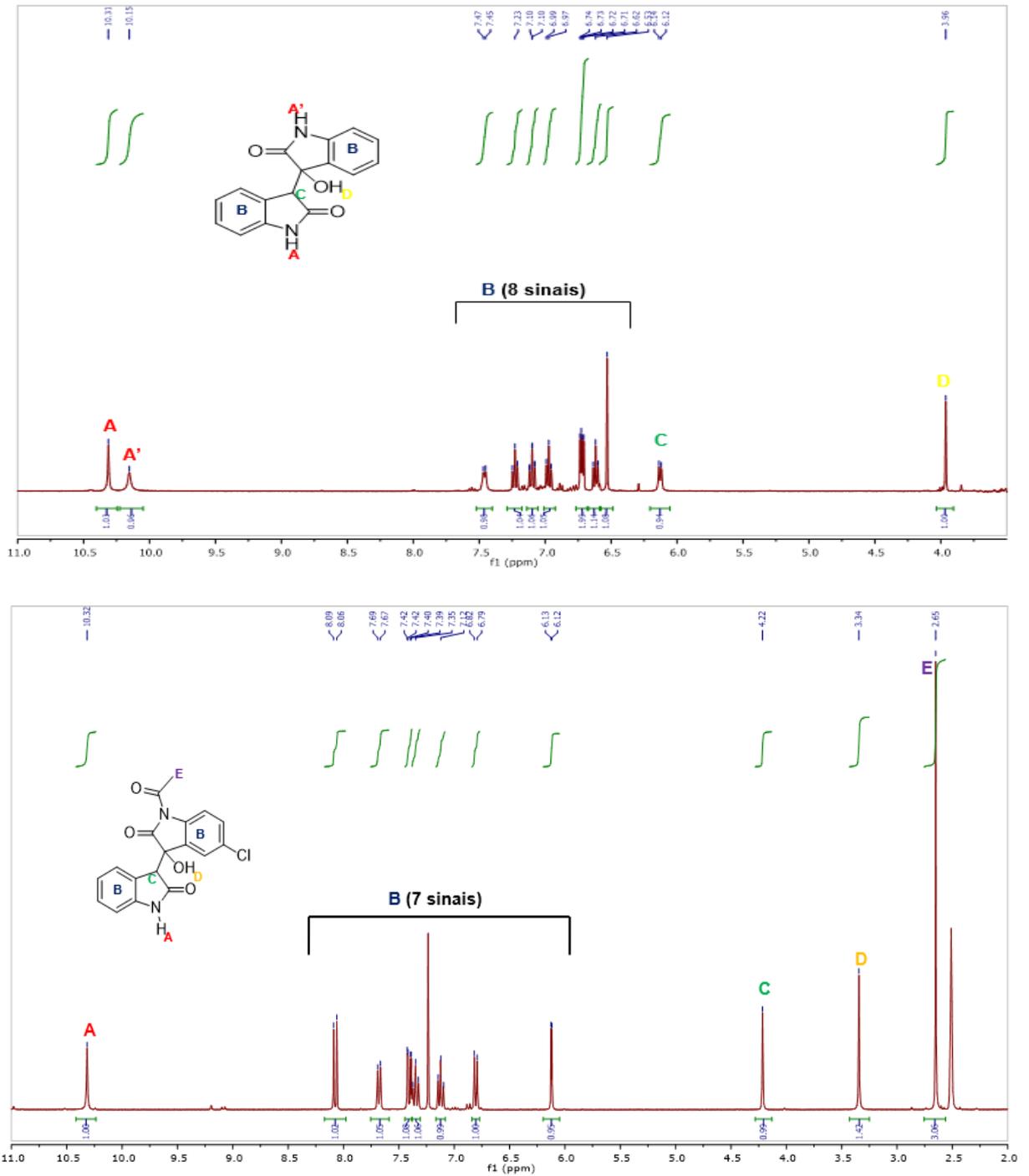
**Tabela 16** - Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos derivados 3'-hidróxibisoxindóis (117a; 117i).

Substância	$\sqrt{\text{O-H}}$	$\sqrt{\text{C=O}}$	$\sqrt{\text{C=C}_{\text{Ar}}}$	$\sqrt{\text{C-O}}$	$\sqrt{\text{C-Cl}}$
117a	3286	1686 (C'-2); 1619 (C-2)	1471	1235	-
117i	3338	1743 (N-acetil); 1712 (C'-2); 1617 (C-2)	1469	1163	1076

Com relação aos sinais presentes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a molécula (117a), verificam-se dois singletos em 10,31 ppm e 10,15 ppm correspondentes a N-H e N-H', respectivamente; 8 sinais na região de 7,47-6,53 ppm de hidrogênios ligados a carbonos aromáticos; dubleto em 6,13 ppm correspondente ao hidrogênio metínico e o singlete da hidroxila em 3,96 ppm. Já para a substância (117i), é possível distinguir um singlete em 10,32 ppm (N-H); sete sinais na região entre 8,09-6,12 ppm correspondentes aos sete hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos; singlete em

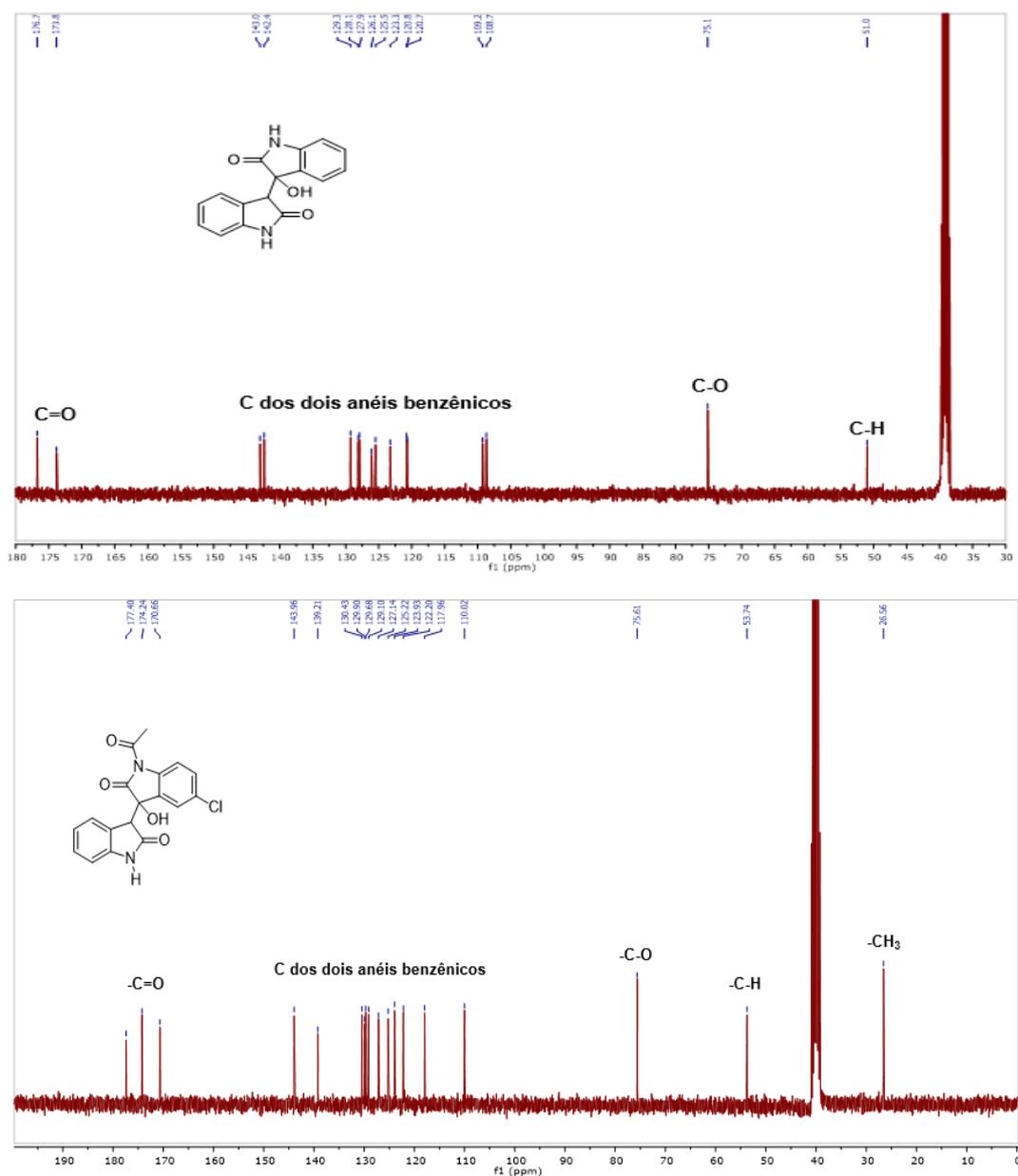
4,22 ppm do hidrogênio do metino (CH); singlete em 3,34 ppm da hidroxila (OH) e por fim, um singlete em 2,65 ppm correspondente aos hidrogênios do grupo metila (**Figura 28**).

**Figura 28** - Expansão dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3'-hidróxibisoxindol (**117a**) e (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**), respectivamente.



Para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **(117a)** são identificados 16 sinais. Os dois sinais mais desprotegidos em 176,7 ppm e 173,8 ppm correspondem ao grupo carbonila, 12 sinais na região de 143,0-108,7 ppm correspondem aos carbonos aromáticos, o carbono ligado ao heteroátomo oxigênio em 75,1 ppm e por fim, o carbono mais protegido (CH) em 51,0 ppm. Já para **(117i)** são identificados 18 sinais, sendo que os três sinais mais desprotegidos correspondem ao grupo C=O, o sinal em 53,7 ppm para o carbono carbinólico (CH) e o sinal mais protegido (campo alto) corresponde ao carbono da metila (**Figura 29**).

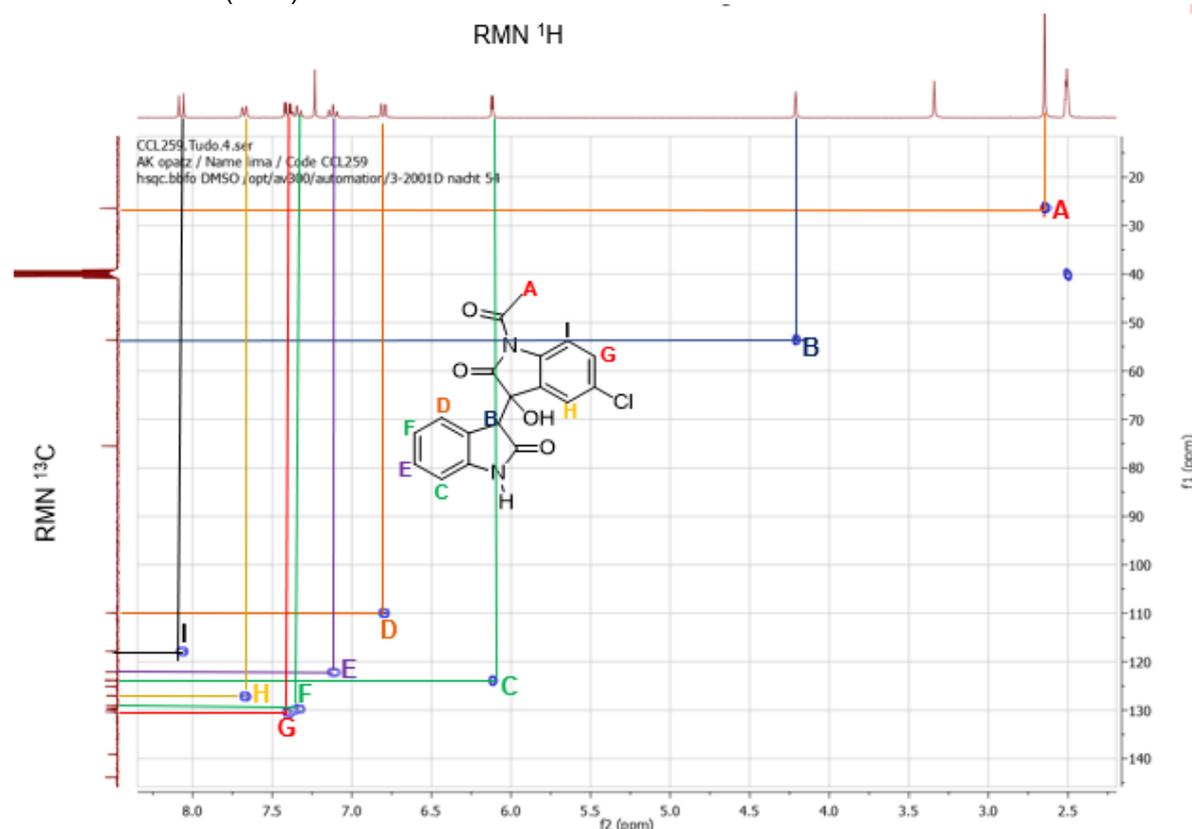
**Figura 29** - Expansão dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 3'-hidróxibisoxindol (**117a**) e (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**), respectivamente.



A fim de conseguir correlacionar os sinais dos hidrogênios da região aromática com os respectivos carbonos, foi necessário recorrer a técnica de correlação de deslocamento químico heteronuclear (HETCOR) para o derivado **117i**. Não foi necessária essa análise para o derivado **117a**, pois é uma molécula conhecida e os sinais foram comparados com o da literatura (o detalhamento da atribuição de sinais pode ser verificado na página 134).

A interpretação dessa correlação está representada como espectro bidimensional HSQC (do inglês, Heteronuclear Single Quantum Correlation), experimento de duas dimensões que apresenta as correlações entre os núcleos envolvidos que estão distantes por uma ligação química. Assim, um experimento HSQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  indica a qual carbono está ligado cada um dos hidrogênios da molécula orgânica (**Figura 30**).

**Figura 30** - Expansão do espectro de correlação  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HSQC) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**).



A análise de massa de alta resolução (HRMS) através da técnica de ionização por *eletrospray* (ESI) confirmou a relação  $m/z$  dessa substância igual a 314,0453. Entretanto, esse valor corresponde ao íon molecular com a remoção do grupo acetil (**Figura 31**).

**Figura 31** - Cálculo da fórmula molecular para a *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**).

**Formula Calculator Results**

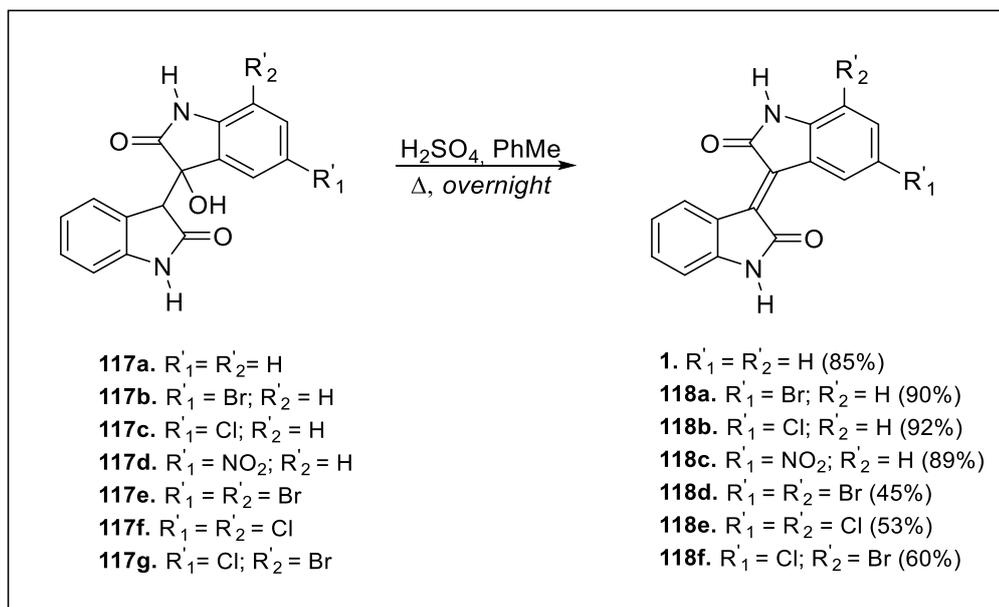
Formula	Best	Mass	Tgt Mass	Diff (ppm)	Ion Species	Score
C16 H10 Cl N2 O2	True	297.0427	297.0431	1.13	C16 H10 Cl N2 O2	78.41
C16 H11 Cl N2 O3	True	314.0453	314.0458	1.54	C16 H12 Cl N2 O3	98.16



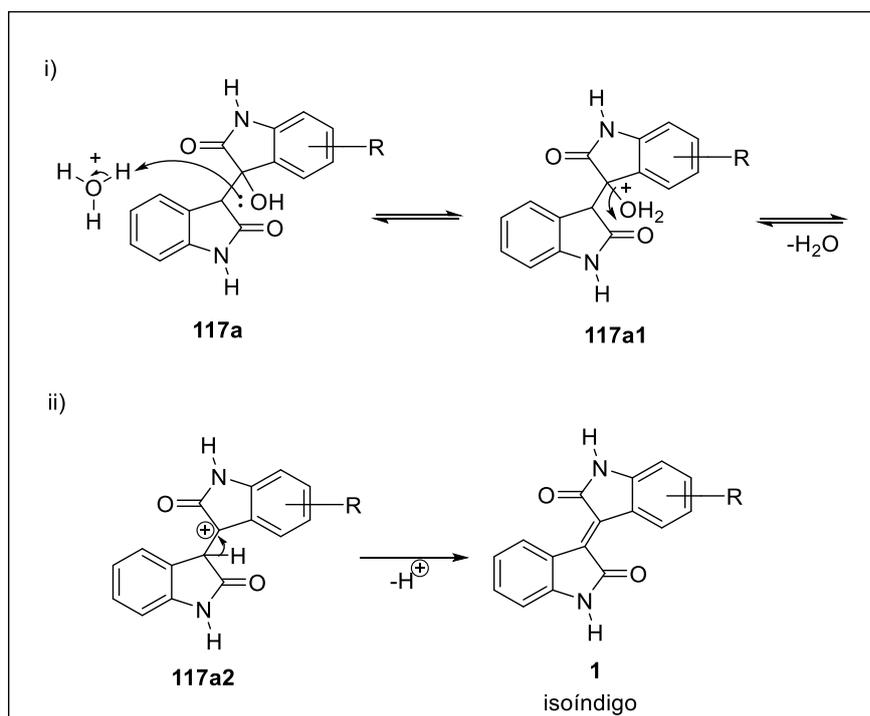
#### 4.2.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS ISOÍNDIGOS

Os 3'-hidróxibisoxindóis (**117a-f**) foram desidratados sob condições mais enérgicas e ácidas, com o uso de solvente com maior ponto de ebulição (tolueno), para fornecer os sete derivados isoíndigos (**1**; **118a-f**), sendo 3 inéditos (**118d-f**) com rendimentos moderados a altos (**Esquema 37**).

**Esquema 37** - Síntese dos isoíndigos (**1**; **118a-f**).



O mecanismo de desidratação catalisada por ácido desta reação é apresentado no **Esquema 38**.

**Esquema 38** - Mecanismo de desidratação (eliminação E<sub>1</sub>) catalisado por ácido.

#### 4.2.2.1 Análise dos dados espectroscópicos do isoíndigo (1) e 5',7'-dicloroisoíndigo (118e).

Nesta seção serão discutidos os resultados espectroscópicos (IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, HRMS) especificamente do derivado sem influência de substituinte no anel benzênico, o isoíndigo (1) e do derivado com o substituinte cloro nas posições 5' e 7', o 5',7'-dicloroisoíndigo (118e). Os resultados para os demais derivados isoíndigos (118a-d;118f) podem ser consultados no item "Parte experimental" nas páginas 139-141.

Em relação às principais bandas de absorção no espectro no IV para os dois derivados (1) e (118e) são identificadas (Tabela 17):

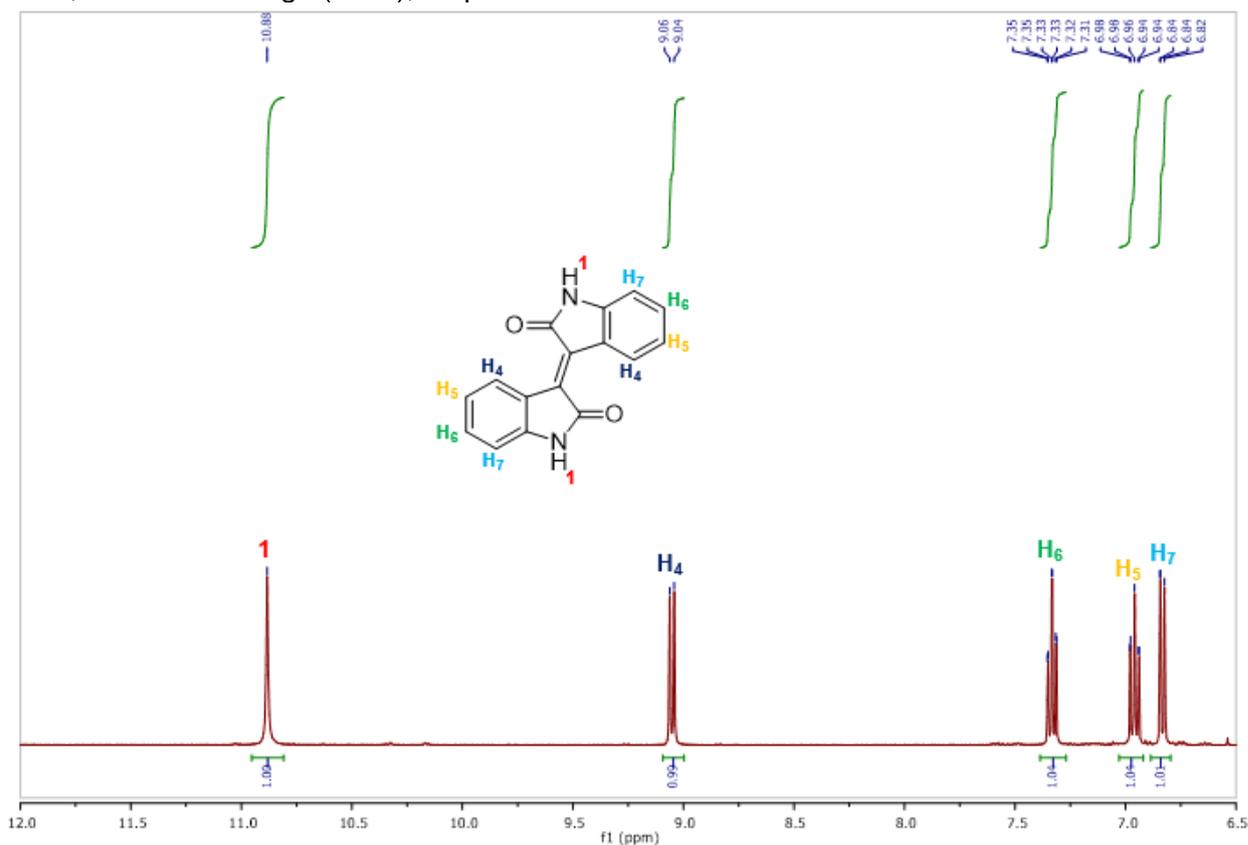
**Tabela 17** - Número de onda (cm<sup>-1</sup>) dos derivados isoíndigos (1; 118e).

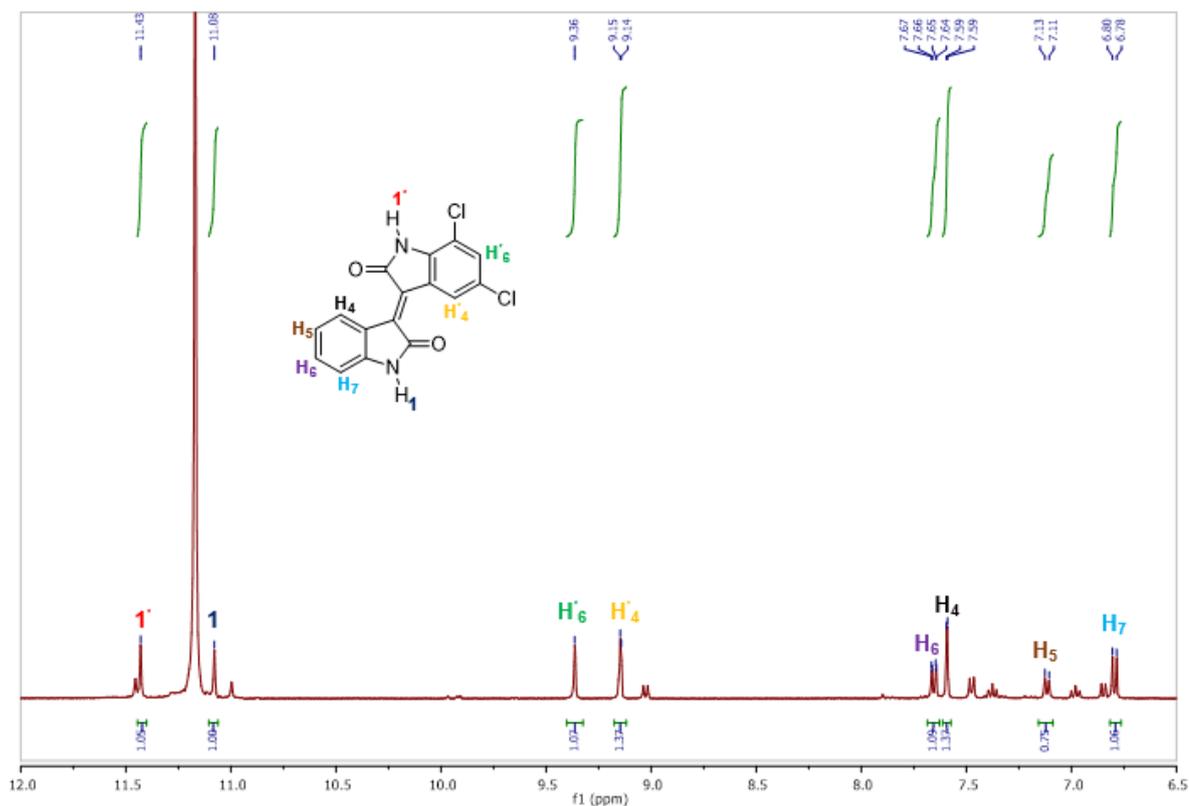
Substância	√N-H	√C=O	√C=C <sub>Ar</sub>	δN-H	√C-Cl
1	3144	1701; 1618	1462	1329	-
118e	3117	1753; 1719	1456	1396	1053

Com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a molécula isoíndigo (**1**) foram gerados 5 sinais correspondentes aos 5 hidrogênios equivalentes, pois apresenta um plano de simetria perpendicular a ligação dupla 3-3'. O (**1**) possui um singlete em 10,89 ppm correspondente aos dois grupos N-H e N-H'; duplete em 9,05 (H-4/H-4';  $J = 7,8$  Hz); tripleto em 7,32 ppm (H-6/H-6';  $J = 7,6$  Hz); tripleto em 6,95 ppm (H-5/H-5';  $J = 7,8$  Hz) e por fim, um duplete em 6,83 ppm (H-7/H-7';  $J = 7,6$  Hz) - **Figura 32** a seguir.

O 5',7'-dicloroisoíndigo (**118e**) apresenta dois singletos em 11,46 ppm (N-H') e 11,11 ppm (N-H), respectivamente, seis sinais na região entre 9,39-6,82 ppm correspondentes aos seis hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático, sendo que os hidrogênios da porção da isatina são mais desprotegidos que o da porção oxindol (**Figura 32**).

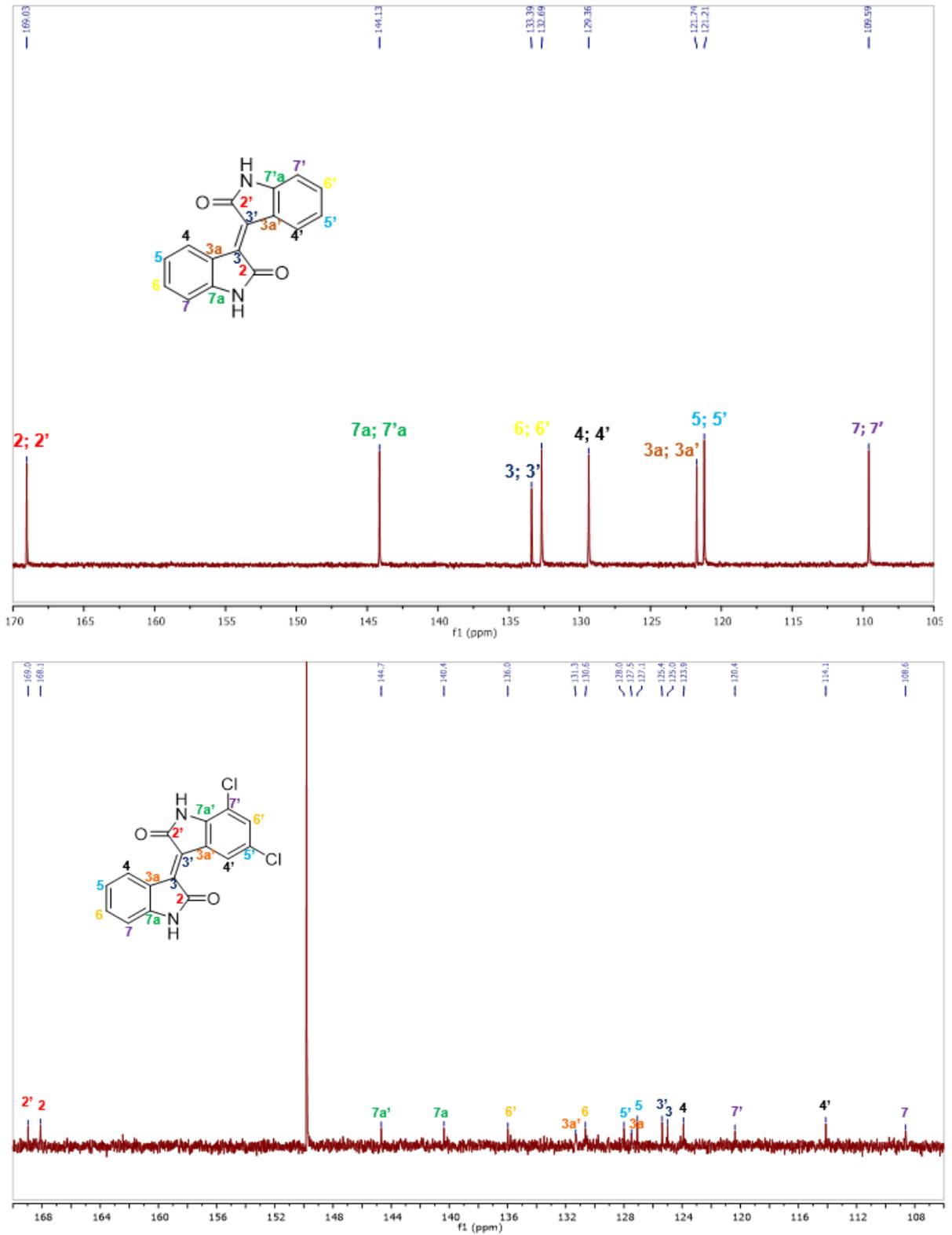
**Figura 32** - Expansão dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do isoíndigo (**1**) e do 5',7'-dicloroisoíndigo (**118e**), respectivamente.





Para o espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (1) são identificados 8 sinais pois a molécula apresenta um plano de simetria perpendicular a ligação dupla 3-3', tornando os carbonos da porção oxindol e isatina quimicamente equivalentes. Já para (118e) são identificados 16 sinais, sendo que os dois sinais mais desprotegidos correspondem ao grupo C=O e o sinal mais protegido em 108,6 ppm ao carbono C-7. (Figura 33).

**Figura 33** - Expansão dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do isoíndigo (**1**) e do 5',7'-dicloroisoíndigo (**118e**).

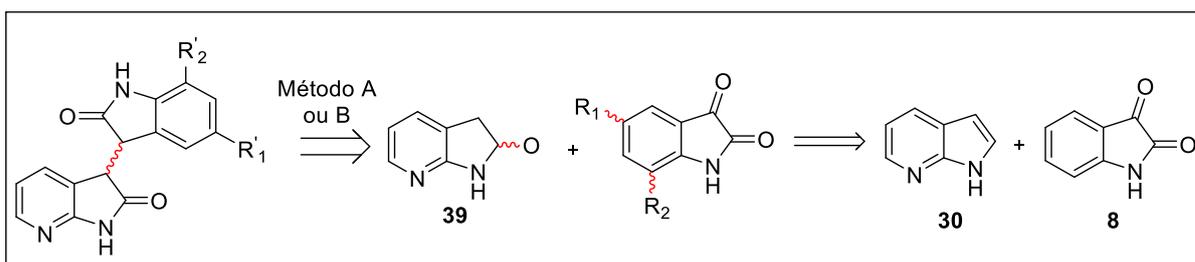


A análise de massa de alta resolução (HRMS) através da técnica de ionização química à pressão atmosférica (APCI) confirmou a relação  $m/z$  de **(1)** igual a 262,0740, sendo que o valor calculado (teórico) foi igual a 262,0742 e para **(118e)** igual a 329,9960, sendo que o valor calculado (teórico) foi igual a 329,9963.

### 4.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS 7-AZAIISOÍNDIGOS

De forma geral, a rota retrossintética para a síntese dos derivados 7-azaisoíndigos está representada no **Esquema 39**. Nos itens seguintes serão discutidos de forma mais detalhada as reações envolvidas em cada etapa e os resultados obtidos.

**Esquema 39** - Rota retrossintética dos 7-azaisoíndigos.



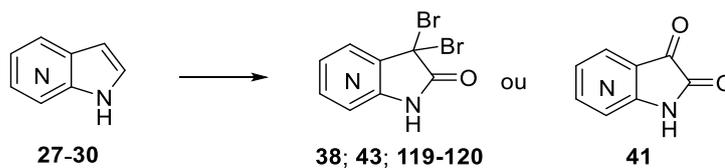
#### 4.3.1 Oxidação dos azaindois

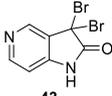
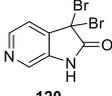
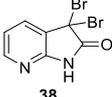
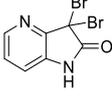
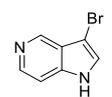
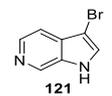
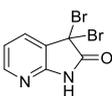
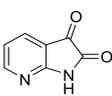
Em um primeiro momento, foram realizadas as reações de oxidação para os quatro azaindois comerciais (**27-30**) disponíveis e foram utilizadas três metodologias sintéticas distintas:

- I. Adição de bromo molecular em uma mistura de álcool *t*-butílico e água 1:1 (ZOU *et al.*, 2011);
- II. Uso de perbrometo de piridíneo (PBPB) em solução de álcool *t*-butílico (MARFET e CARTA, 1987);
- III. Emprego de clorocromato de piridínio em gel de sílica (PCC-SiO<sub>2</sub>) com o catalisador cloreto de alumínio (AlCl<sub>3</sub>, ácido de Lewis) em dicloroetano (DCE) (SRIRAM *et al.*, 2012).

As reações de oxidação realizadas com esses azaindois e os respectivos rendimentos estão apresentados na **Tabela 18**.

Tabela 18 - Oxidação dos azaindóis (27-30).



Entrada	Substrato	Produto	Tempo (h)	R (%)	Método
1			1	43	I
2			2	98	I
3			2,5	70	I
4			6	20	II
5*			5,5	46	II
6*			16	98	II
7			21	56	II
8		não oxidou	3	-	III
9		não oxidou	3	-	III
10		não oxidou	3	-	III
11			3	46	III

Analisando os resultados da **Tabela 18** acima, verifica-se que o método I foi o mais eficaz para a oxidação do 5, 6 e 7-azaindol (**28-30**) em comparação aos demais

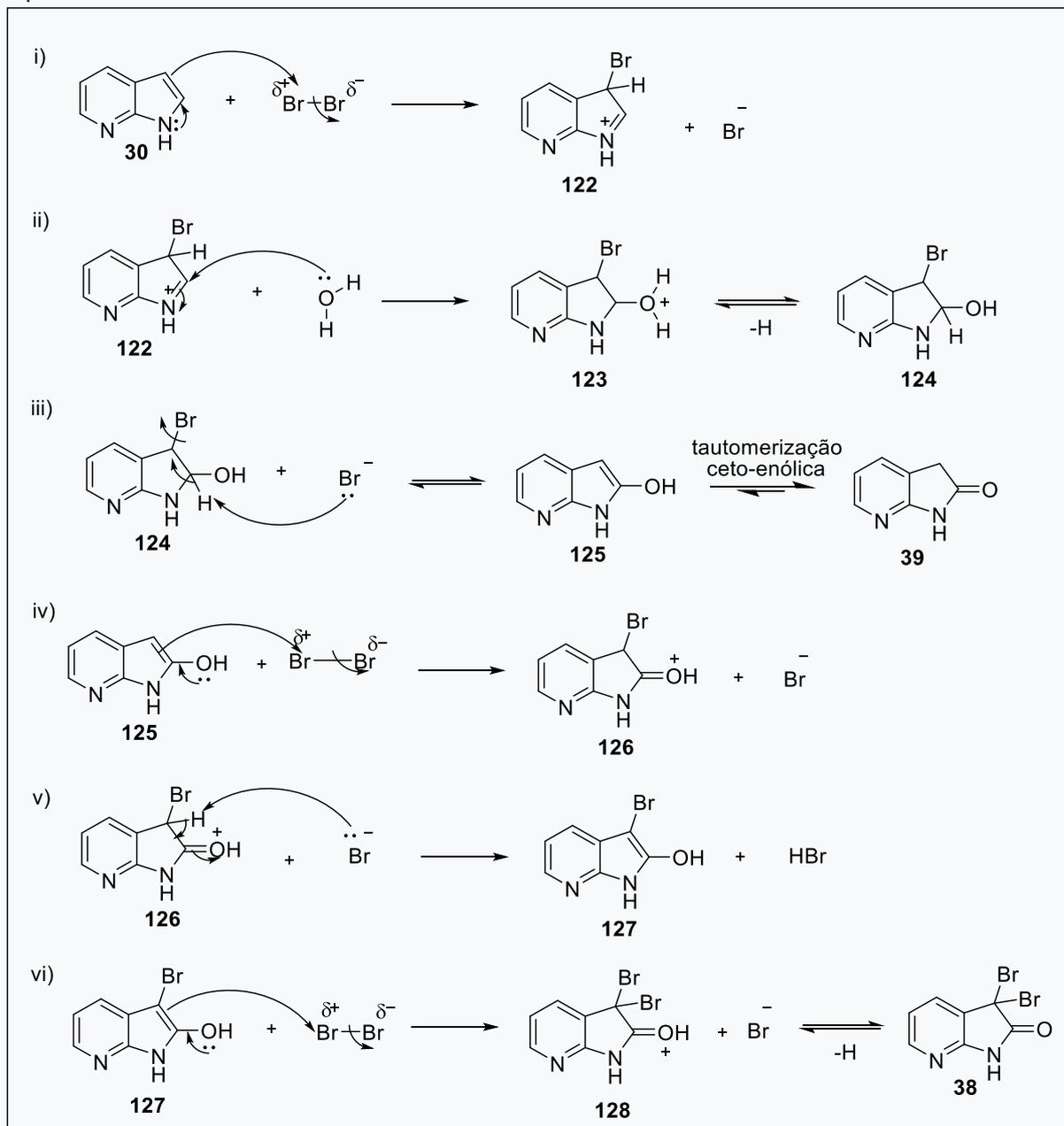
métodos, já que os rendimentos nessas reações foram mais altos e os produtos foram de fato obtidos. Entretanto, essa metodologia não foi realizada para o 4-azaindol (**27**), por escassez desta substância.

Em relação às entradas **5** e **6** não houve reação de oxidação para o 5-azaindol (**28**) e o 6-azaindol (**29**), respectivamente conforme descrito por Robinson e Donahue (1991) para o caso do 5-azaindol (**28**). O que ocorreu foi simplesmente uma halogenação (bromação) em C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub> do anel pirrólico.

De acordo com Marfet e Carta (1987), uma halogenação (bromação) do núcleo indólico em meio aquoso favorece a oxidação, enquanto que a halogenação em meio não aquoso favorece a bromação. Essas duas reações são geralmente competitivas, com nenhuma delas produzindo exclusivamente um produto.

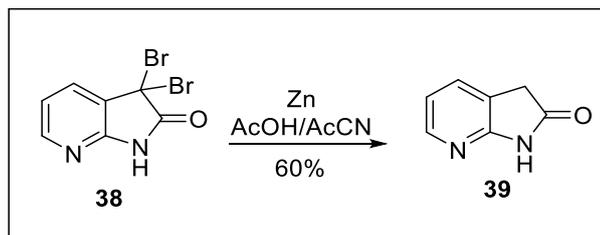
O mecanismo da reação de oxidação do 7-azaindol (**30**) com bromo molecular em meio aquoso (metodologia I) é apresentado no **Esquema 40** a seguir. Verifica-se que se trata de uma substituição eletrofílica em C-3 e o eletrofilo é a espécie Br<sup>+</sup>. Esse mesmo raciocínio é utilizado para a metodologia II.

**Esquema 40** - Mecanismo de oxidação do 7-azaindol (**30**) com bromo molecular em meio aquoso.



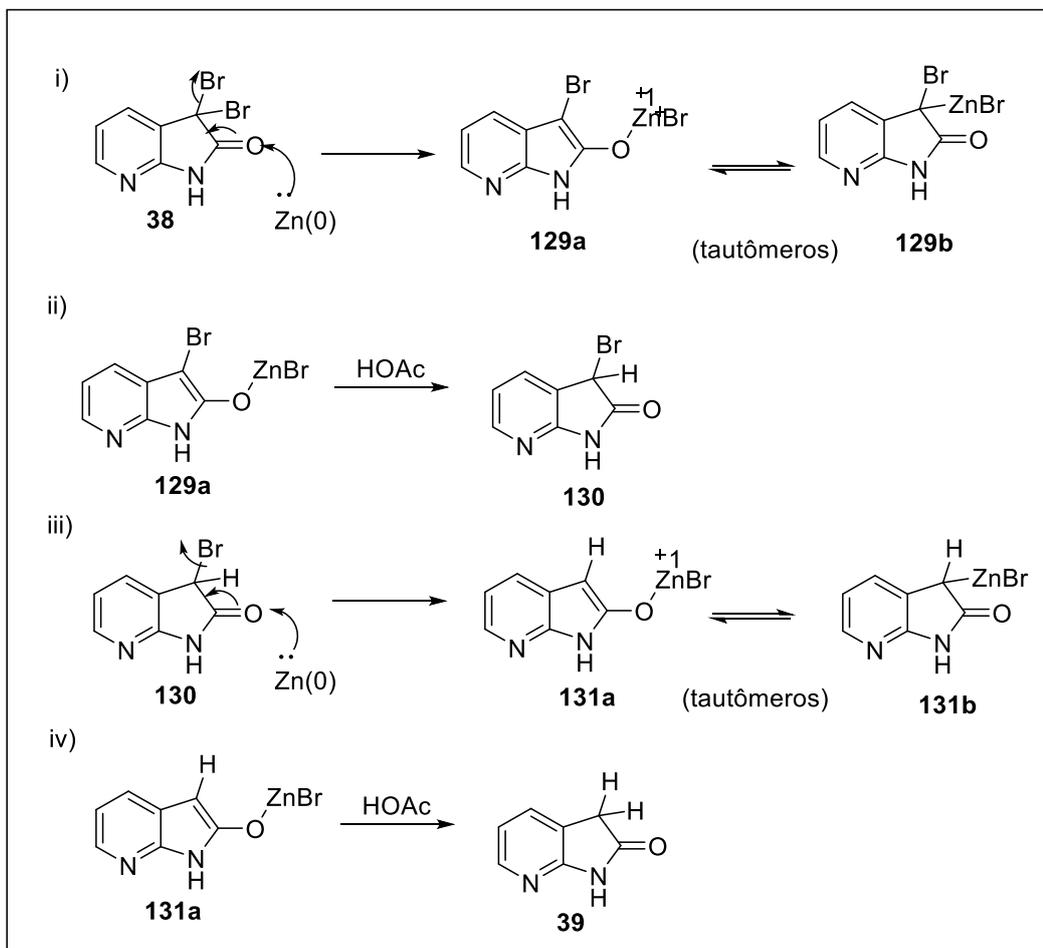
Após a formação dos derivados 3,3-dibromoazaoxindóis (**38**; **43**; **119-120**), a reação seguinte consistiu em remover os substituintes bromo com zinco metálico ativado e então obter os respectivos azaoxindóis. O procedimento utilizado para esta síntese foi retirado de uma patente depositada nos Estados Unidos de número US 69421 (SUGEN, 2003). Convém salientar que após algumas tentativas, não foi possível a remoção do bromo para os derivados 4-, 5- e 6-azaoxindóis dissustituídos (**43**; **119-120**), sendo possível somente para o 7-azaoxindol dissustituído (**38**) - **Esquema 41**.

**Esquema 41** - Remoção dos grupos bromo da posição 3 do anel pirrólico do 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**).



Os dois átomos de bromo podem ser removidos pelo zinco metálico em solução de ácido acético. O zinco forma um enolato de zinco (**129a**), o qual é convertido em cetona (**130**) pelo ácido. A repetição remove ambos os átomos de bromo. O mecanismo dessa reação é de desalogenação mediada por zinco apresentado no **Esquema 42** (CLAYDEN, 2012).

**Esquema 42** - Mecanismo de remoção dos átomos de bromo do 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**) pelo zinco metálico.



#### 4.3.1.1 Análise dos dados espectroscópicos dos azaoxindóis

- Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

De forma geral, podem-se considerar como características nos espectros de IV destes derivados (**38-39**; **41**; **43**; **119-120**):

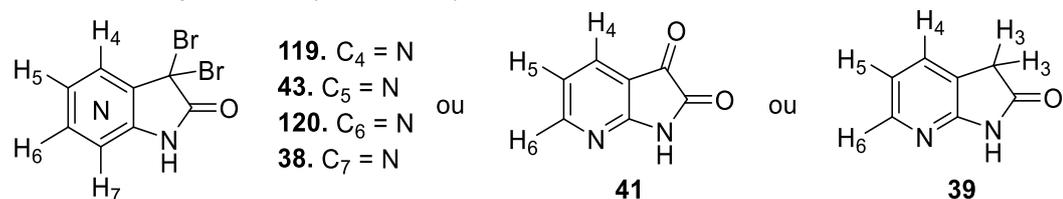
- banda de estiramento C=O variando de 1737 a 1758 $\text{cm}^{-1}$  para os derivados 3,3-dibromo-7-azaoxindóis (**38**; **43**; **119-120**); duas bandas de  $\nu_{\text{C=O}}$  em 1765  $\text{cm}^{-1}$  e em 1728  $\text{cm}^{-1}$  para a 7-azaisatina (**41**) e uma banda de  $\nu_{\text{C=O}}$  em 1743  $\text{cm}^{-1}$  para o 7-azaoxindol (**39**);
- bandas de estiramento C=C aromática entre 1650-1550  $\text{cm}^{-1}$ ;
- banda de estiramento C-Br variando de 587 a 604  $\text{cm}^{-1}$  para os derivados dissubstituídos com bromo em C-3 (**38**; **43**; **119-120**) e  $\sim 560$   $\text{cm}^{-1}$  para os derivados monosubstituídos (**42**; **121**).

Maiores detalhes podem ser consultados na seção “Parte Experimental” nas páginas 142-146.

- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ )

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados ao anel aromático dos azaoxindóis (**38-39**; **41**; **43**; **119-120**) variam de 6,93 a 9,23 ppm. Os dois átomos de bromo em C-3 exercem um efeito de desproteção do hidrogênio na posição 4 do anel aromático, pois reduz a blindagem diamagnética local nas proximidades dos prótons para o derivado 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**) e, principalmente para o 3,3-dibromo-5-azaoxindol (**43**), que possui ainda um átomo de nitrogênio vizinho. Essa desproteção ocasiona o aumento do deslocamento químico do H-4. O H-7 é mais desprotegido para o derivado 3,3-dibromo-6-azaoxindol (**120**), pois está entre dois átomos de nitrogênios e aumentam a desproteção deste hidrogênio (**Tabela 19**).

**Tabela 19** - Dados de deslocamento químico (em ppm), números de hidrogênio, multiplicidade e constante de acoplamento ( $J$  em Herz) dos derivados azaoxindóis.



Substância	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>
<b>119</b>	-	-	7,35 1H, <i>d</i> , <i>J</i> 3,1	8,28 1H, <i>t</i> , <i>J</i> 3,1	7,35 1H, <i>d</i> , <i>J</i> 3,1
<b>43</b>	-	9,23 1H, <i>s</i>	-	8,66 1H, <i>d</i> , <i>J</i> 6,4	7,44 1H, <i>d</i> , <i>J</i> 6,4
<b>120</b>	-	8,05 1H, <i>s</i>	8,49 1H, <i>s</i>	-	8,62 1H, <i>s</i>
<b>38</b>	-	8,02 1H, <i>dd</i> , <i>J</i> 7,5; 1,6	7,19 1H, <i>dd</i> , <i>J</i> 7,5; 5,2	8,23 1H, <i>dd</i> , <i>J</i> 5,2; 1,6	-
<b>41</b>	-	7,87 1H, <i>dd</i> , <i>J</i> 7,4; 1,7	7,10 1H, <i>dd</i> , <i>J</i> 7,4; 5,2	8,39 1H, <i>dd</i> , <i>J</i> 5,2; 1,7	-
<b>39</b>	3,55 2H, <i>s</i>	7,54 1H, <i>d</i> , <i>J</i> 7,0	6,93 1H, <i>t</i> , <i>J</i> 8,0	8,04 1H, <i>d</i> , <i>J</i> 5,0	-

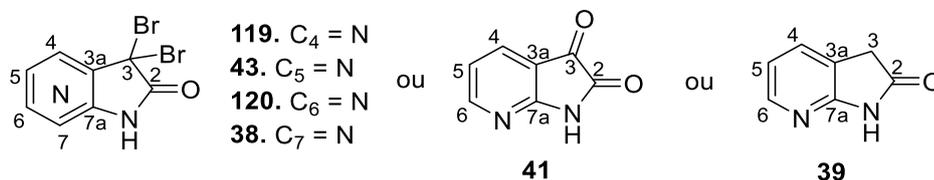
Em relação aos derivados que não sofreram a oxidação (**42** e **121**), os dados de RMN de <sup>1</sup>H podem ser consultados na seção “Parte Experimental” nas páginas 144-145.

- Ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de <sup>13</sup>C)

A carbonila amídica C-2 é a mais desprotegida em comparação aos demais carbonos para os derivados 3,3-dibromoazaoxindóis (**38**; **43**; **119-120**) e o 7-azaoxindol (**39**), já para a 7-azaisatina (**41**) é a carbonila cetônica C-3, seguida da carbonila amídica C-2. Os deslocamentos químicos dos carbonos ligados ao anel

aromático dos azaoxindóis são afetados pela posição do átomo de nitrogênio no anel aromático (**Tabela 20**).

**Tabela 20** - Deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  (em ppm) dos derivados de azaoxindóis.



	<b>C-2</b>	<b>C-3</b>	<b>C-3<sup>a</sup></b>	<b>C-4</b>
<b>119</b>	169,5	47,2	148,4	-
<b>43</b>	170,0	38,1	129,0	138,7
<b>120</b>	169,9	42,3	143,2	121,6
<b>38</b>	170,6	45,0	126,3	134,3
<b>41</b>	163,9	182,9	112,8	132,6
<b>39</b>	176,2	35,7	120,8	132,2
	<b>C-5</b>	<b>C-6</b>	<b>C-7</b>	<b>C-7<sup>a</sup></b>
<b>119</b>	144,6	134,1	119,3	127,1
<b>43</b>	-	145,6	108,3	152,2
<b>120</b>	142,0	-	128,8	136,7
<b>38</b>	120,2	150,9	-	152,8
<b>41</b>	119,0	155,2	-	159,9
<b>39</b>	117,8	146,5	-	158,7

Em relação aos derivados que não sofreram a oxidação (**42** e **121**), os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  podem ser consultados na seção “Parte Experimental” nas páginas 144-145.

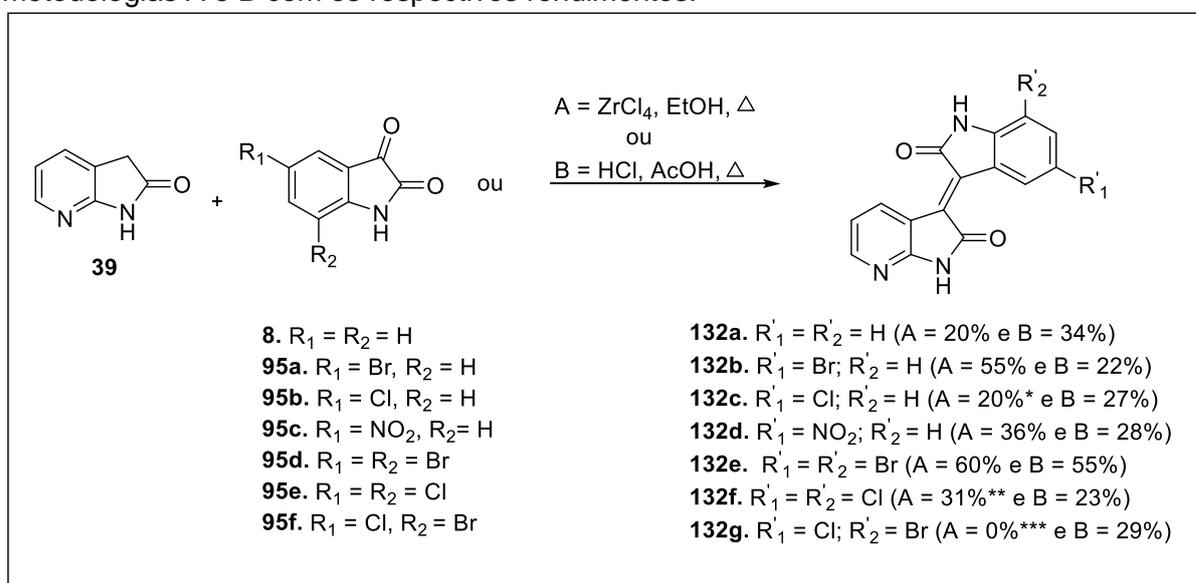
#### 4.3.2 Reações de acoplamento do 7-azaoxindol com derivados de isatina

Nesta seção, serão discutidas as reações de acoplamento realizadas a partir do 7-azaoxindol (**39**) com os derivados de isatina (**8**; **95a-95f**) para obtenção dos sete produtos 7-azaisoíndigos (**132a-g**) e dois produtos 3'-hidróxi-7-azaisoíndigos (**132c1**; **132f1**) com rendimentos moderados (**Esquema 43**). Convém salientar que os derivados (**132b-g**; **132c1**; **132f1**) não estão descritos na literatura.

Para realizar essas sínteses foram utilizados os mesmos procedimentos experimentais que os da seção 4.2 (síntese de isoíndigos): metodologia A segundo Liu e colaboradores (2016), e metodologia B segundo ZHAO e colaboradores (2014).

A família desses compostos (derivados 7-azaisoíndigos) foi obtida de forma direta, com exceção das substâncias **132c1** e **132f1**, em que se verificou a formação dos derivados 3'-hidróxi-oxindol-7-aza-oxindóis, ambos pela metodologia A. Uma possível explicação desse resultado é o zircônio se complexar com o cloro-benzeno, formando uma espécie coordenada. O zircônio, por sua vez, fica preso nesta estrutura e inibe a etapa de desidratação.

**Esquema 43** - Síntese dos derivados 7-azaisoíndigo (**132a-g**; **132c1**; **132f1**) a partir das metodologias A e B com os respectivos rendimentos.



Legenda: \*formação do 3'-hidróxi-5'-cloro-oxindol-7-aza-oxindol (**132c1**); \*\*formação do 3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-aza-oxindol (**132f1**); \*\*\*não houve formação do produto pelo procedimento A.

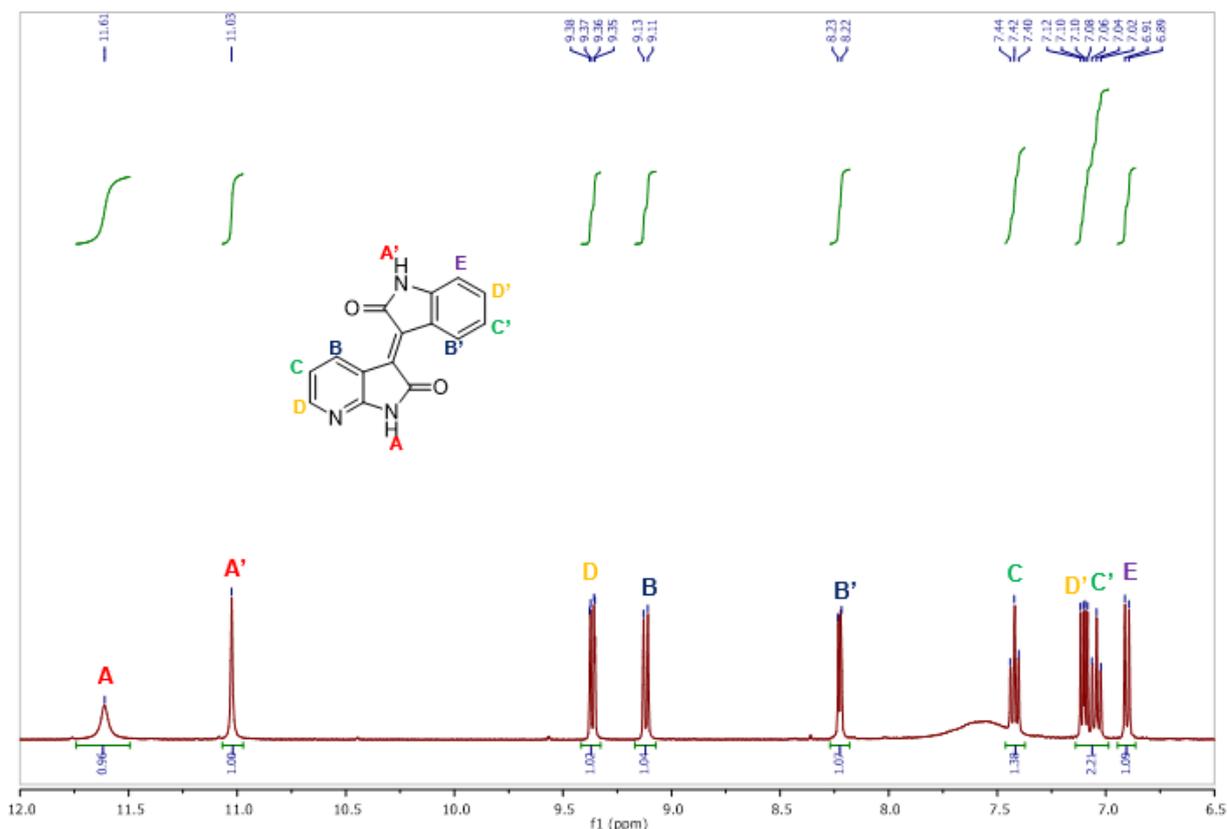
#### 4.3.2.1 Análise dos dados espectroscópicos do 7-azaisoíndigo (**132a**) e 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**)

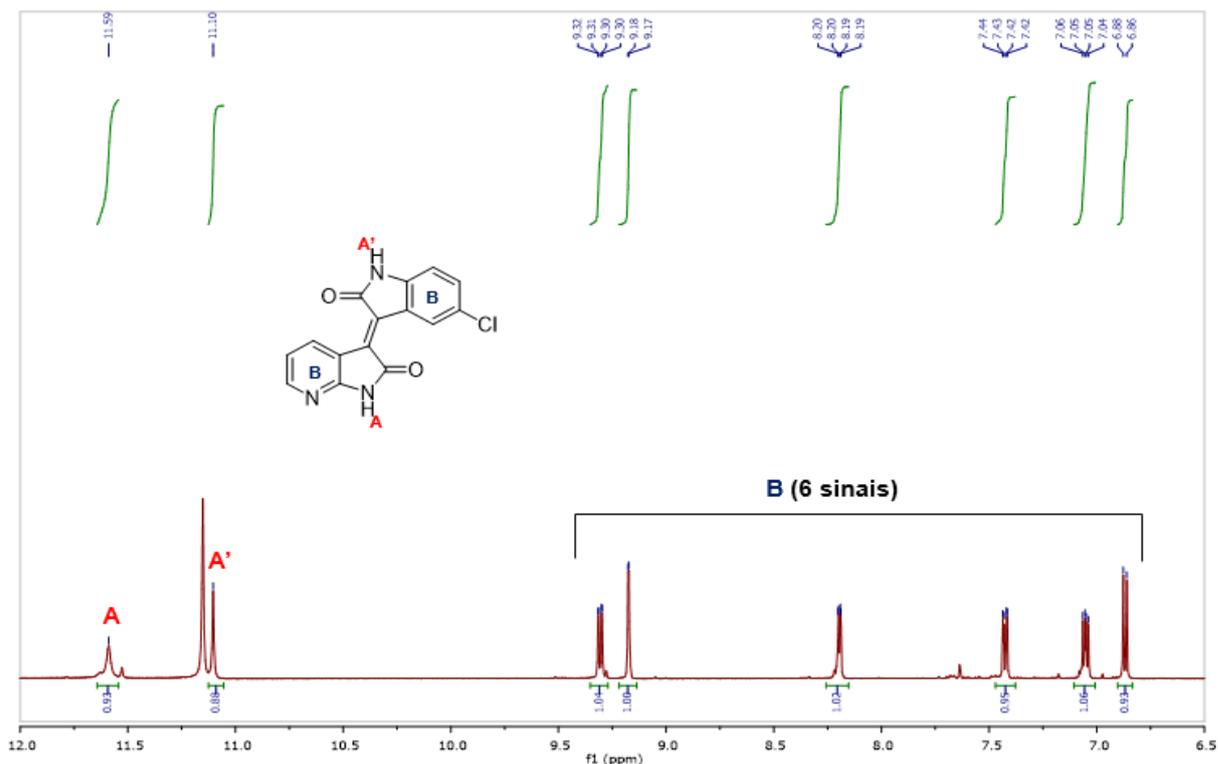
Nesta seção serão discutidos os resultados espectroscópicos (IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , HRMS) especificamente dos 7-azaisoíndigos sem a presença de substituintes no anel benzênico, o 7-azaisoíndigo (**132a**) e com a presença do substituinte cloro em C'-5, o 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**). Os resultados para os demais derivados 7-azaisoíndigos podem ser consultados no item "Parte experimental" nas páginas 148-151. Em relação às principais bandas de absorção no espectro no IV para os dois derivados (**132a**) e (**132c**) são identificadas (**Tabela 21**):

**Tabela 21** - Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos derivados azaisoíndigos (**132a**; **132c**).

Substância	$\sqrt{\text{N-H}}$	$\sqrt{\text{C=O}}$	$\sqrt{\text{C=C}_{\text{Ar}}}$	$\sqrt{\text{C-N}}$	$\sqrt{\text{C-Cl}}$
<b>132a</b>	3101	1708; 1650	1618;1560	1324	-
<b>132c</b>	3192	1724; 1707	1655; 1603	1319	1119

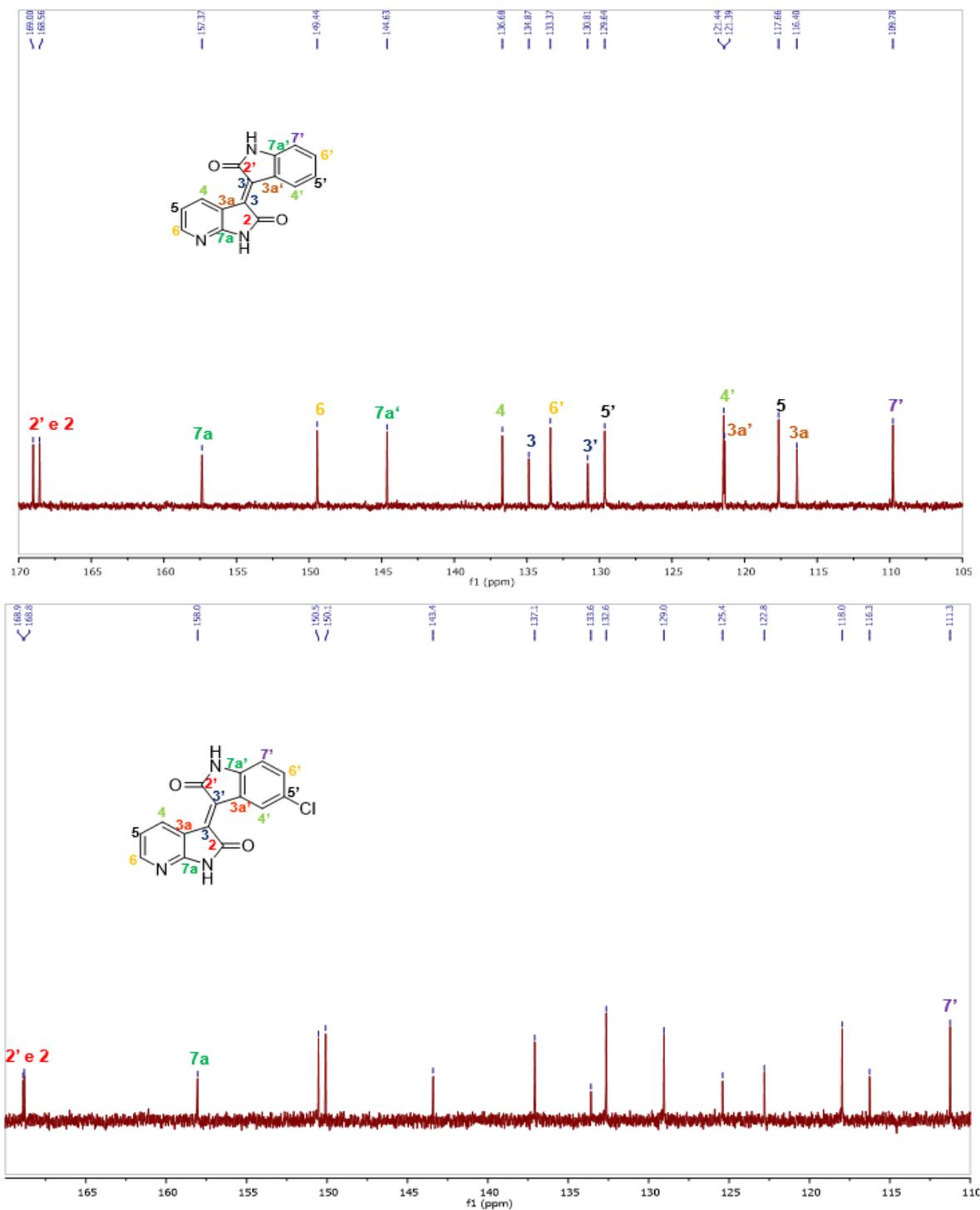
Para o 7-azaisoíndigo (**132a**) são identificados 9 sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Os dois singletos mais desprotegidos correspondem ao grupos N-H e N-H', respectivamente. Os sete hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos tanto do anel piridínico quanto do anel benzênico (porção isatina) encontram-se na faixa de 9,36-6,90 ppm, sendo que o hidrogênio mais desprotegido é o H-6 (*dd*,  $J = 7,9; 1,6$  Hz), pois está próximo ao heteroátomo nitrogênio na posição 7. Com relação aos sinais presentes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a molécula 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**), é possível distinguir dois singletos em 11,59 ppm (N-H) e 11,10 ppm (N-H'), respectivamente, seis sinais na região entre 9,32-6,86 ppm correspondentes aos seis hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos (**Figura 34**).

**Figura 34** - Expansão dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 7-azaisoíndigo (**132a**) e (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) e do 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**).



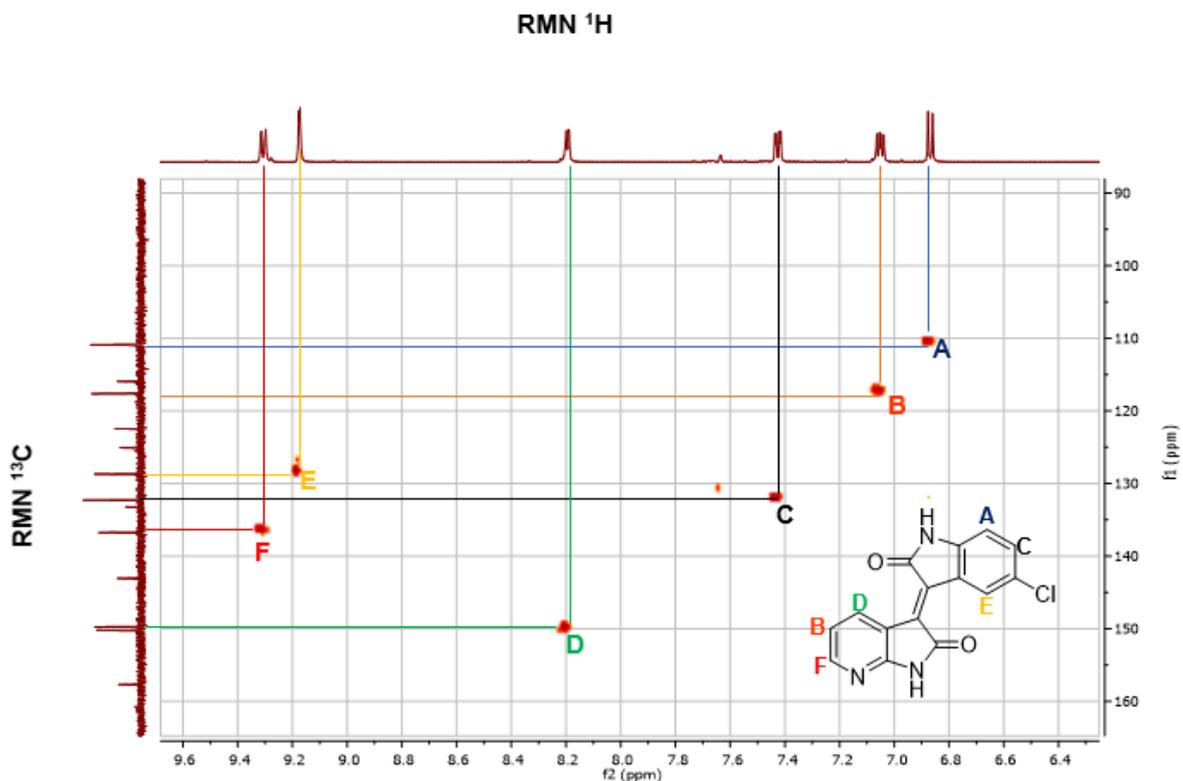
Para o 7-azaisoíndigo (**132a**) são identificados 15 sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os dois sinais mais desprotegidos correspondem as duas carbonilas, C-2' e C-2, respectivamente. Pelo efeito nuclear Overhauser identificam-se 5 sinais menos intensos correspondentes aos carbonos ipso e o sexto carbono ipso é o C-7a' em 144,6 ppm (**Figura 35**). Para a molécula (**132c**) são também identificados 15 sinais, sendo que os mais desprotegidos correspondem ao grupo C=O em 168,9 e 168,8 ppm, seguido do C-7a em 158,0 ppm. O carbono mais protegido é o C-7' em 111,3 ppm (**Figura 35**). Pelo efeito nuclear Overhauser, a intensidade do sinal nos carbonos C é diminuída quando comparada aos demais carbonos (CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  desta molécula, é possível identificar 8 sinais menos intensos, que foram confirmados com o espectro bidimensional HSQC.

**Figura 35** - Expansão dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 7-azaisoíndigo (**132a**) e (125MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**).



Foi necessário realizar o experimento HSQC a fim de conseguir correlacionar os sinais dos hidrogênios da região aromática com os respectivos carbonos (**Figura 36**), além de confrontar com a multiplicidade dos sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . A partir disso, foi possível determinar a posição de cada sinal do espectro de RMN (consultar parte experimental na página 145 desta tese para maiores detalhes).

**Figura 36** - Expansão do espectro de correlação  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HSQC) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo (132c).



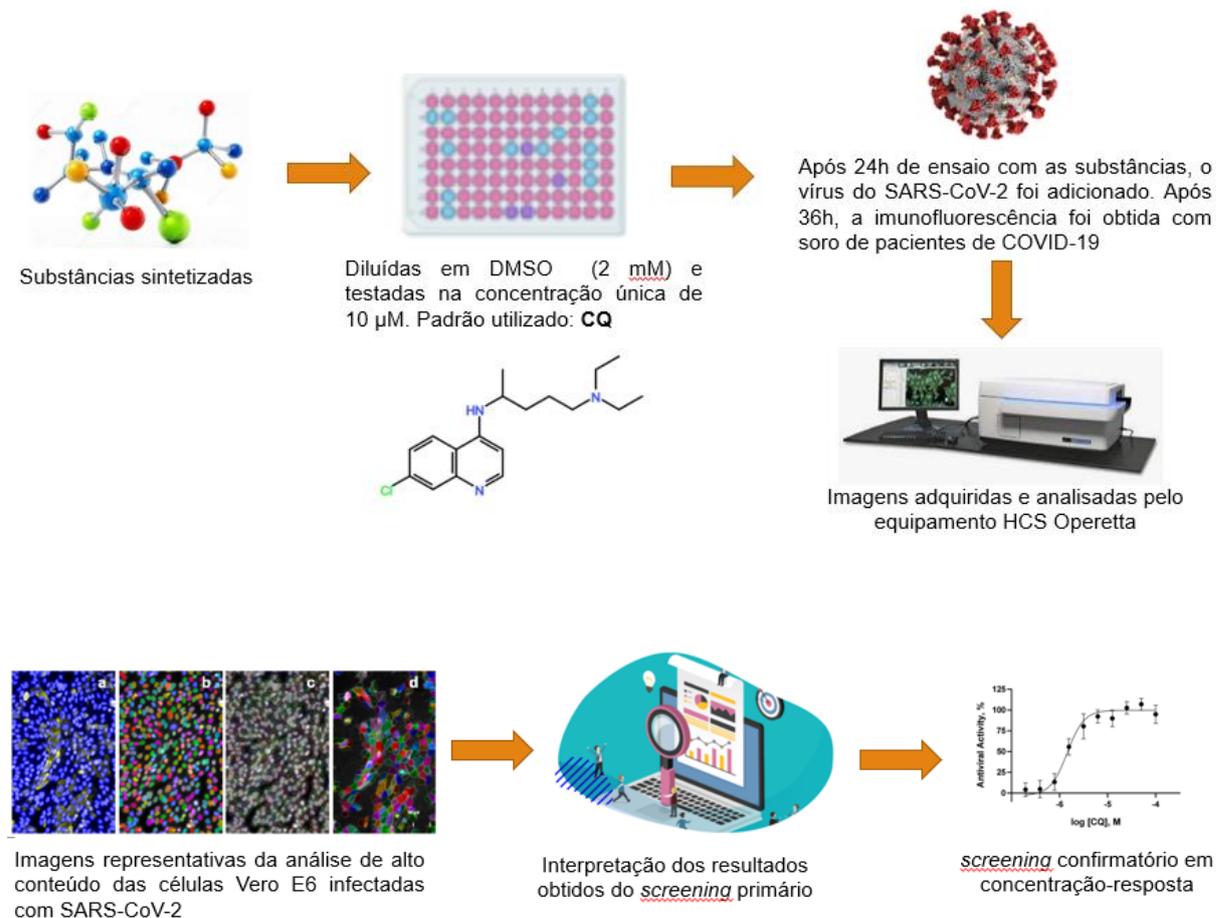
A análise de massa de alta resolução (HRMS) através da técnica de ionização química à pressão atmosférica (APCI) confirmou a relação  $m/z$  dessa substância igual a 297,0309, sendo que o valor calculado (teórico) foi igual a 297,0305.

## 5. ENSAIOS FENOTÍPICOS DE INVASÃO E INFECÇÃO CELULAR CONTRA SARS-CoV-2

No período de 2020-2021, foram realizados ensaios fenotípicos de invasão e infecção celular com o intuito de descobrir potenciais antivirais para SARS-CoV-2 com as substâncias sintetizadas neste trabalho de doutorado. Foram utilizadas células Vero E6 em plataforma HCS (*High Content Screening*) do laboratório de biossegurança nível 3 (NB3), localizado no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, em colaboração com o professor Dr. Lúcio Freitas Júnior.

De forma geral, esses ensaios podem ser descritos resumidamente através do fluxograma da **Figura 37**. Nos próximos tópicos serão descritos, detalhadamente, cada etapa que compõe esse fluxograma geral.

**Figura 37** - Fluxograma dos ensaios fenotípicos de invasão e infecção celular contra SARS-CoV-2.



## **5.1 Ensaio *screening* primário (1° lote substâncias): preparação dos compostos**

A coleção de compostos foi reformatada para uma placa de 384 poços, conforme procedimento detalhado por Sales-Medina e colaboradores (2020), e os compostos foram diluídos para a concentração de 2 mM em DMSO. Antes de realizar o tratamento das células, uma parte das substâncias sintetizadas nesta tese, denominada de 1° lote, foi diluída 33,33x em tampão fosfato-salino (PBS), e 10 µL de cada diluição foram transferidas para as placas de ensaio, tendo, portanto, um fator de diluição final de 200x. Posteriormente, foram testadas na concentração única de 10 µM. Como controle positivo, foi utilizada a cloroquina ( $EC_{50} = 7 \mu\text{M}$ ;  $CC_{50} = 76 \mu\text{M}$ ), já que apresenta atividade antiviral seletiva ( $SI = 11$ ) em células Vero *in vitro* (FREIRE *et al.*, 2021).

### **5.1.1 Ensaio *screening* primário (1° lote de substâncias): descrição do ensaio**

Células Vero E6 foram plaqueadas em placas de 384 poços. Após 24 horas, as células receberam os compostos conforme indicado no item 5.1 e, em seguida, o vírus foi adicionado em uma multiplicidade de ensaio de infecção (MOI) de 0,05 partículas virais por célula. A concentração final de DMSO nas placas de ensaio foi 0,5% (v/v). Após 36 horas de ensaio SARS-CoV-2, as placas foram fixadas, a imunofluorescência foi realizada com soro de pacientes de COVID-19 e as imagens foram adquiridas e analisadas pelo equipamento de HCS Operetta.

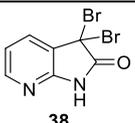
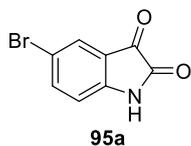
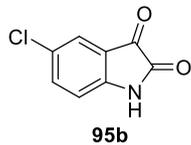
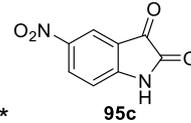
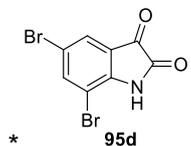
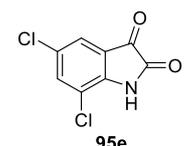
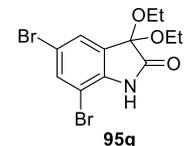
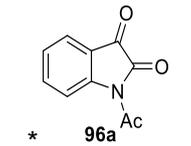
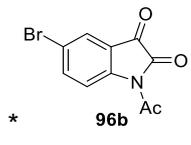
### **5.1.2 Ensaio *screening* primário (1° lote de substâncias): análise dos dados**

Os parâmetros medidos em cada um dos poços foram: número total de células e número total de células infectadas. A redução no número de células infectadas indica a porcentagem de atividade antiviral das amostras. A partir dos controles infectado e não infectado, a atividade de cada um dos compostos foi normalizada, assim como a taxa de sobrevivência celular.

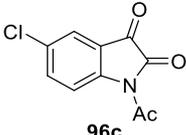
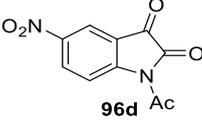
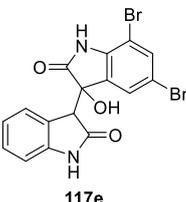
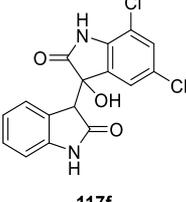
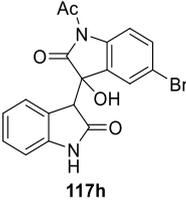
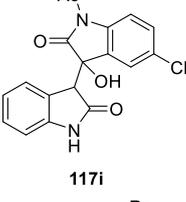
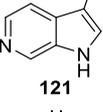
### **5.1.3 Ensaio *screening* primário (1° lote de substâncias): resultados obtidos**

A **Tabela 22** apresenta o resultado preliminar do *screening* primário em concentração única das substâncias versus SARS-CoV-2:

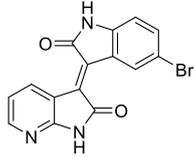
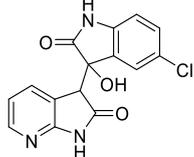
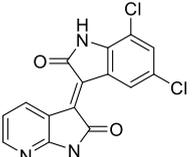
**Tabela 22** - Resultados do primeiro *screening* realizado para potenciais substâncias contra SARS-CoV-2 (continua).

Substância	Nº de células	Células infectadas	Taxa de infecção	Taxa de sobrevivência celular (%)	Atividade antiviral (%)
 <b>38</b>	1767	758	0,429	110,76	16,52
 <b>95a</b>	2702	765	0,2831	169,37	45,11
 <b>95b</b>	816	292	0,3578	51,15	30,46
 <b>95c</b>	1549	271	0,175	97,09	66,3
*  <b>95d</b>	1269	231	0,182	79,54	64,92
 <b>95e</b>	1199	421	0,3511	75,16	31,78
 <b>95g</b>	1506	608	0,4037	94,4	21,47
*  <b>96a</b>	1024	127	0,124	64,19	76,28
*  <b>96b</b>	1458	291	0,1996	91,39	61,48

**Tabela 22** - Resultados do primeiro *screening* realizado para potenciais substâncias contra SARS-CoV-2 (continua).

Substância	Nº de células	Células infectadas	Taxa de infecção	Taxa de sobrevivência celular (%)	Atividade antiviral (%)
 <b>96c</b>	1569	883	0,56	98,35	-9,7
 <b>96d</b>	1228	420	0,342	76,97	33,56
 <b>117e</b>	703	2	0,002845	44,07	100,03
 <b>117f</b>	874	393	0,4497	54,78	12,47
 <b>117h</b>	1722	680	0,3949	107,94	23,2
 <b>117i</b>	641	353	0,5507	40,18	-7,33
 <b>121</b>	803	394	0,4907	50,33	4,44
 <b>132a</b>	1335	496	0,3715	83,68	27,78

**Tabela 22** - Resultados do primeiro *screening* realizado para potenciais substâncias contra SARS-CoV-2 (conclusão).

Substância	Nº de células	Células infectadas	Taxa de infecção	Taxa de sobrevivência celular (%)	Atividade antiviral (%)
 * 132b	1451	212	0,1461	90,95	71,96
 * 132c1	1766	286	0,1619	110,7	68,85
 132f	926	442	0,4773	58,04	7,05

\*Compostos sugeridos para *screening* confirmatório em concentração-resposta

A taxa de infecção é calculada como a razão entre o número de células infectadas e o número de células totais contadas em cada poço.

A taxa de sobrevivência celular é calculada como o número de células contadas em cada poço dividido pelo número médio de células nos poços de controle negativo (células infectadas tratadas com veículo, DMSO 0,5%), multiplicado por 100.

A atividade antiviral foi determinada pela normalização da taxa de infecção ao controle positivo (células não infectadas tratadas com DMSO 0,5%) e ao controle negativo.

Conforme **Tabela 22**, é correto afirmar que as moléculas que apresentaram tanto a taxa de sobrevivência celular quanto a atividade antiviral satisfatórias, foram respectivamente: 5-nitro-isatina (**95c**), 5,7-dibromo-isatina (**95d**), *N*-acetil-isatina (**96a**), *N*-acetil-5-bromo-isatina (**96b**), 5'-bromo-7-azaoxoisoíndigo (**132b**) e 3'-hidróxi-5'-cloro-7-azaoxoisoíndigo (**132c1**). A partir disso, foi realizado um outro ensaio a fim de medir a confirmação da concentração-resposta destas substâncias versus SARS-CoV-2. Os resultados relacionados a este ensaio serão apresentados no item a seguir.

## **5.2 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote de substâncias): preparação dos compostos**

A coleção de compostos do item **5.1** foi reformatada para uma placa de 384 poços e diluída para a concentração de 2 mM em DMSO. Antes de realizar o tratamento das células, os compostos que apresentaram atividade antiviral acima de 60% (**Tabela 22**) foram diluídos 33,33x em PBS e 10 µL de cada diluição foram transferidos para as placas de ensaio, tendo um fator de diluição final de 200x. As substâncias foram testadas em concentração-resposta, em triplicata, porém uma das replicatas não foi aprovada. Como controle positivo, foi também utilizada a cloroquina.

### **5.2.1 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote de substâncias): descrição do ensaio**

Células Vero E6 foram plaqueadas em placas de 384 poços. Após 24 horas, as células receberam os compostos conforme indicado acima e em seguida, o vírus foi adicionado em uma multiplicidade de ensaio (MOI) de 0,1 partículas virais por célula. A concentração final de DMSO nas placas de ensaio foi 0,5% (v/v). Após 33 horas de ensaio SARS-CoV-2, as placas foram fixadas, a imunofluorescência foi realizada com soro de pacientes de COVID-19 foi feita e as imagens foram adquiridas e analisadas pelo equipamento de HCS Operetta.

### **5.2.2 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote de substâncias): análise dos dados**

Os parâmetros medidos em cada um dos poços foram: número total de células e número total de células infectadas. A redução no número de células infectadas indica a porcentagem de atividade antiviral das amostras. A partir dos controles infectado e não infectado, a atividade de cada um dos compostos foi normalizada, assim como a taxa de sobrevivência celular.

### **5.2.3 Ensaio confirmatório concentração-resposta (1° lote de substâncias): resultados obtidos**

Em ensaios confirmatórios, a atividade dos compostos é determinada utilizando o software GraphPad Prism versão 7.0 (*GraphPad Software*). Os valores de atividade antiviral e sobrevivência celular são plotados em tabelas do tipo XY e, após a transformação das concentrações exponenciais para escala log, os dados são ajustados em uma curva sigmoideal dose-resposta de *slope* variável (FREIRE *et al.*, 2021).

As concentrações equivalentes a EC<sub>50</sub> e a CC<sub>50</sub>, que são, respectivamente, as concentrações que reduzem a infecção viral em 50% em relação aos controles e a concentração que reduz a população de células em 50% em relação aos controles. Esses parâmetros foram determinados por interpolação a partir das curvas sigmoideais ajustadas aos dados.

O índice de seletividade é a relação entre CC<sub>50</sub> e EC<sub>50</sub> (CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>), uma estimativa da seletividade da substância em relação ao viral. A atividade máxima representa a inibição máxima da infecção observada para uma amostra em comparação com os controles.

Os resultados obtidos do ensaio de curva-resposta com as seis substâncias que apresentaram potencial atividade antiviral contra SARS-CoV-2 (item 5.1.3), juntamente com a cloroquina (utilizada como padrão positivo), estão representados na **Tabela 23** abaixo.

**Tabela 23** - Resultados obtidos do ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2 (continua).

Substância	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Índice de seletividade	Atividade máxima	Gráfico
Cloroquina (padrão)	2,49	9,49	3,8	108	
5-nitro-isatina (95c)	>10	0,87	<0,1	6	

**Tabela 23** - Resultados obtidos do ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2 (conclusão).

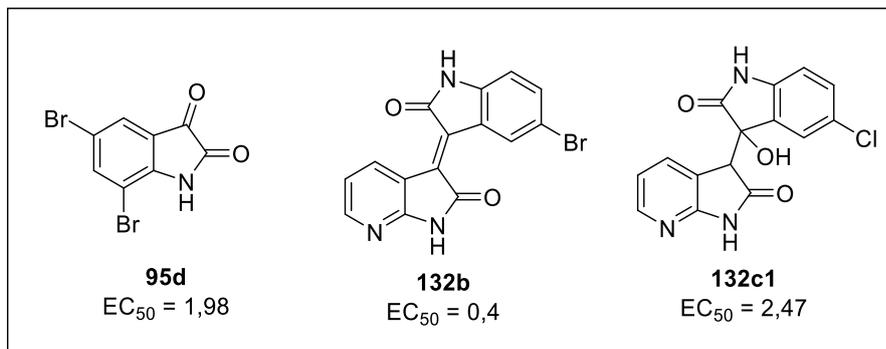
Substância	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Índice de seletividade	Atividade máxima	Gráfico
5,7-dibromo- isatina ( <b>95d</b> )	1,98	1,84	0,9	103	
<i>N</i> -acetil-isatina ( <b>96a</b> )	>10	>10	ND	5	
<i>N</i> -acetil-5- bromo-isatina ( <b>96b</b> )	>10	>10	ND	0	
5'-bromo-7- azaoxisoíndi go ( <b>132b</b> )	0,4	>10	>25	75	
3'-hidróxi-5'- cloro-7- azaoxisoíndi go ( <b>132c1</b> )	2,42	>10	>4,1	82	

ND: indica que o valor não foi gerado para o parâmetro avaliado.

É possível constatar a partir da **Tabela 23** que as substâncias 5,7-dibromo-isatina (**95d**), 5'-bromo-7'-azaisoíndigo (**132b**) e 3'-hidróxi-5'-cloro-7'-azaoxisoíndigo (**132c1**) (**Figura 38**) apresentaram EC<sub>50</sub> menor que a cloroquina, utilizada como

referência e maior índice de seletividade, com exceção da (**95d**). Isso significa que essas substâncias apresentam um potencial de inibição do vírus SARS-CoV-2 maior que a cloroquina.

**Figura 38** - Substâncias que apresentaram os melhores  $EC_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ).



### 5.3 Ensaio concentração-resposta (2° lote de substâncias)

Em relação à preparação dos compostos, descrição do ensaio e análise dos dados utilizaram-se as mesmas condições do ensaio concentração-resposta do 1° lote de substâncias. A única alteração foi relativa à natureza química das substâncias, pois foram estruturas distintas às do 1° lote.

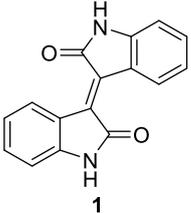
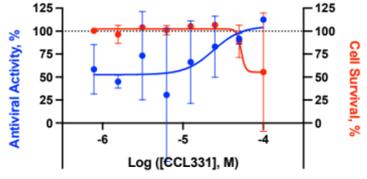
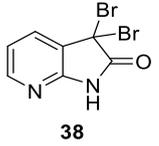
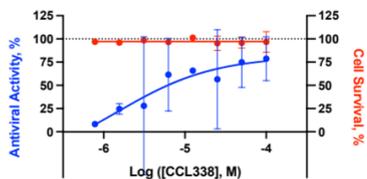
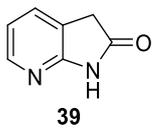
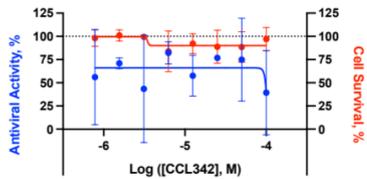
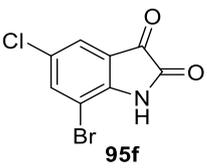
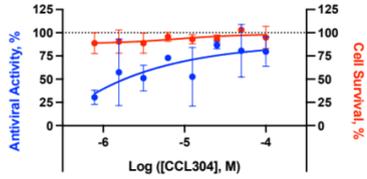
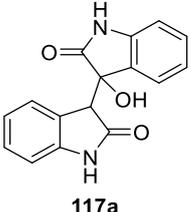
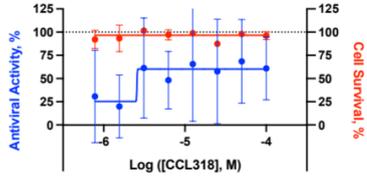
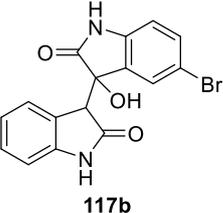
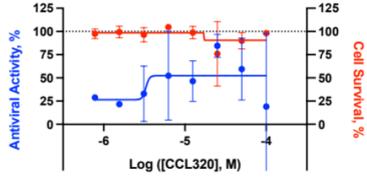
#### 5.3.1 Ensaio concentração-resposta (2° lote de substâncias): resultados obtidos

Foi avaliada a atividade inibitória das 18 substâncias assim como a cloroquina (padrão positivo) frente SARS-CoV-2. Os resultados estão apresentados na **Tabela 24** abaixo.

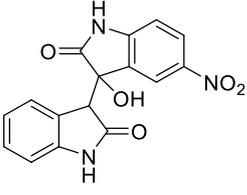
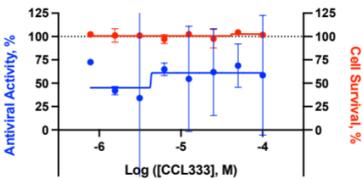
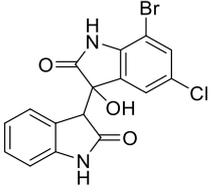
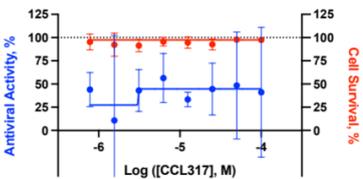
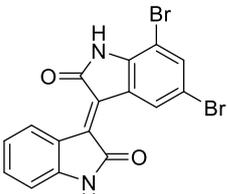
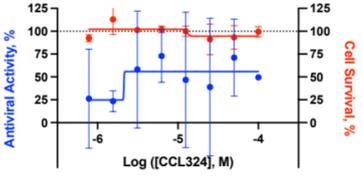
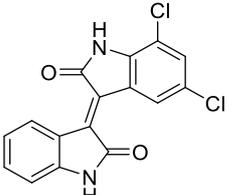
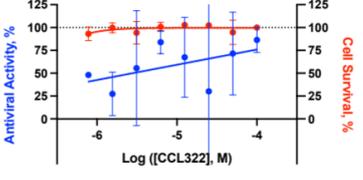
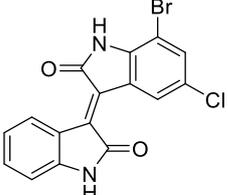
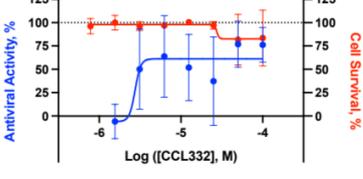
**Tabela 24** - Resultados obtidos do ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2 (continua).

Substância	$EC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$CC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	Índice de seletividade	Atividade máxima	Gráfico
Cloroquina (padrão)	7,89	>50,00	>6,34	100	

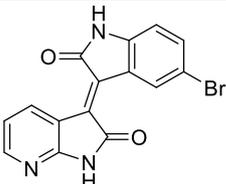
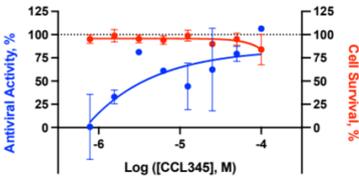
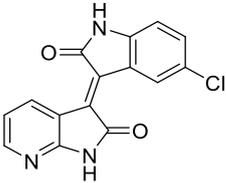
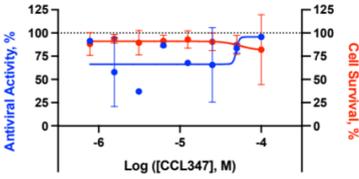
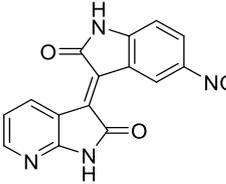
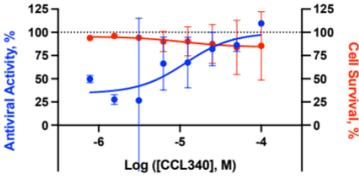
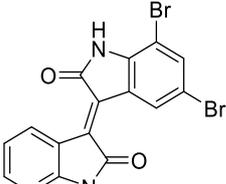
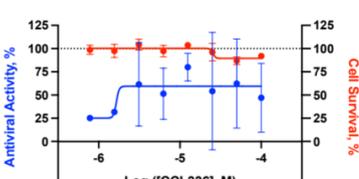
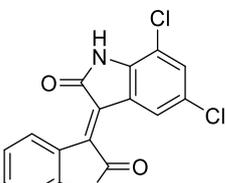
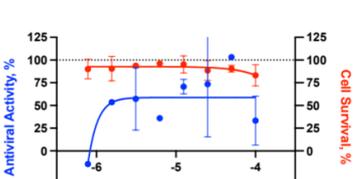
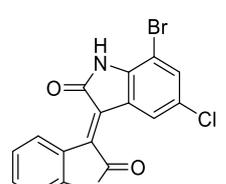
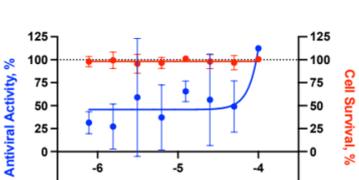
**Tabela 24** - Resultados obtidos do ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2 (continua).

Substância	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	CC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Índice de seletividade	Atividade máxima	Gráfico
 <b>1</b>	ND	>100,0 0	ND	106	
 <b>38</b>	6,13	>100,0 0	>16,31	81	
 <b>39</b>	ND	>100,0 0	ND	66	
 <b>95f</b>	1,82	>100,0 0	>54,95	89	
 <b>117a</b>	2,58	>100,0 0	>38,76	60	
 <b>117b</b>	3,70	>100,0 0	>27,03	52	

**Tabela 24** - Resultados obtidos do ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2 (continua).

Substância	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Índice de seletividade	Atividade máxima	Gráfico
 <b>117d</b>	4,27	>100,0 0	>23,42	61	
 <b>117g</b>	>100,0 0	>100,0 0	ND	27	
 <b>118d</b>	2,14	>100,0 0	>46,73	56	
 <b>118e</b>	2,79	>100,0 0	>35,84	86	
 <b>118f</b>	3,13	>100,0 0	>31,95	54	

**Tabela 24** - Resultados obtidos do ensaio de curva de concentração-resposta de SARS-CoV-2 (conclusão). ND: indica que o valor não foi gerado para o parâmetro avaliado.

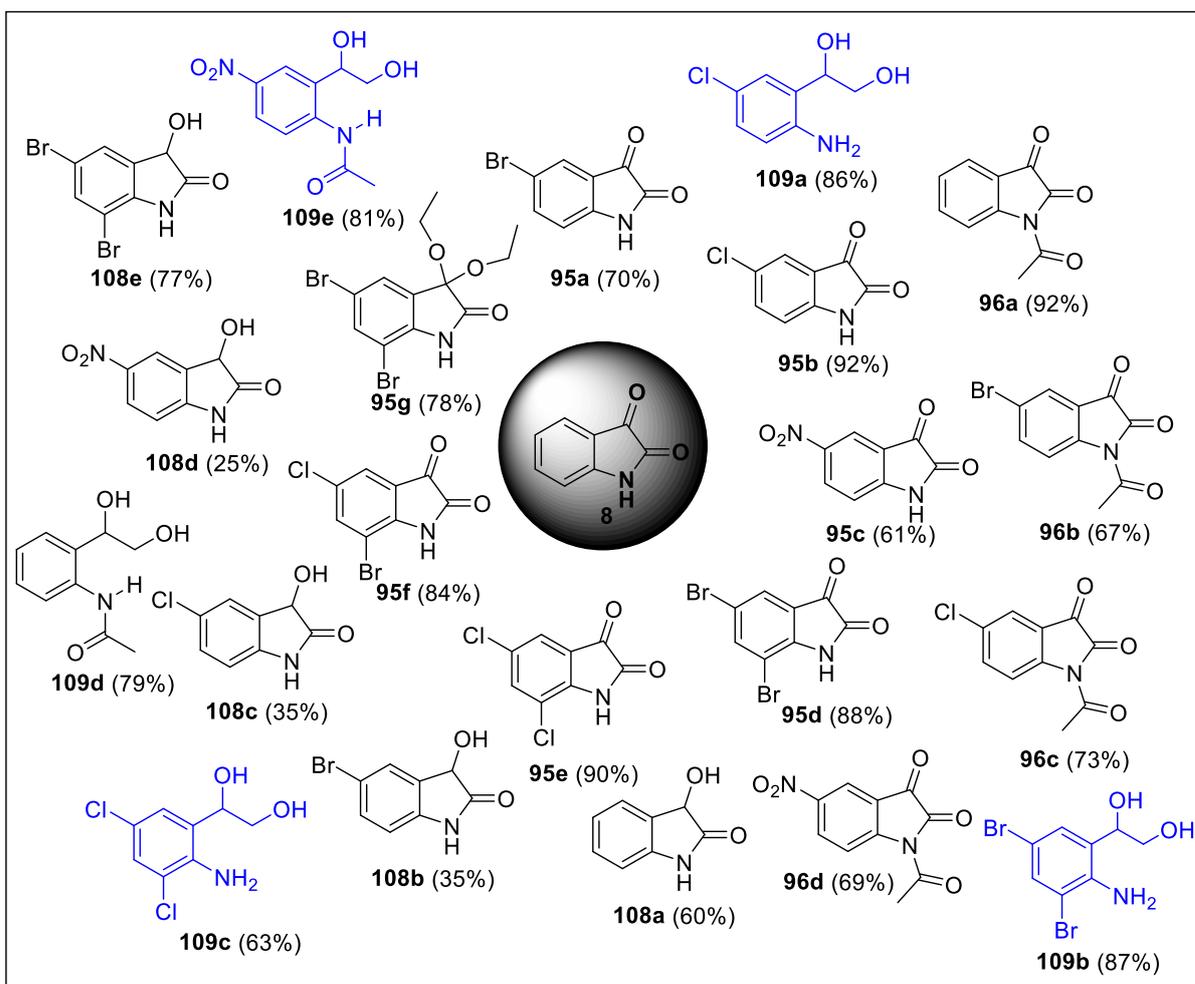
Substância	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Índice de seletividade	Atividade máxima	Gráfico
 <b>132b</b>	3,62	>100,0 0	>27,62	85	
 <b>132c</b>	ND	>100,0 0	ND	96	
 <b>132d</b>	5,46	>100,0 0	>18,32	100	
 <b>132e</b>	1,72	>100,0 0	>58,14	59	
 <b>132f</b>	1,39	>100,0 0	>71,94	59	
 <b>132g</b>	46,96	>100,0 0	>2,13	112	

É possível constatar a partir da **Tabela 24** que mesmo algumas substâncias (**38**; **95f**; **118e**; **132b**; **132d**) tendo apresentado  $EC_{50}$  menor que a cloroquina (utilizada como referência), continham  $CC_{50}$  alto e isso é indicativo de que a célula infectada pelo vírus SARS-CoV-2 continuou ativa.

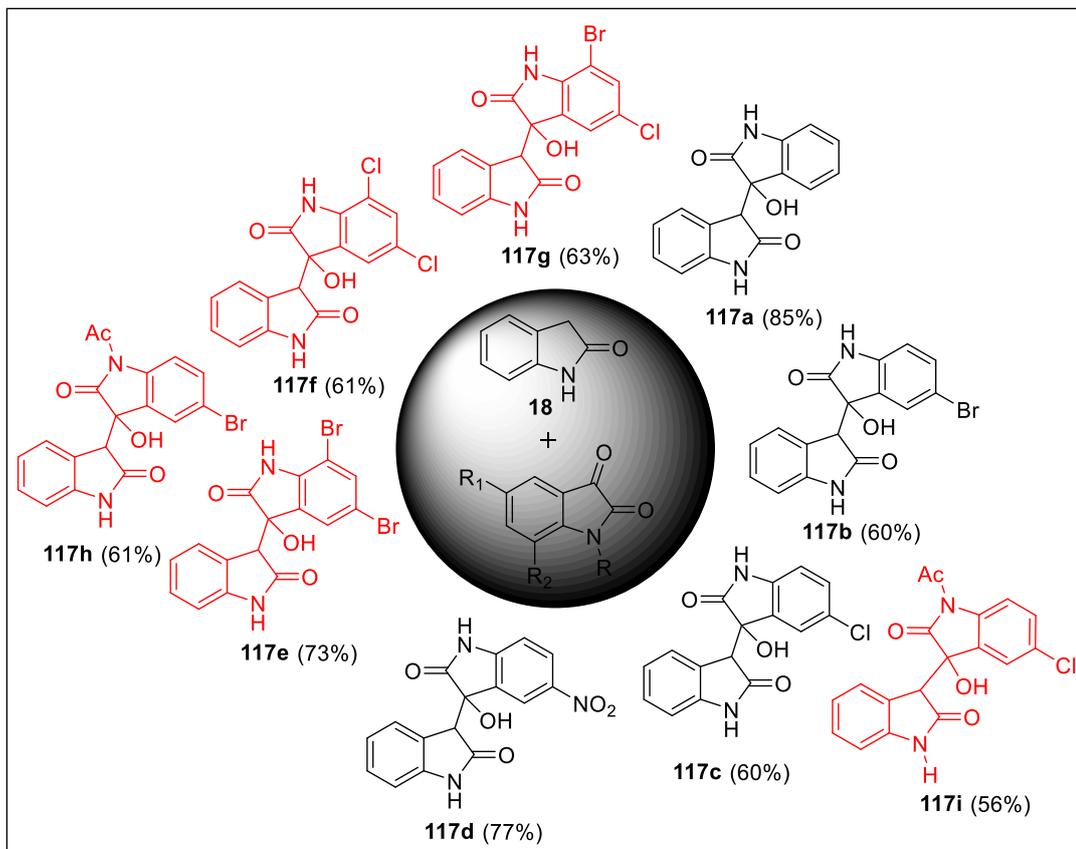
## 6. CONCLUSÃO

O trabalho apresentado nesta tese de doutorado em Química teve como tema principal a síntese de derivados isoíndigos e azaisoíndigos. Dentro desse escopo de moléculas obtidas, 54 no total, pode-se dividir em quatro principais grupos: o primeiro relacionado à síntese de derivados de isatina, totalizando 21 moléculas, sendo 4 inéditas (**109a-c**; **109e**) - **Figura 39**. O segundo relativo à síntese de derivados 3'-hidróxibisoxindóis, totalizando 9 substâncias, sendo 5 inéditas (**117e-i**) - **Figura 40**. O terceiro referente à síntese de derivados isoíndigos, totalizando 7 substâncias, sendo 3 inéditas (**118d-f**) - **Figura 41**. E por fim, o quarto relativo à síntese de 15 derivados azaisoíndois: 6 derivados azaoxoíndois e 9 derivados azaisoíndigos, sendo 8 inéditos (**132b-g**; **132c1**; **132f1**) - **Figura 42**.

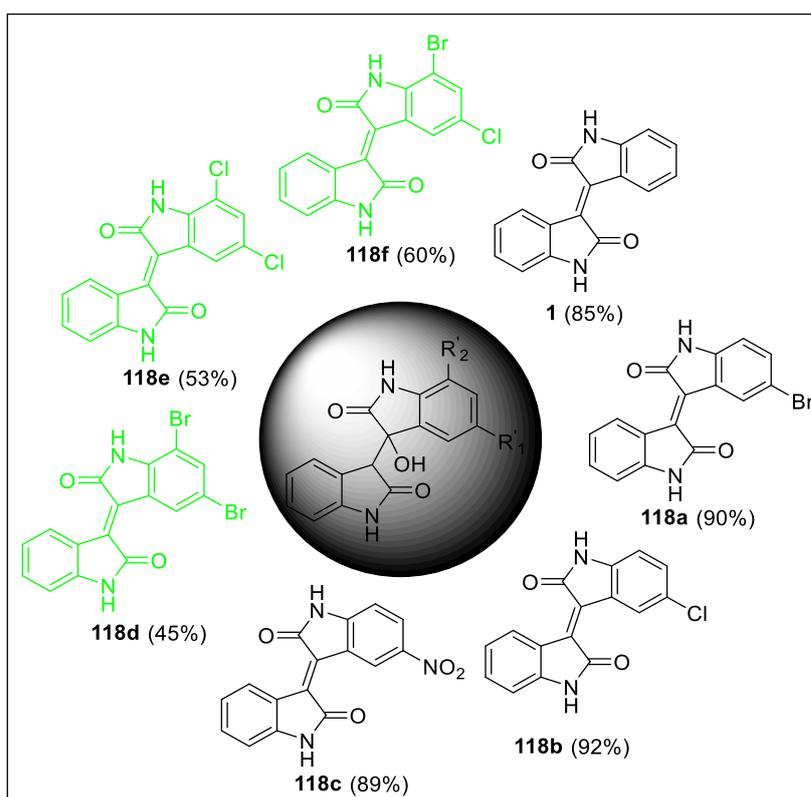
**Figura 39** - Derivados de isatina sintetizados. Em azul, moléculas inéditas obtidas.



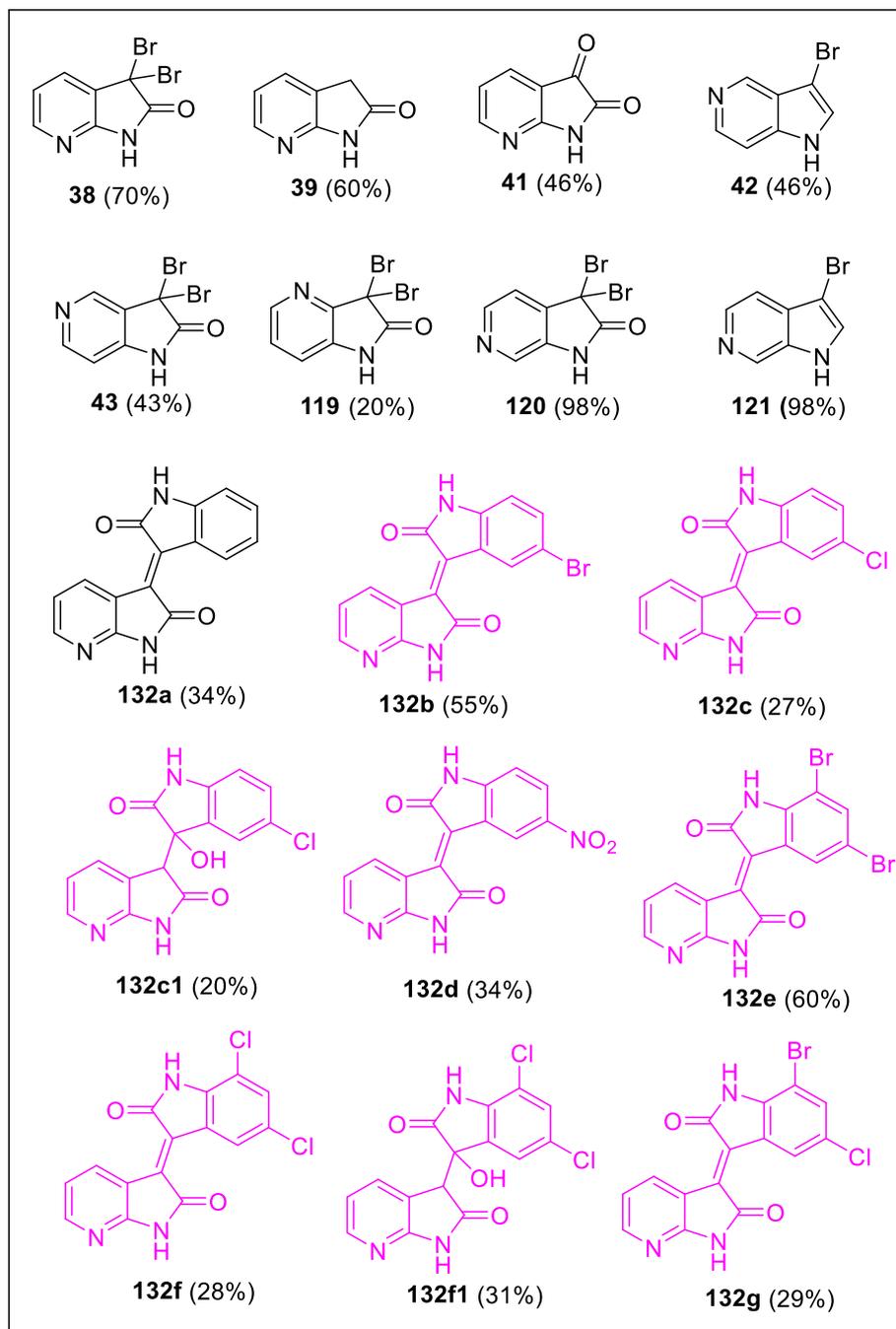
**Figura 40** - Derivados 3'-hidróxibisoxindóis sintetizados. Em vermelho, moléculas inéditas obtidas.



**Figura 41** - Derivados isoíndigos sintetizados. Em verde, moléculas inéditas obtidas.



**Figura 42** - Derivados azaindoís sintetizados. Em roxo, moléculas inéditas obtidas.



Grande parte das substâncias sintetizadas nesta tese foi submetida a ensaios fenotípicos de invasão e infecção celular e concentração-resposta com o intuito de se descobrir potenciais antivirais para SARS-CoV-2. Este trabalho foi fruto da parceria com o professor Dr. Lúcio Freitas e ainda está em desenvolvimento. Esses compostos foram testados na concentração única de 10 $\mu$ M, tendo a cloroquina utilizada como controle. Os resultados preliminares demonstraram que a molécula 5,7-dibromoisatina (**95d**) ( $EC_{50}$  = 1,98 e  $CC_{50}$  = 1,84), 5'-bromo-7-azaisoíndigo (**132b**) ( $EC_{50}$  = 10,4  $\mu$ M e

CC<sub>50</sub> = >10 µM) e 7-azaoxindol-5'-cloro-3'-hidróxioxindol (**132c1**) (EC<sub>50</sub> = 2,42 µM e CC<sub>50</sub> = >10 µM) foram as que apresentaram os melhores resultados até mesmo superior ao do padrão utilizado - molécula de cloroquina (EC<sub>50</sub> = 2,49 e CC<sub>50</sub> = 9,49). Desta forma, são potenciais moléculas com atividade antiviral contra o COVID-19.

## **REFERÊNCIAS**

BAHRAMI, K.; KHODAEI, M. M.; FATTAHPOUR, P. SBA-15-Pr-SO<sub>3</sub>H as nanoreactor catalyzed oxidation of sulfites into sulfoxides. **Catalysis Science & Technology**, v. 1, 389-393, 2011.

BALLANTINE, J. A. The purple pigments produced by acetylation of 2-(2-oxoindolin-3-yl) glyoxylates in the presence of pyridine. Some new evidence. **Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1**, n. 0, 1182-1184, 1979.

BANFI, L. *et al.* **Encyclopedia of reagents for organic synthesis**. John Wiley & Sons Ltd. p.1–13, 2014.

BEAUCHARD, A. *et al.* Synthesis of novel 5-substituted indirubins as protein kinases inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 18, 6434-6443, 2006.

BEAUCHARD, A. *et al.* Synthesis and kinases inhibitory activity of novel substituted indigoids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 17, 6257-6263, 2009.

BOGDANOV, A. V. *et al.* Novel isoindigo derivatives bearing long-chain *N*-alkyl substituents: Synthesis and self-assemble behavior. **Chemical Physics Letters**, v. 594, 69-73, 2014.

BOGDANOV, A. V.; MUSIN, L. I.; MIRONOV, V. F. Advances in the synthesis and application of isoindigo derivatives. **ARKIVOC**, (vi), 362-392, 2015.

BORA, U. Zirconium Tetrachloride. **Synlett**, n. 7, 1073-1074, 2003.

BOUCHIKHI, F.; ANIZON, F.; MOREAU, P. Synthesis and antiproliferative activities of isoindigo and azaisoindigo derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 4, 755-762, 2008.

BOUCHIKHI, F.; ANIZON, F.; MOREAU, P. Synthesis, kinase inhibitory potencies and in vitro antiproliferative activity of isoindigo and 70-azaisoindigo derivatives substituted by Sonogashira cross-coupling. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 6, 2705-2710, 2009.

BOUCHIKHI, F. *et al.* Biological evaluation of glycosyl-isoindigo derivatives against the pathogenic agents of tropical diseases (malaria, Chagas disease, leishmaniasis and human African trypanosomiasis). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 21, 6319–6321, 2011.

CHAN, J. F-W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, 221-236, 2020.

CHEN, L-H. *et al.* Synthesis and evaluation of isatin derivatives as effective SARS coronavirus 3CL protease inhibitors. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 12, 3058-3062, 2005.

CHEN, Z. *et al.* Multisubstituted azaisoindigo-based polymers for high-mobility ambipolar thin-film transistors and inverters. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 11, 34171-34177, 2019.

CHENG, X. *et al.* 7,7'-Diazaindirubin-A small molecule inhibitor of casein kinase 2 in vitro and in cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 1, 247-255, 2014.

CHUNG, Y. M.; KIM, J. M.; KIM, J, N. Facile synthesis of 1-aryl-1,2-ethanediols *via* the reduction of *N*-substituted isatins. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 24, n. 1, 141-143, 2003.

CLARK, R. J. *et al.* Indigo, woad, and Tyrian Purple: important vat dyes from antiquity to the present. **Endeavour**, v. 17, n. 4, 191-199, 1993.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**, 2012.

COSTA, P. R. R.; PILLI, R. A.; PINHEIRO, S. **Substâncias carboniladas e derivados**. 2 ed. São Paulo: EditSBQ, 2019.

DA SILVA, B. N. M. *et al.* Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. **Química Nova**, v. 33, n. 10, 2279-2282, 2010.

DA SILVA, B. V. **Síntese de ferroceniloxoindóis e o estudo da cloração de derivados da isatina com ácido tricloroisocianúrico**. 2010. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

DA SILVA, J. F. M. *et al.* The Chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. **Journal Brazilian of Chemical Society**, v. 12, n. 3, 273-324, 2001.

DJERASSI, C.; SCHOLZ, C. R. Brominations with pyridine hydrobromide perbromide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 1, 417-418, 1948.

DOU, L. *et al.* Low-bandgap near-IR conjugated polymers/molecules for organic electronics. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 23, 12633-12665, 2015.

EL KATEB, A. A. *et al.* Thiation reactions. 111. Thiation of certain dicarbonyl compounds. **Phosphorus and Sulfur**, v. 20, n. 3, 329-332, 1984.

FREIRE, M. C. L. C. *et al.* Non-toxic dimeric peptides derived from the Bothropstoxin-I are potent SARS-CoV-2 and papain-like protease inhibitors. **Molecules**, v. 26, n. 16, 4896, 2021.

GALLOU, F. *et al.* Practical regioselective bromination of azaindoles and diazaindoles. **Synlett**, n. 2, 211-214, 2007.

GÁLVEZ, C.; VILADOMS, P. Reactivity of 1*H*-pyrrolo [2,3-*b*]pyridine. I. Synthesis of 3-acetyl-7-azaindole and related compounds. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 19, n. 3, 665-667, 1982.

GASPARIC, J. *et al.* Formation of acetals and cleavage of the five-membered ring in the bromination of isatin in alcohols. **Collections of Czechoslovak Communications**, v. 55, n. 12, 1990.

GLAXOSMITHKLINE LLC. *et al.* WO2011/119704, 2011, A1.

GHOLAMZADEH, P. *et al.* Efficient green synthesis of isoindigo derivatives using sulfonic-acid-functionalized nanoporous silica (SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H) catalyst and study of their antimicrobial properties. **Research on Chemical Intermediates**, v. 39, n. 9, 3925-3936, 2013.

HEASLEY, G. E. *et al.* Electrophilic additions to dienes and the 1-phenylpropenes with pyridine-halogen complexes and tribromides. Effects on stereochemistry and product ratios. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 14, 2797-2799.

INGRAHAM, N. E. *et al.* Immunomodulation in COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 6, 544-546, 2020.

JEANKUMAR, V. U. *et al.* Discovery and structure optimization of a series of isatin derivatives as *mycobacterium tuberculosis* chorismate mutase inhibitors. **Chemical Biological Drug Design**, v. 83, n. 4, 498-506, 2014.

JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry** 5<sup>th</sup> ed, 2010.

KANNABOINA, P. *et al.* Recent advances in the global ring functionalization of 7-azaindoles. **Chemical Communication**, v. 56, 11749-11762, 2020.

LECLERC, N. *et al.* Impact of backbone fluorination on  $\pi$ -conjugated polymers in organic photovoltaic devices: a review. **Polymers**, v. 8, n. 1, 1-27, 2016.

LEE, P-I.; HSUEH, P-R. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, 365-367, 2020.

LE HYARIC, M.; DE ALMEIDA, M. V.; DE SOUZA, M. V. N. Síntese e reatividade de azaindóis: aplicações na preparação de moléculas de interesse biológico. **Química Nova**, v. 25, n. 6B, 1165-1171, 2002.

LEYSSEN, P.; DE CLERCQ, E.; NEYTS, J. Molecular strategies to inhibit the replication of RNA viruses. **Antiviral Research**, v. 78, n. 1, 9-25, 2008.

LINDWALL, H. G.; BANDES, J.; WEINBERG, I. Preparation of certain brominated cinchophens. *Journal of the American Chemical Society*, v. 53, n. 1, 317-319, 1931.

LIU, M. *et al.* Mild and efficient synthesis of isoindigo derivatives catalyzed by Lewis acid. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 52, 5856-5858, 2016.

LIU, M.; YIN, G. ZrCl<sub>4</sub>-catalysed synthesis of new 4-(2-hydroxy phenyl) pyrazolo [3,4-b] pyridine derivatives. **Journal of Chemical Research**, v. 39, n. 5, 263-266, 2015.

KITAMARA, T.; FUJIWARA, Y. Recent progress in the use of hypervalent iodine reagents in organic synthesis. A review. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 29, n. 4, 409-458, 1997.

KONWAR, M.; SARMA, D. Advances in developing small molecule SARS 3CLpro inhibitors as potential remedy for corona virus infection. **Tetrahedron**, v. 77, 131761, 2021.

KÜHLBORN, J. *et al.* Examples of Xylochemistry: colorants and polymers. **Green Chemistry**, v. 19, n. 16, 3780–3786, 2017.

KUMAR, C. N. S. S. P. *et al.* Use of pyridinium chlorochromate and reusable polyaniline salt catalyst combination for the oxidation of indoles. **Synlett**, n. 13, 2023-2027, 2008.

MARFAT, A.; CARTA, M. P. Oxidation of indoles with pyridinium bromide perbromide. A simple and efficient synthesis of 7-azaoxindoles. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 35, 4027-4030, 1987.

MARGOLESE, D. *et al.* Direct syntheses of ordered SBA-15 mesoporous silica containing sulfonic acid groups. **Chemistry of Materials**, v. 12, n. 8, 2448-2459, 2000.

MARSCHALK, C. Conversion of oxoindoles into isocoumaranone. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 45, 582-585, 1912.

MARTINEZ, S. T.; FERREIRA, V. F. As isatinas do professor Ângelo. **Revista Virtual de Quimica**, v.9, n. 3, 1154-1183, 2017.

MARTINS, B. S.; LÜDTKE, D. S.; MORO, A. V. Modelos estereoquímicos de adição à carbonila. **Química Nova**, v. 40, n. 3, 342-352, 2017.

MENDONÇA, G. F. *et al.* Trichloroisocyanuric acid in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: an efficient superelectrophilic reagent for chlorination of isatin and benzene derivatives. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, 695-698, 2005.

MEIJER, L. *et al.* **Indirubin, the red shade of indigo**. Editions Life in Progress; Roscoff, France, 2006.

MENOZZI, C.; DALCO, P. I.; COSSY, J. Studies on enol carbonate chemistry: stereoselective construction of vicinal quaternary benzylic centers in the bis-oxindole series. **Heterocycles**, v. 72, n. 1, 199-205, 2007.

MERZ, K-H.; EISENBRAND, G. In: Chapter 14: **Chemistry and structure activity of indirubins**, Editions Life in Progress; Roscoff, France, 135-145, 2006.

MINAMI, T. *et al.* New olefin and oxiran syntheses from carbonyl compounds, and diethyl sodiophosphonate anions and 1-aminophosphonate amino-anions. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 0, 1731-1738, 1980.

MOTATI, D. R.; AMARADHI, R.; GANESH, T. Recent developments in the synthesis of azaindoles from pyridine and pyrrole building blocks. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 8, 466-513, 2021.

MOTZER, R. J. *et al.* Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor in patients with metastatic renal cell carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 1, 16-24, 2006.

MUKHERJEE, P. *et al.* Inhibitors of SARS-3CL<sup>pro</sup>: virtual screening, biological evaluation, and molecular dynamics simulation studies. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 6, 1376-1392, 2011.

OKUDA, S.; ROBISON, M, M. 7-Azaindole. V. Investigations of alternative syntheses of the ring system. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, 740-743, 1959.

ORHAN, I. *et al.* Inhibitory activity of marine sponge-derived natural products against parasitic protozoa. **Marine Drugs**, v. 8, 47-58, 2010.

OVERMAN, L. E.; PETERSON, E. A. Enantioselective synthesis of (-)-idiospermuline. **Tetrahedron**, v. 59, n. 35, 6905-6919, 2003.

PAPAGEORGIOU, C.; BORER, X. 122. Acid-catalyzed rearrangements for a diastereoselective entry into a new fused hexacyclic heterocycle: (5RS, 7aRS, 12RS, 14aRS)-4,5,7,7a,11,12,14,14a-octahydro-5,12-dimethyl-diindolo [1,7-*bc*:1',7'-*gh*] [2,6] naphthyridine. **Helvetica Chimica Acta**, v. 71, n. 5, 1079-1083, 1988.

PARRICK, J. *et al.* Convenient preparation of 3,3-dibromo-1,3-dihydroindol-2-ones and indole-2,3-diones (isatins) from indoles. **Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry**, n. 11, 2009-2015, 1989.

PILLAIYAR, T. *et al.* An overview of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 14, 6595-6628, 2016.

PIMENTA, M. V.; MONTEIRO, G. The production of biopharmaceuticals in Brazil: current issues. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, 1-8, 2019.

POGORELIC, I. *et al.* Rapid, efficient and selective reduction of aromatic nitro compounds with sodium borohydride and Raney nickel. **Journal of Molecular Catalysis A Chemical**, v. 274, n. 1, 202-207, 2007.

PRAKASH, C. R.; RAJA, S. Indolinones as promising scaffold as kinase inhibitors: a review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 2, 98-119, 2012.

PROKOPOV, A. A.; YAKHONTOV, L. N. Derivatives of azaindoles. LV. Synthesis of 3-substituted 6-azaindoles. **Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii**, v. 4, 496-500, 1978.

PROKOPOV, A. A.; YAKHONTOV, L. N. Methods of synthesis and the production technology of therapeutic substances: Chemistry of the azaindoles (review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 28, n. 7, 1994.

RANI, S. S. *et al.* Antibacterial and anticancer activity of new bisatin malonohydrazides. **International Journal of Chemical Sciences**, v. 8, n. 3, p. 1887-1894, 2010.

RIATTO, V. B. *et al.* Biotechnological properties of sponges from northeast Brazil: *Cliona varians* as a biocatalyst for enantioselective reduction of carbonyl compounds. **Journal Brazilian of Chemical Society**, v. 30, n. 1, 149-157, 2019.

ROBINSON, R. P.; DONAHUE, K. M. Synthesis of 5-azaoxindole. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 15, 4805-4806, 1991.

RUSSELL, G. A.; KAUPP, G. Oxidation of carbanions. IV. Oxidation of indoxyl to indigo in basic solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, n. 14, 3851-3859, 1969.

SALES-MEDINA, D. F. *et al.* Discovery of clinically approved drugs capable of inhibiting SARS-CoV-2 in vitro infection using a phenotypic screening strategy and network-analysis to predict their potential to treat covid-19. **BioRxiv**; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.196337>

SANTOS; I. S. *et al.* A facile synthesis of novel isatinspirooxazine derivatives and potential *in vitro* anti-proliferative activity. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 1, 198-209, 2019.

SASSATELLI, M. *et al.* Synthesis of glycosyl-isoindigo derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 25, 4827-4830, 2004.

SASSATELLI, M. *et al.* Synthesis and antiproliferative activities of diversely substituted glycosyl-isoindigo derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 1, 88-100, 2006.

SATIJA, N.; LAL, S. K. The molecular biology of SARS coronavirus. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1102, n. 1, 26-38, 2007.

SCHMIDT, H. Indigo - 100 Jahre industrielle Synthese. **Chemie in unserer Zeit**, v. 31, n. 3, 121-128, 1997.

SIVAKUMAR, K. *et al.* A fluorogenic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 3-azido-coumarins and acetylenes. **Organic Letters**, v. 6, n. 24, 4603-4606, 2004.

SOUSA, J. F. **Emprego de esponja marinha da espécie *cliona varians* em reações de biorredução**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

SRIRAM, R. *et al.* AlCl<sub>3</sub>/PCC-SiO<sub>2</sub>-Promoted oxidation of azaindoles and indoles. **Synthetic Communications**, v. 42, n. 23, 3419-3428, 2012.

STANKYAVICHYUS, A. P. *et al.* Protective effects of isatins in hypobaric hypoxia. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 15, 858-861, 1981.

SUGEN, INC. US2003/69421, 2003, A1.

SUMPTER, W. C. Structure of the bromodioxindoles of Baeyer and Knop. **Journal of the Chemical Society**, v. 67, n. 7, 1140-1141, 1945.

SUN, H. *et al.* Imide-functionalized polymer semiconductors. **Chemistry: a European Journal**, v. 25, n. 1, 87-105, 2019.

TATSUGI, J.; ZHIWEI, T.; IZAWA, Y. An improved preparation of isatins from indoles. **ARKIVOC**, v. 2001, part (i): general papers, 67-73, 2001.

TEUBER, H. J.; HOHN, J. Reactions with nitrosodisulfonate. 40. Oxidations of keto-enols. **Chemische Berichte**, v. 115, n. 1, 90-98, 1982.

THAKUR, P. B.; MESHAM, H. M. "On water" catalyst-free, column chromatography-free and atom economical protocol for highly diastereoselective synthesis of novel class of 3-substituted, 3-hydroxy-2-oxindole scaffolds at room temperature. **RSC Advances**, v. 14, n. 11, 5343-5350, 2014.

ULLRICH, S.; NITSCHKE, C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 17, 127377, 2020.

VICTOR, M. M.; ALVES, P.B. Reação da cânfora com boroidreto de sódio: uma estratégia para o estudo da estereoquímica da reação de redução. **Química Nova**, v. 33, n. 10, 2274-2278, 2010.

von BAEYER, A. Über die Verbindungen der Indigogruppe. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 14, n. 2, 1741-1746, 1881.

von BAEYER, A.; DREWSEN, V. Einwirkung von Orthonitrobenzaldehyd auf Aldehyd. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 16, n. 2, 2205-2208, 1883.

WALKER, S. R. *et al.* Variolins and related alkaloids. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 7, 3080-3098, 2009.

WANG, E.; MAMMO, W.; ANDERSSON, M. R. Isoindigo-based polymers and small molecules for bulk heterojunction solar cells and field effect transistors. **Advanced Materials**, v. 26, n. 12, 1801-1826, 2014.

WEE, X. K. *et al.* Synthesis and evaluation of functionalized isoindigos as antiproliferative agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 21, 7562-7571, 2009.

WEI, C. *et al.* Realizing n-type field-effect performance via introducing trifluoromethyl groups into the donor-acceptor copolymer backbone. **Macromolecules**, v. 52, n. 7, 2911-2921, 2019.

WILLIAMS, T. R.; WAKEHAM, S. Quantitative bromination of aromatic amines. **Analytica Chimica Acta**, v. 52, n. 1, 152-154, 1970.

World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard; <https://www.covid19.who.int/>. Acessado em 07 de novembro, 2021 [online].

WU, P-W. *et al.* Synthesis of 7-azaserotonin: its photophysical properties associated with excited state proton transfer reaction. **Journal of American Chemical Society**, v. 128, n. 45, 14426-14427, 2006.

XIAO, Z. *et al.* Indirubin and meisoindigo in the treatment of chronic myelogenous leukemia in China. **Leukemia and Lymphoma**, v. 43, n. 9, 1763-1768, 2002.

XIAOKONG, LI. *et al.* A metal-free approach to 3-aryl-3-hydroxy-2-oxindoles by treatment of 3-acyloxy-2-oxindoles with diaryliodonium salts. **Chemistry Asian Journal**, v. 11, n. 2, 226-230, 2016.

XU, J-J. *et al.* A novel 7-azaisoindigo derivative-induced cancer cell apoptosis and mitochondrial dysfunction mediated by oxidative stress. **Journal of Applied Toxicology**, v. 31, n. 2, 164-172, 2011.

YADAV, J. S. *et al.* Indium (III) chloride/2-iodoxybenzoic acid: a novel reagent system for the conversion of indoles into isatins. **Synthesis**, v. 2007, n. 5, 693-696, 2007.

YAKHONTOV, L. N. The Chemistry of azaindoles [pyrrolo [2,3] pyridines]. **Chemical Reviews (English Translation)**, v. 37, n. 7, 551-565, 1968.

YAKHONTOV, L. N.; AZIMOV, V. A.; LAPAN, E. I. About reactivity of isomeric azaindoles. **Tetrahedron Letters**, v. 10, n. 24, 1909-1912, 1969.

YAKHONTOV, L. N.; PROKOPOV, A. A. Advances in the chemistry of azaindoles. **Russian Chemical Reviews (English Translation)**, v. 49, n. 5, 428-444, 1980.

YUE, W. *et al.* Azaisoindigo conjugated polymers for high performance n-type and ambipolar thin film transistor applications. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 4, n. 41, 9704-9710, 2016.

YUN, H-J. *et al.* Dramatic inversion of charge polarity in diketopyrrolopyrrole-based organic field-effect transistors via a simple nitrile group substitution. **Advanced Materials**, v. 26, n. 43, 7300-7307, 2014.

ZHANG, W.; GO, M-L. Functionalized 3-benzylidene-indolin-2-ones: inducers of NAD(P)H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) with antiproliferative activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 5, 2077-2090, 2009.

ZHAO, P. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of *N*-alkyl or aryl substituted isoindigo derivatives as potential dual cyclin-dependent kinase 2 (CDK2)/glycogen synthase kinase 3b (GSK-3b) phosphorylation inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 86, 165-174, 2014.

ZHOU, L. *et al.* Isatin compounds as noncovalent SARS coronavirus 3C-like protease inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n.12, 3440-3443, 2006.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, 270-273, 2020.

ZHOU, Y. *et al.* Synthesis, properties, and charge transport characteristics of the conjugated copolymers containing the azaisoindigo and benzothiadiazole units. **Dyes and Pigments**, v. 180, 108438, 2020.

ZHOU, Y. *et al.* Synthesis, characterization, and their field-effect properties of azaisoindigo-based conjugated polymers with versatile alkoxy carbonyl substituents. **Polymer**, v. 215, 123347, 2021.

ZOU, H. *et al.* Synthesis and biological evaluation of 2-indolinone derivatives as potential antitumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 12, 5970-5977, 2011.

# **PARTE EXPERIMENTAL**

## 1. Reagentes e Solventes

De forma geral, solventes e reagentes foram adquiridos dos seguintes fornecedores comerciais: Sigma Aldrich, Alfa Aesar, ABCR ACROS organics, Fischer Scientific, Synth.

Isatina, oxoindol, 4-, 5-, 6-, 7-azaindol, bromo molecular, perbrometo de piridínio, cloreto de zircônio, ácido tricloroisocianúrico, ácido sulfúrico, ácido acético glacial, ácido clorídrico, ácido tricloroisocianúrico, nitrato de potássio, boroidreto de sódio, sulfato de magnésio anidro, Celite® 545 foram todos utilizados como recebidos. O zinco metálico foi ativado com 2% de ácido clorídrico. O anidrido acético foi destilado. Os solventes etanol, acetato de etila, hexano, clorofórmio, acetonitrila, metanol, diclorometano foram utilizados sem tratamento prévio. Somente o tolueno que foi seco em sulfato de magnésio e o anidrido acético destilado.

### 1.2 Métodos Cromatográficos

A cromatografia em coluna flash foi conduzida em sílica-gel (35-70  $\mu\text{m}$  Merck) e pressão com um compressor de ar. As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em folhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F254 (Merck) com misturas de solventes definidas. A visualização das substâncias foi feita visualmente e/ou através de lâmpada de ultravioleta (254 nm) e/ou reveladas com permanganato de potássio (solução de 5g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e 2g de  $\text{KMnO}_4$  em 250 mL de água destilada).

### 1.3 Métodos Espectroscópicos

#### 1.3.1 Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram realizados em equipamento *Bruker 300 MHz Avance*, operando a 300 MHz para os núcleos de  $^1\text{H}$  e 75 MHz para os núcleos de  $^{13}\text{C}$  através da cooperação com a Universidade Federal de Alfenas (Unifal-MG). Em colaboração com a Universidade Johannes Gutenberg (JGU) em Mainz, foi possível a condução das análises nos seguintes espectrômetros *Bruker* a 23°C:

- *Avance III HD 300*: 300 MHz RMN  $^1\text{H}$ , 75,5 MHz RMN  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC;
- *Avance III HD 400*: 400 MHz RMN  $^1\text{H}$ , 100,6 MHz RMN  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC;

Em parceria com a Universidade de São Paulo (USP), campus Ribeirão Preto, foram realizadas as análises no aparelho *Brucker DRX 400*  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz),  $^{13}\text{C}$  RMN (100.6 MHz). E por fim, em colaboração com a Universidade Federal de Goiás (UFG), foi possível a execução das análises no equipamento *Avance-III HD 500*: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz).

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , foi realizada a dissociação de banda larga de  $^1\text{H}$  e as experiências com HSQC foram realizadas de maneira sensível à fase (CH e  $\text{CH}_3$  positivo,  $\text{CH}_2$  negativo). Os sinais dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram referenciados aos solventes deuterados correspondentes em partes por milhão (ppm) dado:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta\text{H} = 7,26$  ppm,  $\delta\text{C} = 77,2$  ppm;  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ :  $\delta\text{H} = 2,50$  ppm,  $\delta\text{C} = 39,5$  ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $\delta\text{H} = 3,31$  ppm,  $\delta\text{C} = 49,0$  ppm;  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ :  $\delta\text{H} = 8,74$  ppm,  $\delta\text{C} = 150,4$  ppm). Os valores das constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). As áreas relativas dos sinais de hidrogênio foram obtidas por integração eletrônica e a multiplicidade das bandas de absorção foi indicada segundo a convenção: singleto (*s*); duplete (*d*); duplo duplete (*dd*); tripleto (*t*); duplo tripleto (*dt*); quarteto de dubletos (*qd*); duplo quarteto (*dq*); multiplete (*m*). Os espectros de RMN foram avaliados através do software *MestReNova* da *Mestrelab Research*.

### 1.3.2. Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho FTIR da *Shimatzu IRAffinity-1* com pastilhas comprimidas de brometo de potássio anidro (sólidos), além do espectrômetro *Tensor 27* da Bruker com unidade *Diamond ATR* e software *Opus 7.2* (análises realizadas na JGU) e o equipamento FTIR-ATR Cary 630 da Agilent, equipado com refletância total atenuada (ATR) e detector com célula de cristal de diamante e sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Os valores de absorção foram expressos em números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Todos os espectros foram adquiridos na região do infravermelho médio - 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$  - em 20 varreduras.

### 1.3.3. Espectro de massa de alta resolução (HRMS)

Os espectros de massa com fonte de ionização por *eletrospray* (ESI) e/ou por ionização química à pressão atmosférica (APCI) foram registrados no instrumento *Waters Q-TOF-Ultima III* da *Waters* com uma fonte dupla e um calibrador externo adequado. Essas análises foram realizadas no Instituto de Química da Universidade Johannes Gutenberg em Mainz-Alemanha, durante o período do doutorado sanduiche.

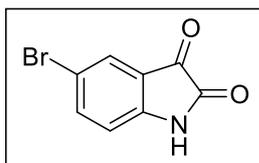
As demais análises foram realizadas no equipamento *Thermo Scientific Q Exactive* da *Thermo Fisher Scientific* com fonte de ionização por *eletrospray* do laboratório ThoMSon de espectrometria de massas, Instituto de Química, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

### 1.4 Ponto de fusão (PF)

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho *Microquímica MQAPF 301* e aparelho digital série IA9000 da ThermoFischer e não tiveram seus valores corrigidos. Já as análises realizadas na JGU-Mainz foram no aparelho de ponto de fusão digital modelo *KSPIN* da empresa *Krüss* e não tiveram seus valores corrigidos.

## 2. Procedimentos e caracterizações

### 2.1 Síntese dos derivados bromados da isatina

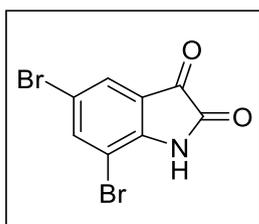


#### 5-bromoisatina (95a)

A uma solução contendo 6,8 mmol de isatina **8** (1,0 g) em etanol (5 mL), foi adicionado, lentamente, bromo molecular (0,35 mL) a 0°C e a mistura reacional foi

mantida sob agitação à temperatura ambiente por 16 h. Em seguida, resfriou-se a solução até atingir a temperatura igual a 0°C. Realizou-se a filtração à vácuo vertendo água destilada gelada e o bruto foi seco em estufa para obtenção de um sólido laranja. A purificação do produto ocorreu por cromatografia em coluna em sílica gel com a mistura dos eluentes acetato de etila/hexano (40:60) (LINDWALL, BANDES e WEINBERG, 1931).

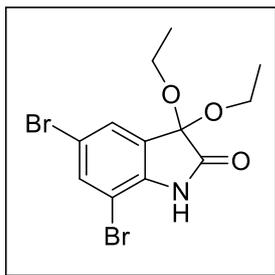
Sólido laranja; rendimento 70%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,14 (s, 1H, N-H), 7,74 (dd,  $J = 8,3; 2,1$  Hz, 1H, H-6), 7,66 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, H-4), 6,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  183,8 (C), 159,6 (C), 150,2 (C), 140,6 (CH), 127,5 (C), 124,6 (CH), 120,2 (C), 114,9 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3213, 1751, 1713, 1616, 1470, 1447, 1292, 1273, 1211, 845; PF. 248,0-248,5 °C, lit. 249,5 °C (LINDWALL, BANDES e WEINBERG, 1931).



### 5,7-dibromoisatina (95d)

Em um erlenmeyer, 6,8 mmol de isatina **8** (1 g) foi solubilizado em uma mistura de ácido acético (23 mL) seguida da adição de 0,8 mL de bromo molecular. A mistura reacional foi aquecida a 70-80 °C durante 3,5 h. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada. Após o consumo total do material de partida, gelo picado foi vertido sobre a solução, formando-se um precipitado que foi filtrado à vácuo (SANTOS *et al.*, 2019).

Sólido laranja escuro; rendimento 88%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,60 (s, 1H, N-H), 7,20 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-6), 6,84 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-4); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,4 (C), 159,4 (C), 148,5 (C), 141,1 (CH), 125,9 (CH), 121,3 (C), 114,6 (C), 105,7 (C); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3206, 3098, 1747, 1609, 1450, 1157, 876; PF. 255-257 °C, lit. 255 °C (SANTOS *et al.*, 2019).

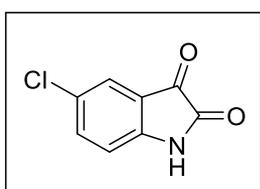


### 3,3-dietóxi-5,7-dibromoisatina (95g)

Isatina (**8**, 3 g; 20 mmol) foi dissolvida em etanol em ebulição (40 mL) e bromo molecular (7,5 g; 47 mmol) foi adicionado à solução quente. Após 1 h, outra porção de bromo (5,0 g; 31 mmol) foi adicionada e a mistura foi mantido sob refluxo por mais 2 h. O produto foi coletado em filtro e separado por cromatografia em uma coluna de gel de sílica em hexano-acetato de etila 3:1 (GASPARIC *et al.*, 1990).

Sólido amarelo; rendimento 78%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,02 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H-6), 7,58 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H-4), 3,85 (dq,  $J = 9,4$ ; 7,0 Hz, 2H), 3,65 (dq,  $J = 9,4$ ; 7,0 Hz, 2H), 1,13 (t,  $J = 8$  Hz, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171,2 (C), 140,1 (C), 135,0 (CH), 128,6 (C), 126,6 (CH), 114,0 (C), 103,4 (C), 96,3 (C), 58,1 (CH<sub>2</sub>), 14,9 (CH<sub>3</sub>); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3198, 2974, 1725, 1612, 1454, 1250, 1180, 1065, 860; PF. 174-175 °C, lit. 173-174 °C (GASPARIC *et al.*, 1990).

## 2.2 Síntese dos derivados clorados da isatina

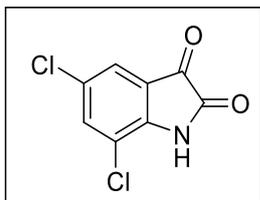


### 5-cloroisatina (95b)

A uma solução contendo 18 mmol (4,18 g) de ácido tricloroisocianúrico (ATCI) em 25 mL de ácido sulfúrico concentrado, foi preparada em um erlenmeyer. Posteriormente, 40 mmol (5,88 g) de isatina (**8**) foram adicionados, lentamente, à solução a 0 °C. A mistura foi mantida sob agitação magnética durante 45 min e verteu-se gelo picado, formando-se um precipitado que foi filtrado à vácuo com água gelada (DA SILVA *et al.*, 2010).

Sólido amarelo; rendimento 92%; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,15 (s, 1H, N-H), 7,60 (dd,  $J = 8,4$ ; 2,3 Hz, 1H, H-6), 7,54 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, H-4), 6,91 (d,  $J = 8,4$

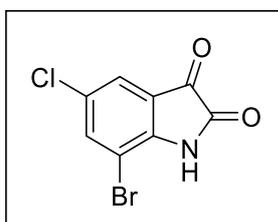
Hz, 1H, H-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  183,8 (C), 159,6 (C), 149,6 (C), 137,7 (CH), 127,2 (C), 124,6 (CH), 119,6 (C), 114,3 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3202, 1751, 1713, 1620, 1470, 1451, 1211, 845; PF. 255-257 °C, lit. 254-258 °C (DA SILVA *et al.*, 2010).



### 5,7-dicloroisatina (95e)

A uma solução contendo 20 mmol (4,64 g) de ácido tricloroisocianúrico (ATCI), utilizado como agente de cloração, em 12 mL de ácido sulfúrico, foi preparada em um erlenmeyer. Subsequentemente, foram adicionados 20 mmol (2,94 g) de isatina (**8**) à solução a 0 °C. A mistura foi mantida sob agitação magnética durante 30 min. Logo após, verteu-se gelo picado, formando-se um precipitado que foi, posteriormente, filtrado sob vácuo e lavado com água gelada (DA SILVA *et al.*, 2010).

Sólido laranja; rendimento 90%; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,57 (s, 1H, N-H), 7,84 (s, 1H, H-6), 7,56 (s, 1H, H-4); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181,9 (C), 159,0 (C), 146,1 (C), 135,5 (CH), 126,6 (C), 122,5 (CH), 120,3 (C), 116,6 (C); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3109, 1759, 1616, 1454, 1431, 1292, 1173, 876, 706; PF. 218-220 °C, lit. 218-223 °C (DA SILVA *et al.*, 2010).

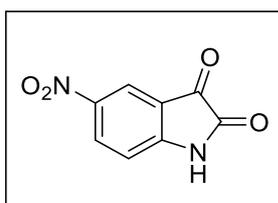


### 5-cloro-7-bromoisatina (95f)

A uma solução contendo 2,75 mmol (0,5 g) de 5-cloro-isatina (**95b**) em etanol (7 mL) a 70 ° C, foi adicionado, gota a gota, 0,4 mL de bromo molecular. A mistura foi agitada durante 24 horas. Após esse período, foi adicionado 1mL de ácido clorídrico PA e a reação foi mantida sob agitação por 30 minutos. A mistura foi filtrada, lavada com água e seca na estufa. (GLAXOSMITHKLINE, 2011).

Sólido laranja; rendimento 84%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,44 (s, 1H, NH), 7,94 (s, 1H, H-6), 7,59 (s, 1H, H-4); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,6 (C), 159,6 (C), 148,2 (C), 138,5 (CH), 127,3 (C), 123,2 (CH), 120,8 (C), 105,3 (C); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3109, 1742, 1608, 1448, 1431, 1288, 1218, 1162, 894, 676; PF. 245-246  $^\circ\text{C}$ .

### 2.3 Síntese da 5-nitroisatina



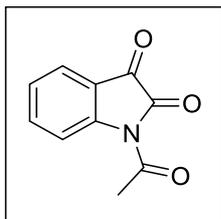
#### 5-nitroisatina (95c)

Em um erlenmeyer, uma solução contendo 6,8 mmol (1,00 g) de isatina (**8**) foi completamente solubilizada em 13,3 mL de ácido sulfúrico concentrado. Esta solução foi então resfriada a 0  $^\circ\text{C}$  em um banho de gelo e adicionou-se uma solução de nitrato de potássio 6,3 mmol (640 mg) em 1,33 mL de ácido sulfúrico concentrado. Manteve-se a reação sob agitação a 0  $^\circ\text{C}$  por 30 min. Após este período, verteu-se gelo picado, formando-se um precipitado amarelo, que posteriormente foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada (DA SILVA *et al.*, 2010).

Sólido amarelo; rendimento 61%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (s, 1H, NH), 8,43 (dd,  $J = 8,7; 2,4$  Hz, 1H, H-6), 8,20 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H-4), 7,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,6 (C), 160,1 (C), 155,4 (C), 142,8 (C), 133,3 (CH), 119,8 (CH), 118,4 (C), 112,7 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3333, 3094, 1767, 1751, 1620, 1531, 1470, 1335, 748; PF. 249,5-250,6  $^\circ\text{C}$ , lit. 249-251  $^\circ\text{C}$  (DA SILVA *et al.*, 2010).

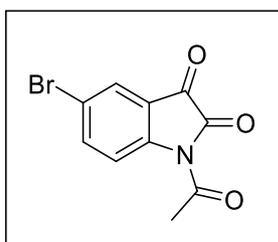
### 2.4 Síntese dos derivados *N*-acetil da isatina

Todos os derivados seguiram o mesmo procedimento de síntese padrão: reação de acetilação (JEANKUMAR, 2014), que consistiu no uso de excesso de anidrido acético (3 mL) recém destilado sob aquecimento em refluxo durante 3 h e a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. A purificação dos produtos ocorreu através de cromatografia em coluna em sílica gel com a mistura dos eluentes acetato de etila/hexano, na proporção de 30:70.



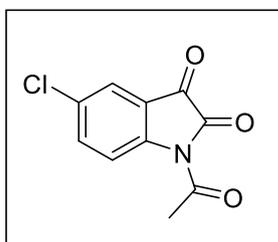
### **N-acetilisatina (96a)**

Sólido amarelo; rendimento 92%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 (*d*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-7), 7,78 (*d*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-4), 7,72 (*t*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-6), 7,34 (*t*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-5), 2,74 (*s*, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180,3 (C), 170,2 (C), 158,4 (C), 149,1 (C), 139,4 (CH), 126,6 (CH), 125,8 (CH), 119,6 (C), 118,7 (CH), 26,9 ( $\text{CH}_3$ ); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1782, 1747, 1713, 1611, 1593, 1460, 1379, 1337, 1308, 1165, 770; PF.141-143 °C, lit. 141-143 °C (STANKYAVICHYUS *et al.*, 1981).



### **N-acetil-5-bromoisatina (96b)**

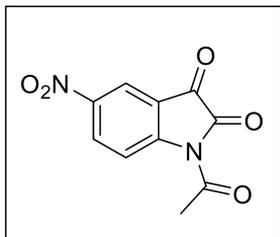
Sólido amarelo; rendimento 67%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,20 (*d*,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-6), 7,95 (*d*,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-7), 7,93 (*s*, 1H, H-4), 2,58 (*s*, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  179,1 (C), 170,0 (C), 157,9 (C), 146,8 (C), 139,8 (CH), 126,8 (CH), 122,0 (C), 119,5 (CH), 117,9 (C), 26,2 ( $\text{CH}_3$ ); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1785, 1745, 1708, 1600, 1460, 1371, 1284, 1157, 846; PF 188,8-189,5 °C, lit. 190 °C (RANI *et al.*, 2010).



### **N-acetil-5-cloroisatina (96c)**

Sólido amarelo; rendimento 73%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,26 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-6), 7,83 (*s*, 1H, H-4), 7,80 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-7), 2,59 (*s*, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  179,1 (C), 169,8 (C), 157,8 (C), 146,2 (C), 136,7 (CH), 129,8 (C),

123,7 (CH), 121,5 (C), 118,9 (CH), 25,9 (CH<sub>3</sub>); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1764, 1747, 1716, 1598, 1465, 1378, 1288, 1160, 852; PF. 149,5-150,2 °C.

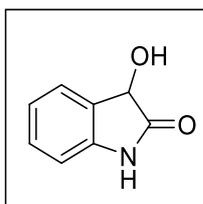


### **N-acetil-5-nitroisatina (96d)**

Sólido escuro; rendimento 69%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,63 (*dd*, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H, H-6), 8,48 (*s*, 1H, H-4), 8,47 - 8,41 (*m*, 1H, H-7), 2,65 (*s*, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  177,9 (C), 169,5 (C), 157,2 (C), 150,5 (C), 143,8 (C), 131,5 (CH), 120,0 (C), 118,2 (CH), 117,2 (CH), 25,4 (CH<sub>3</sub>); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1793, 1755, 1704, 1614, 1349, 1269, 1158, 727; PF. 173,0-173,8 °C.

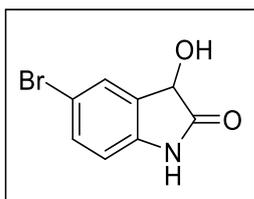
### **2.5 Redução da isatina e de seus derivados com 0,6 eq de NaBH<sub>4</sub>**

Em um balão de 25 mL sob agitação magnética, em atmosfera inerte e borbulhador, foi preparada uma solução de NaBH<sub>4</sub> (1,2 mmol, 0,6 eq., 44,96 mg) em 12 mL de uma mistura 1:1 DCM/EtOH, à 0°C. Adicionou-se a isatina (**8**) ou algum de seus derivados (1,2 mmol) **95a-d** em pequenas porções. A mistura foi vigorosamente agitada a esta mesma temperatura e, após cerca de 5 min, tornou-se esbranquiçada. Em seguida, 2 mL de água destilada foram adicionados e a reação foi agitada à temperatura ambiente até cessar a formação de bolhas. Adicionou-se uma gota de ácido acético glacial na solução para fazer o pH atingir o valor igual a 5. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cristalização em AcOEt/hexano.



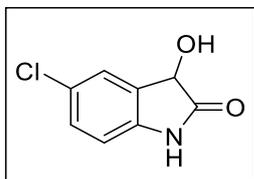
### **3-hidróxi-isatina (108a)**

Sólido bege; rendimento 60%; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H, NH), 7,27 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H-7), 7,20 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-6), 6,95 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5), 6,78 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-4), 6,15 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, CH), 4,82 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, OH); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178,5 (C), 142,7 (C), 129,9 (C), 129,5 (CH), 125,3 (CH), 122,0 (CH), 110,0 (CH), 69,7 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3387, 1620, 1072, 748; PF. 166,5-167,3  $^\circ\text{C}$ , lit. 167-168  $^\circ\text{C}$  (MARSCHALK, 1912).



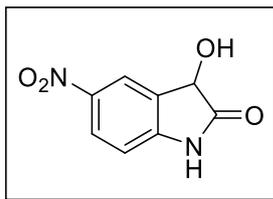
#### 5-bromo-3-hidróxi-isatina (108b)

Sólido laranja; rendimento 35%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H, NH), 7,25-6,30 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5,30 (s, 1H, CH), 1,78 (s, 1H, OH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3534, 1732, 1612, 1462, 1180, 1061; P.F 178-180  $^\circ\text{C}$ , lit. 199-200  $^\circ\text{C}$  (SUMPTER, 1945).



#### 5-cloro-3-hidróxi-isatina (108c)

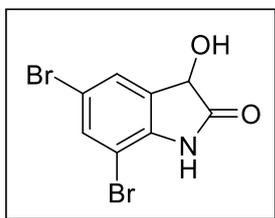
Sólido laranja; rendimento 35%; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H, NH), 7,32 (dd,  $J = 8,3; 2,2$  Hz, 1H, H-4), 6,77 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H-6 e H-7), 6,42 (s, 1H, CH); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  175,7 (C), 141,6 (C), 129,9 (CH), 129,0 (C), 125,6 (CH), 125,3 (C), 111,1 (CH), 77,6 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3298, 1701, 1620, 1474, 1177, 1134, 822; PF 178-179  $^\circ\text{C}$ .



#### 5-nitro-3-hidróxi-isatina (108d)

Sólido marrom; rendimento 25%; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,60 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H, NH), 8,46 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H, H-4), 7,92 (dd,  $J = 9,0; 2,6$  Hz, 1H, H-6), 6,69 (d,  $J$

= 9,0 Hz, 1H, H-7), 4,00 (*d*,  $J = 6,5$  Hz, 1H, CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3391, 2920, 1732, 1624, 1400, 1339, 1018; PF 220-224 °C.

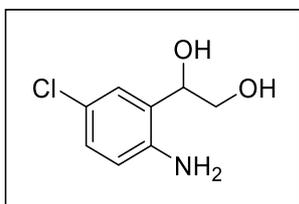


### 5,7-dibromo-3-hidróxi-isatina (108e)

Sólido laranja; rendimento 77%; IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3302, 1720, 1616, 1477, 1177, 818; PF 162,3-162,9 °C.

## 2.6 Redução dos derivados da isatina com 1,2 eq de NaBH<sub>4</sub>

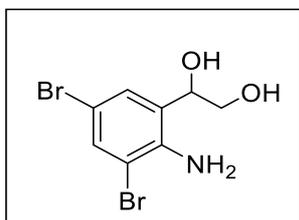
Em um balão de 25 mL sob agitação magnética, em atmosfera inerte e borbulhador, foi preparada uma solução de NaBH<sub>4</sub> (3 mmol, 1,2 eq., 112,4 mg) em 12 mL de uma mistura 1:1 DCM/EtOH, à 0°C. Adicionou-se 2 mmol dos derivados da isatina (**95b**; **95d-e**; **96a**; **96d**) em pequenas porções. A mistura foi vigorosamente agitada a esta mesma temperatura e, após cerca de 5 min, tornou-se esbranquiçada. Em seguida, 2 mL de água destilada foram adicionados e a reação foi agitada à temperatura ambiente até cessar a formação de bolhas. Adicionou-se uma gota de ácido acético glacial na solução para fazer o pH atingir o valor igual a 5 e manteve-se a reação sob agitação em temperatura ambiente por 16 h. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório.



### 1-(2-amino-5-clorofenil) etano-1,2-diol (109a)

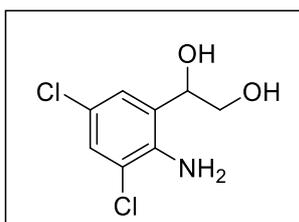
Líquido azul; rendimento 86%; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,10 (*d*,  $J = 2,6$  Hz, 1H, H-4), 6,95 (*dd*,  $J = 8,5; 2,6$  Hz, 1H, H-6), 6,60 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-7), 5,31 (*d*,  $J = 4,3$  Hz, 1H, CH), 5,07 (*s*, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,74-4,55 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  144,8 (C), 128,4 (C), 126,9 (CH), 126,6 (CH), 119,6 (C), 116,6 (CH), 70,5 (CH),

65,1 (CH<sub>2</sub>); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3225, 1616, 1489, 1466, 1296, 1096, 1072, 818; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para (M+1): 188,04783, encontrado: 188,04988.



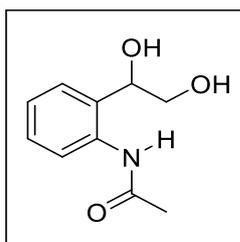
**1-(2-amino-3,5-dibromofenil) etano-1,2-diol (109b)**

Líquido azul; rendimiento 87%; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,47 (*d*, 2,3 Hz, 1H, H-6), 7,27 (*d*, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-4), 5,69 (*s*, 1H, NH), 5,60 (*s*, 1H, NH), 5,28 (*s*, 1H, CH), 4,80 (*s*, 1H, OH), 4,65 (*s*, 1H, OH), 3,46 (*m*, 2H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  142,8 (C), 132,5 (CH), 130,9 (C), 129,9 (CH), 109,7 (C), 107,3 (C), 71,6 (CH), 65,2 (CH<sub>2</sub>); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3368, 1609, 1458, 1072.



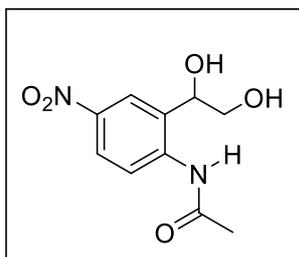
**1-(2-amino-3,5-diclorofenil) etano-1,2-diol (109c)**

Líquido azul; rendimiento 63%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,24 (*d*, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7,13 (*d*, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-4), 5,28 (*s*, 1H, CH), 4,67 (*dd*, *J* = 9,3; 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  141,1 (C), 130,2 (C), 126,8 (CH), 126,2 (CH), 119,5 (C), 118,7 (C), 71,2 (CH), 65,0 (CH<sub>2</sub>); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3383, 3302, 1466, 1196, 1080, 864; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para (M+1): 222,00886, encontrado: 222,01190.



**N-(2-(1,2-dihidroxietil)fenil) acetamida (109d)**

Líquido azul; rendimento 79%; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,37 (s, 1H, NH), 7,96 (d,  $J = 11,1$ ; 4,1 Hz, H-7), 7,25 – 7,12 (m, 2H, H-4, H-5), 7,01 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H-6), 4,78 (dd,  $J = 7,4$ ; 4,3 Hz, 1H, CH), 3,79 – 3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,92 (s, 1H, OH), 2,77 (s, 1H, OH), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,8 (C), 137,0 (C), 130,2 (C), 128,3 (CH), 127,8 (CH), 124,2 (CH), 123,0 (CH), 74,6 (CH), 66,0 ( $\text{CH}_2$ ), 24,7 ( $\text{CH}_3$ ); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3364, 1647, 1589, 1535, 1454, 1304, 1076, 756; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para (M+1): 196,09737, encontrado: 196,09957.



### **N-(2-(1,2-dihidróxiel)-4-nitrofenil) acetamida (109e)**

Líquido azul; rendimento 81%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H, NH), 8,19-8,13 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,10-5,85 (m, 2H, OH), 5,14-5,07 (m, 1H, CH), 3,47-3,44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,38 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  168,3 (C), 147,2 (C), 141,9 (C), 124,9 (C), 120,9 (CH), 114,7 (CH), 90,3 (CH), 73,6 (CH), 61,9 ( $\text{CH}_2$ ), 23,3 ( $\text{CH}_3$ ); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3360, 1666, 1512, 1474, 1400, 1339, 1076; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para (M-1): 239,06680, encontrado: 239,06704.

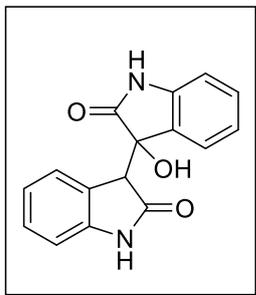
### **3.1 Síntese dos derivados 3'-hidróxibisoxindóis – metodologia A**

Derivados de isatina (**8**; **95a-f**; **96b-c**, 0,5 mmol), oxindol (**18**, 0,5 mmol) e cloreto de zircônio (23 mg, 0,1 mmol) foram mantidos sob refluxo em etanol (4 mL) por 16 h. Posteriormente, a mistura foi lentamente resfriada à temperatura ambiente, formando um precipitado roxo-vermelho. Foi realizada a filtração à vácuo com etanol gelado para fornecer os produtos 3'-hidróxi-3,3'-biindolina-2,2'-diona (**3**) não desidratado. O composto obtido foi seco em estufa (LIU *et al.*, 2016).

### **Síntese dos derivados 3'-hidróxibisoxindóis – metodologia B**

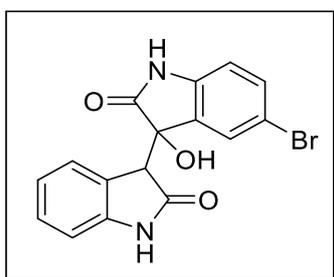
Oxindol (**18**, 0,5 mmol) e derivados de isatina (**8**; **95a-f**; **96b-c**, 0,5 mmol) foram dissolvidos em ácido acético glacial e adicionou-se uma gota de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida sob refluxo por 16 h e, posteriormente, o bruto

obtido foi concentrado em um rotaevaporador. Adicionou-se tolueno para auxiliar na remoção do ácido acético residual e realizou-se a filtração à vácuo com acetato de etila gelado. O sólido obtido de coloração roxo a vermelho foi seco em estufa (ZHAO *et al.*, 2014).



### 3'-hidróxibisoxindol (117a)

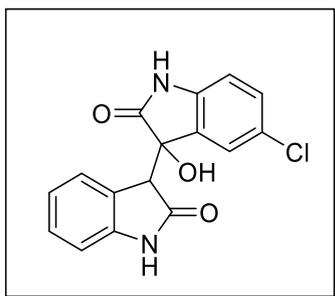
Sólido bege; rendimento 85%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,33 (s, 1H, N-H), 10,17 (s, 1H, N-H'), 7,48 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H, H-4), 7,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-6), 7,12 (td,  $J = 7,7; 0,9$  Hz, 1H, H'-6), 6,99 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5), 6,74 (dd,  $J = 7,6; 3,9$  Hz, 2H H-7 e H'-7), 6,64 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H'-5), 6,55 (s, 1H, OH), 6,15 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H'-4), 3,99 (s, 1H, CH); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176,5 (C), 173,6 (C), 142,8 (C), 142,1 (C), 129,0 (CH), 127,9 (C), 127,7 (CH), 125,9 (C), 125,3 (CH), 123,0 (CH), 120,6 (CH), 120,5 (CH), 109,0 (CH), 108,5 (CH), 74,9 (C), 50,8 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3286, 1686, 1618, 1471, 1333, 1235, 750; PF. 235-237 °C, lit. 210-240 °C (TEUBER e HOHN, 1982); HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  (M –  $\text{H}_2\text{O}$ ): 262,0742, encontrado: 262,0744.



### 5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (117b)

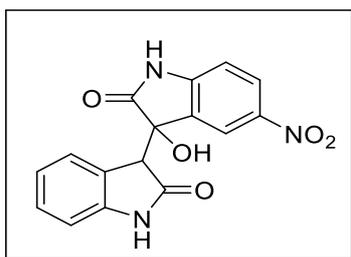
Sólido bege; rendimento 60%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,51 (s, 1H, N-H), 10,23 (s, 1H, N-H'), 7,54 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H'-4), 7,31 (dt,  $J = 10,7; 5,3$  Hz, 2H, H'-6 e H-6), 7,04 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5), 6,80 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-4), 6,77-6,69 (m, 2H, H'-7 e H-7), 6,09 (s, 1H, OH), 4,01 (s, 1H, CH); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176,5

(C), 173,7 (C), 143,2 (C), 141,9 (C), 132,1 (CH), 130,4 (C), 128,6 (CH), 126,4 (CH), 125,3 (CH), 121,1 (CH), 112,4 (C), 111,4 (CH), 108,9 (CH), 75,3 (C), 51,2 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3262, 1720, 1681, 1619, 1469, 1198, 817, 746, 651; PF. 209-210 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M – H<sub>2</sub>O): 339,9847, encontrado: 339,9843.



### 5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (117c)

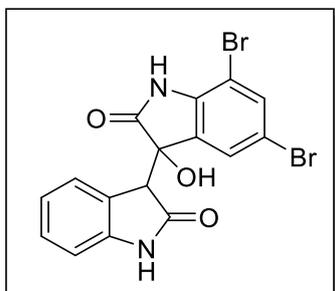
Sólido roxo; rendimento 60%; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,50 (s, 1H, N-H), 10,22 (s, 1H, N-H'), 7,53 (*d*,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H'-4), 7,30 (*t*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-6), 7,19 (*dd*,  $J = 8,3, 2,2$  Hz, 1H, H'-6), 7,04 (*t*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-5), 6,83-6,71 (*m*, 3H, H-4, H'-7 e H-7), 6,01 (s, 1H, OH), 4,01 (s, 1H, CH); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  177,3 (C), 174,3 (C), 143,8 (C), 142,1 (C), 130,7 (C), 129,9 (CH), 129,2 (CH), 127,0 (CH), 125,9 (CH), 125,3 (C), 124,2 (CH), 121,8 (CH), 111,6 (CH), 109,6 (CH), 76,0 (C), 51,8 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3189, 1720, 1685, 1619, 1469, 1198, 1166, 817, 746, 669; PF. 245-246 °C.



### 3'-hidróxi-5'-nitrobisoxindol (117d)

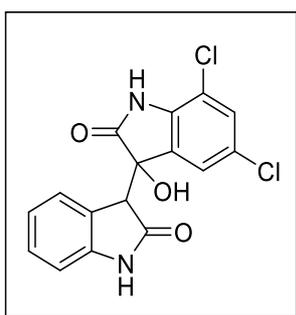
Sólido vermelho; rendimento 77%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,16 (s, 1H, N-H), 10,23 (s, 1H, N-H'), 8,12 (*dd*,  $J = 8,7; 2,4$  Hz, 1H, H'-6), 7,64 (*d*,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H'-4), 7,33 (*t*,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-6), 7,10 (*t*,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5), 7,04-6,93 (*m*, 2H, H'-7 e H-7), 6,86 (s, 1H, OH), 6,78 (*d*,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-4), 4,08 (s, 1H, CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  177,5 (C), 173,6 (C), 149,3 (C), 143,2 (C), 141,3 (C), 128,9 (CH), 128,9 (CH), 127,0 (CH), 126,6 (CH), 125,0 (C), 121,5 (CH), 119,0 (CH), 109,8 (CH),

109,2 (CH), 74,9 (C), 51,4 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3360, 3176, 1741, 1691, 1611, 1513, 1469, 1330, 1089, 1085, 755, 650; PF. >390 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$  (M – H<sub>2</sub>O): 307,0593, encontrado: 307,0589.



### 5,7'-dibromo-3'-hidróxibisoxindol (117e)

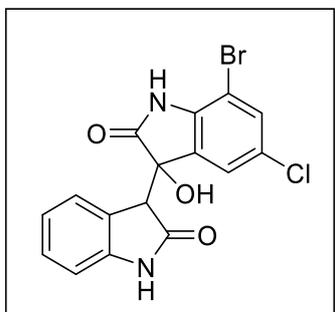
Sólido roxo; rendimento 73%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,91 (s, 1H, N-H'), 10,28 (s, 1H, N-H), 7,61 (*d*,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H'-6), 7,57 (*d*,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H'-4), 7,31 (*t*,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-6), 7,06 (*t*,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5), 6,92 (s, 1H, OH), 6,80 (*d*,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-7), 6,04 (s, 1H, H-4), 4,03 (s, 1H, CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176,2 (C), 173,7 (C), 143,4 (C), 141,7 (C), 134,2 (CH), 131,8 (C), 128,9 (CH), 126,7 (CH), 125,6 (C), 125,1 (CH), 121,4 (CH), 113,0 (C), 109,2 (CH), 102,9 (C), 76,2 (C), 51,6 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3145, 1703, 1609, 1555, 1445, 1335, 1309, 1156, 865, 604; PF. >390 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$  (M – H<sub>2</sub>O): 417,8953, encontrado: 417,8951.



### 5,7'-dicloro-3'-hidróxibisoxindol (117f)

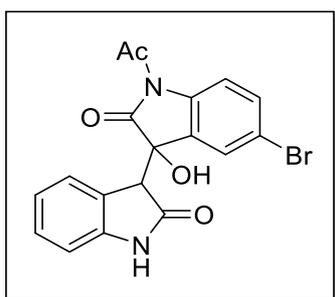
Sólido roxo; rendimento 61%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,04 (s, 1H, N-H'), 10,27 (s, 1H, N-H), 7,58 (*d*,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H'-6), 7,42 (*d*,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H'-4), 7,32 (*t*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-6), 7,06 (*t*,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-5), 6,93 (s, 1H, OH), 6,81 (*d*,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-7), 5,91 (*d*,  $J = 1,6$  Hz, 1H, H-4), 4,05 (s, 1H, CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176,9 (C), 173,9 (C), 143,6 (C), 139,9 (C), 131,7 (CH), 129,2 (C), 129,1 (CH), 126,9 (CH), 125,6 (C), 125,3 (CH), 122,6 (CH), 121,6 (C), 114,7 (CH), 109,4 (C),

76,2 (C), 51,7 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3202, 1730, 1693, 1619, 1454, 1162, 742; PF. >390 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  (M – H<sub>2</sub>O): 329,9963, encontrado: 329,9959.



### 7'-bromo-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (117g)

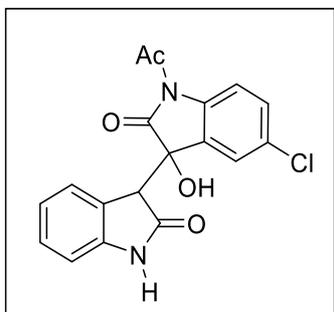
Sólido vermelho; rendimento 63%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,91 (s, 1H, N-H'), 10,28 (s, 1H, N-H), 7,57 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H'-6), 7,50 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H'-4), 7,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-6), 7,05 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5), 6,93 (s, 1H, H-7), 6,80 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-4), 5,92 (s, 1H, OH), 4,03 (s, 1H, CH); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176,3 (C), 173,3 (C), 143,0 (C), 141,0 (C), 131,3 (CH), 131,0 (C), 128,5 (CH), 126,3 (CH), 125,2 (C), 124,7 (CH), 122,3 (CH), 121,0 (C), 108,8 (CH), 102,1 (C), 75,8 (C), 51,1 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3144, 3068, 1703, 1614, 1451, 1335, 1307, 868, 746; PF. >390 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}_2$  (M – H<sub>2</sub>O): 373,9458, encontrado: 373,9456.



### N-acetil-5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (117h)

Sólido marrom; rendimento 61%; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,32 (s, 1H, N-H), 8,01 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H'-7), 7,67 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H'-4), 7,52 (dd,  $J = 8,7; 2,2$  Hz, 1H, H'-6), 7,35 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-6), 7,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H-5), 6,80 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-4), 6,25 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-7), 4,20 (s, 1H, CH), 2,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  177,3 (C), 174,2 (C), 170,7 (C), 144,0 (C), 139,6 (C), 133,3 (C), 130,2 (CH), 129,7 (C), 127,1 (CH), 126,9 (CH), 125,2 (C), 122,2 (CH), 118,3 (CH),

117,1 (CH), 110,0 (CH); 75,6 (C), 53,8 (CH), 26,6 (CH<sub>3</sub>); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3345, 1746, 1714, 1620, 1470, 1299, 1188, 1164, 832; PF. >390 °C; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 400,0059, encontrado: 400,0057.

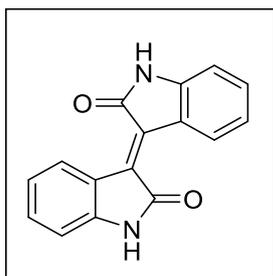


### **N**-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (117i)

Sólido rosa; rendimento 56%; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,32 (s, 1H, N-H), 8,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, H'-7), 7,68 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H'-4), 7,41 (dd,  $J = 8,8; 2,4$  Hz, 1H, H'-6), 7,35 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-6), 7,12 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-5), 6,81 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-4), 6,12 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, H-7), 4,22 (s, 1H, CH), 3,34 (s, 1H, OH), 2,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  177,4 (C), 174,2 (C), 170,7 (C), 144,0 (C), 139,2 (C), 130,4 (C), 129,9 (CH), 129,7 (C), 129,1 (CH), 127,1 (CH), 125,2 (C), 123,9 (CH), 122,2 (CH), 118,0 (CH), 110,0 (CH), 75,6 (C), 53,7 (CH), 26,6 (CH<sub>3</sub>); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3338, 1743, 1712, 1617, 1403, 1163, 1076, 1030, 834; PF. >390 °C; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M – Ac): 314,0458, encontrado: 314,0453.

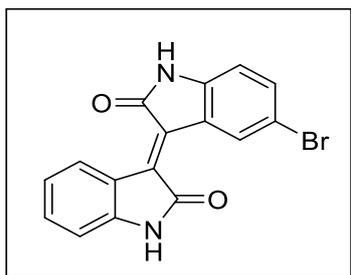
## 3.2 Síntese dos derivados isoíndigos

3'-Hidróxi-bisoxindóis (0,5 mmol) gerados a partir das metodologias A e B acima foram submetidos a uma atmosfera inerte em refluxo por 16 h com 2 mL (em média) de tolueno seco em meio ácido (uma gota de ácido sulfúrico). O bruto obtido foi filtrado à vácuo, obtendo-se um sólido escuro.



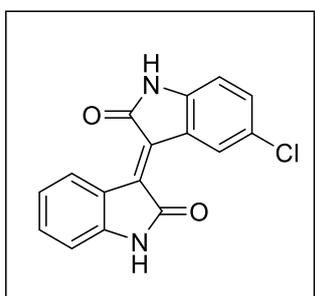
**Isoíndigo (1)**

Sólido vermelho; rendimento 85%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,89 (s, 2H, N-H' e N-H), 9,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, H'-4 e H-4), 7,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H'-6 e H-6), 6,96 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H'-5 e H-5), 6,84 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H'-7 e H-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,0 (C), 144,1 (C), 133,4 (C), 132,7 (CH), 129,4 (CH), 121,7 (C), 121,2 (CH), 109,6 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3144, 1701, 1618, 1462, 1329, 1194, 1151, 939, 870, 779, 737; PF 357-358 °C, lit. 356-358 °C (WEE *et al.*, 2009); HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ : 262,0742, encontrado: 262,0740.



#### 5'-bromoisoíndigo (118a)

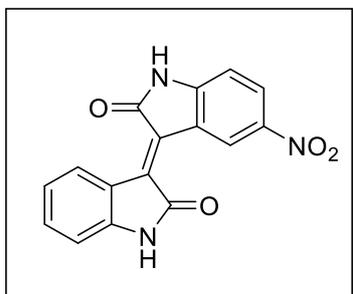
Sólido roxo escuro; rendimento 90%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H, N-H), 10,93 (s, 1H, N-H'), 9,30 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H'-4), 9,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-4), 7,50 (dd,  $J = 8,3; 2,0$  Hz, 1H, H'-6), 7,35 (dd,  $J = 14,0; 6,6$  Hz, 1H, H-6), 6,97 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H-5), 6,88 - 6,75 (m, 2H, H'-7 e H-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,4 (C), 168,0 (C), 143,9 (C), 142,5 (C), 134,0 (CH), 132,7 (CH), 132,1 (C), 131,3 (C), 130,8 (CH), 129,1 (CH), 128,7 (C), 122,8 (C), 120,8 (CH), 112,2 (C), 110,8 (CH), 109,2 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1686, 1613, 1450, 1201, 1145, 732; PF. 387-388 °C.



#### 5'-cloroisoíndigo (118b)

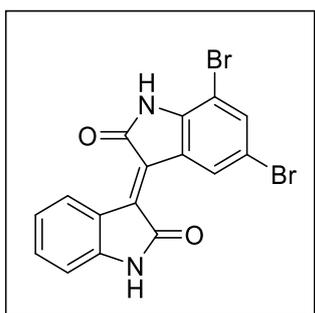
Sólido roxo escuro; rendimento 92%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,06 (d,  $J = 35$  Hz, 1H, N-H), 10,90 (d,  $J = 35$  Hz, 1H, N-H'), 9,16 (s, 1H, H'-4), 9,06 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, H-4), 7,45 - 7,27 (m, 2H, H'-6 e H-6), 6,97 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5), 6,86 (m, 2H, H'-7 e H-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,1 (C), 168,8 (C), 144,6 (C), 142,9 (C),

133,4 (CH), 132,5 (CH), 131,9 (C), 129,8 (C), 129,4 (CH), 128,7 (CH), 123,0 (C), 122,8 (CH), 121,5 (C), 111,0 (CH), 109,9 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1685, 1614, 1447, 1313, 1157, 1011, 810, 773; PF. 380 °C, lit. >380 °C (ZHANG e GO, 2009).



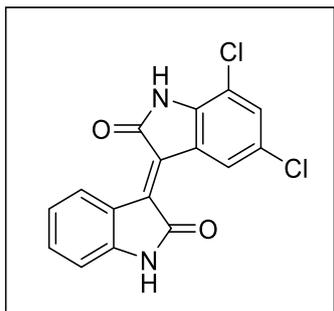
### 5'-nitroisoidigo (118c)

Sólido roxo escuro; rendimento 89%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,58 (s, 1H, N-H), 11,09 (s, 1H, N-H'), 10,06 (s, 1H, H'-4), 9,42 (s, 1H, H-4), 8,25 (dd,  $J = 10; 5$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 5$  Hz, 0,5H), 7,13 (d,  $J = 10$  Hz, 0,5H), 7,01 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 10$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,6 (C), 169,3 (C), 149,1 (C), 145,4 (C), 142,0 (CH), 136,2 (CH), 131,7 (C), 128,7 (C), 128,6 (CH), 128,1 (CH), 125,9 (C), 125,3 (C), 121,8 (CH), 120,9 (C), 110,1 (CH), 109,2 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1681, 1612, 1523, 1339, 1078, 1010, 833, 732; PF. >390 °C, lit. > 260°C (BEAUCHARD *et al.*, 2009).



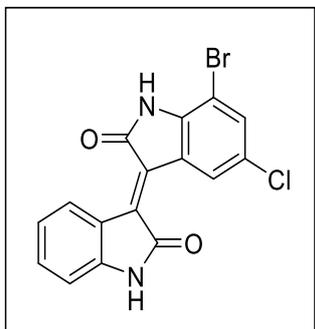
### 5',7'-dibromoisoidigo (118d)

Sólido roxo; rendimento 45%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,32 (d,  $J = 14,3$  Hz, 1H, N-H'), 11,04 (d,  $J = 23,0$  Hz, 1H, N-H), 9,33 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H, H'-6), 9,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-4), 7,82 (s, 1H, H'-4), 7,39 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-6), 7,00 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-5), 6,83 (dd,  $J = 28,1; 7,9$  Hz, 1H, H-7); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  1700, 1609, 1444, 1307, 1151, 1017, 864; PF. >390 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : 417,8953, encontrado: 317,8944.



### 5',7'-dicloroisóindigo (118e)

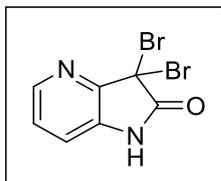
Sólido roxo; rendimento 53%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,43 (s, 1H, N-H'), 11,08 (s, 1H, N-H), 9,36 (s, 1H, H'-6), 9,14 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H'-4), 7,65 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,8 Hz, 1H, H-6), 7,59 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H-4), 7,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5), 6,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,0 (C), 168,1 (C), 144,7 (C), 140,4 (C), 136,0 (CH), 131,3 (C), 130,6 (CH), 128,0 (CH), 127,5 (C), 127,1 (CH), 125,4 (C), 125,0 (C), 123,9 (CH), 120,4 (CH), 114,1 (CH), 108,6 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3020, 2779, 1778, 1753, 1718, 1456, 1396, 1053, 771, 754; PF.  $>390$  °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : 329,9963, encontrado: 329,9960.



### 7'-bromo-5'-cloroisóindigo (118f)

Sólido vermelho; rendimento 60%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Pyr- $d_5$ )  $\delta$  12,84 (s, 1H, N-H'), 12,45 (s, 1H, N-H), 9,82 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H'-6), 9,68 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H'-4), 7,67 (s, 1H, H-4), 7,39 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-6), 7,09 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-5), 7,00 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H-7); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3186, 1703, 1614, 1450, 1337, 1308, 1180, 1161, 868, 608; PF.  $>390$  °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}_2$ : 373,9458, encontrado: 373,9451.

#### 4.1 Síntese do derivado do 4-azaindol

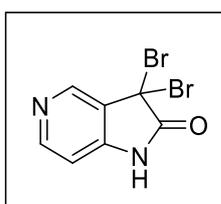


##### 3,3-dibromo-4-azaaxindol (119)

Perbrometo de piridíneo (PBPB, 4 eq) foi adicionado, em pequenas porções em torno de 1h, a uma solução de 4-azaaxindol **27** (10 mmol) dissolvida em *t*-butanol. A reação foi mantida em temperatura ambiente por 6h. O solvente foi removido em um rotaevaporador e o resíduo extraído com EtOAc/NaCl sat. A fração orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para obtenção do bruto, que posteriormente foi dissolvido em DCM e filtrado sob pressão reduzida (MARFET e CARTA, 1987).

Sólido verde musgo; rendimento 20%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (s, 1H, N-H), 8,28 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H, H-6), 7,35 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H, H-5 e H-7); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 169,5 (C), 148,4 (C), 144,6 (CH), 134,1 (CH), 127,1 (C), 119,3 (CH), 47,2 (C); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3301, 1737, 1609, 1586, 1431, 1160, 668, 632; PF. 195,4-195,9 °C.

#### 4.2 Síntese dos derivados do 5-azaindol

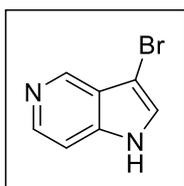


##### 3,3-dibromo-5-azaaxindol (43)

- I) A uma solução de 5-azaaxindol (**28**, 12,7 mmol) em *t*-butanol (100 mL) e água (100 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado bromo molecular (2,6 mL, 50,5 mmol), gota a gota, em torno de 20 minutos. Um precipitado marrom claro foi formado e a reação foi mantida sob agitação por 1 h. O bruto foi filtrado através de pressão reduzida em um funil de Büchner e lavado com água a fim de obter o produto. Por fim, o sólido foi seco em estufa à T=100°C. (ZOU *et al.*, 2011).

II) Perbrometo de piridíneo (PBPB, 4 eq) foi adicionado, em pequenas porções em torno de 1h, a uma solução de 5-azaoxindol (**28**, 10 mmol) dissolvida em *t*-butanol. A reação foi mantida em temperatura ambiente por 5,5 h. O solvente foi removido em um rotaevaporador e o resíduo extraído com EtOAc/NaCl sat. A fração orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para obtenção do bruto, que posteriormente foi dissolvido em DCM e filtrado sob pressão reduzida (MARFET e CARTA, 1987).

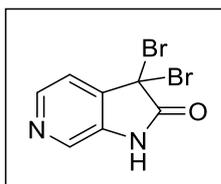
Sólido marrom; rendimento 43%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H, H-4), 8,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H, H-6), 7,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H, H-7); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 170,0 (C), 152,2 (C), 145,6 (CH), 138,7 (CH), 129,0 (C), 108,3 (CH), 38,1 (C); IV (ATR) √max/cm<sup>-1</sup> 2741, 1758, 1649, 1612, 1483, 1174, 1121, 823, 805, ; PF. 198-199 °C.



### 3-bromo-5-azaindol (42)

Sólido; rendimento 46%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,12 (s, 1H, N-H), 9,24 (s, 1H, H-4), 8,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H-6), 8,22 (s, 1H, H-2), 8,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H-7); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 141,9 (C), 135,4 (CH), 132,3 (CH), 131,9 (CH), 123,3 (C), 110,1 (CH), 91,1 (C); PF. 185-187 °C, lit. 190-192 °C (GALLOU *et al.*, 2007); HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>: 195,9636, encontrado: 195,9637.

## 4.3 Síntese dos derivados do 6-azaindol



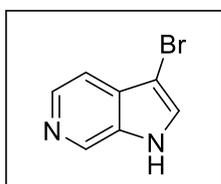
### 3,3-dibromo-6-azaoxindol (120)

I) A uma solução de 6-azaoxindol (**29**, 12,7 mmol) em *t*-butanol (100 mL) e água (100 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado bromo molecular (2,6 mL, 50,5 mmol), gota a gota, em torno de 20 minutos. Um precipitado marrom claro

foi formado e a reação foi mantida sob agitação por 2 h. O bruto foi filtrado através de pressão reduzida em um funil de Büchner e lavado com água a fim de obter o produto. Por fim, o sólido foi seco em estufa à  $T=100^{\circ}\text{C}$ . (ZOU *et al.*, 2011).

- II) Perbrometo de piridíneo (PBPB, 4 eq) foi adicionado, em pequenas porções em torno de 1h, a uma solução de 6-azaoxindol (**29**, 10 mmol) dissolvida em *t*-butanol. A reação foi mantida em temperatura ambiente e por 16 h. O solvente foi removido em um rotaevaporador e o resíduo extraído com EtOAc/NaCl sat. A fração orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para obtenção do bruto, que posteriormente foi dissolvido em DCM e filtrado sob pressão reduzida (MARFET e CARTA, 1987).

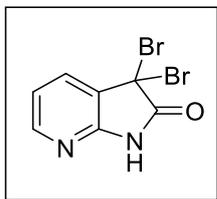
Sólido; rendimento 98%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,94 (s, 1H, N-H), 8,62 (s, 1H, H-7), 8,49 (s, 1H, H-5), 8,05 (s, 1H, H-4); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  169,9 (C), 143,2 (C), 142,0 (CH), 136,7 (C), 128,8 (CH), 121,6 (CH), 42,3 (C); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3105, 1750, 1540, 1437, 1189, 797, 598; PF. 198,9-199,5  $^{\circ}\text{C}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ : 289,8690, encontrado: 289,8688.



### 3-bromo-6-azaindol (121)

Sólido; rendimento 98%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,34 (s, 1H, N-H), 9,27 (s, 1H, H-7), 8,56 (s, 1H, H-2), 8,41 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H-5), 8,01 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H, H-4); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  138,0 (CH), 134,6 (C), 130,0 (C), 128,7 (CH), 128,2 (CH), 114,6 (CH), 89,7 (C); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3220, 1639, 1593, 1460, 1237, 1090, 741; PF. 195-197  $^{\circ}\text{C}$ , lit. 205-206  $^{\circ}\text{C}$  (PROKOPOV e YAKHONTOV, 1978).

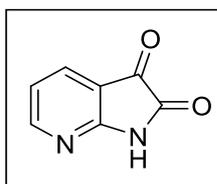
#### 4.4 Síntese dos derivados do 7-azaindol



##### 3,3-dibromo-7-azaindol (38)

- I) A uma solução de 7-azaindol (**30**, 12,7 mmol) em *t*-butanol (100 mL) e água (100 mL) em temperatura ambiente, foi adicionado bromo molecular (2,6 mL, 50,5 mmol), gota a gota, em torno de 20 minutos. Um precipitado marrom claro foi formado e a reação foi mantida sob agitação por 2,5 h. O bruto foi filtrado através de pressão reduzida em um funil de Büchner e lavado com água a fim de obter o produto. Por fim, o sólido foi seco em estufa à T=100°C. (ZOU *et al.*, 2011).
- II) Perbrometo de piridíneo (PBPB, 4 eq) foi adicionado, em pequenas porções em torno de 1h, a uma solução de 7-azaindol (**30**, 10 mmol) dissolvida em *t*-butanol. A reação foi mantida em temperatura ambiente e por 16 h. O solvente foi removido em um rotaevaporador e o resíduo extraído com EtOAc/NaCl sat. A fração orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para obtenção do bruto, que posteriormente foi dissolvido em DCM e filtrado sob pressão reduzida (MARFET e CARTA, 1987).

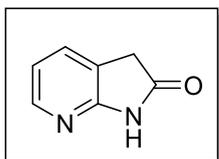
Sólido marrom claro (ambos procedimentos); rendimento 70%; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H, N-H), 8,23 (*dd*, *J* = 5,2; 1,6 Hz, 1H, H-6), 8,02 (*dd*, *J* = 7,5; 1,6 Hz, 1H, H-4), 7,19 (*dd*, *J* = 7,5; 5,2 Hz, 1H, H-5); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 170,6 (C), 152,8 (C), 150,9 (CH), 134,3 (CH), 126,3 (C), 120,2 (CH), 45,0 (C); IV (ATR) √max/cm<sup>-1</sup> 1744, 1603, 1418, 1213, 937, 791, 604; PF. 198-199 °C, lit. 198-199 °C (PARRICK *et al.*, 1989) .



##### 7-azaisatina (41)

PCC (53,7 g, 0,25 mol) foi moído juntamente com sílica gel (53,7 g, 70-230 mesh) e transferido para um balão de 1 L contendo DCE (400 mL). Para a suspensão laranja resultante, foi adicionada uma solução de 7-azaindol (17,4 g, 0,1 mol) em DCE (50 mL) sob agitação à temperatura ambiente.  $\text{AlCl}_3$  foi adicionado (15 wt%/1,3 mol% em relação ao 7-azaindol) e a mistura de reação foi agitada a 80 °C. A reação foi monitorada por CCD. Após a conclusão da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido preto foi diluído com 500 ml de hexano-acetato de etila (4:1) e filtrado sob sucção através de um funil sinterizado com camadas de sílica gel (5 cm, 70–230 mesh). O filtrado foi evaporado para fornecer 7-azaisatina como um sólido amarelo.

Sólido amarelo; rendimento 46%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,63 (s, 1H, N-H), 8,39 (dd,  $J = 5,2; 1,7$  Hz, 1H, H-6), 7,87 (dd,  $J = 7,4; 1,7$  Hz, 1H, H-4), 7,10 (dd,  $J = 7,4; 5,2$  Hz, 1H, H-5); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  182,9 (C), 163,9 (C), 159,9 (C), 155,2 (CH), 132,6 (CH), 119,0 (CH), 112,8 (C); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3252, 1765, 1728, 1602, 1423, 1189, 665; PF. 166-168°C, lit. 168-170 °C (PARRICK *et al.*, 1989).



### 7-azaoxindol (39)

3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**, 0,99 mmol) foi solubilizado em uma mistura de 20 mL de ácido acético e 30 mL de acetonitrila. Foi adicionado 0,65g de pó de zinco ativado (ativação realizada com 5% de HCl). A reação foi mantida sob agitação por 2h em temperatura ambiente. O produto obtido foi filtrado em Celite® 545 e o solvente evaporado em rotaevaporador. O resíduo foi lavado com acetato de etila frio e filtrado à vácuo a fim de se obter um sólido bege (US2003/69421).

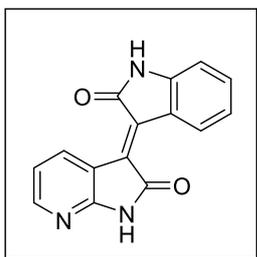
Sólido bege; rendimento 60%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,97 (s, 1H, N-H), 8,04 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, H-6), 7,54 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-4), 6,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5), 3,55 (s, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  176,2 (C), 158,7 (C), 146,5 (CH), 132,2 (CH), 120,8 (C), 117,8 (CH), 35,7 ( $\text{CH}_2$ ); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3324, 1743, 1616, 1536, 1466, 1447, 1408, 1196, 757, 696; PF. 175,0-175,7 °C, lit. 175 °C (OKUDA e ROBISON, 1959).

#### 4.5 Síntese dos derivados do 7-azaisoíndigo - metodologia A

7-azaóxindol (**39**, 0.5 mmol), derivados de isatina (**8**; **95a-f**, 0.5 mmol) e  $ZrCl_4$  (23 mg, 0.1 mmol) foram mantidos sob refluxo em etanol (4 mL) por 16 h. Posteriormente, a mistura foi lentamente resfriada à temperatura ambiente, formando um precipitado roxo-vermelho. Foi realizada a filtração à vácuo com etanol gelado para fornecer os derivados 7-azaisoíndigos (**125a-g**; **125c1**; **125f1**). Os compostos obtidos foram secos em estufa (LIU *et al.*, 2016).

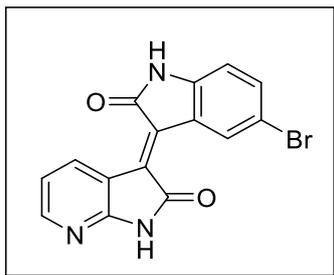
#### Síntese dos derivados do 7-azaisoíndigo - metodologia B

7-azaóxindol (**39**, 0,5 mmol) e derivados de isatina (**8**; **95a-f**, 0,5 mmol) foram dissolvidos em ácido acético glacial e adicionou-se uma gota de ácido clorídrico concentrado. A solução foi mantida sob refluxo por 16 h e, posteriormente, o bruto obtido foi concentrado em um rotaevaporador. Adicionou-se tolueno para auxiliar na remoção do ácido acético residual e foi realizada a filtração à vácuo com acetato de etila gelado. O sólido obtido de coloração roxo a vermelho foi seco em estufa (ZHAO *et al.*, 2014).



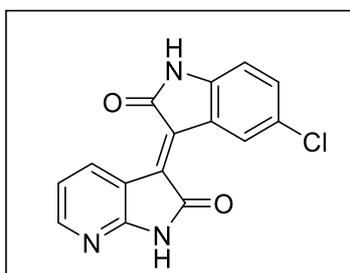
#### 7-azaisoíndigo (**132a**)

Sólido marrom escuro; rendimento 34%; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,61 (s, 1H, N-H), 11,03 (s, 1H, N-H'), 9,36 (d,  $J = 8,0$ ; 1,6 Hz, 1H, H-6), 9,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-4), 8,23 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H, H'-4), 7,42 (t,  $J = 8,0$ ; Hz, 1H, H-5), 7,14-6,99 (m, 2H, H'-5 e H'-6), 6,90 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H'-7); RMN  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,0 (C), 168,6 (C), 157,4 (C), 149,4 (CH), 144,6 (C), 136,7 (CH), 134,9 (C), 133,4 (CH), 130,8 (C), 129,6 (CH), 121,5 (CH), 121,4 (C), 117,7 (CH), 116,4 (C), 109,8 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\max/cm^{-1}}$  3102, 1708, 1650, 1618, 1462, 1324, 1097, 775, 752; PF. 340-341 °C; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_9N_3O_2$ : 263,0695, encontrado: 263,0694.



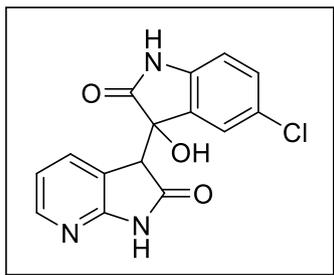
### 5'-bromo-7-azaisoíndigo (132b)

Sólido vermelho; rendimento 55%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,56 (s, 1H, N-H), 11,09 (s, 1H, N-H'), 9,28 (d,  $J = 4$  Hz, 2H, H'-4, H'-6), 8,18 (d, 1H,  $J = 4$  Hz, H-6), 7,51 (dd,  $J = 10; 4$  Hz, 1H, H-4), 7,02 (dd,  $J = 10; 4$  Hz, 1H, H-5), 6,79 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H'-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,2 (C), 157,5 (C), 150,0 (CH), 143,1 (C), 136,5 (CH), 134,8 (CH), 132,8 (CH), 132,0 (C), 131,2 (C), 122,7 (C), 117,4 (C), 115,6 (CH), 112,6 (C), 111,1 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3412, 3146, 3074, 1695, 1616, 1603, 1576, 1450, 1423, 1315, 1246, 889, 816, 766, 677; PF. 369-370 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$ : 340,9800, encontrado: 340,9795.



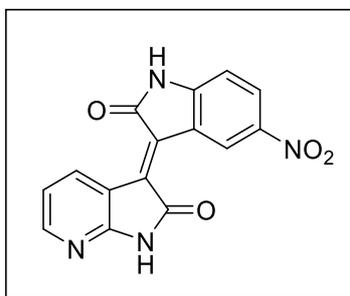
### 5'-cloro-7-azaisoíndigo (132c)

Sólido vermelho; rendimento 27%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,59 (s, 1H, N-H), 11,10 (s, 1H, N-H'), 9,31 (dd,  $J = 7,9; 1,4$  Hz, 1H, H-6), 9,17 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, H'-4), 8,19 (dd,  $J = 5,1; 1,4$  Hz, 1H, H-4), 7,43 (dd,  $J = 8,3; 2,1$  Hz, 1H, H'-6), 7,05 (dd,  $J = 7,9; 5,1$  Hz, 1H, H-5), 6,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H'-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,9 (C), 168,8 (C), 158,0 (C), 150,5 (CH), 150,1 (CH), 143,4 (C), 137,1 (CH), 133,6 (C), 132,6 (CH), 129,0 (CH), 125,4 (C), 122,8 (C), 118,0 (CH), 116,3 (C), 111,3 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3192, 1724, 1707, 1655, 1603, 1474, 1456, 1427, 1398, 1319, 1119, 818, 766; PF. 326-327 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 297,0305, encontrado: 297,0309.



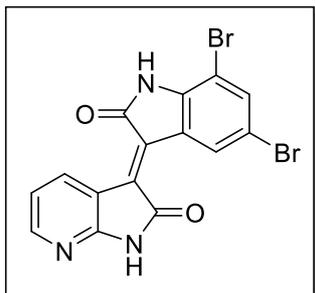
### 3'-hidróxi- 5'-cloro-oxindol-7-azaoxindol (132c1)

Sólido vermelho; rendimento 20%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,58 (s, 1H, N-H), 11,10 (s, 1H, N-H'), 9,30 (dd,  $J = 8; 2$  Hz, 1H, H-6), 9,17 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H-4), 8,19 (dd,  $J = 8; 4$  Hz, 1H, H'-4), 7,42 (dd,  $J = 8; 2$  Hz, 1H, H'-6), 7,04 (dd,  $J = 8; 4$  Hz, 1H, H'-7), 6,86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H-5), 4,34 (t,  $J = 4$  Hz, 1H, CH), 3,43 (qd,  $J = 7,0; 1,9$  Hz, 1H, OH); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,4 (C), 168,7 (C), 157,9 (C), 150,5 (CH), 144,9 (C), 143,2 (CH), 136,9 (C), 133,4 (C), 132,4 (CH), 128,9 (CH), 125,2 (C), 122,6 (CH), 117,8 (CH), 111,1 (C), 56,0 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  2981, 1701, 1615, 1317, 789, 763, 594; PF.  $>400$  °C; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 297,0305, encontrado: 297,0303 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).



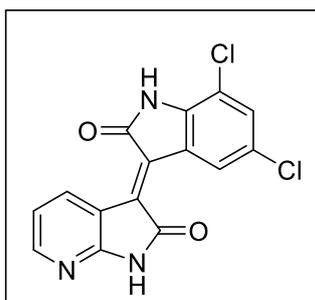
### 5'-nitro-7-azaisoíndigo (132d)

Sólido vermelho; rendimento 34%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,69 (d,  $J = 15,3$  Hz, 2H, N-H e N-H'), 9,32 (dd,  $J = 7,8; 1,3$  Hz, 1H, H-6), 8,44 (dd,  $J = 8,7; 2,4$  Hz, 1H, H'-4), 8,34-8,21 (m, 1H, H-5), 8,21 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-4), 7,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H'-6), 7,07 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H'-7); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181,8 (C), 171,5 (C), 164,9 (C), 159,3 (CH), 154,6 (C), 150,1 (C), 142,1 (C), 132,5 (CH), 129,9 (C), 129,5 (CH), 124,6 (C), 119,0 (CH), 117,6 (CH), 117,3 (C), 112,0 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3555, 3412, 3103, 1748, 1720, 1649, 1622, 1518, 1341, 1294, 1211, 1080, 772, 621; PF.  $>400$  °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ : 308,0546, encontrado: 308,0545.



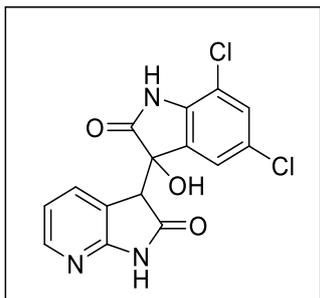
### 5',7'-dibromo-7-azaisoíndigo (132e)

Sólido vermelho; rendimento 60%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,43 (s, 2H, N-H', N-H), 9,39 - 9,26 (m, 1H, H-6), 8,21 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, H-4), 8,04 (s, 1H, H'-4), 7,85 (s, 1H, H-5), 7,68 (s, 1H, H'-6); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3198, 1715, 1655, 1611, 1448, 1308, 1223, 1150, 864; PF. 373-374 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : 418,8905, encontrado: 418,8898.



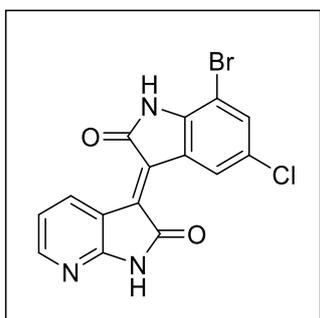
### 5',7'-dichloro-7-azaisoíndigo (132f)

Sólido vermelho; rendimento 28%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,63 (s, 1H, N-H'), 11,54 (s, 1H, N-H), 9,29 (dd,  $J = 8; 2$  Hz, 1H, H-6), 9,18 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H'-6), 8,22 (dd,  $J = 4; 2$  Hz, 1H, H-4), 7,65 (d,  $J = 4$  Hz, 1H, H'-4), 7,07 (dd,  $J = 8; 4$  Hz, 1H, H-5); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,8 (C), 168,7 (C), 158,4 (C), 151,2 (CH), 141,0 (C), 137,3 (C), 134,2 (C), 132,9 (CH), 131,5 (C), 127,7 (CH), 125,6 (C), 124,0 (CH), 118,1 (C), 116,2 (C), 114,7 (CH); IV (ATR)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3063, 2814, 1716, 1613, 1451, 875, 759; PF. >400 °C; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : 330,9915, encontrado: 330,9916.



### 3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-azaoxindol (132f1)

Sólido vermelho; rendimento 31%; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,63 (s, 2H, N-H', N-H), 10,45 (br, OH), 9,29 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, H-6), 9,18 (s, 1H, H'-6), 8,22 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, H-4), 7,64 (s, 1H, H'-4), 7,07 (t,  $J = 5$  Hz, 1H, H-5), 4,35 (s, 1H, H-3); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,9 (C), 168,7 (C), 164,9 (C), 158,4 (CH), 151,2 (C), 141,0 (C), 137,3 (C), 132,8 (CH), 131,5 (C), 127,7 (CH), 125,6 (C), 124,0 (CH), 118,1 (CH), 116,2 (C), 114,7 (C), 56,2 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3526, 3445, 3024, 2779, 1778, 1751, 1718, 1603, 1475, 1398, 1055, 876, 773, 611; PF. 393-394 °C; HRMS (APCI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : 330,9915, encontrado: 330,9909 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).



### 7'-bromo-5'-cloro-7-azaisoíndigo (132g)

Sólido vermelho; rendimento 29%; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (s, 1H, N-H'), 11,44 (d,  $J = 16,8$  Hz, 1H, N-H), 9,37 - 9,28 (m, 1H, H-6), 8,23 (dd,  $J = 5,1; 1,6$  Hz, 1H, H-4), 7,97 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H'-4), 7,64 - 7,57 (m, 1H, H'-6), 7,16 - 7,05 (m, 1H, H-5); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,2 (C), 168,1 (C), 157,5 (C), 150,3 (CH), 149,8 (C), 147,8 (CH), 138,2 (CH), 136,5 (C), 132,0 (CH), 126,9 (C), 125,3 (C), 122,87 (C), 117,5 (C), 115,7 (CH); IV (KBr)  $\sqrt{\text{max/cm}^{-1}}$  3553, 3480, 3414, 3235, 3088, 1746, 1720, 1705, 1657, 1639, 1616, 1308, 1215, 1151, 1103, 866, 623; PF. 392-393 °C.

# APÊNDICES

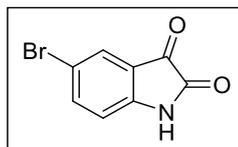
Espectros no FTIR

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$

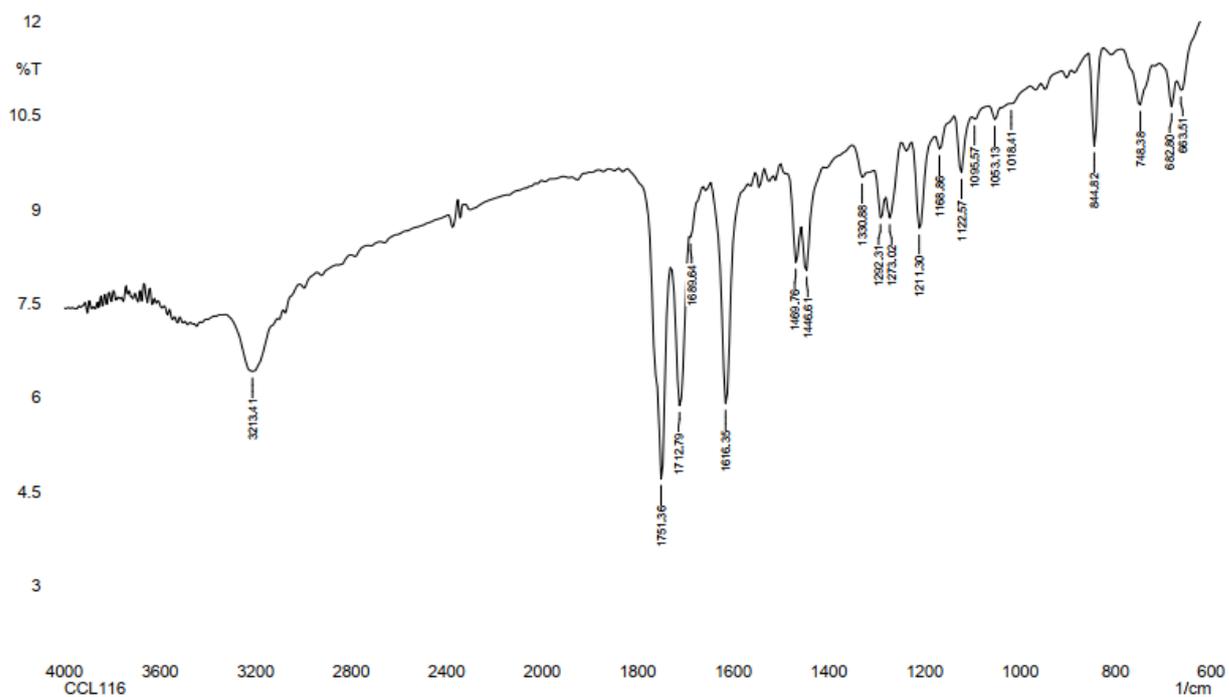
Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$

Espectros de HRMS (ESI/APCI)

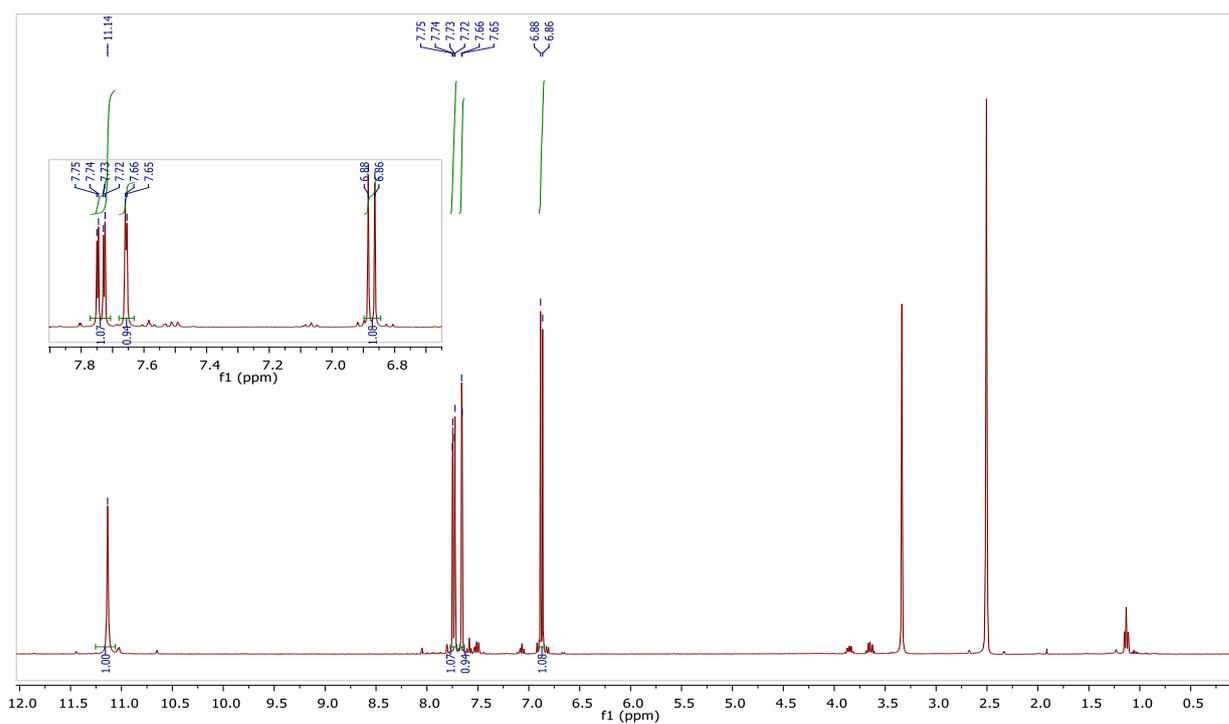
## DERIVADOS DE ISATINA

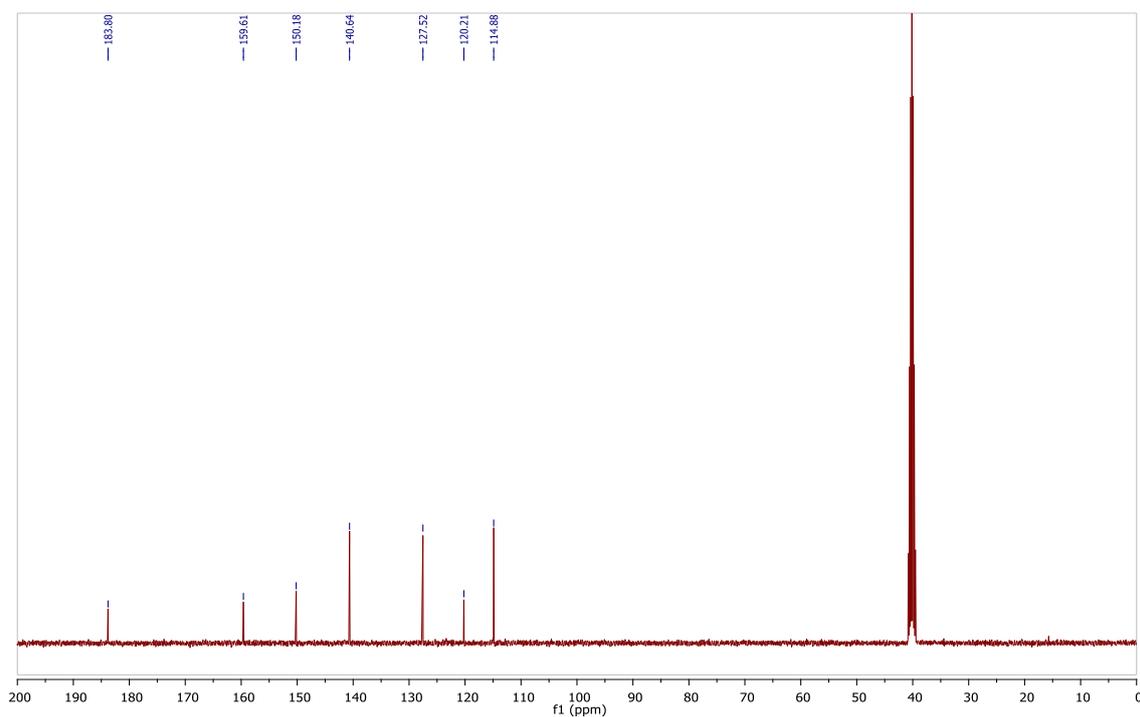


5-bromoisatina (95a)

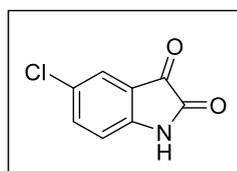


Espectro no IV (KBr) da 5-bromoisatina (95a).

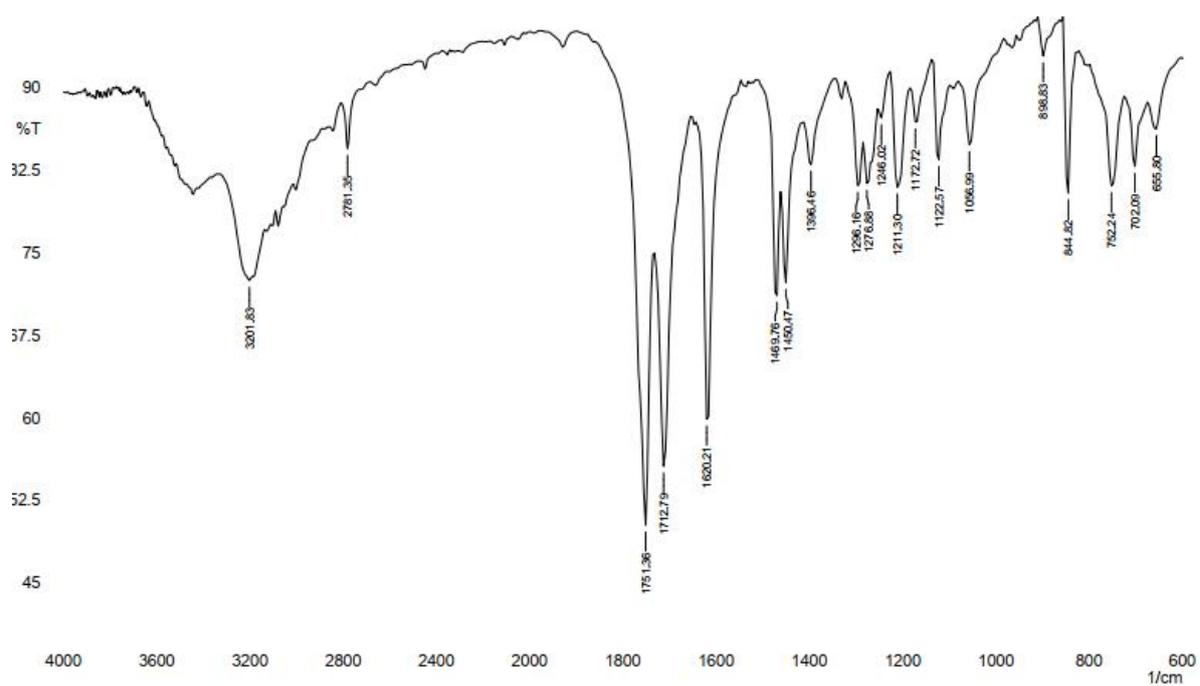
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da 5-bromoisatina (95a).



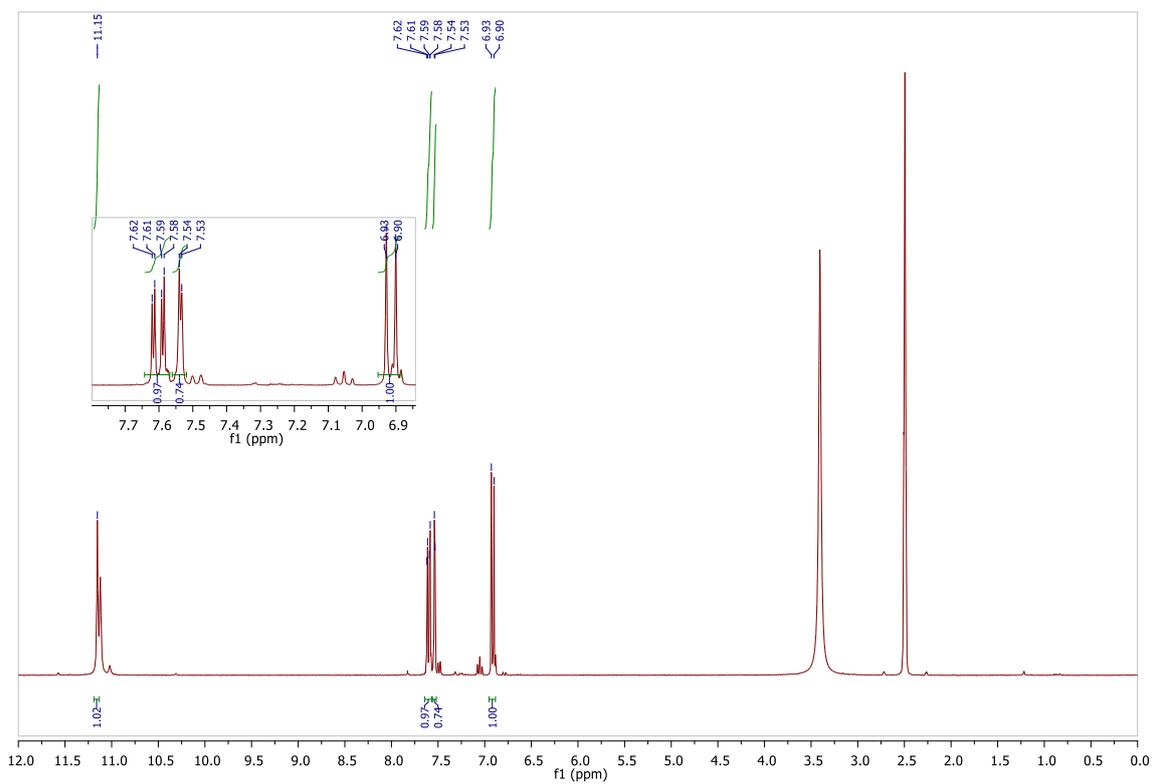
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 5-bromoisatina (**95a**).



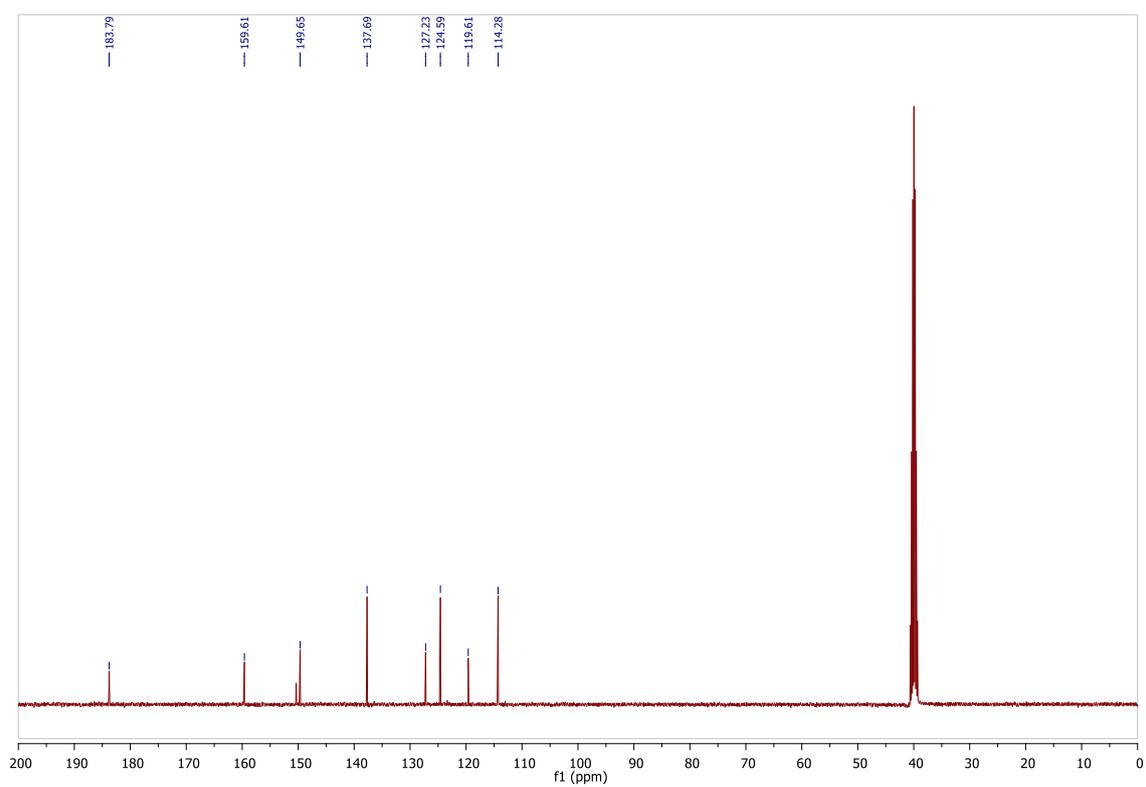
5-cloroisatina (**95b**)



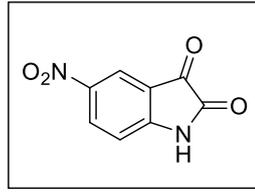
Espectro no IV (KBr) da 5-cloroisatina (**95b**).



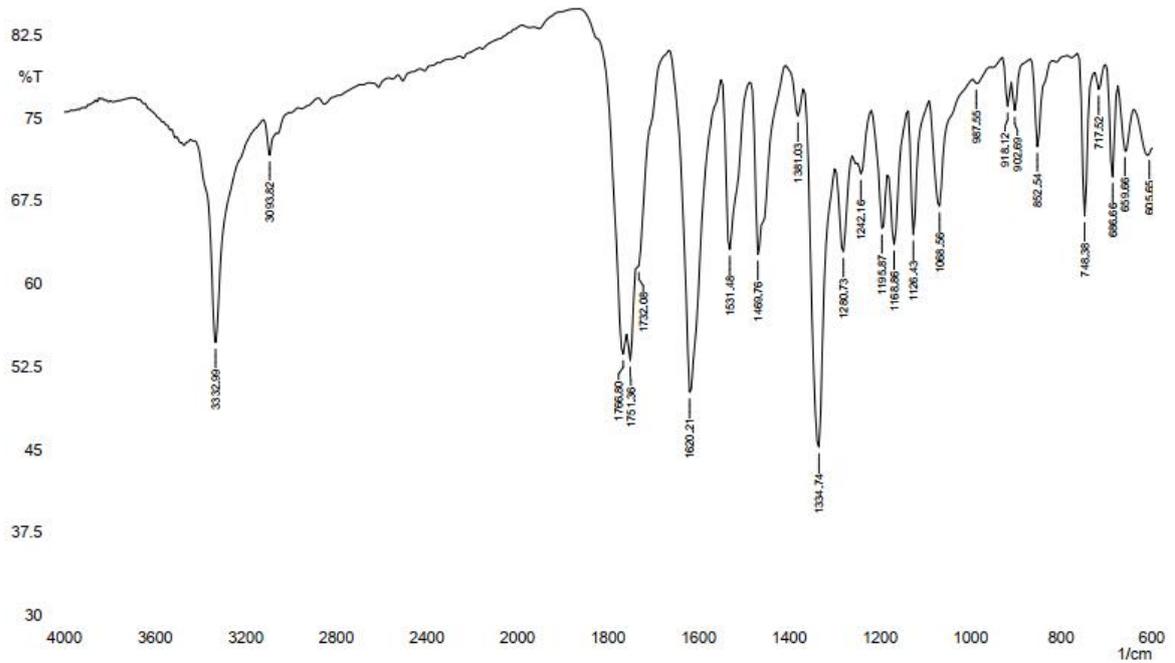
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da 5-cloroisatina (**95b**).



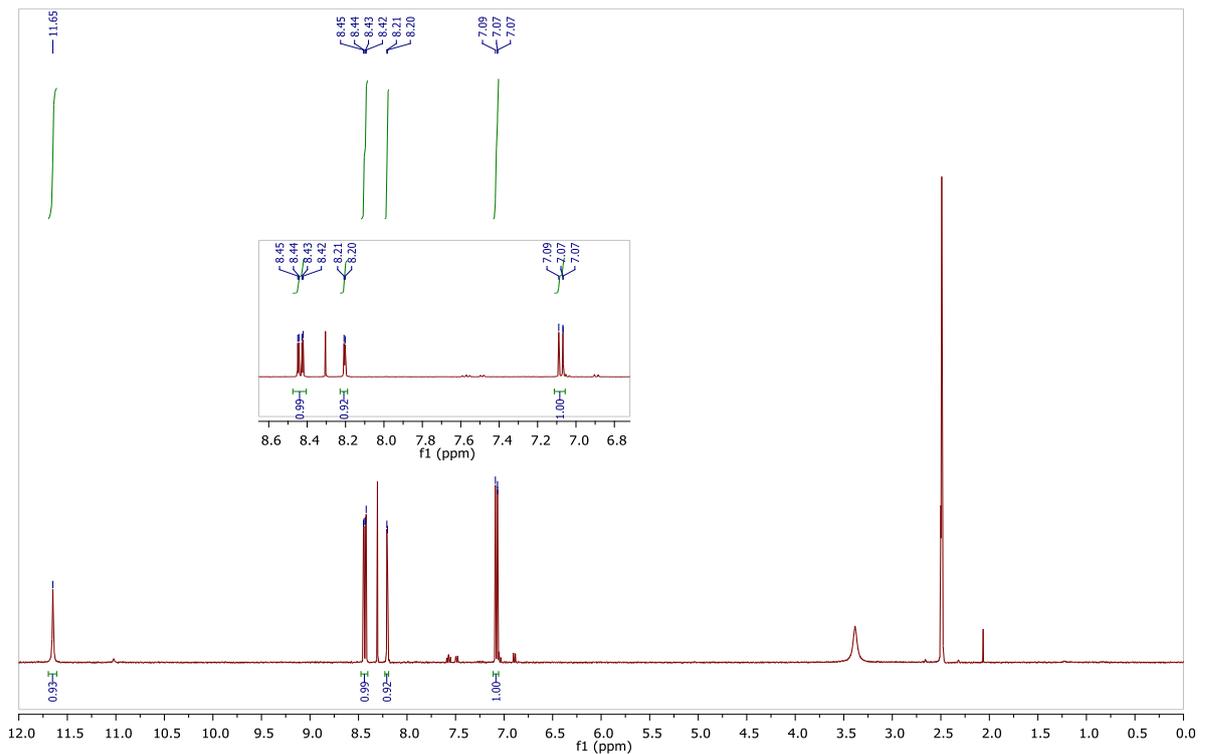
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da 5-cloroisatina (**95b**).

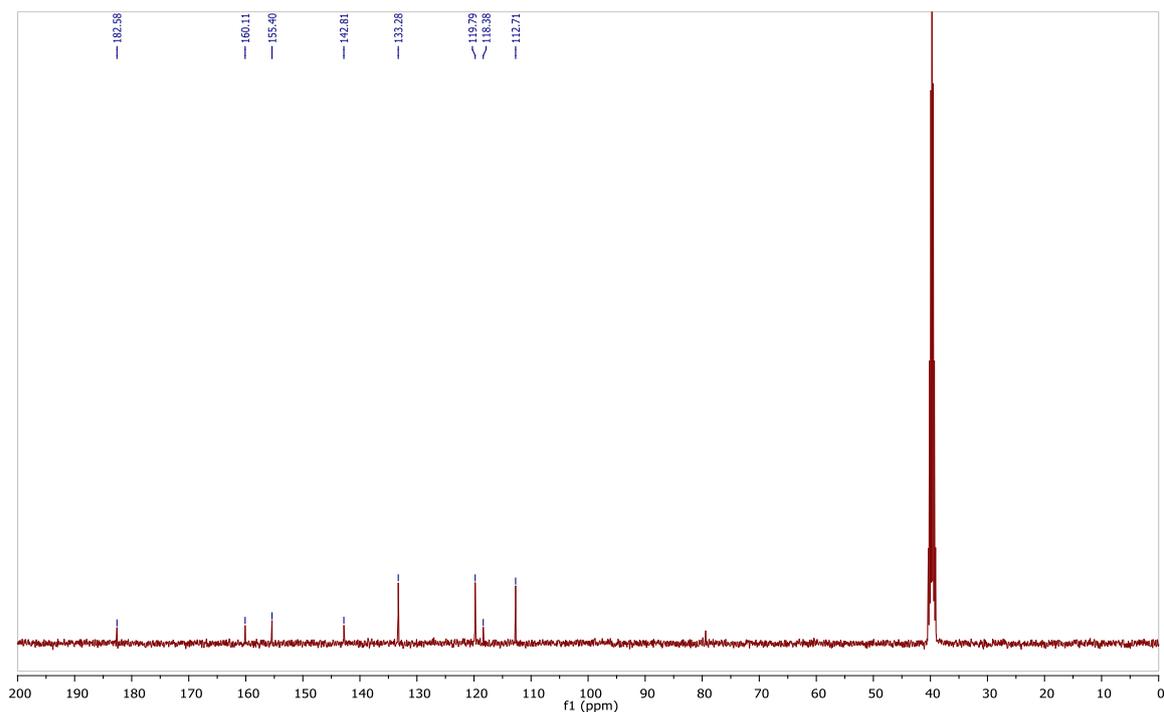


5-nitroisatina (95c)

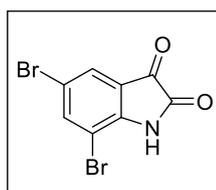


Espectro no IV (KBr) da 5-nitroisatina (95c).

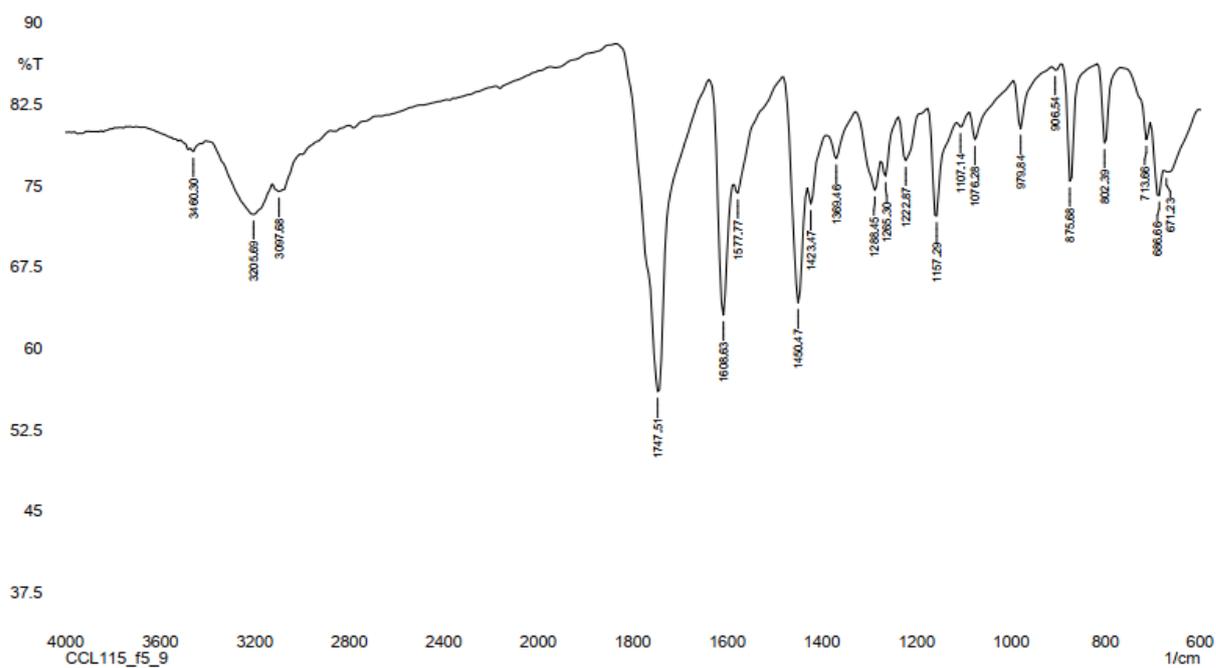
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 5-nitroisatina (95c).



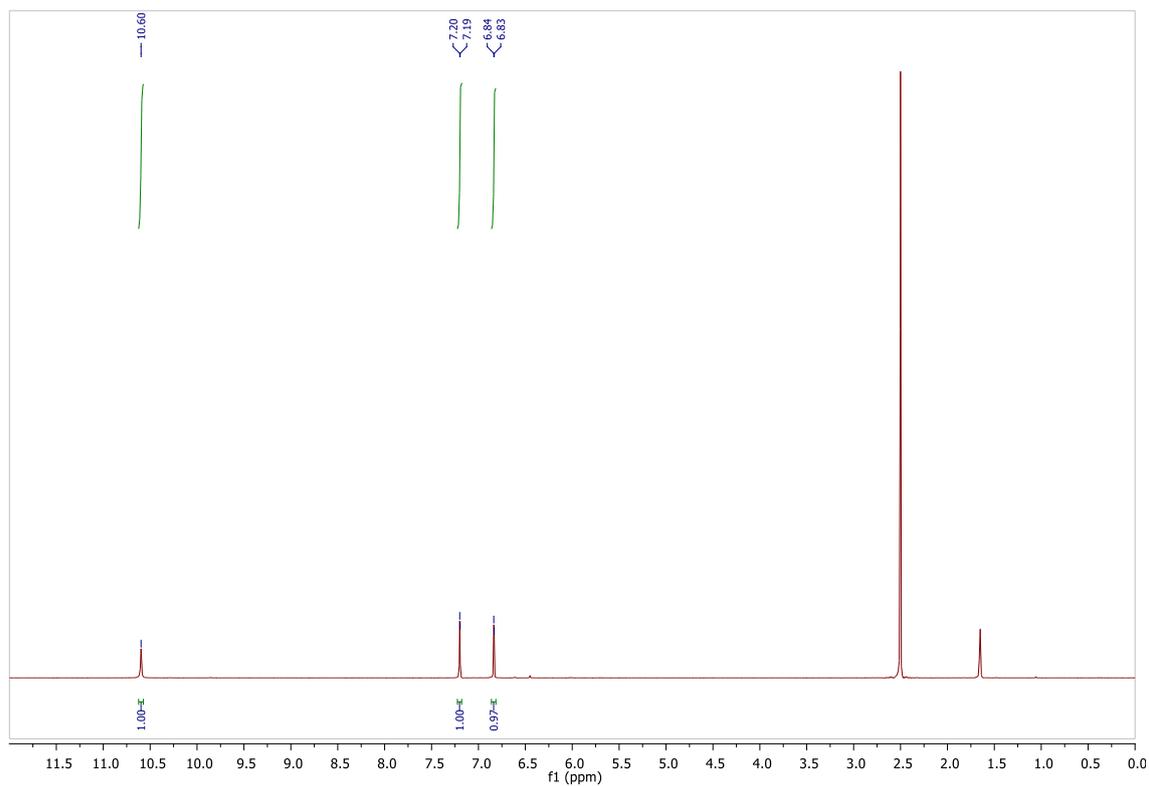
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da 5-nitroisatina (**95c**).



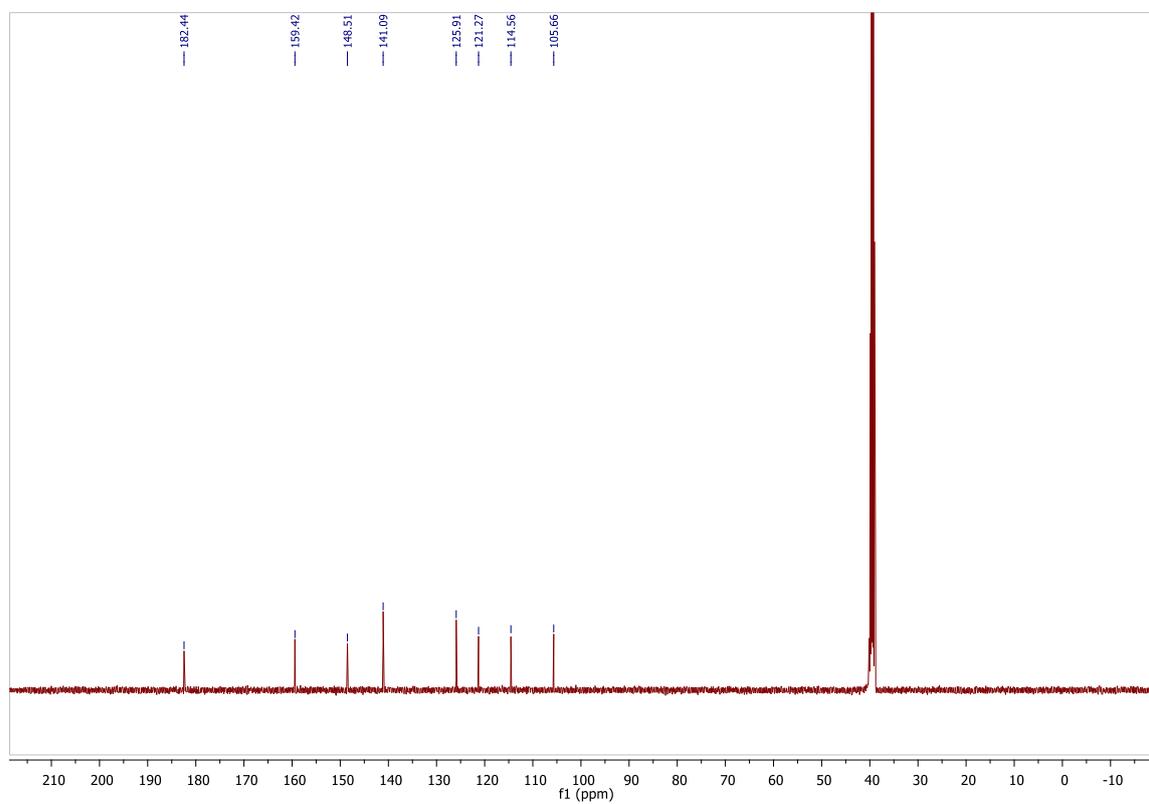
**5,7-dibromoisatina (95d)**



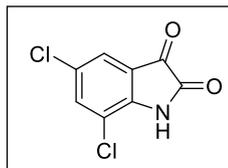
Espectro no IV (KBr) da 5,7-dibromoisatina (**95d**).



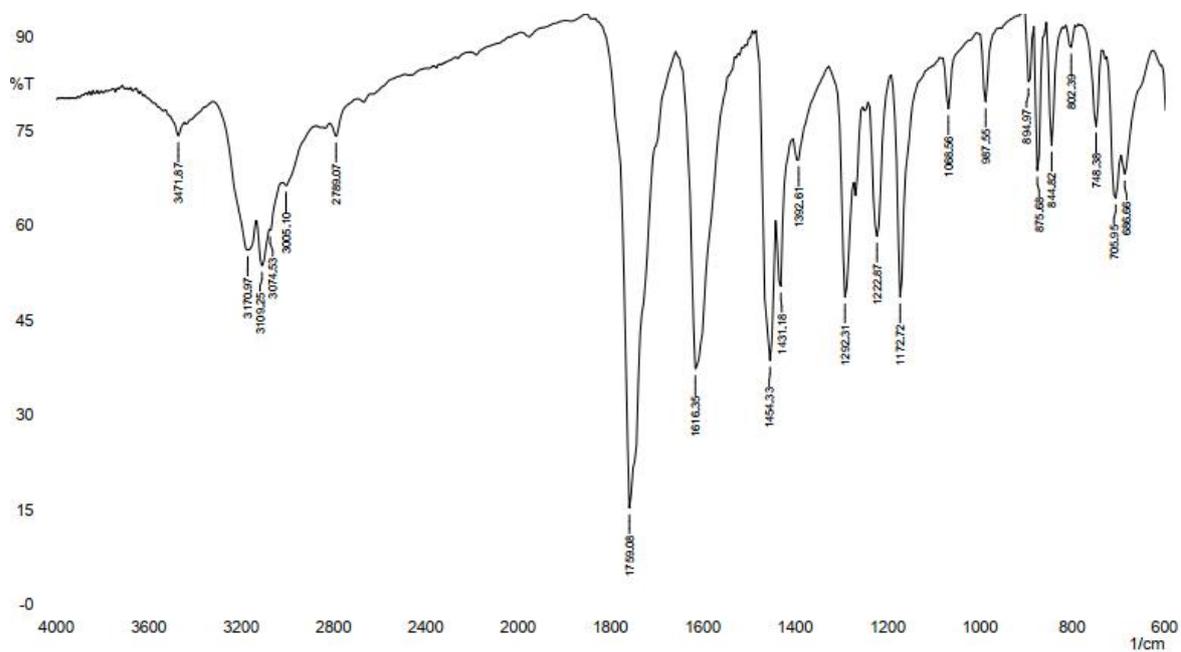
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da 5,7-dibromoisatina (**95d**).



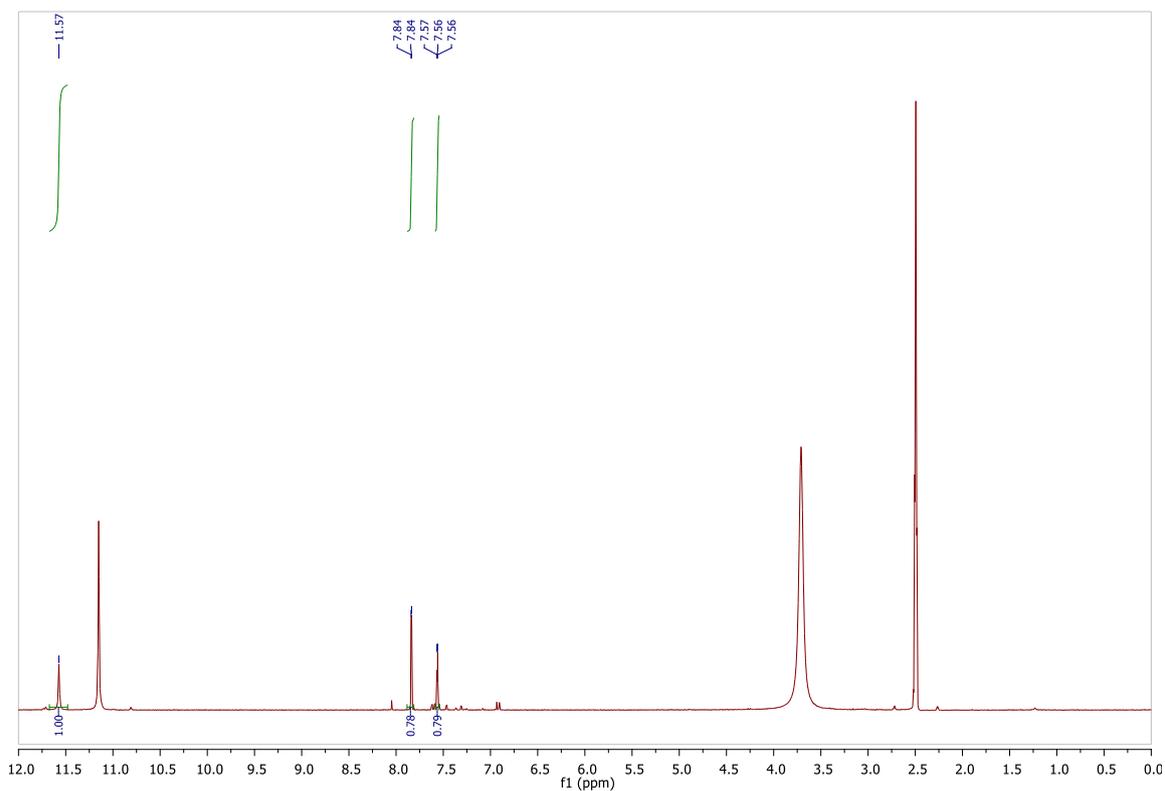
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da 5,7-dibromoisatina (**95d**).

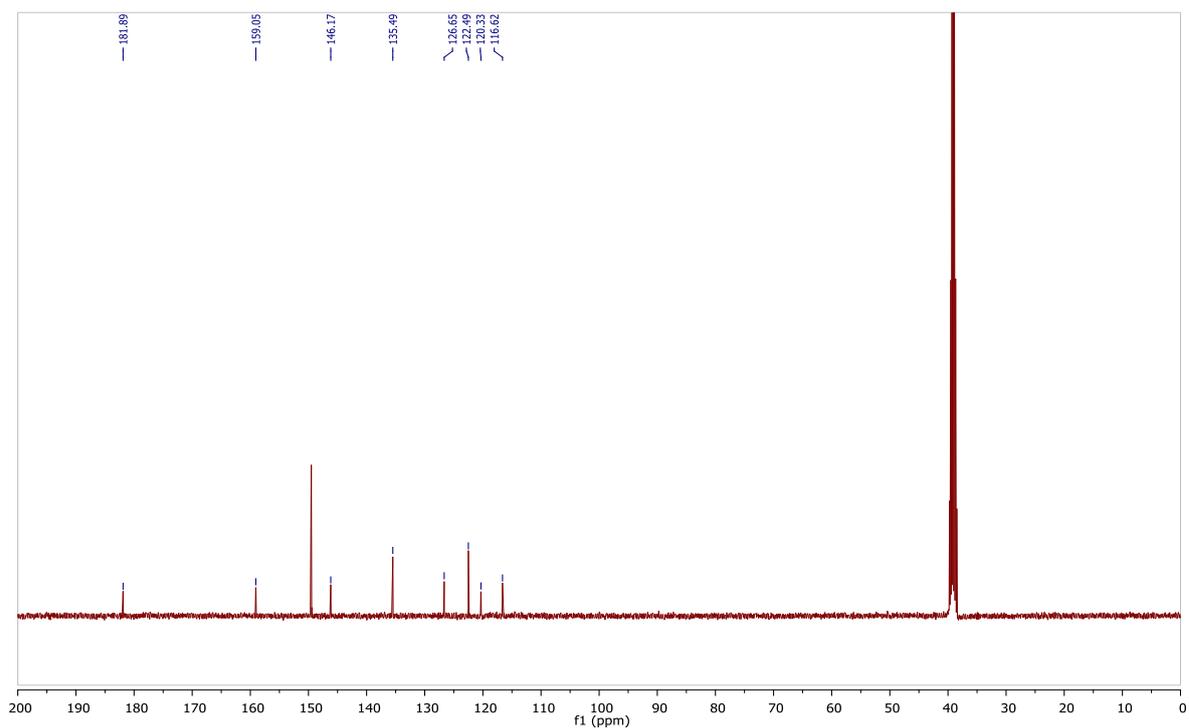


5,7-dicloroisatina (95e)

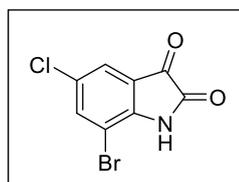


Espectro no IV (KBr) da 5,7-dicloroisatina (95e).

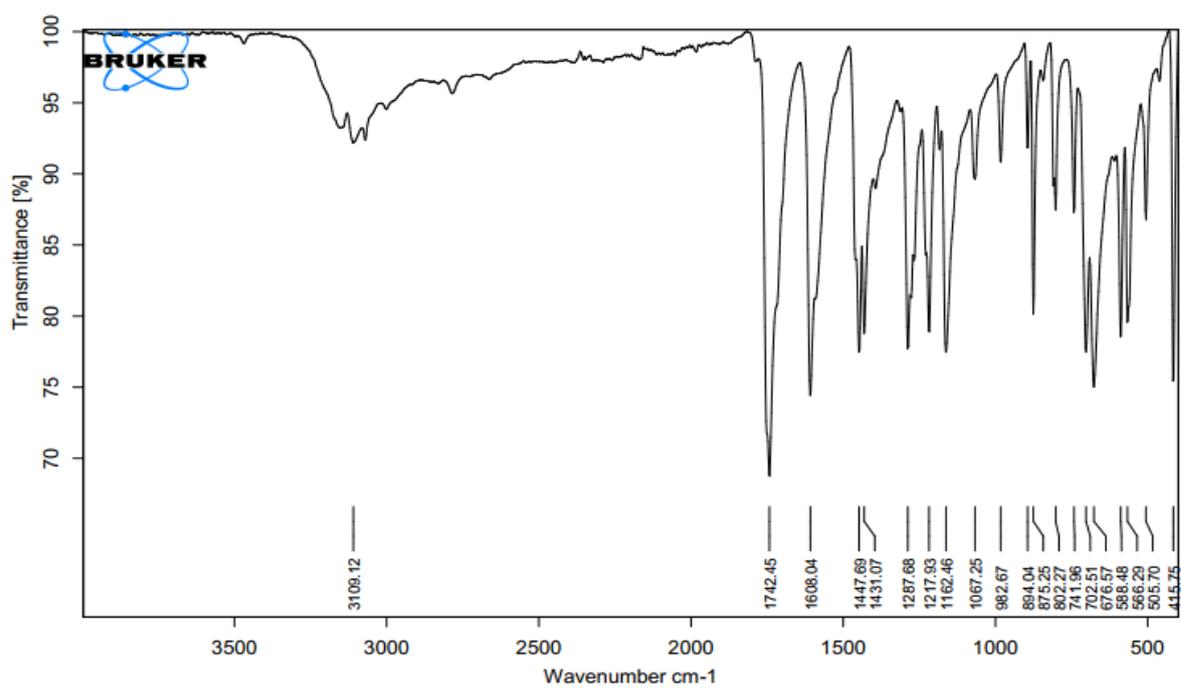
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 5,7-dicloroisatina (95e).



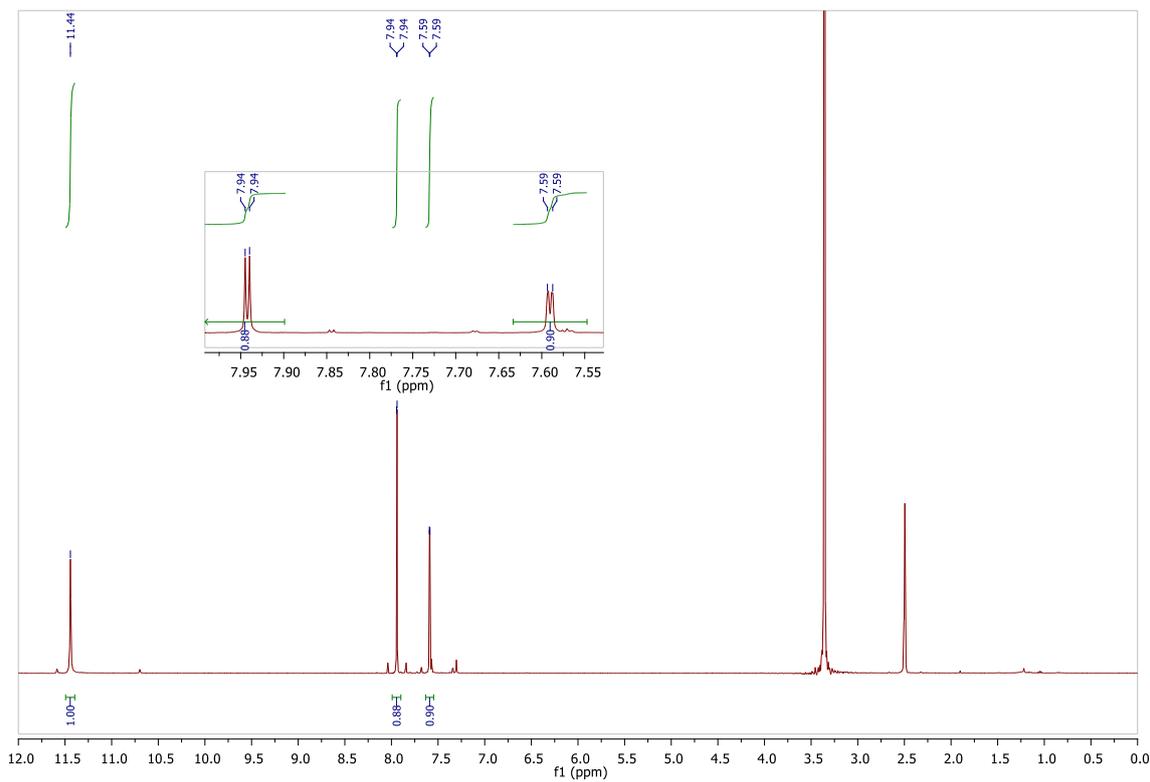
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da 5,7-dicloroisatina (**95e**).



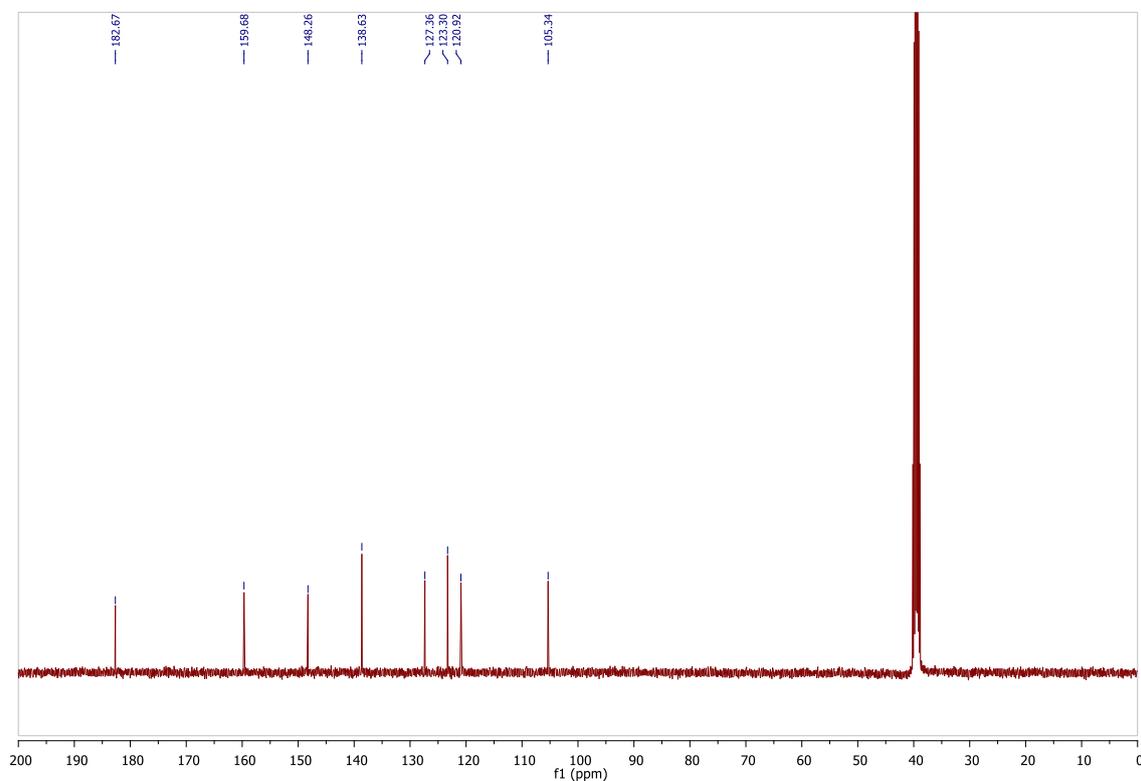
5-cloro-7-bromoisatina (**95f**)



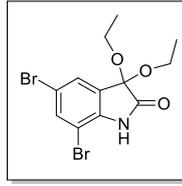
Espectro no IV (ATR) da 5-cloro-7-bromoisatina (**95f**).



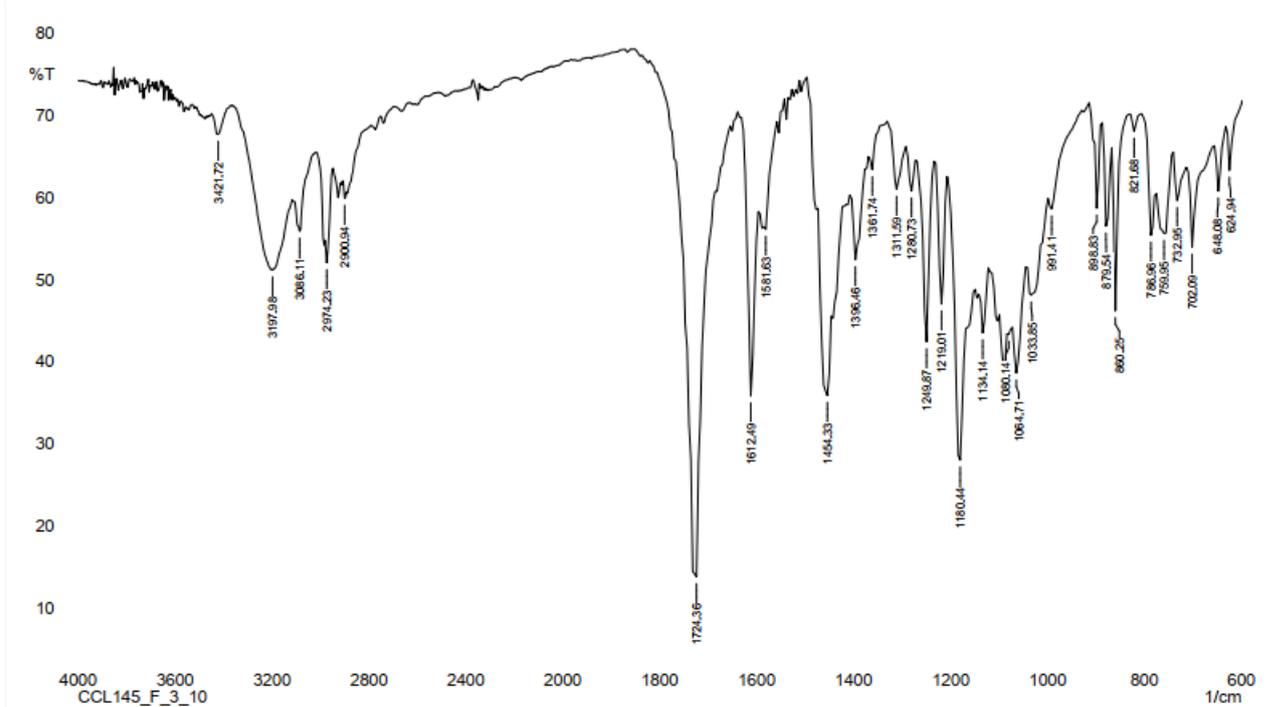
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da 5-cloro-7-bromoisatina (**95f**).



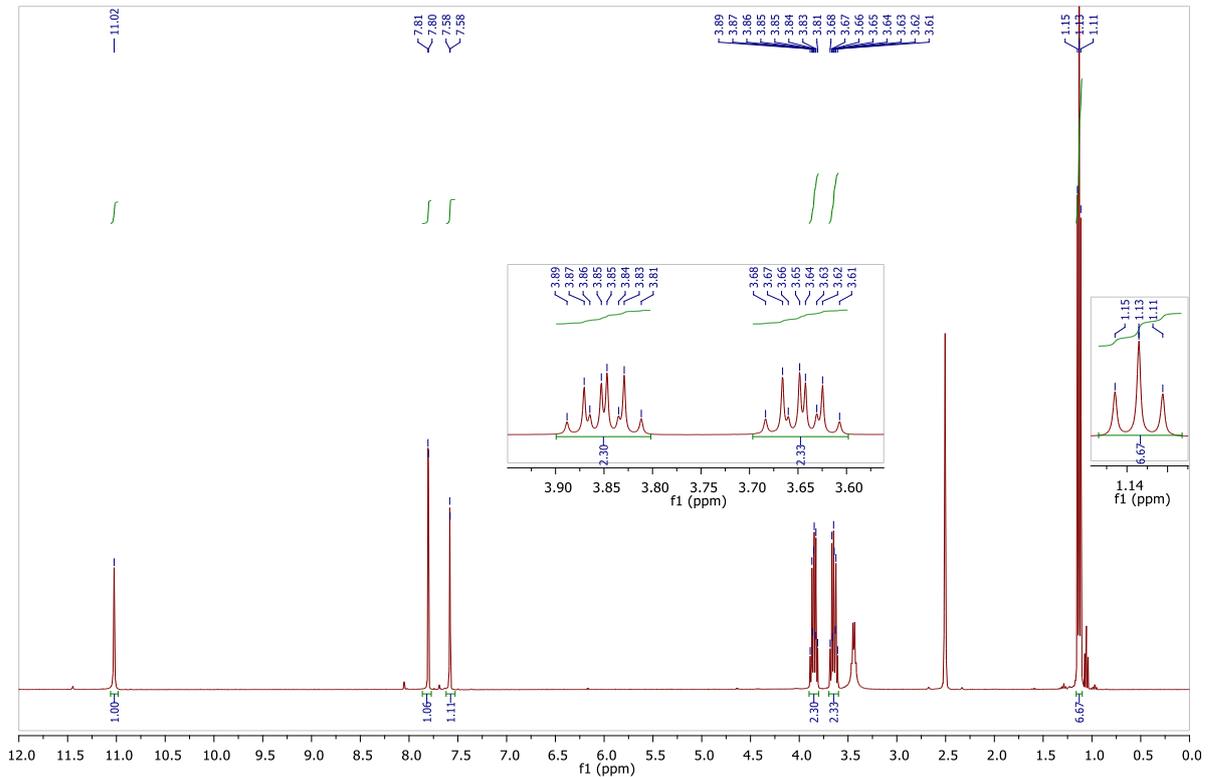
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da 5-cloro-7-bromoisatina (**95f**).



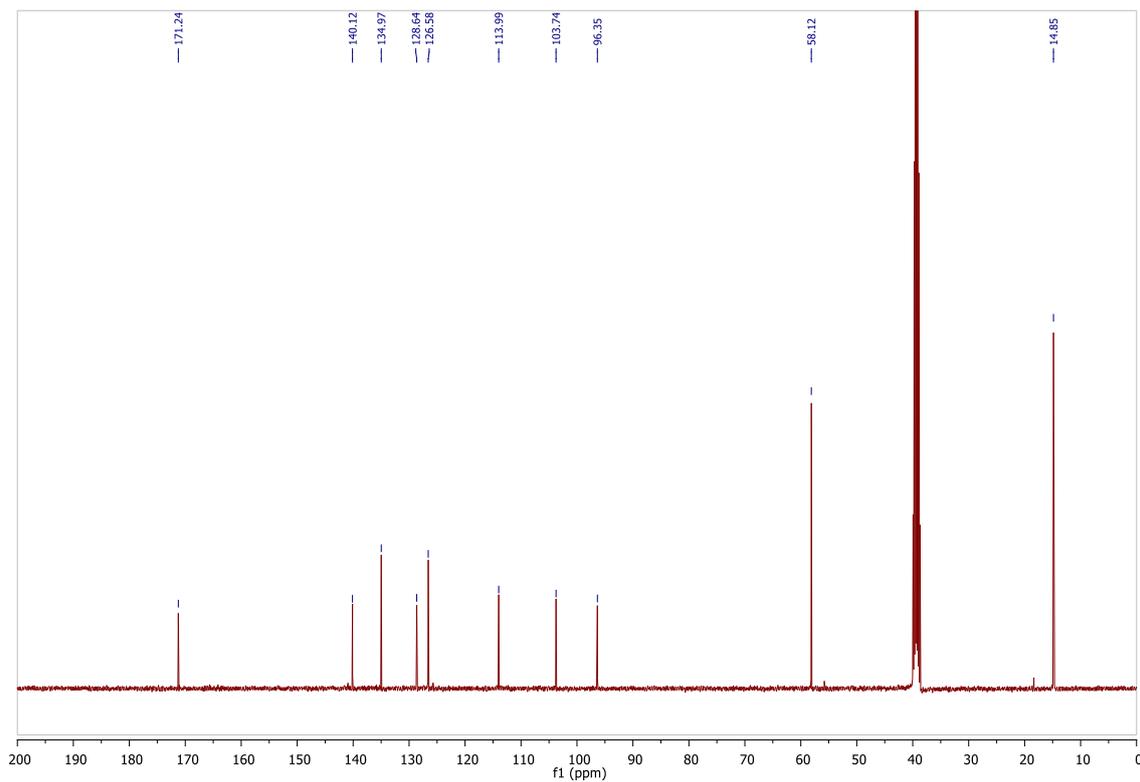
**3,3-dietóxi-5,7-dibromoisatina (95g)**



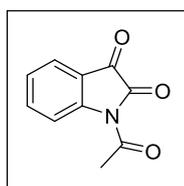
Espectro no IV (KBr) da 3,3,-dietóxi-5,7-dibromoisatina (**95g**).



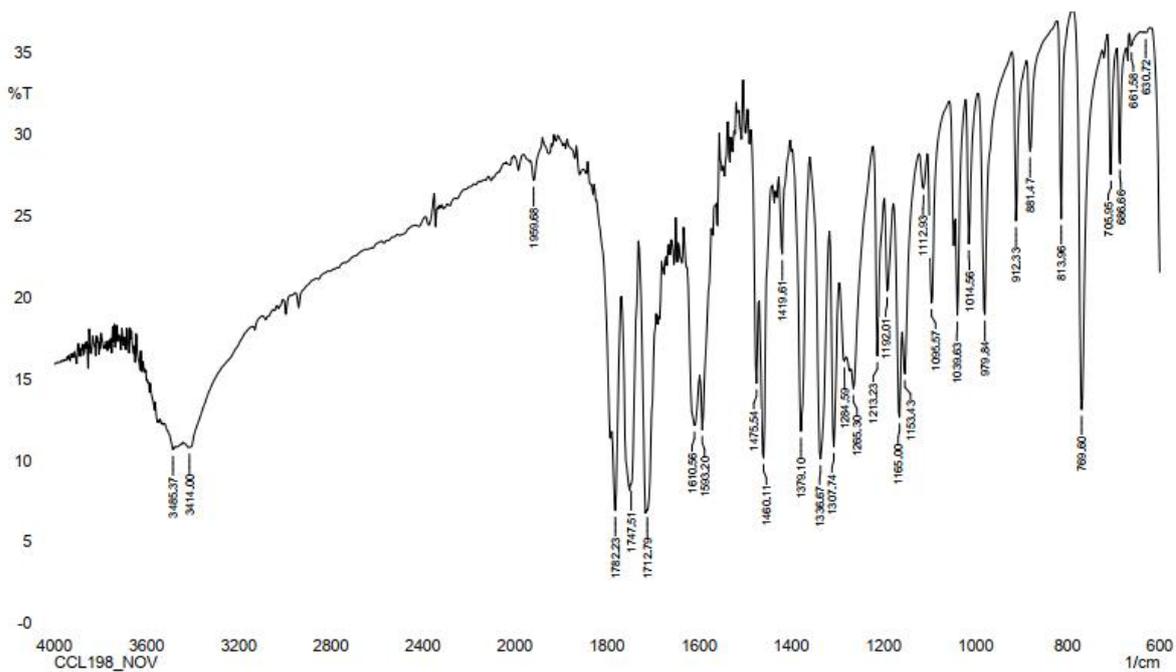
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) da 3,3,-dietóxi-5,7-dibromoisatina (**95g**).



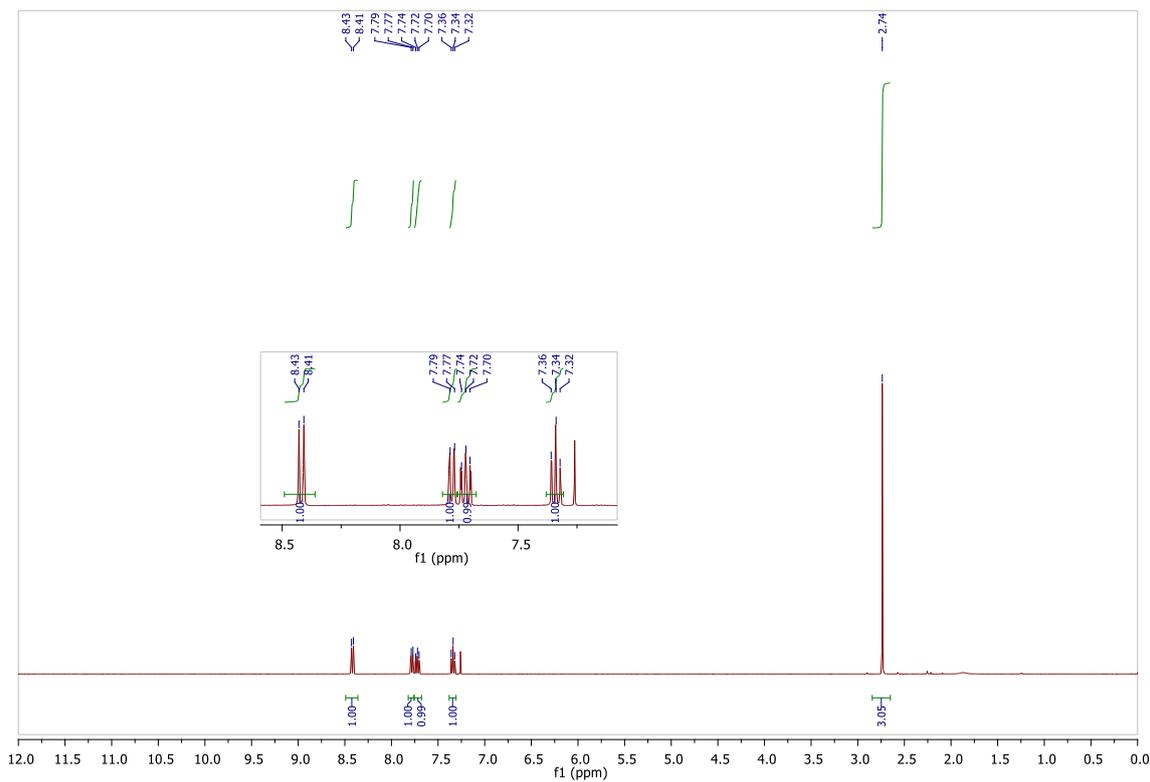
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da 3,3,-dietóxi-5,7-dibromoisatina (**95g**).



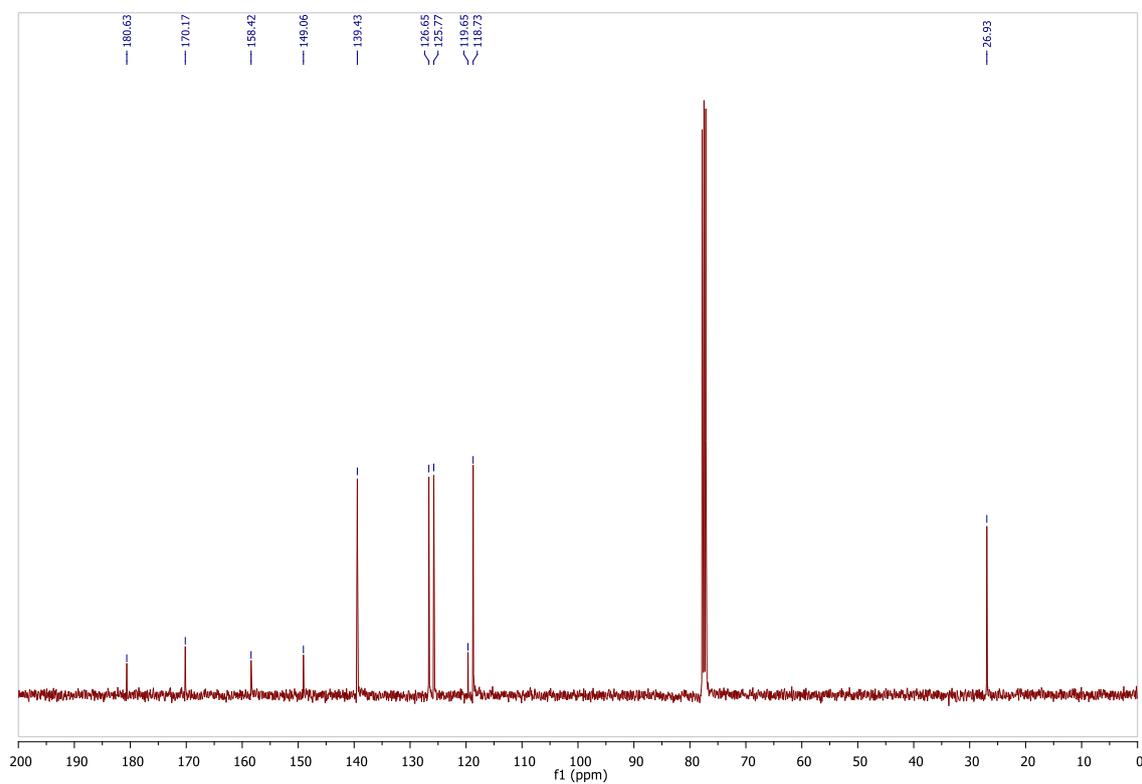
**N-acetil-isatina (96a)**



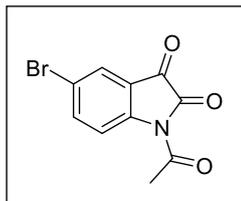
Espectro no IV (KBr) *N*-acetil-isatina (**96a**).



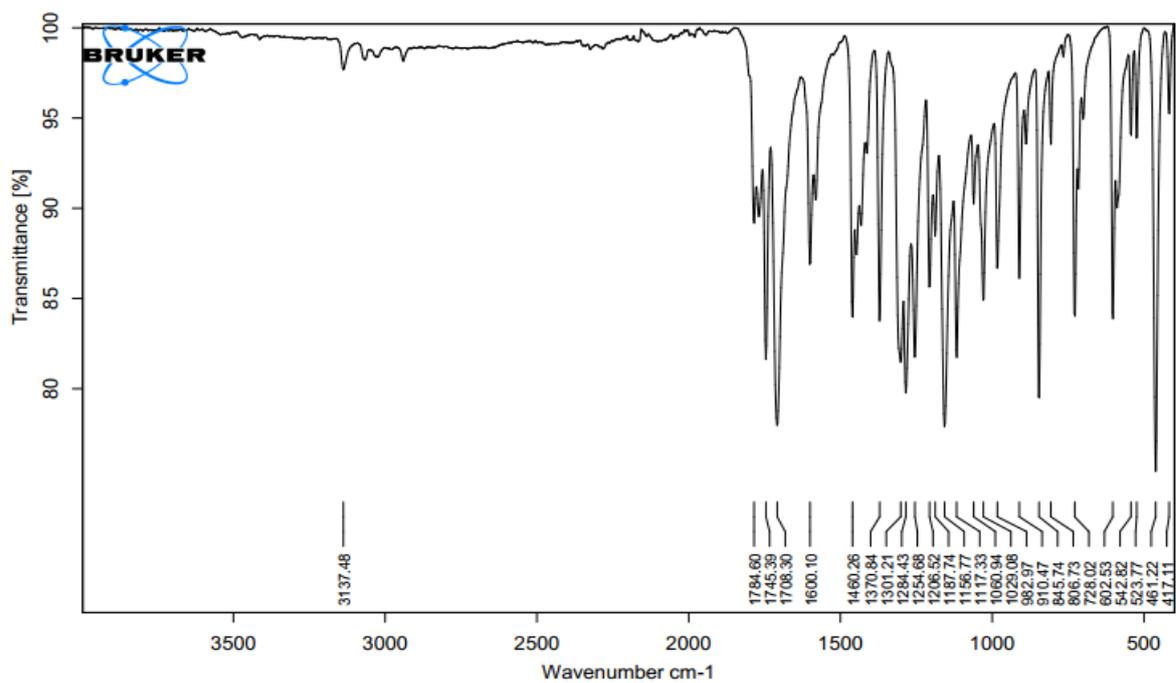
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-acetil-isatina (**96a**).



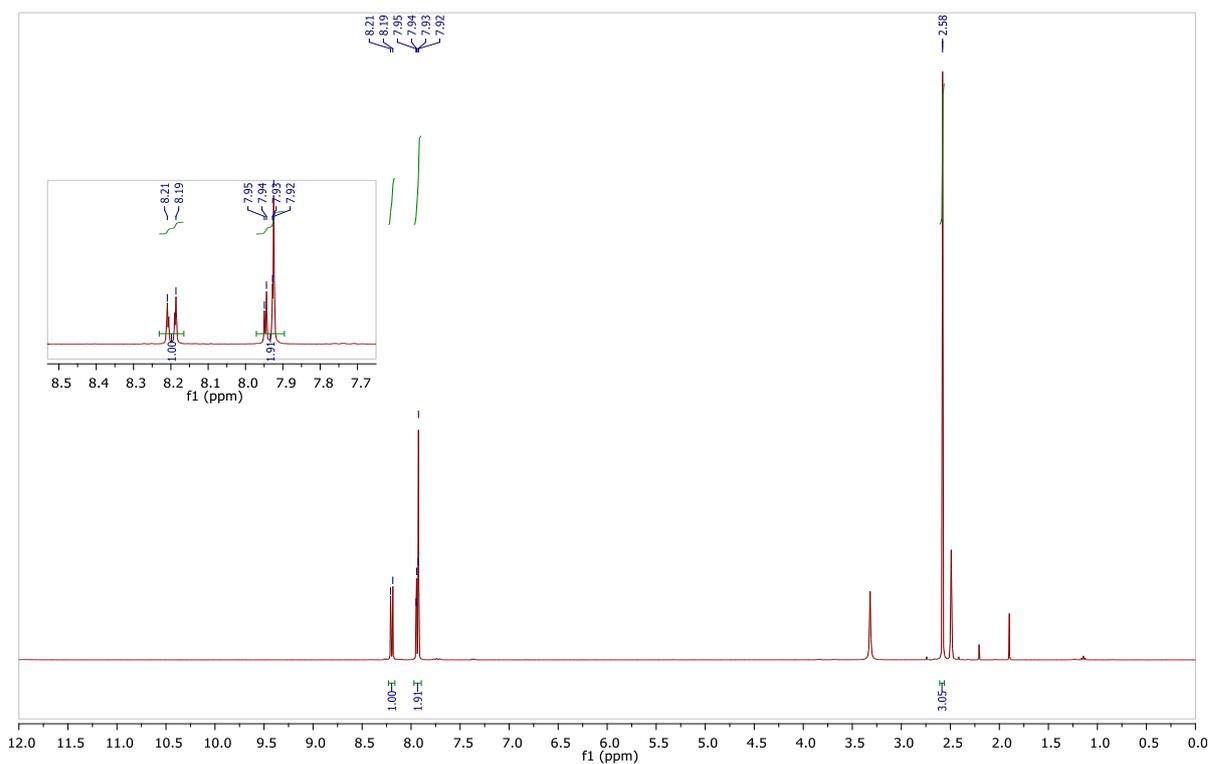
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-acetil-isatina (**96a**).



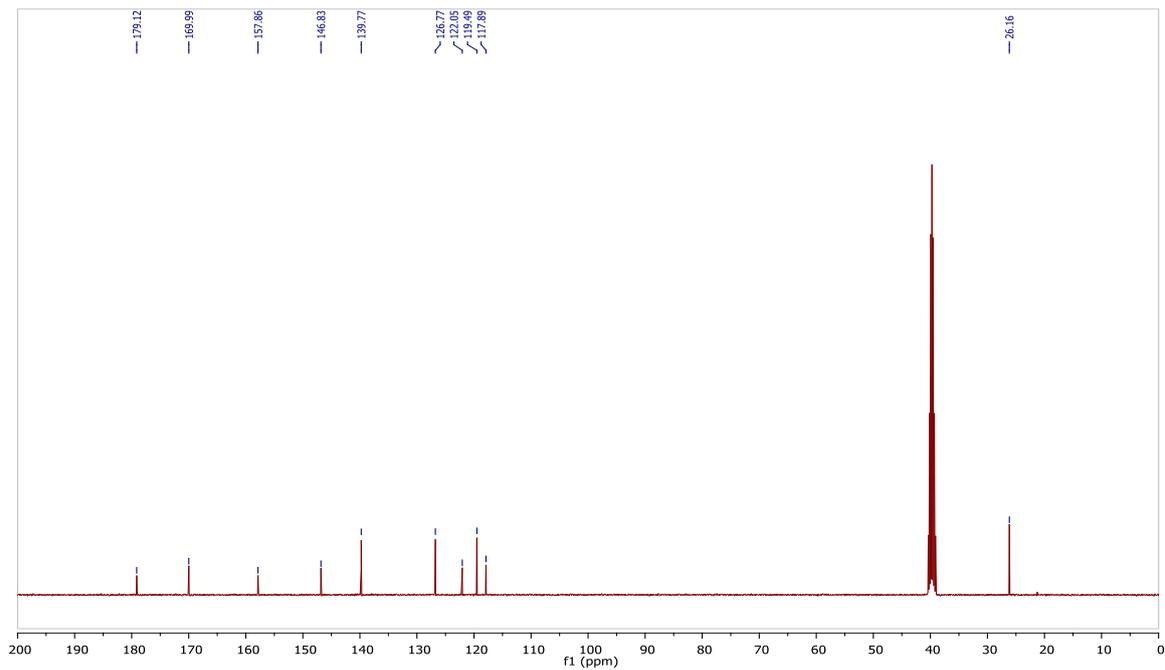
**N-acetil-5-bromoisatina (96b)**



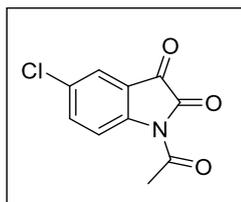
Espectro no IV (ATR) da *N*-acetil-5-bromoisatina (**96b**).



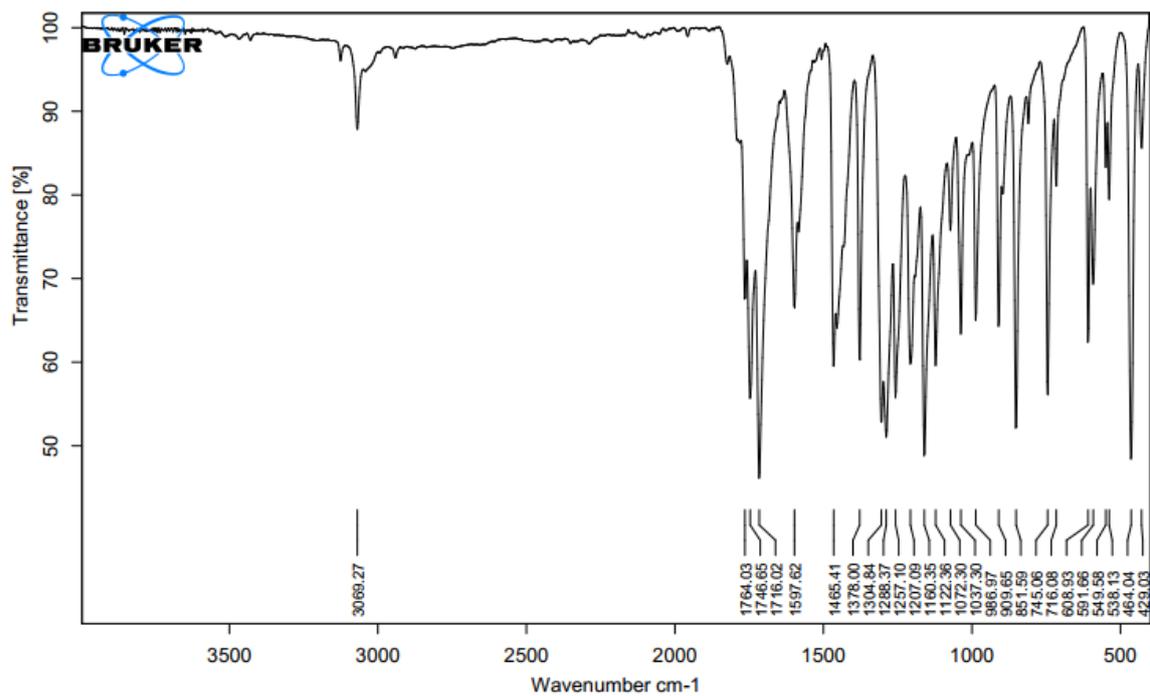
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-acetil-5-bromoisatina (**96b**).



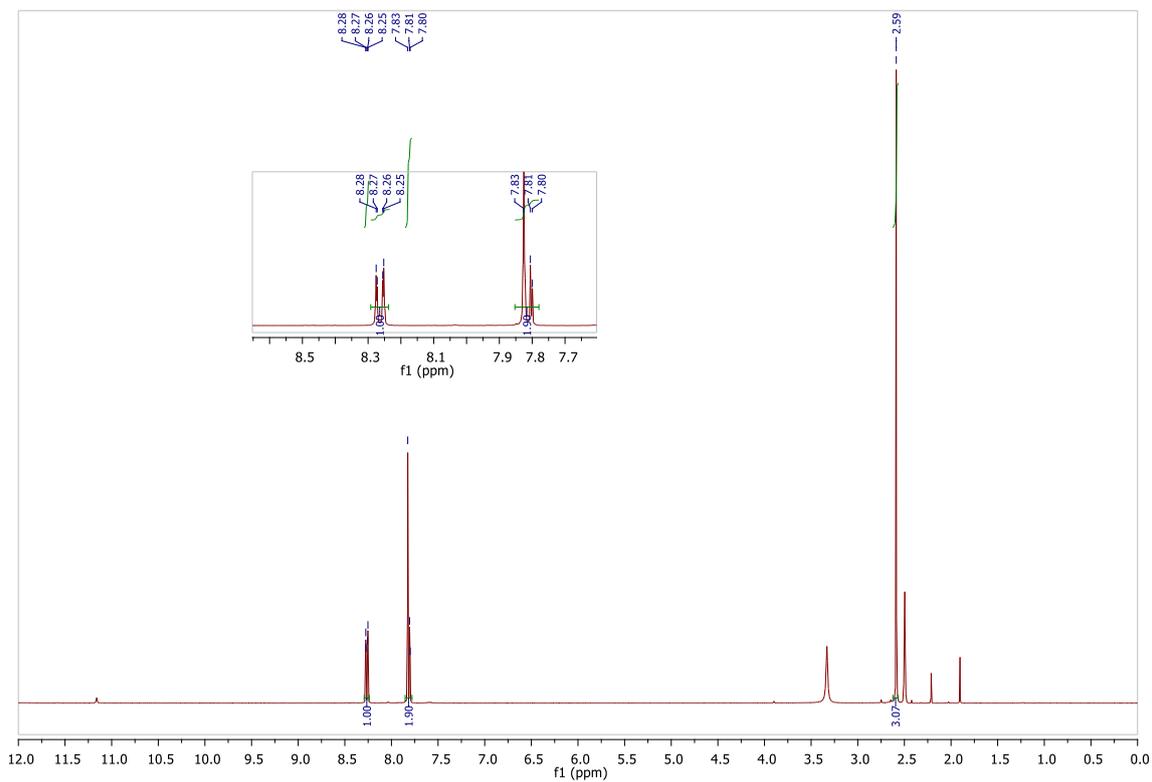
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-acetil-5-bromoisatina (**96b**).



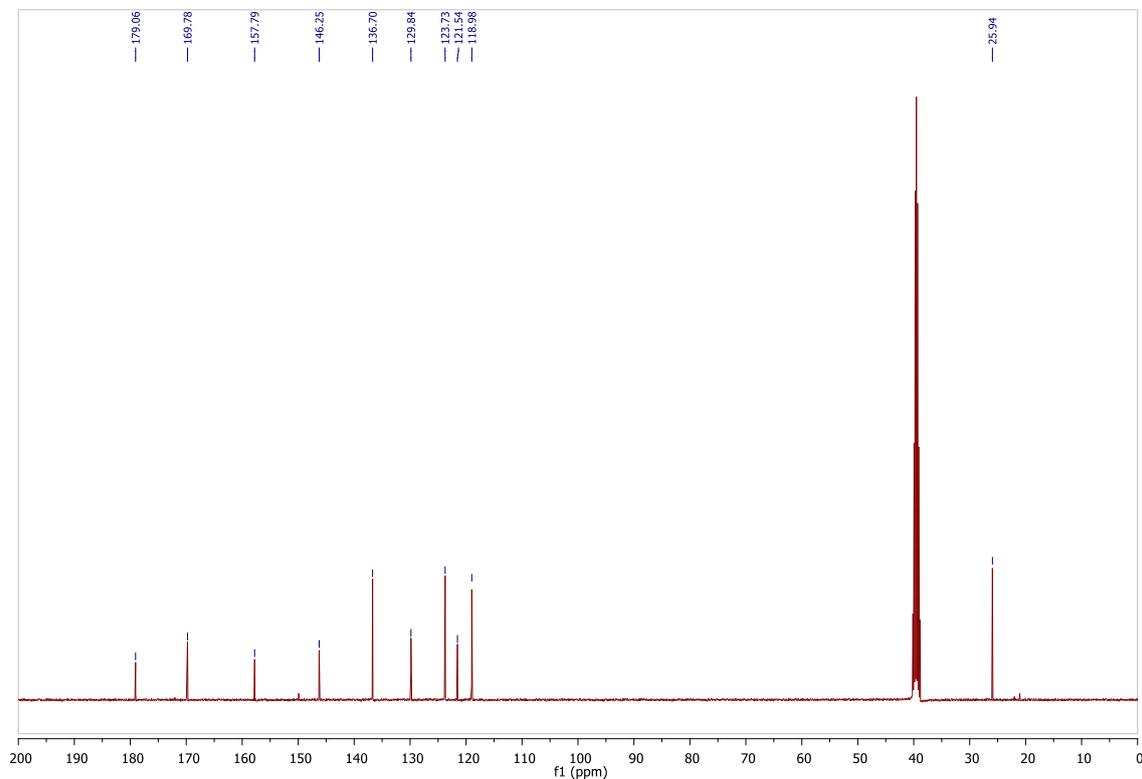
*N*-acetil-5-cloroisatina (**96c**)



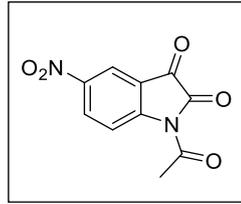
Espectro no IV (ATR) da *N*-acetil-5-cloroisatina (**96c**).



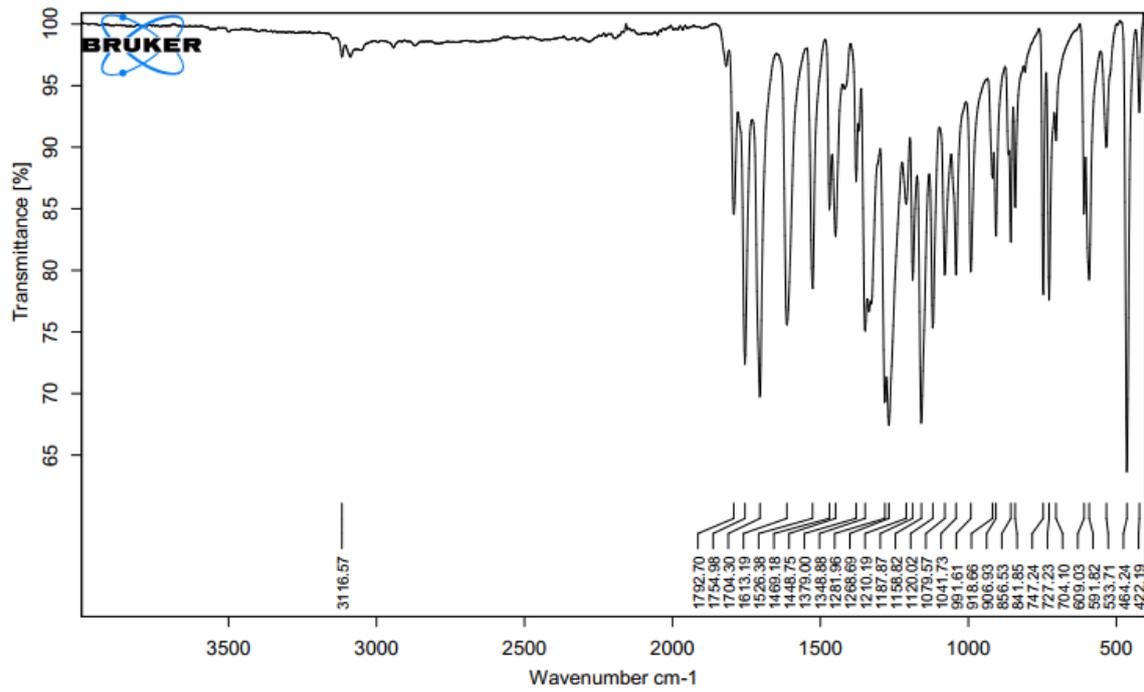
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-acetil-5-cloroisatina (**96c**).



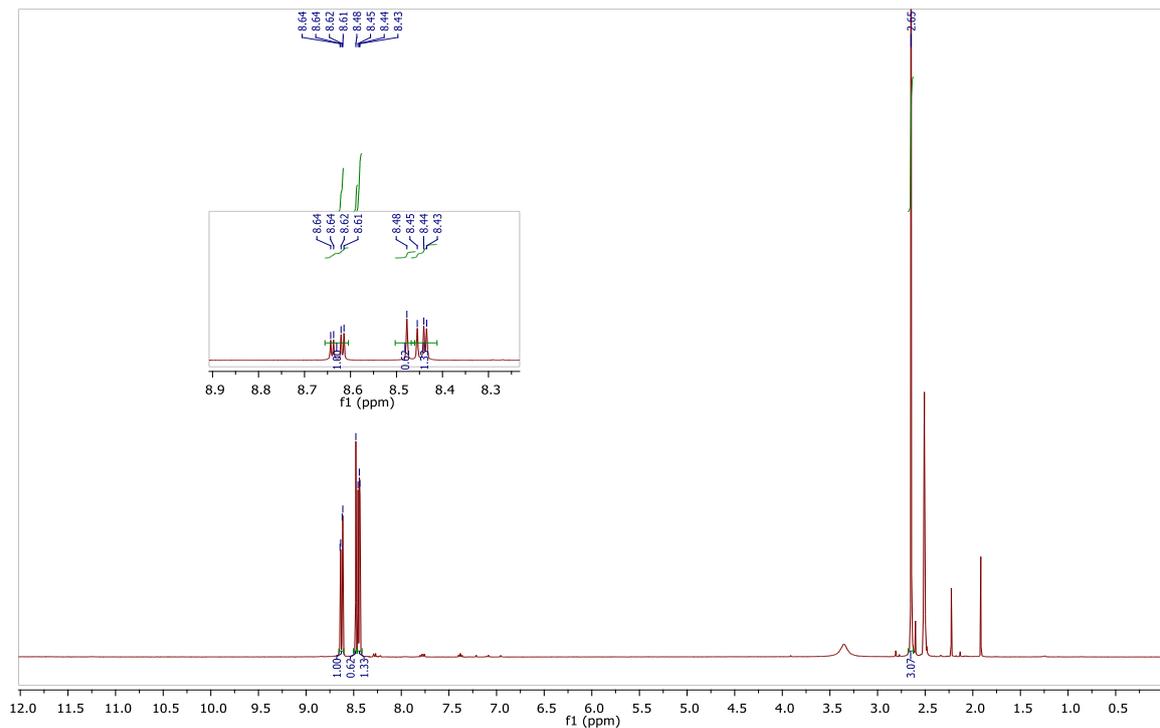
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-acetil-5-cloroisatina (**96c**).



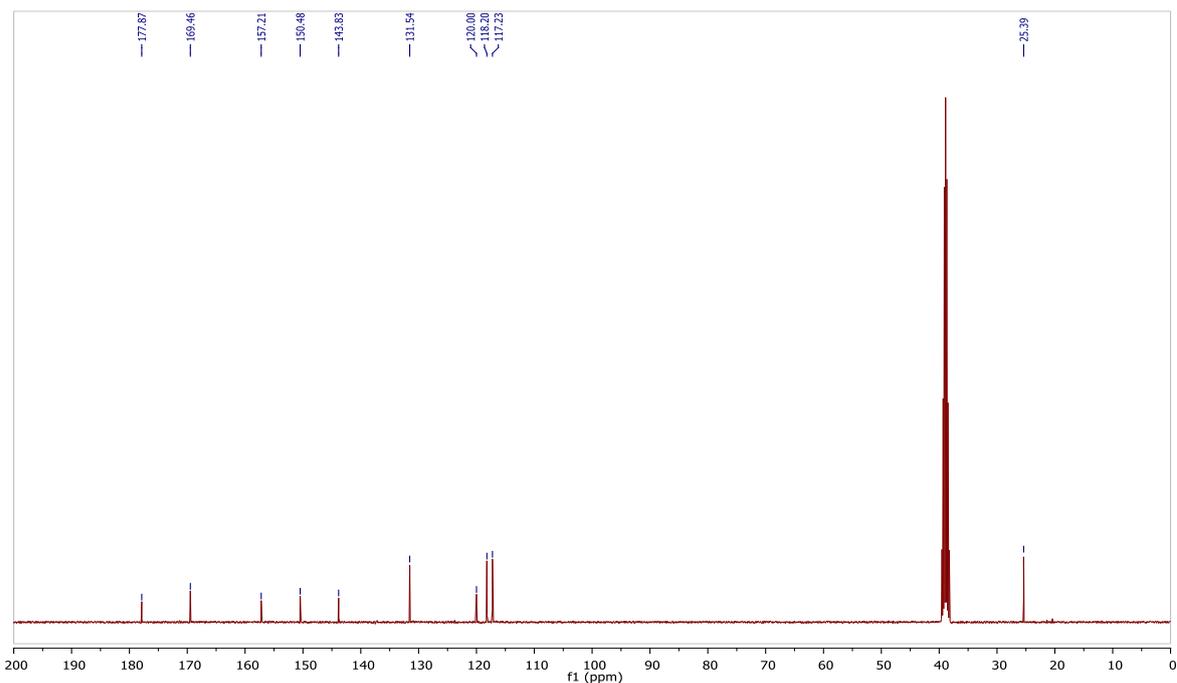
***N*-acetil-5-nitroisatina (96d)**



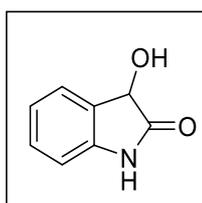
Espectro no IV (ATR) da *N*-acetil-5-nitroisatina (96d).



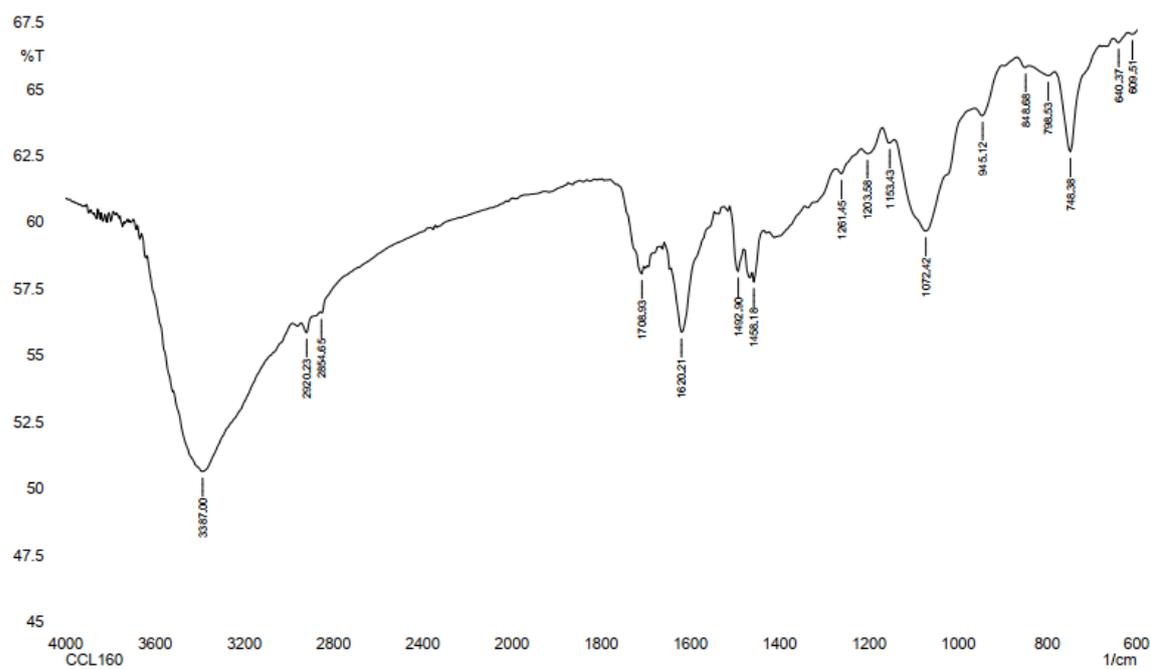
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da *N*-acetil-5-nitroisatina (96d).



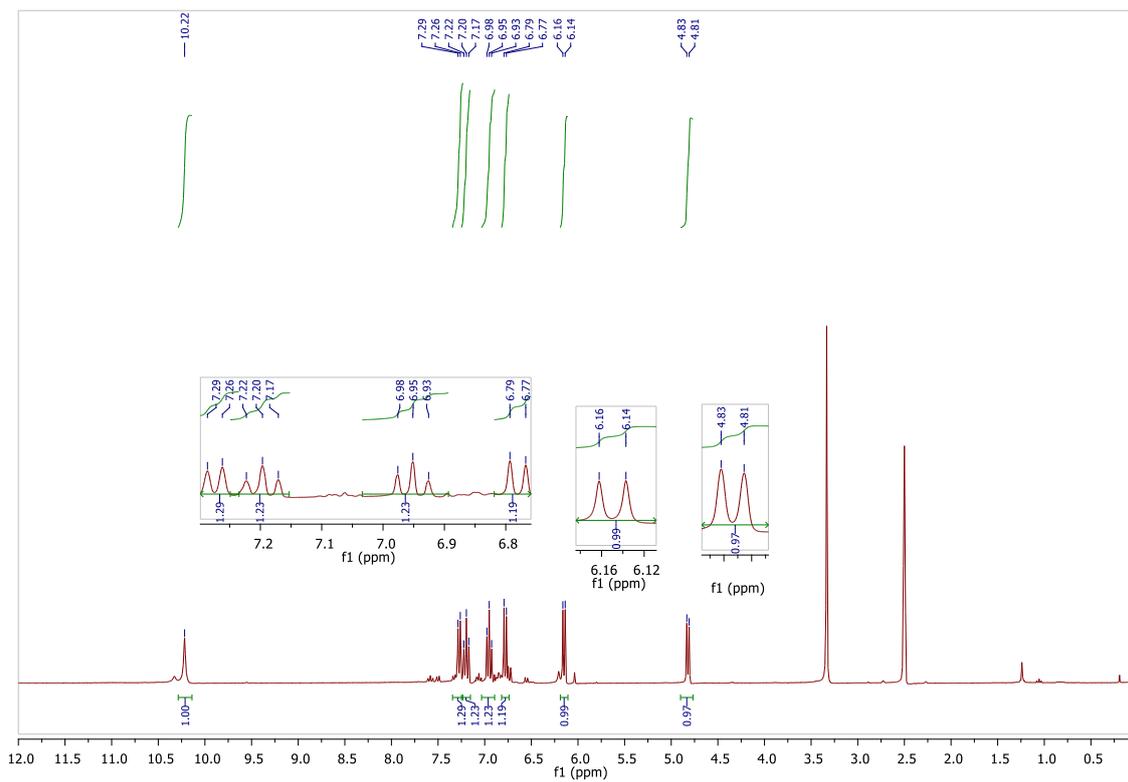
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da *N*-acetil-5-nitrosatina (**96d**).



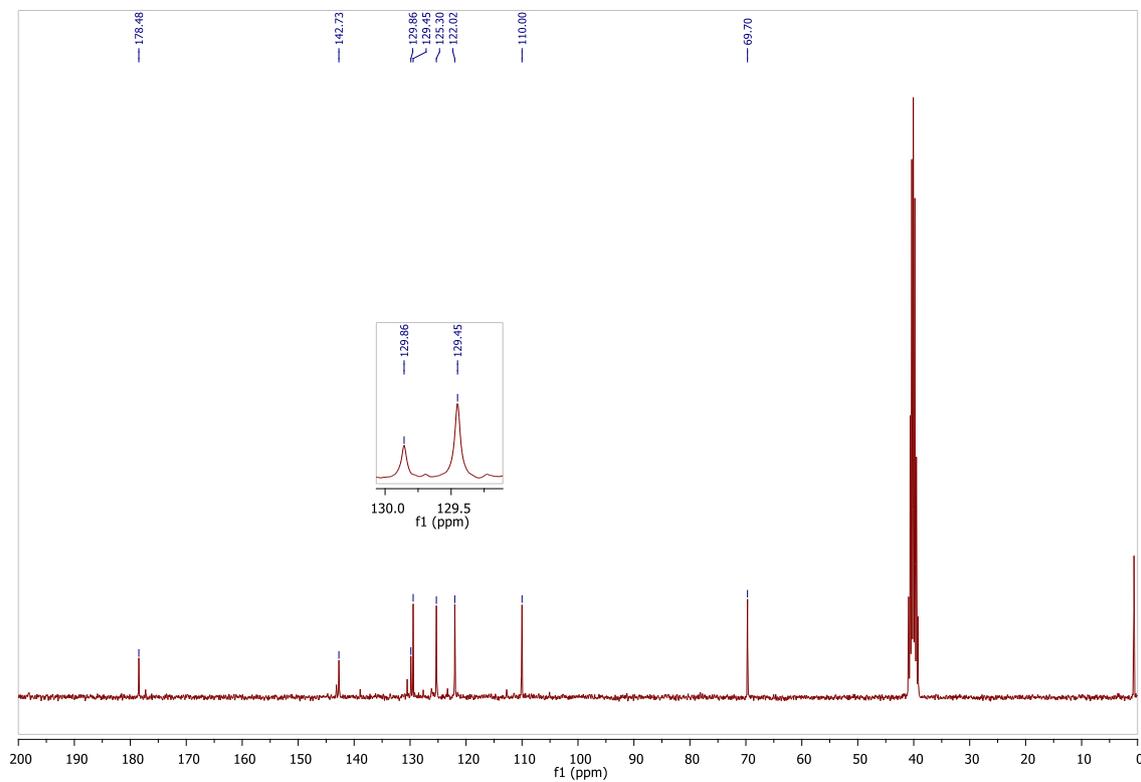
**3-hidróxi-isatina (108a)**



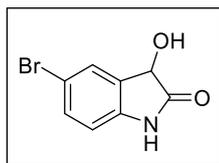
Espectro no IV (KBr) da 3-hidróxi-isatina (**108a**).



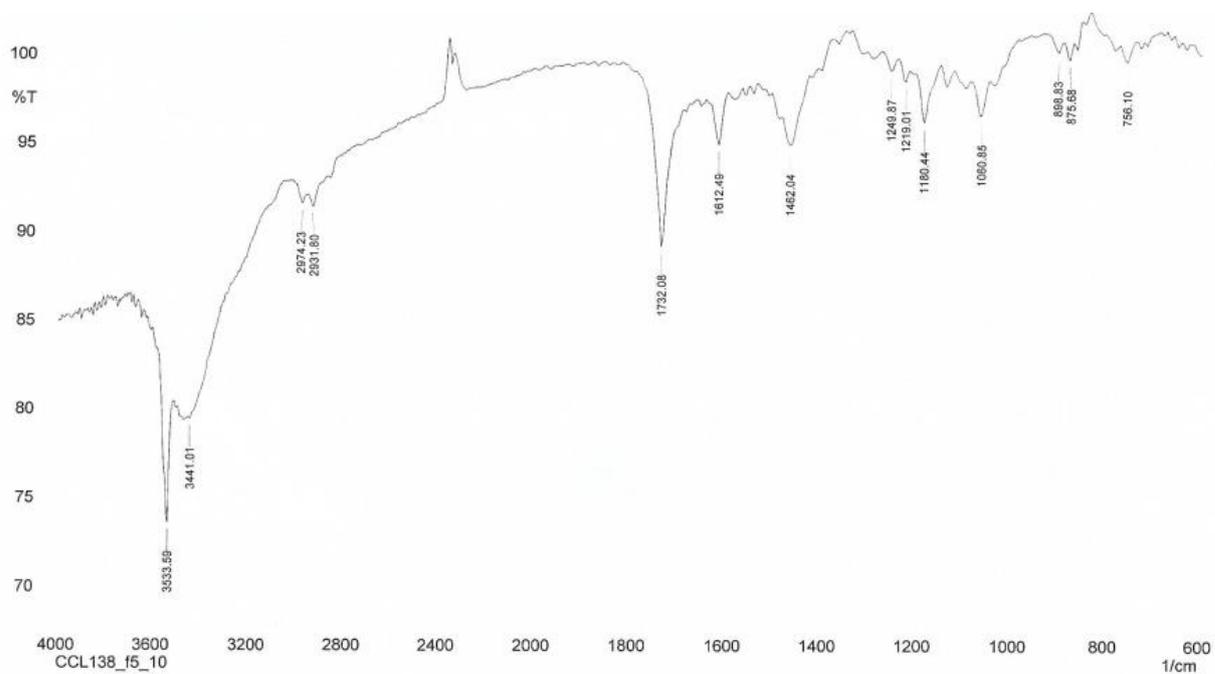
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) da 3-hidróxi-isatina (**108a**).



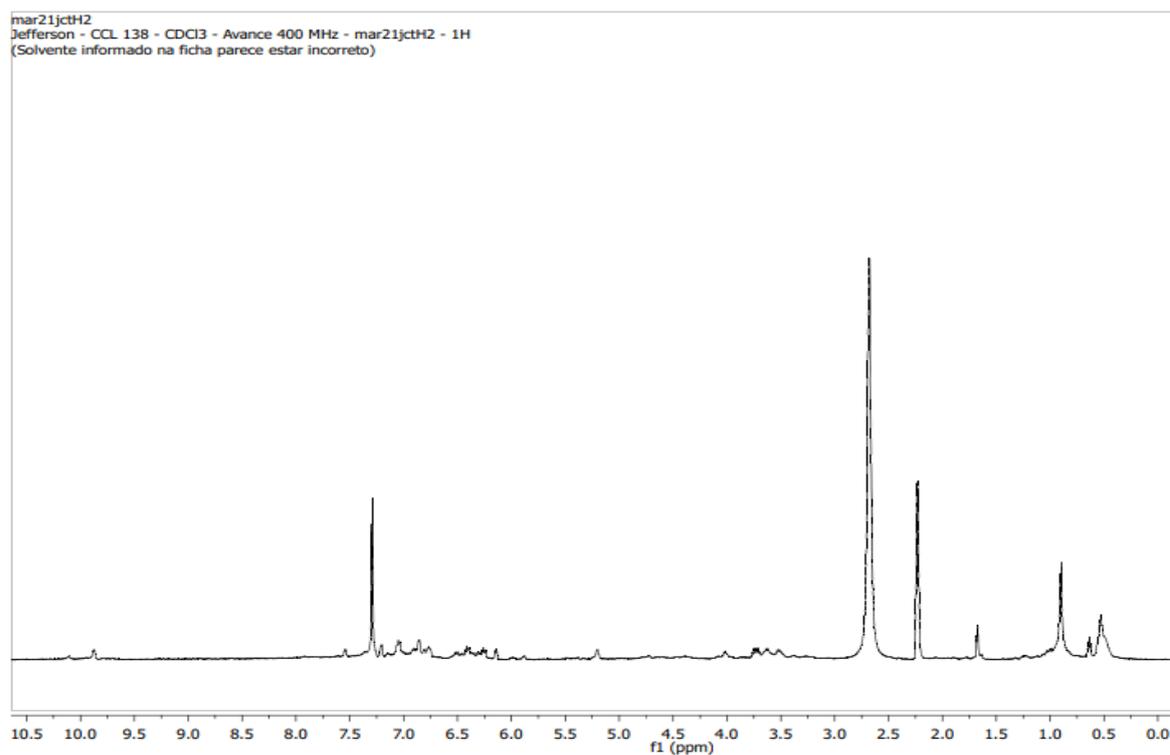
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) da 3-hidróxi-isatina (**108a**).

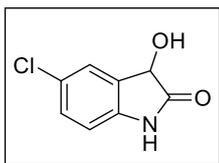


5-bromo-3-hidróxi-isatina (108b)

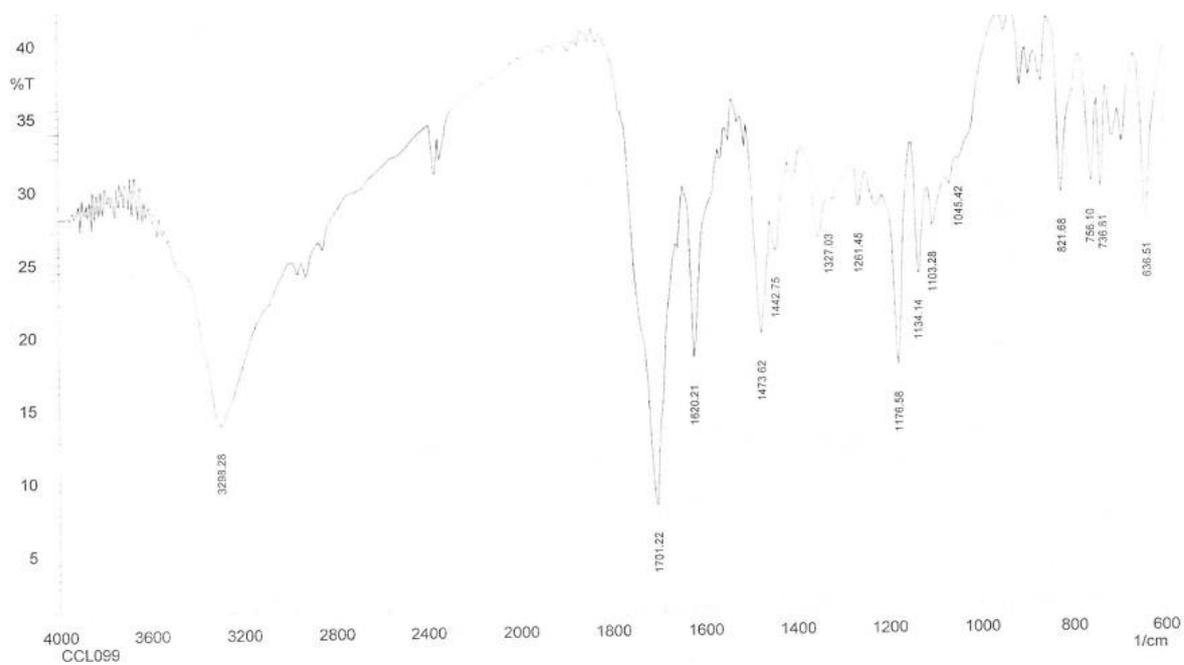


Espectro no IV (KBr) da 5-bromo-3-hidróxi-isatina (108b).

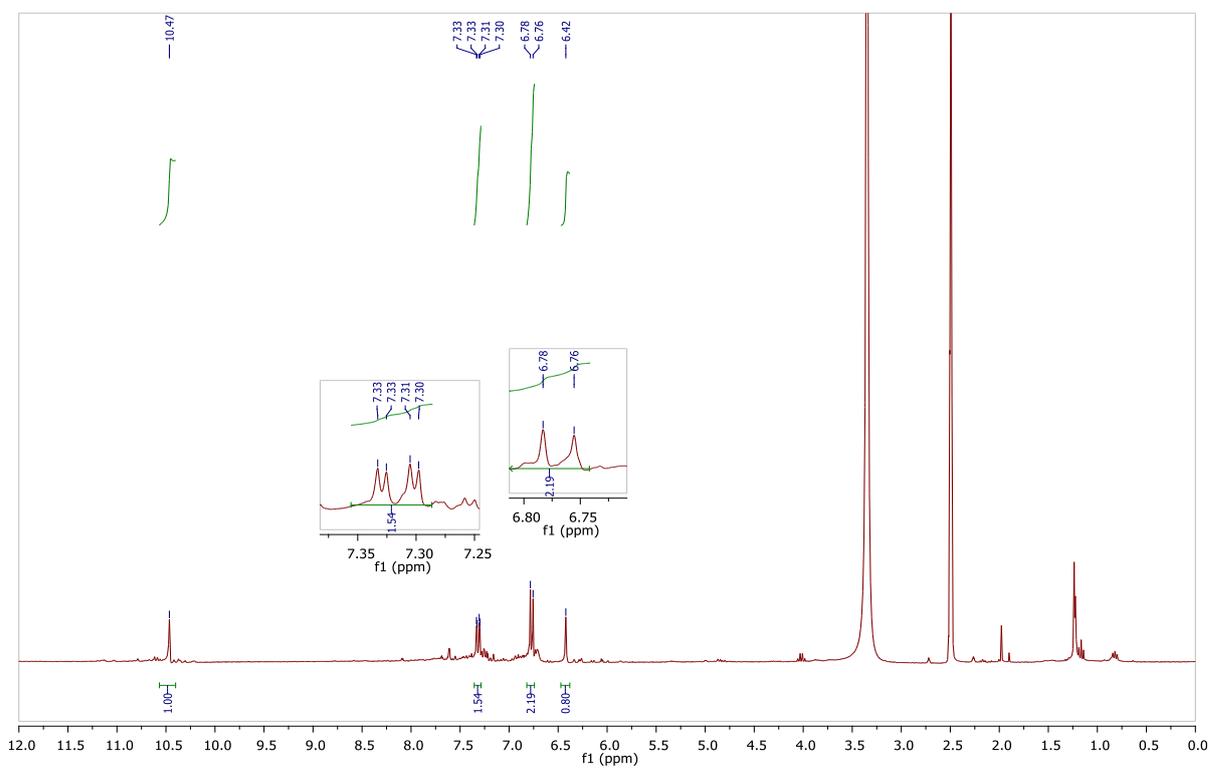
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 5-bromo-3-hidróxi-isatina (108b).



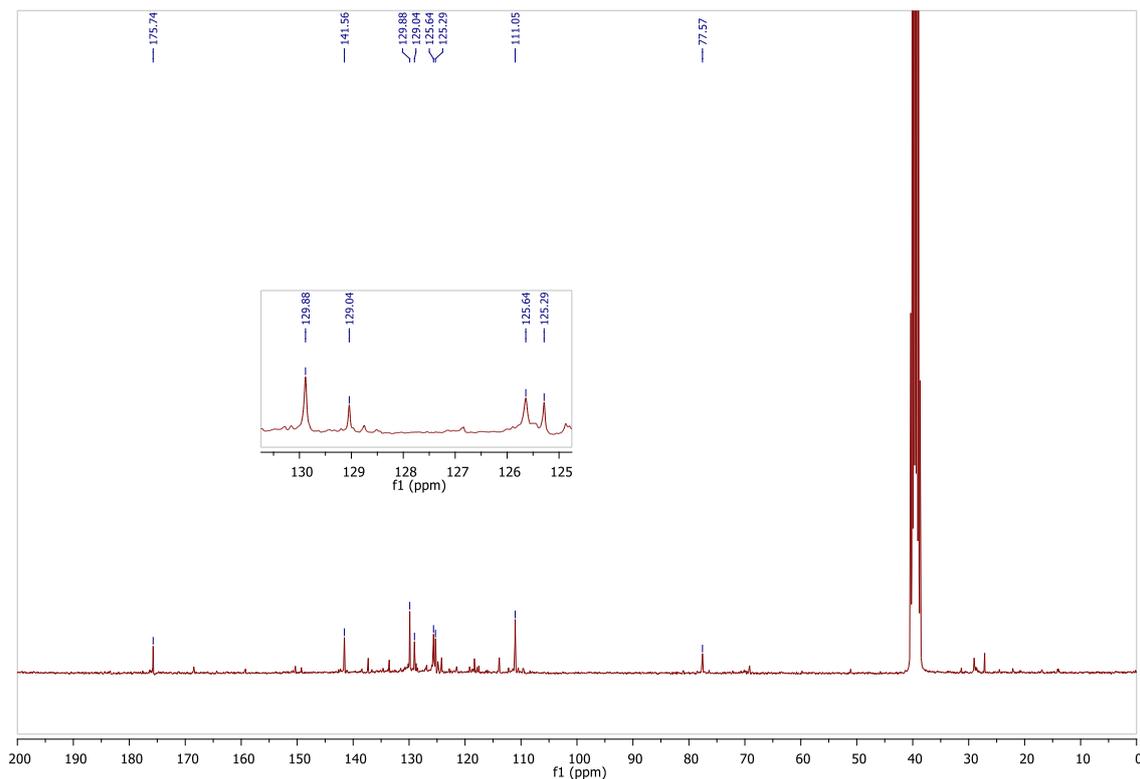
**5-cloro-3-hidróxi-isatina (108c)**



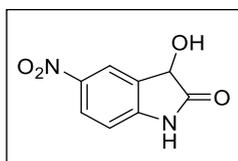
Espectro no IV (KBr) da 5-cloro-3-hidróxi-isatina (**108c**).



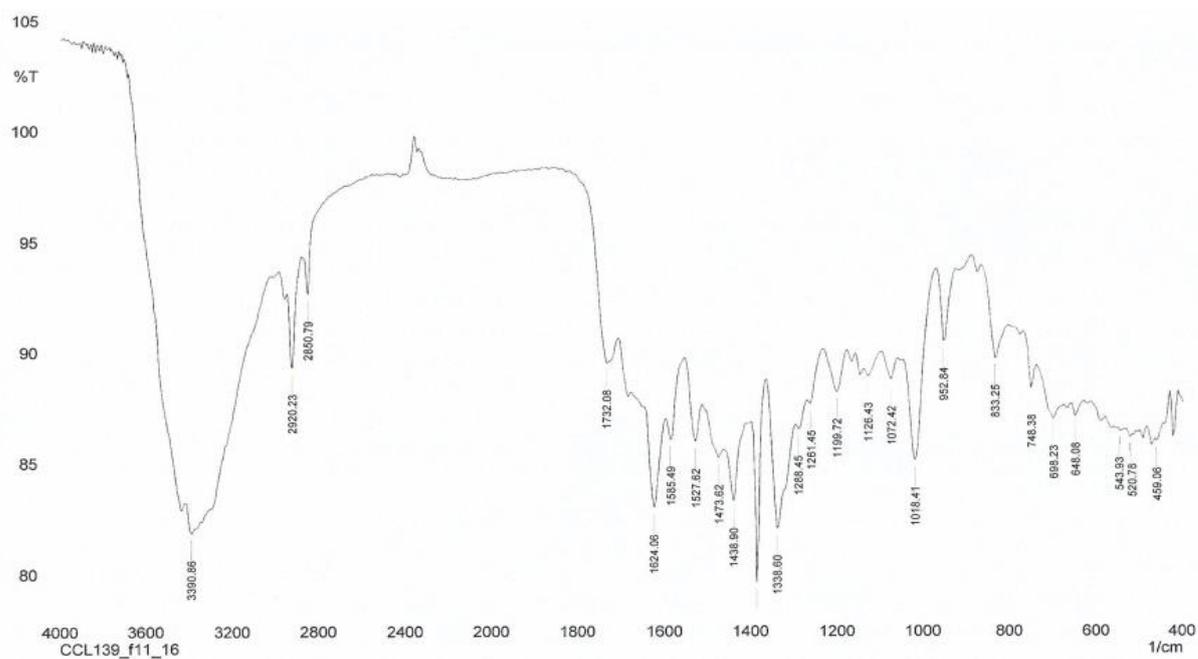
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da 5-cloro-3-hidróxi-isatina (**108c**).



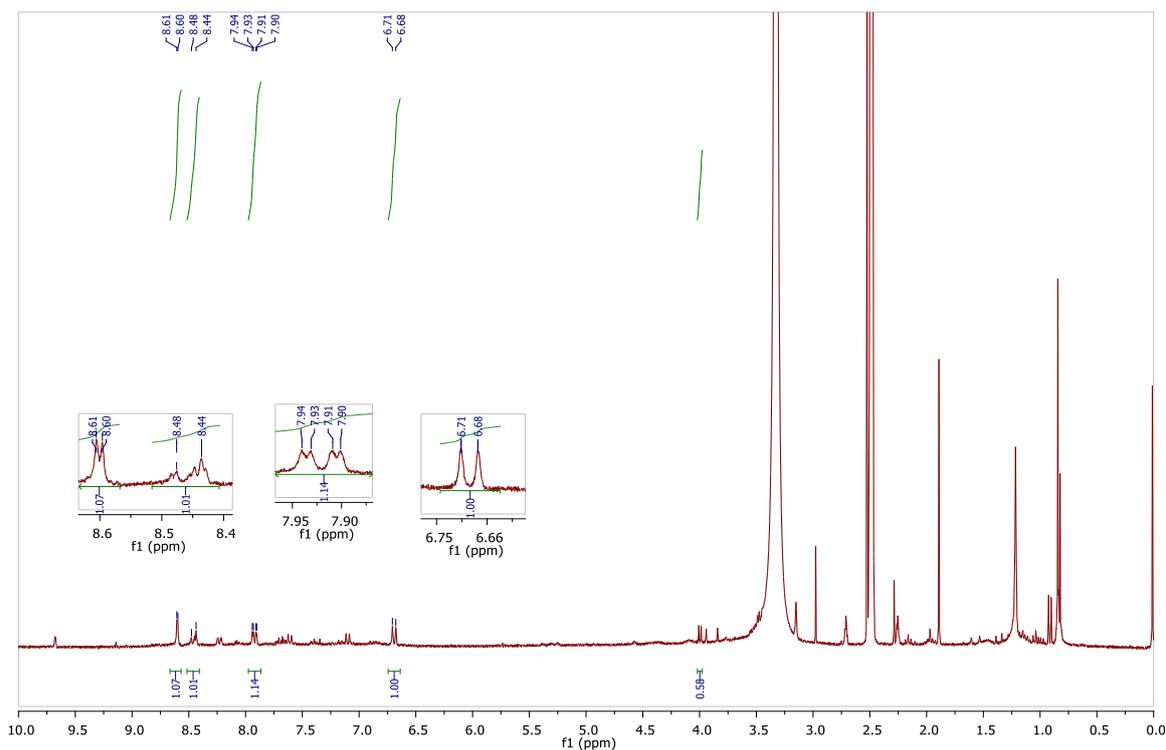
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 5-cloro-3-hidróxi-isatina (**108c**).



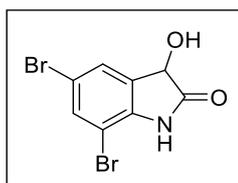
**5-nitro-3-hidróxi-isatina (108d)**



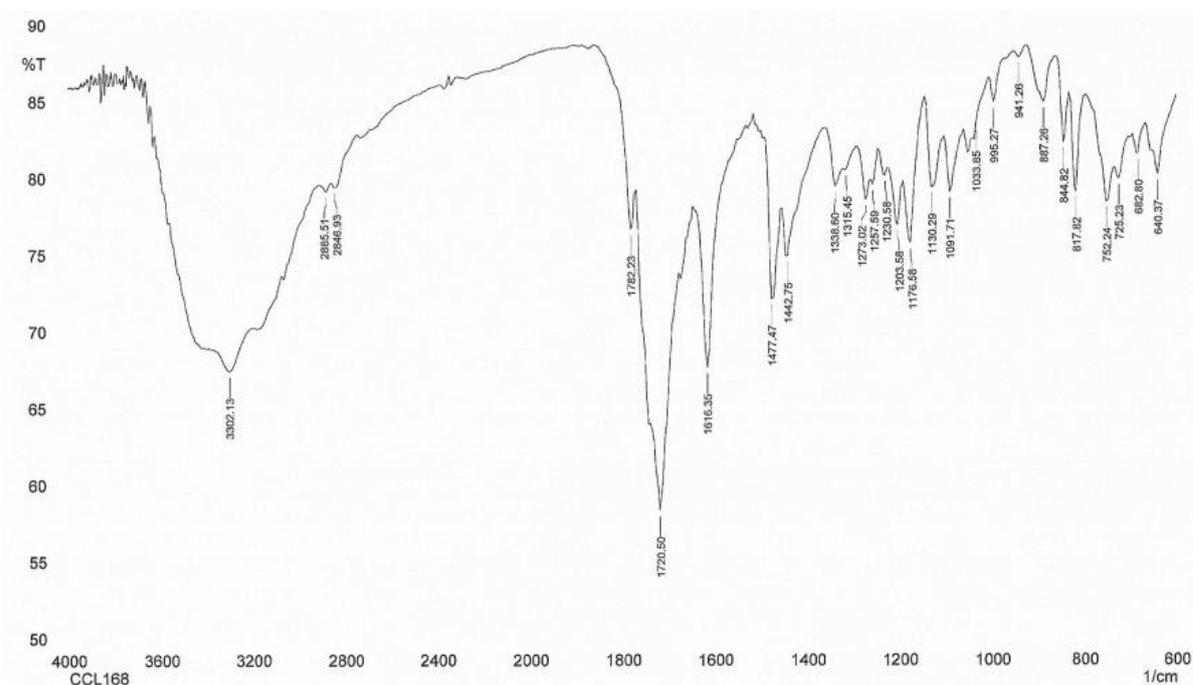
Espectro no IV (KBr) da 5-nitro-3-hidróxi-isatina (**108d**).



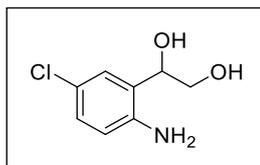
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da 5-nitro-3-hidróxi-isatina (**108d**).



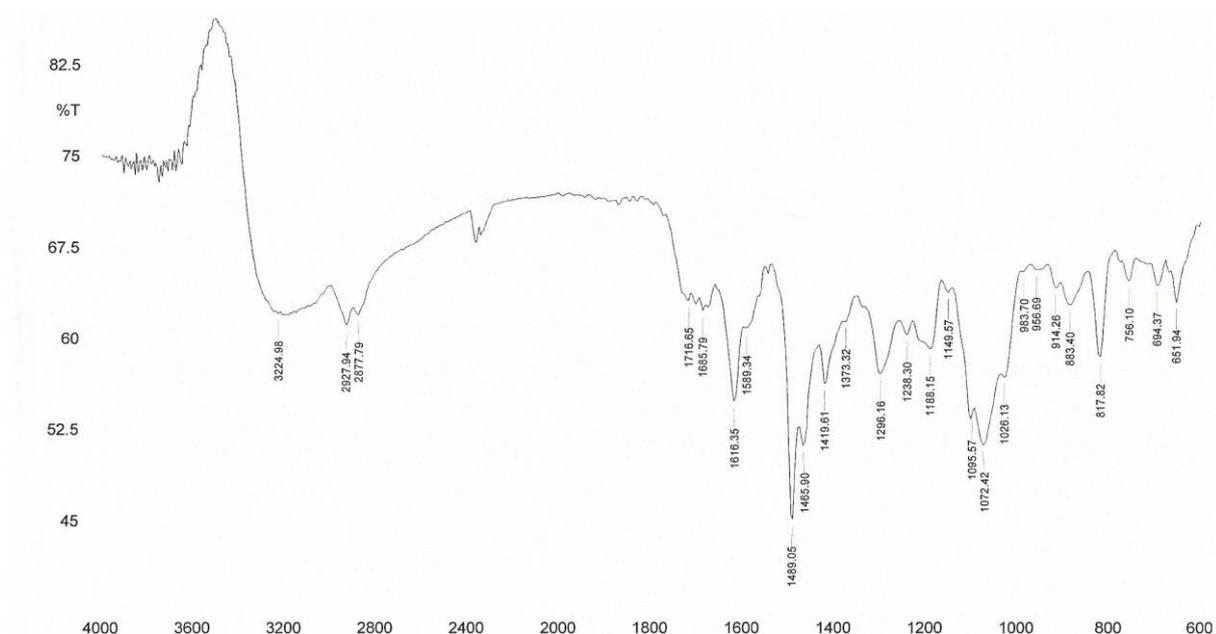
5,7-dibromo-3-hidróxi-isatina (**108e**)



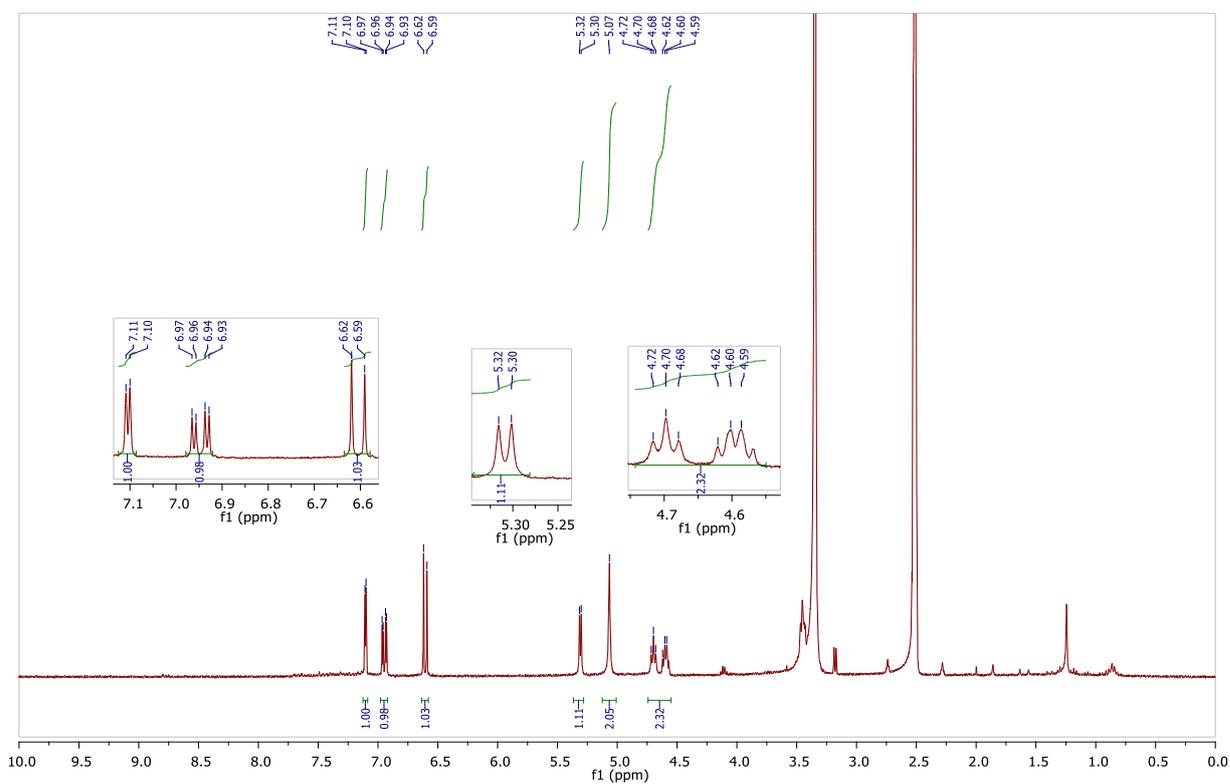
Espectro no IV (KBr) da 5,7-dibromo-3-hidróxi-isatina (**108e**).



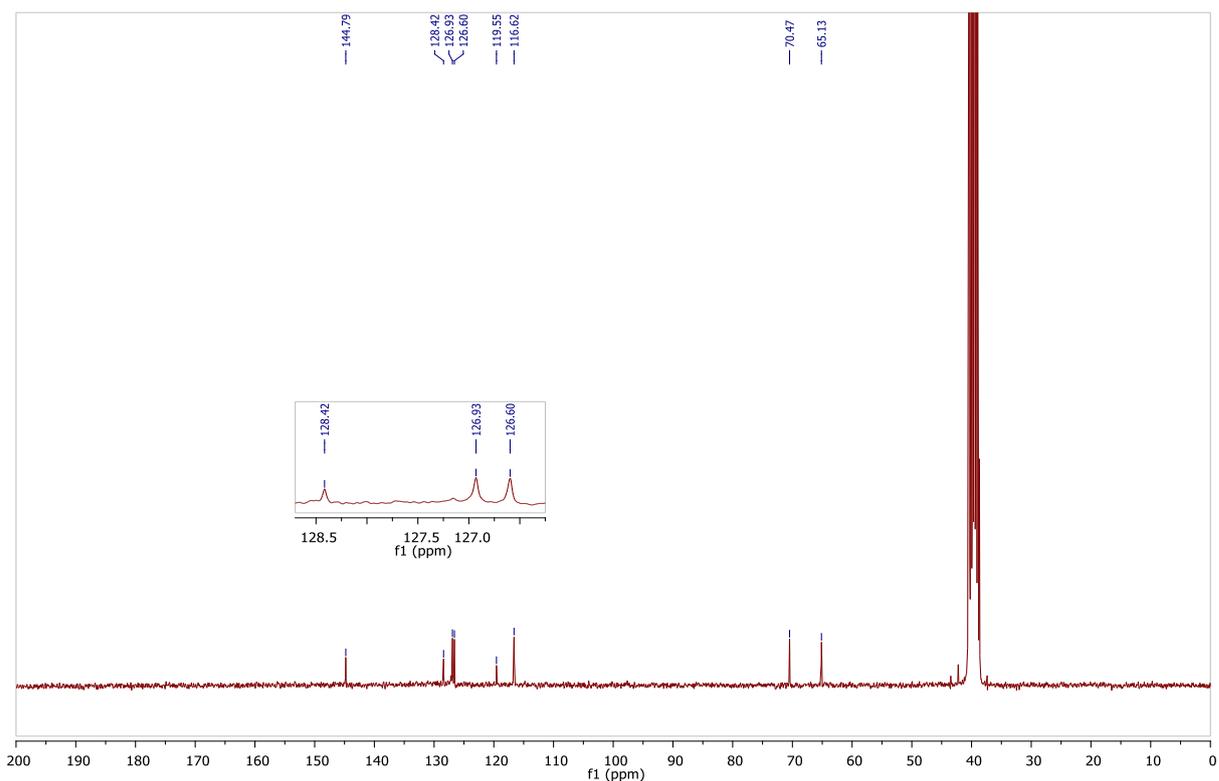
**1-(2-amino-5-clorofenil) etano-1,2-diol (109a)**



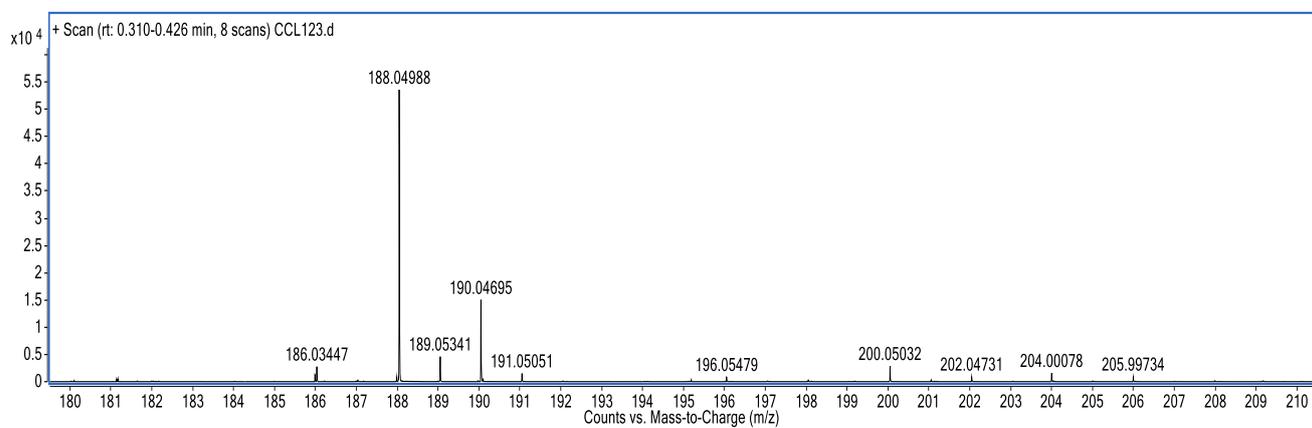
Espectro no IV (KBr) do 1-(2-amino-5-clorofenil) etano-1,2-diol (**109a**).



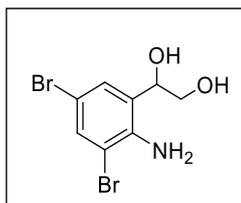
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 1-(2-amino-5-clorofenil) etano-1,2-diol (**109a**).



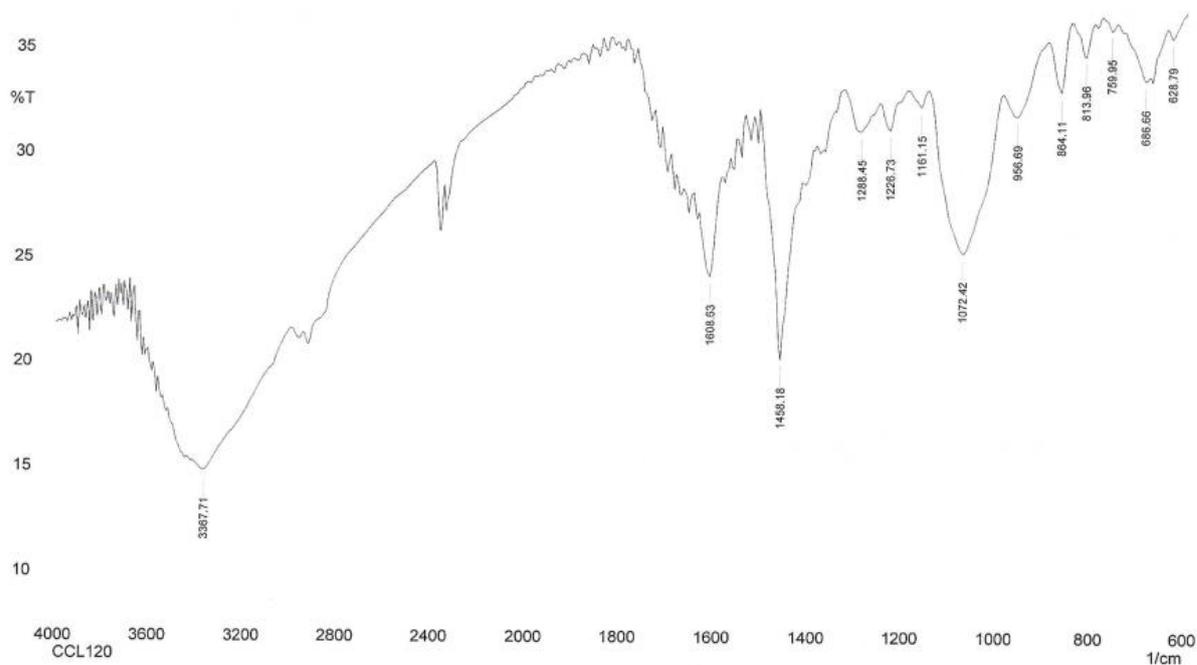
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 1-(2-amino-5-clorofenil) etano-1,2-diol (109a).



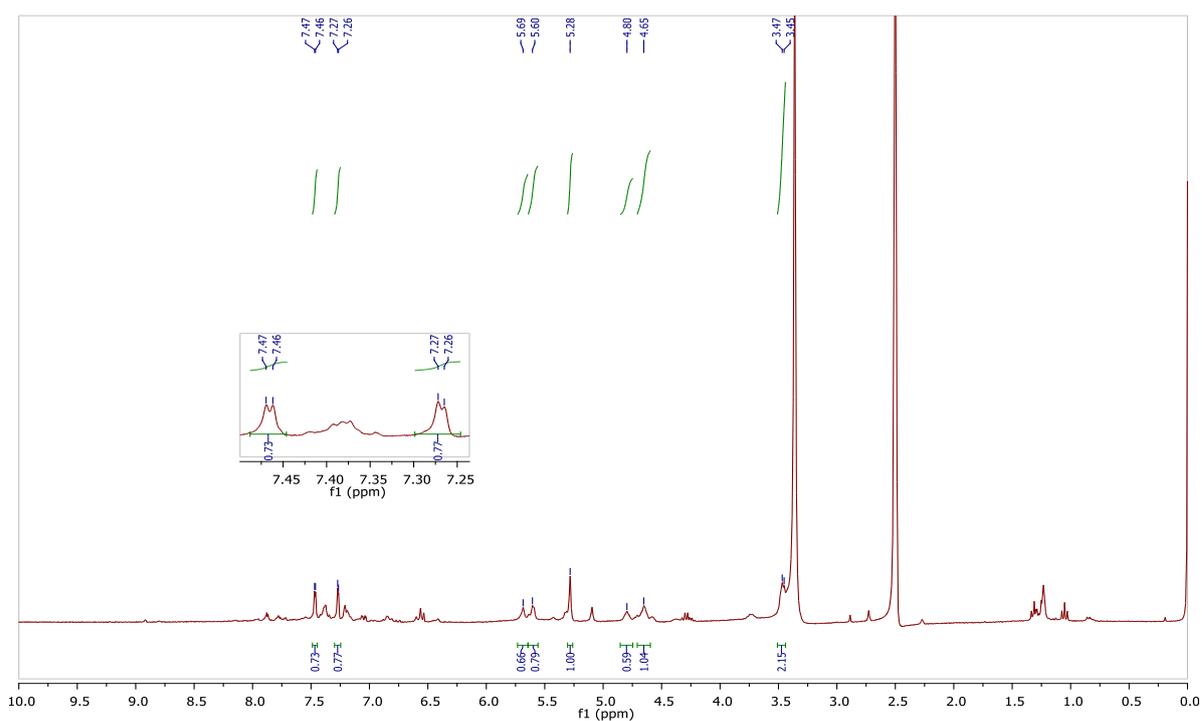
Espectro de massa (ESI, M+1) do 1-(2-amino-5-clorofenil) etano-1,2-diol (109a).



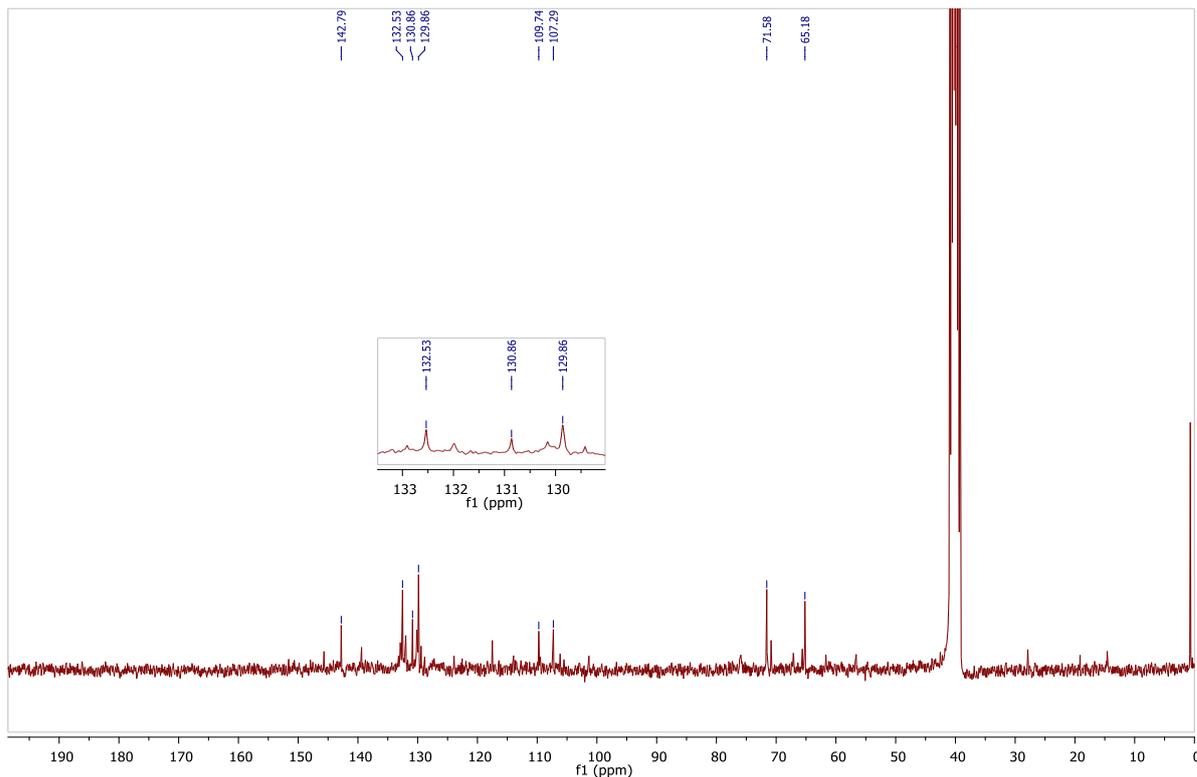
**1-(2-amino-3,5-dibromofenil) etano-1,2-diol (109b)**



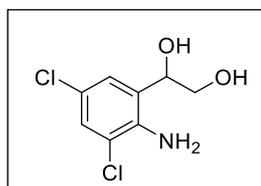
Espectro no IV (KBr) do 1-(2-amino-3,5-dibromofenil)etano-1,2-diol (**109b**).



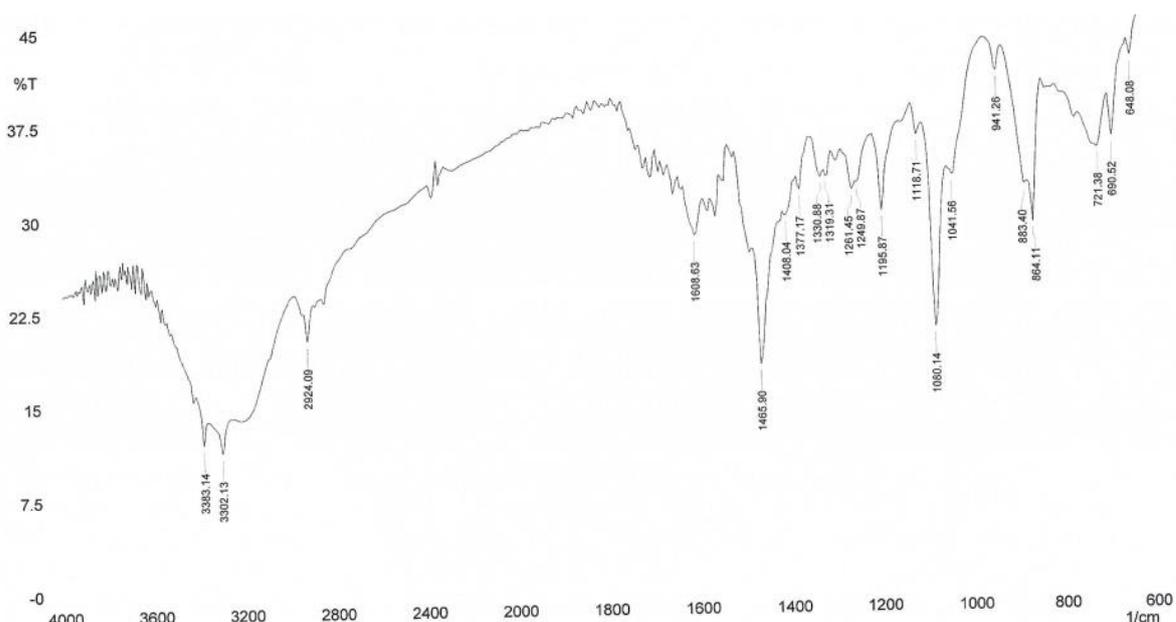
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 1-(2-amino-3,5-dibromofenil)etano-1,2-diol (**109b**).



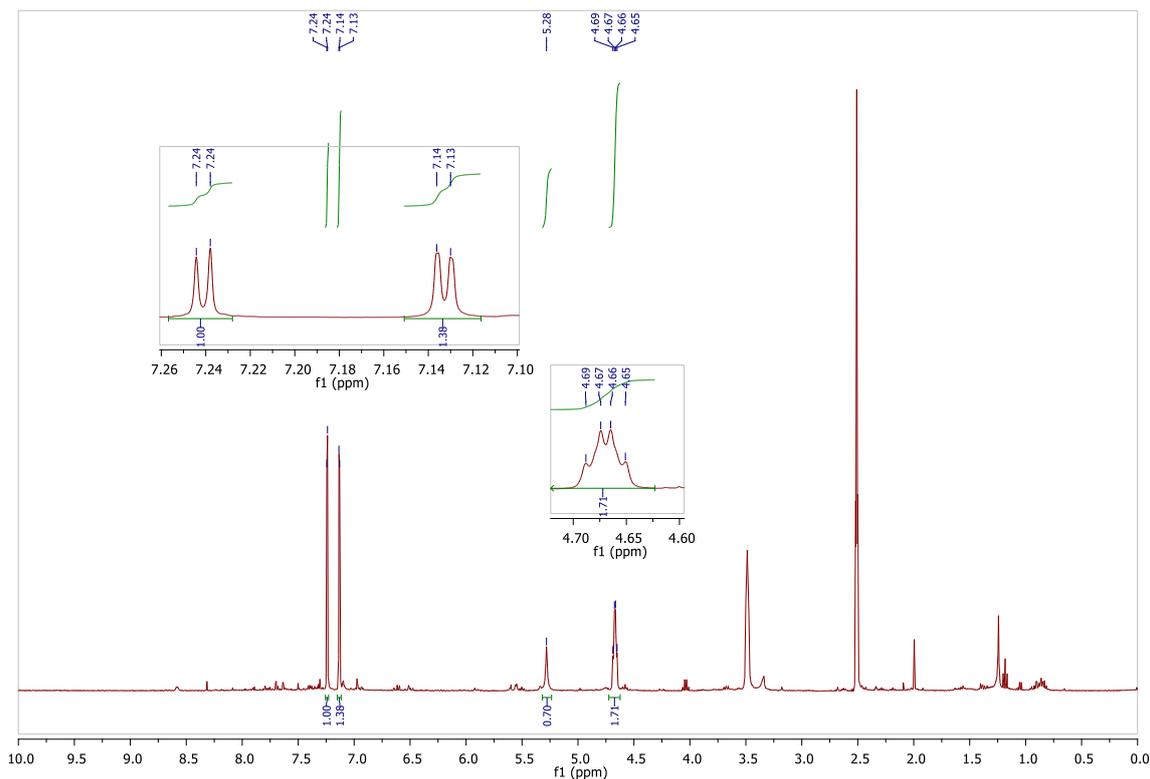
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 1-(2-amino-3,5-dibromofenil)etano-1,2-diol (**109b**).



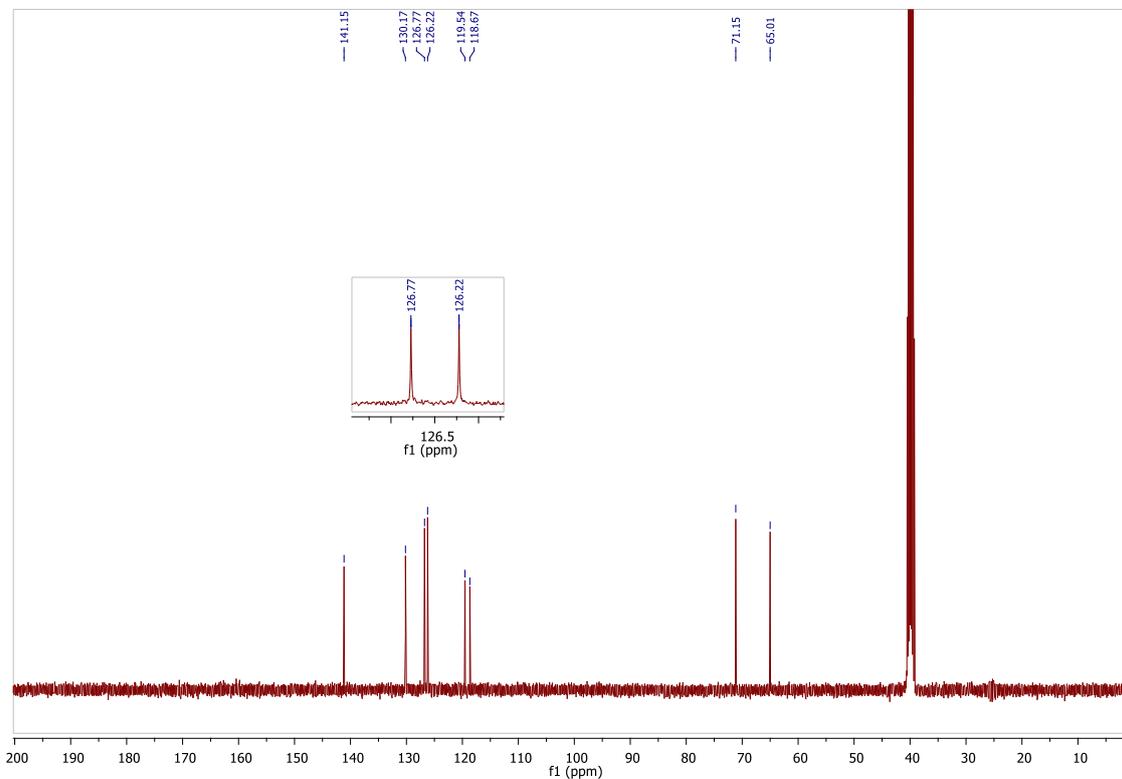
**1-(2-amino-3,5-diclorofenil) etano-1,2-diol (109c)**



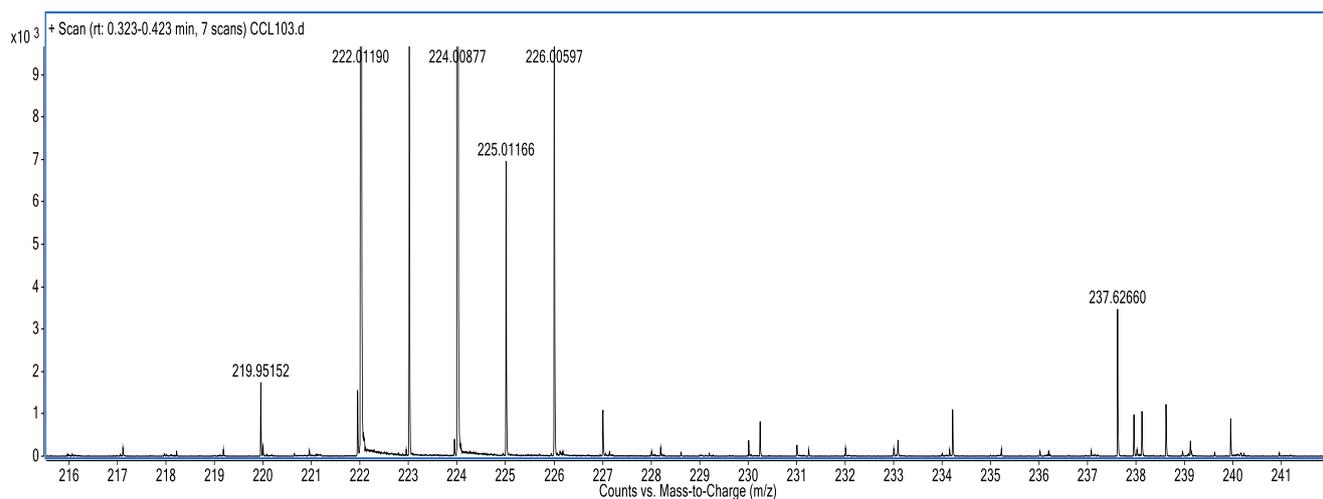
Espectro no IV (KBr) do 1-(2-amino-3,5-diclorofenil) etano-1,2-diol (**109c**).



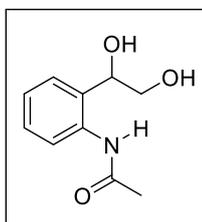
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 1-(2-amino-3,5-diclorofenil) etano-1,2-diol (109c).



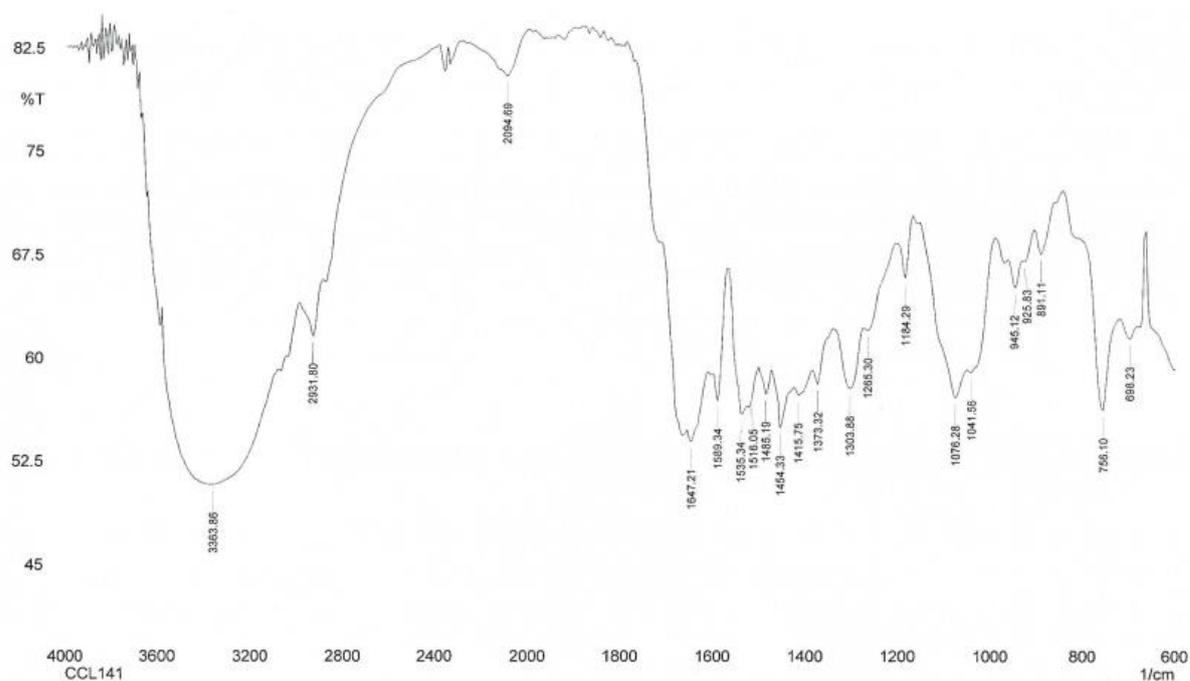
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 1-(2-amino-3,5-diclorofenil) etano-1,2-diol (109c).



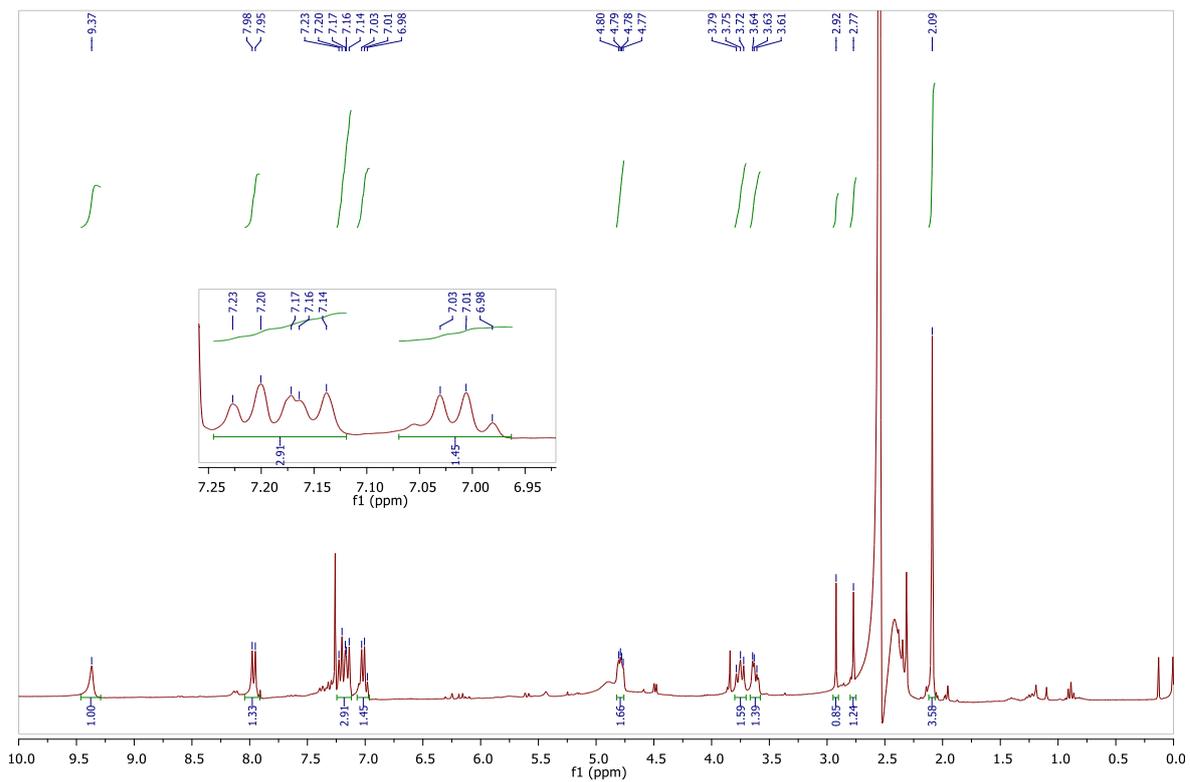
Espectro de massa (ESI, M+1) do 1-(2-amino-3,5-diclorofenil) etano-1,2-diol (**109c**).



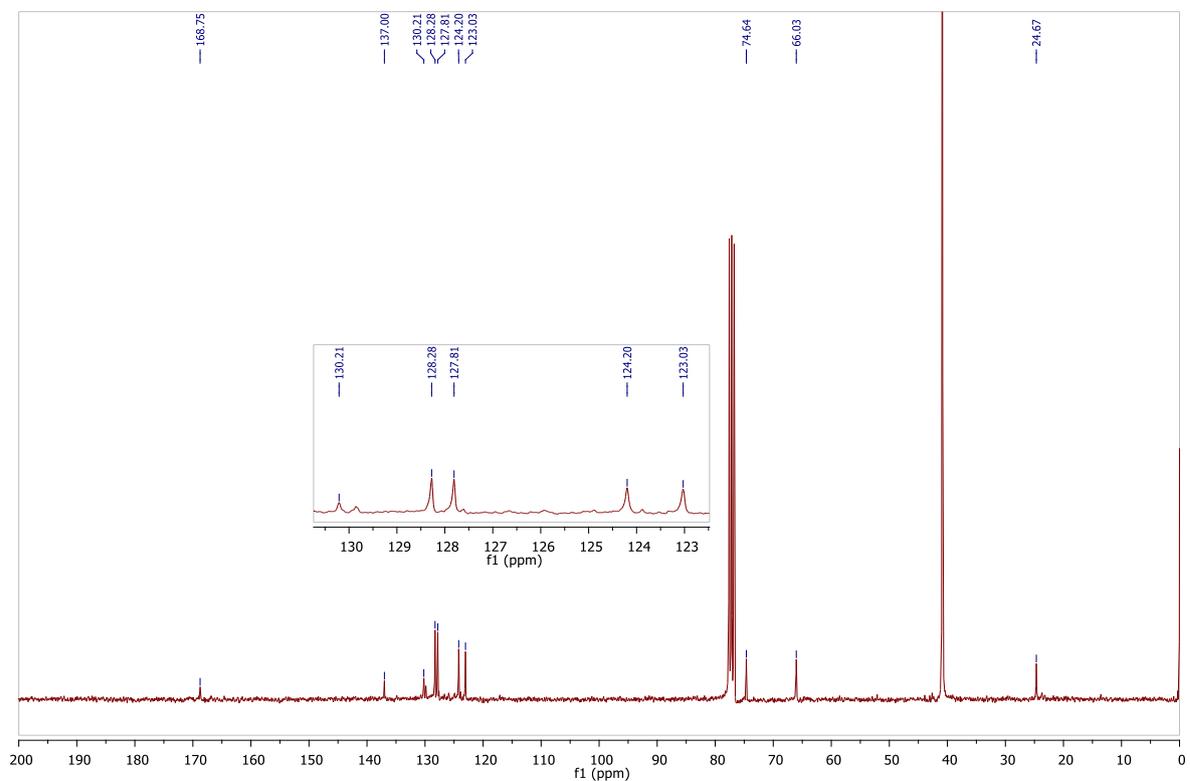
***N***-(2-(1,2-dihidróxietil)fenil) acetamida (**109d**)



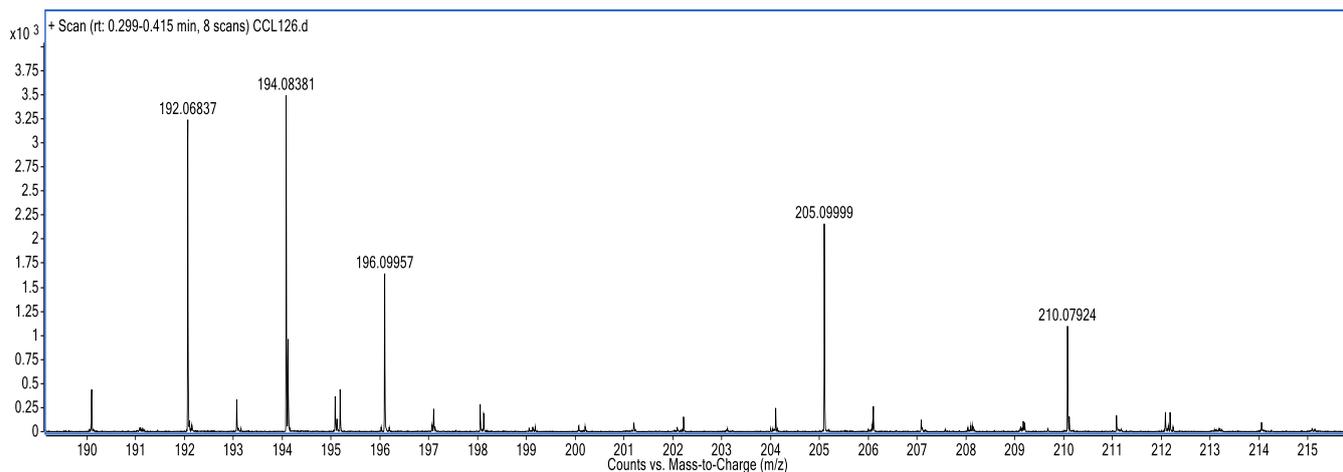
Espectro no IV (KBr) da *N*-(2-(1,2-dihidróxietil)fenil) acetamida (**109d**).



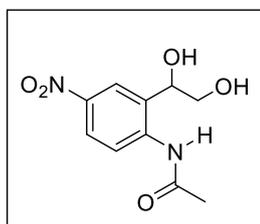
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-(2-(1,2-dihidróxi)etil)fenil) acetamida (**109d**).



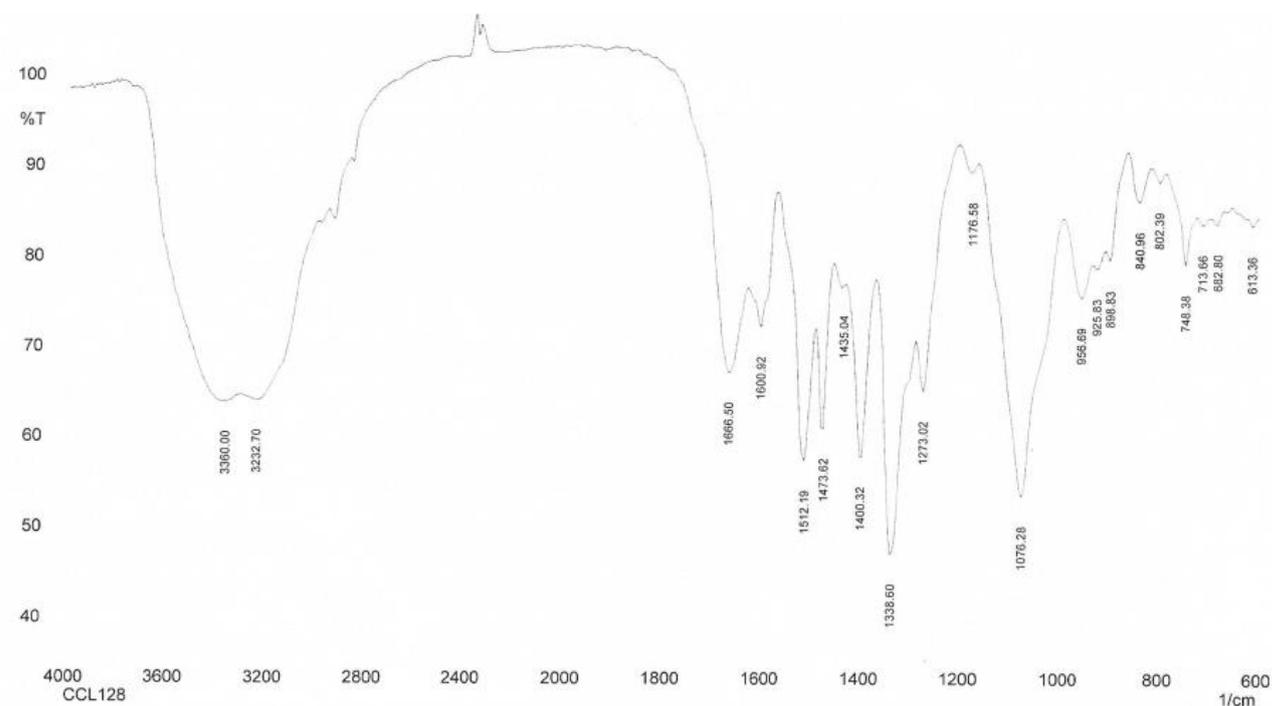
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-(2-(1,2-dihidróxi)etil)fenil) acetamida (**109d**).



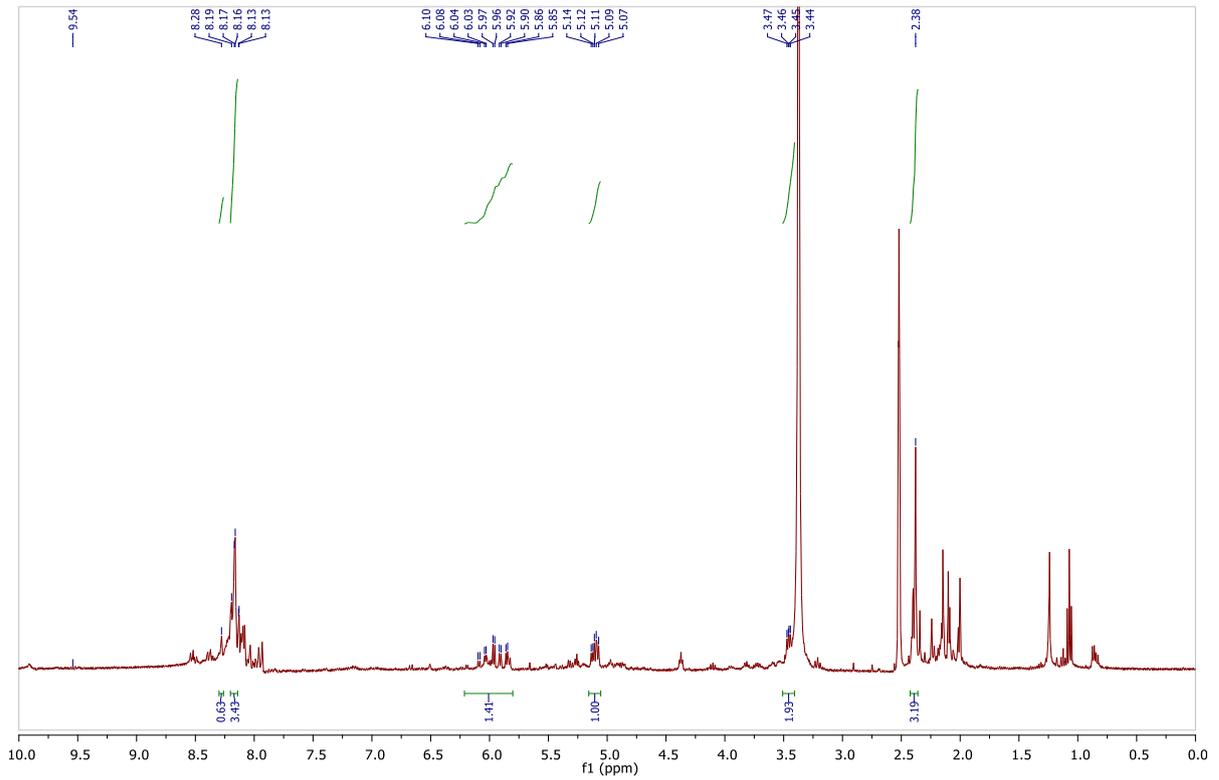
Espectro de massa (ESI, M+1) da *N*-(2-(1,2-dihóxiel)fenil)acetamida (**109d**).



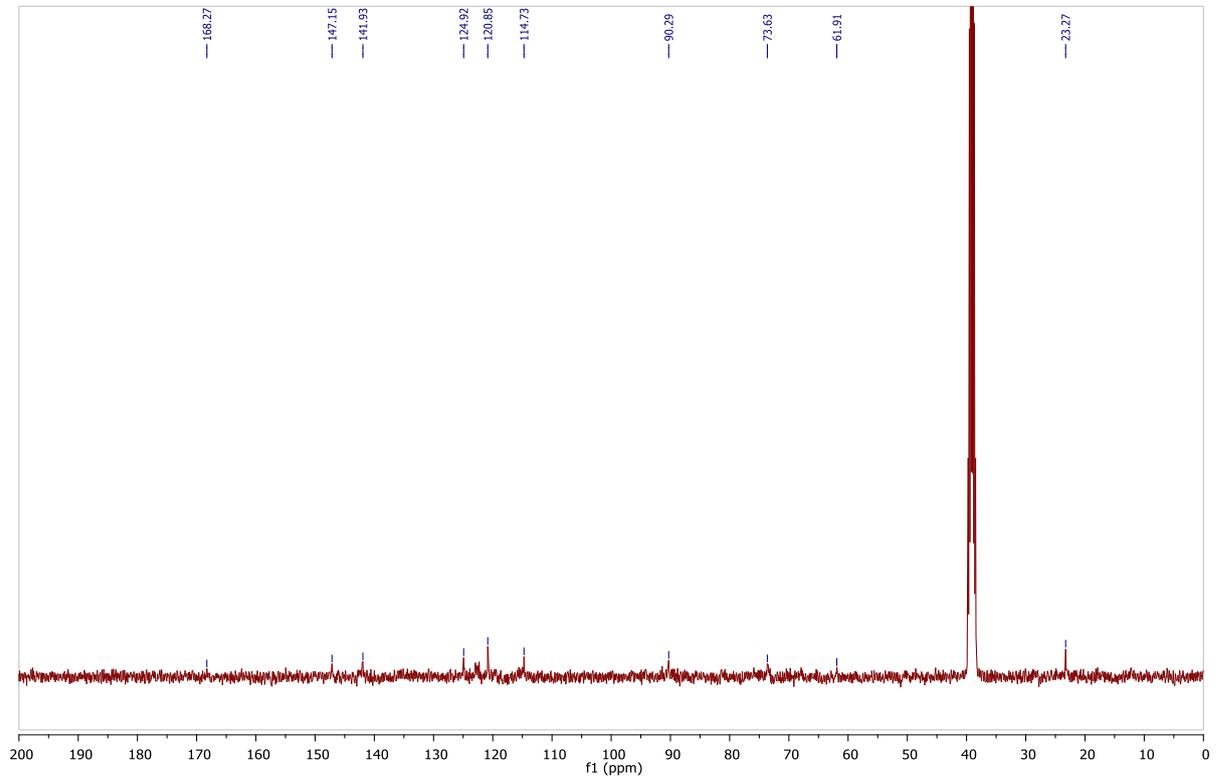
*N*-(2-(1,2-dihóxiel)-4-nitrofenil) acetamida (**109e**)



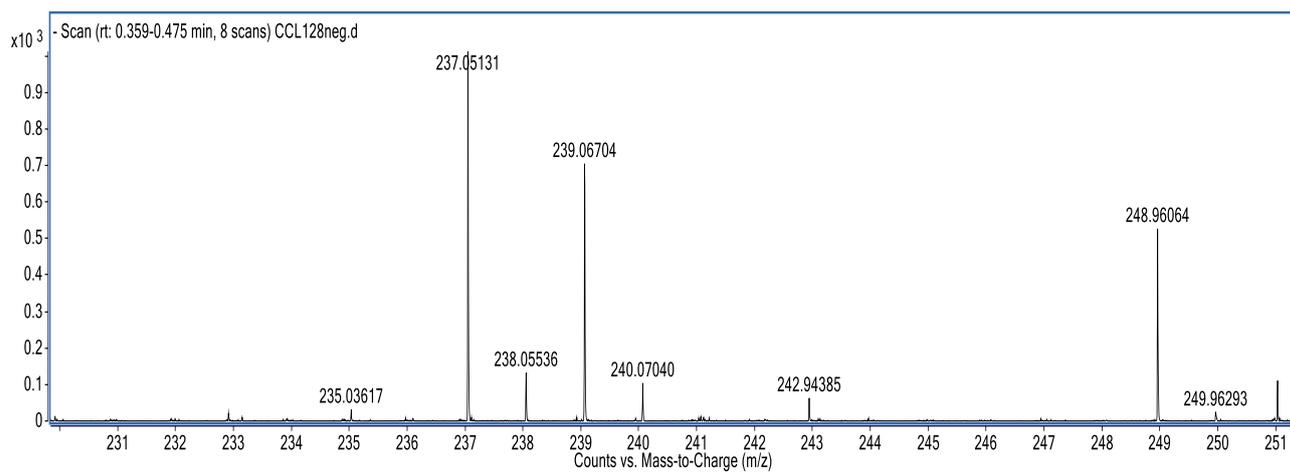
Espectro no IV (KBr) da *N*-(2-(1,2-dihóxiel)-4-nitrofenil)acetamida (**109e**).



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-(2-(1,2-dihidróxietil)-4-nitrofenil) acetamida (**109e**).

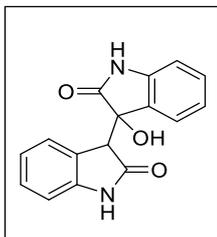


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-(2-(1,2-dihidróxietil)-4-nitrofenil) acetamida (**109e**).

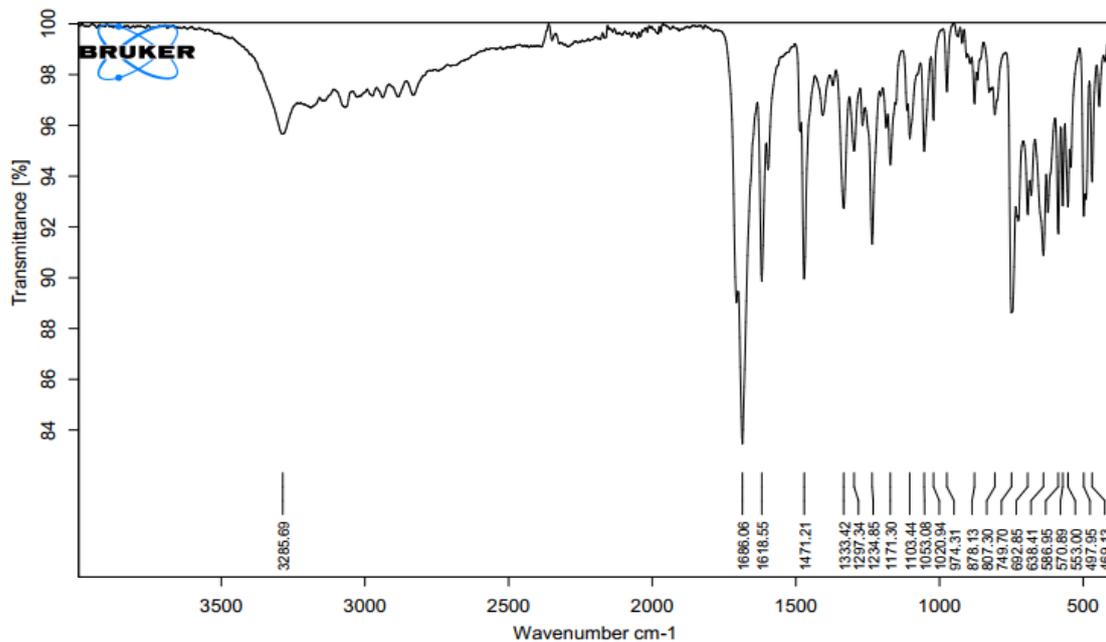


Espectro de massa (ESI, M-1) da *N*-(2-(1,2-dihidroxiethyl)-4-nitrofenil)acetamida (**109e**).

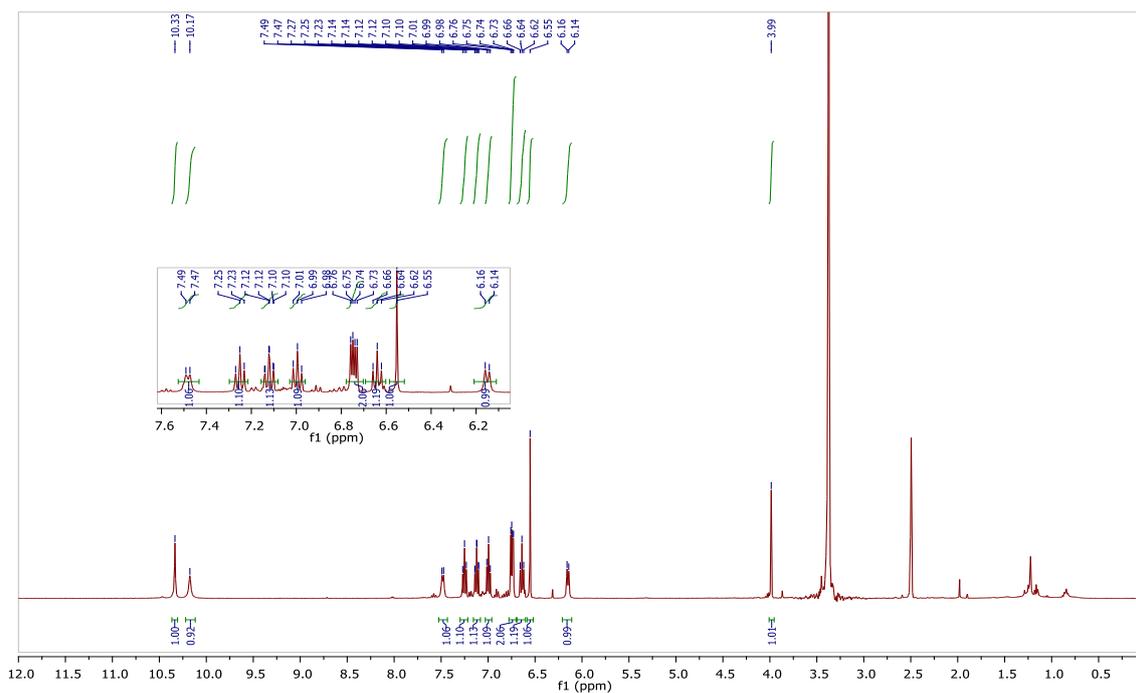
## DERIVADOS DE 3'-HIDRÓXIBISOXINDOL

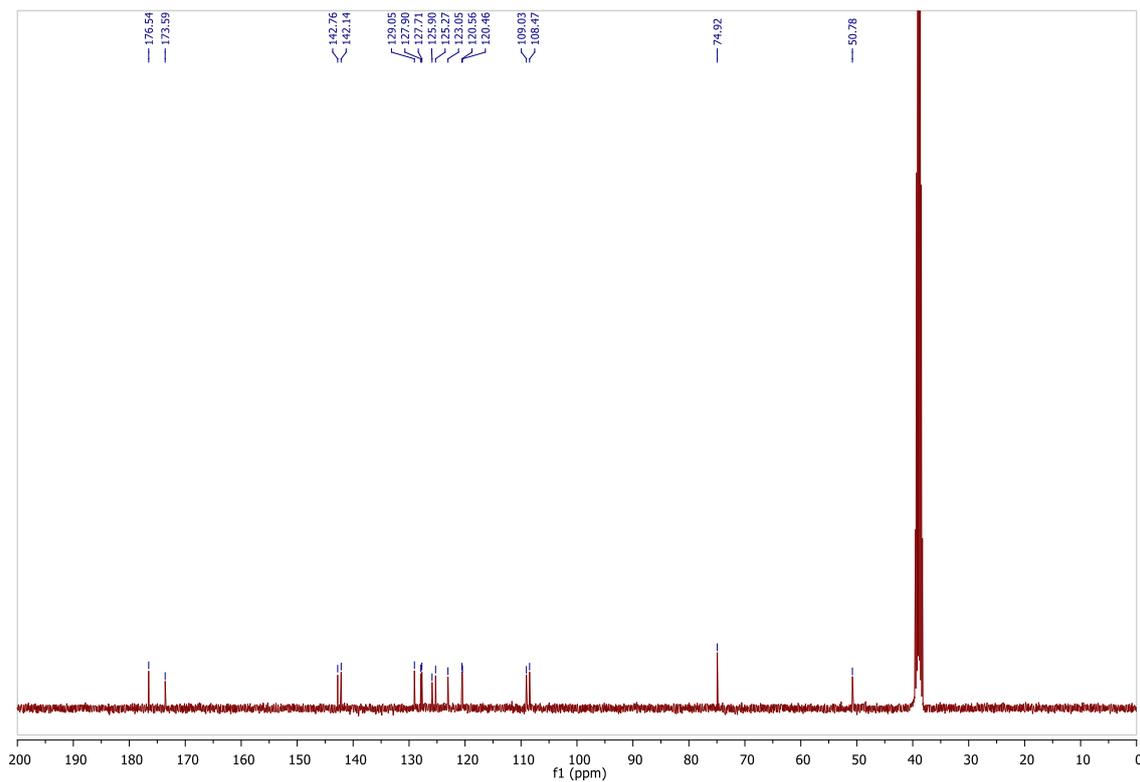


3'-hidróxibisoxindol (117a)

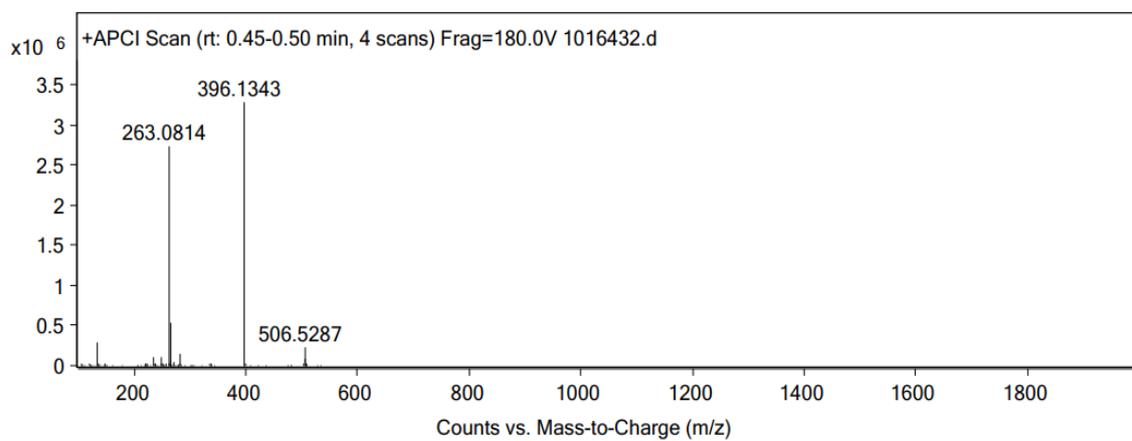


Espectro no IV (ATR) do 3'-hidróxibisoxindol (117a).

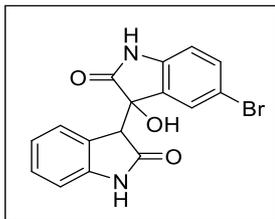
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 3'-hidróxibisoxindol (117a)



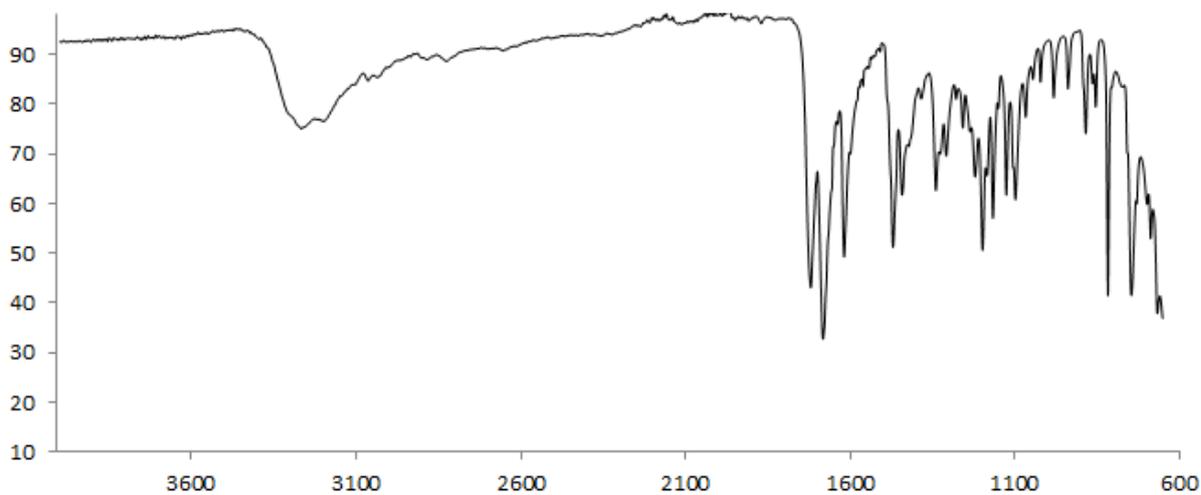
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3'-hidróxibisoxindol (**117a**).



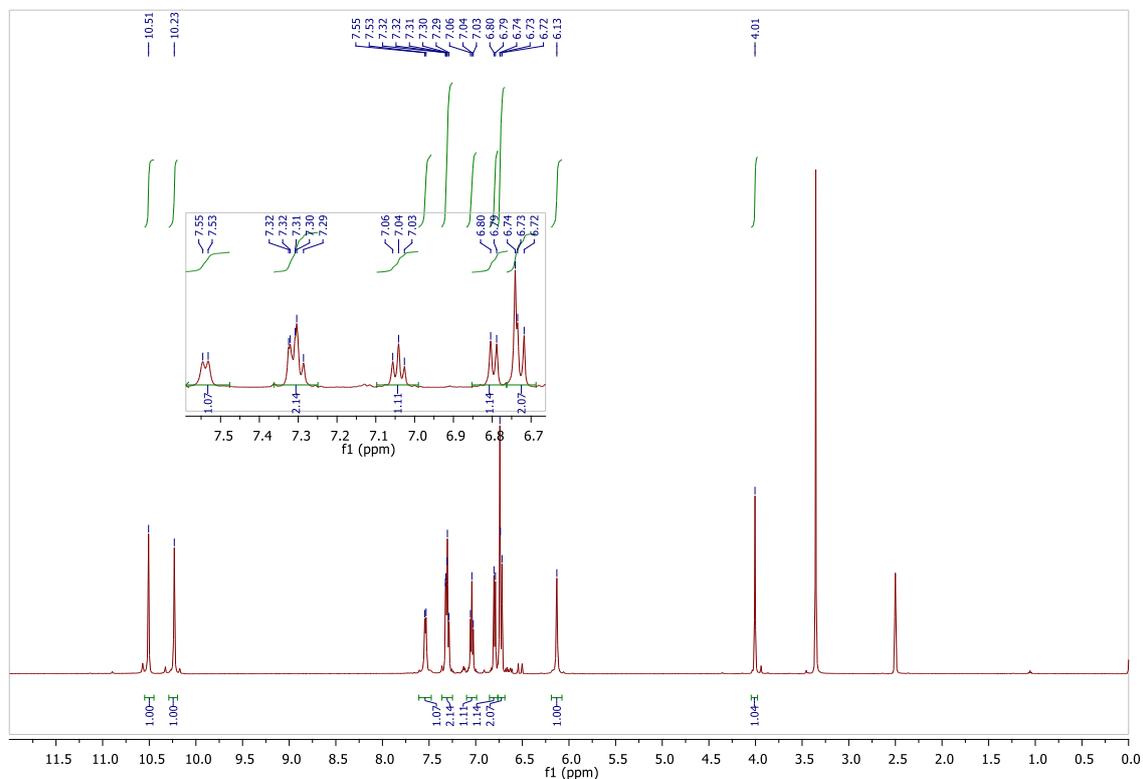
Espectro de massa (APCI) do 3'-hidróxibisoxindol (**117a**).



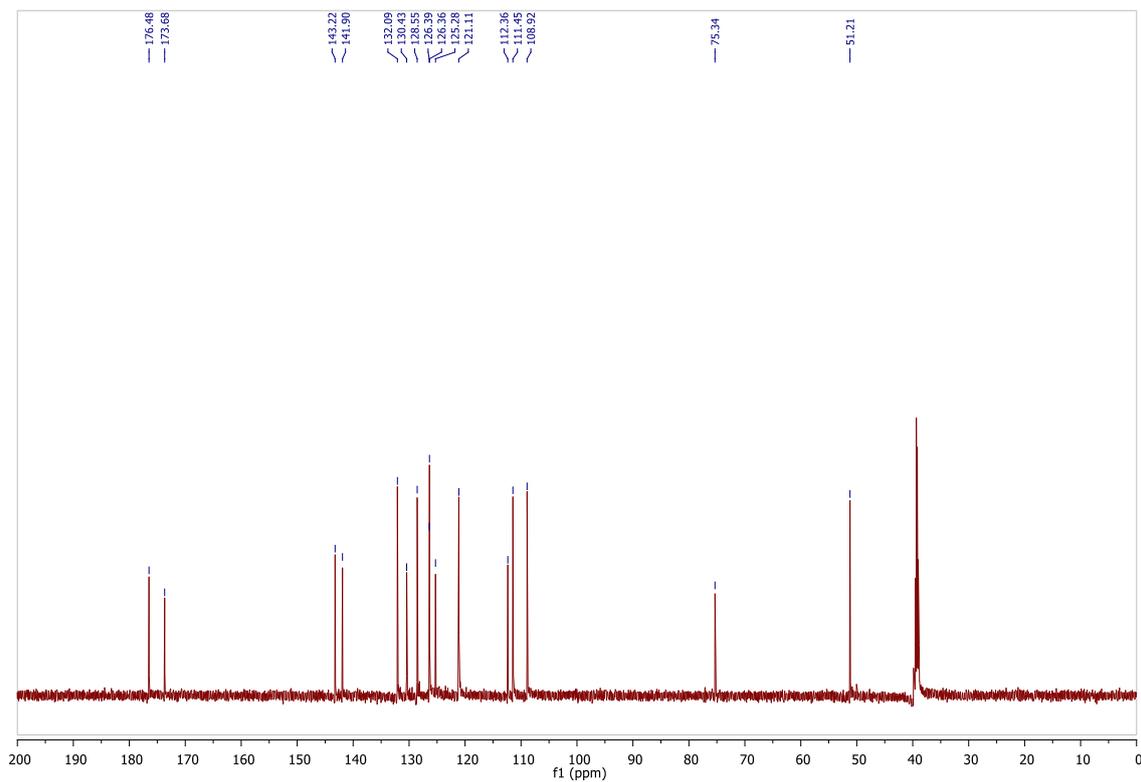
**5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (117b)**



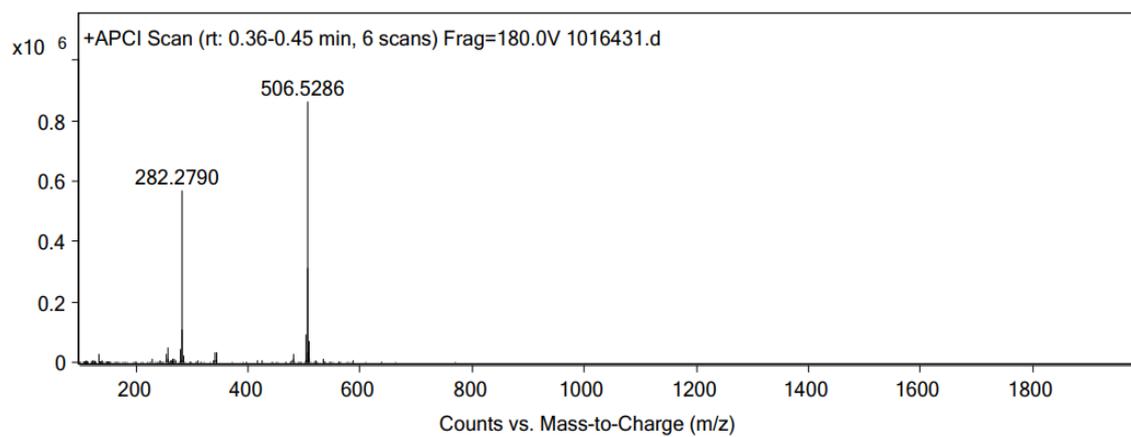
Espectro no IV (ATR) do 5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (117b).



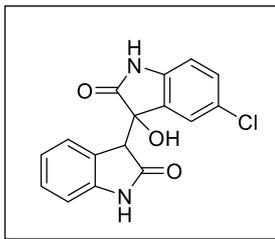
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (117b).



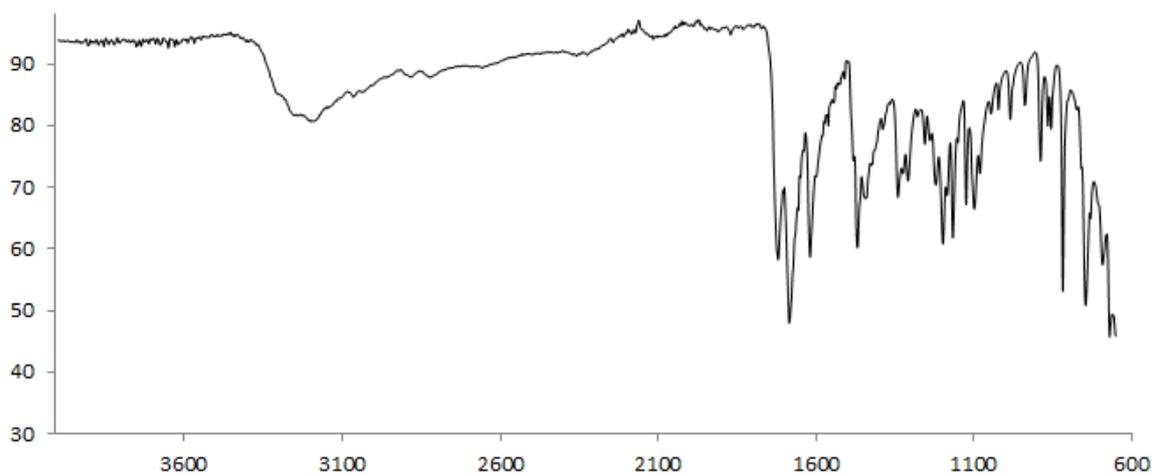
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (**117b**).



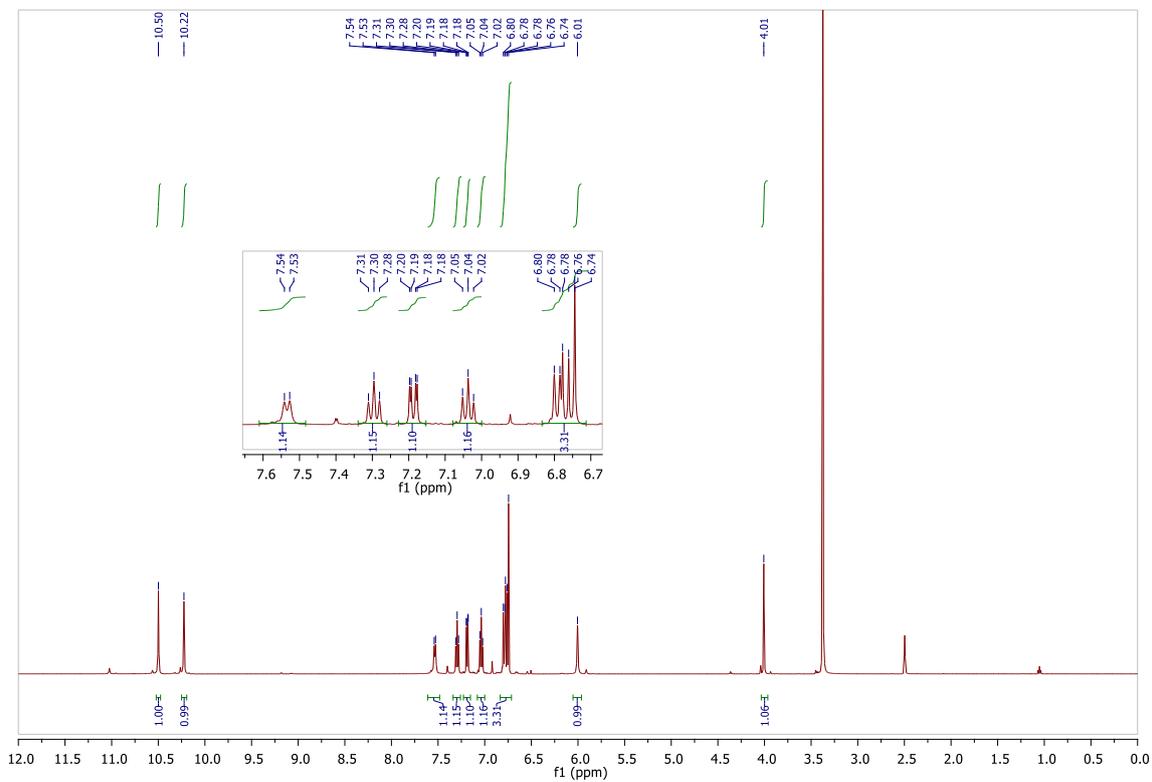
Espectro de massa (APCI) do 5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (**117b**).



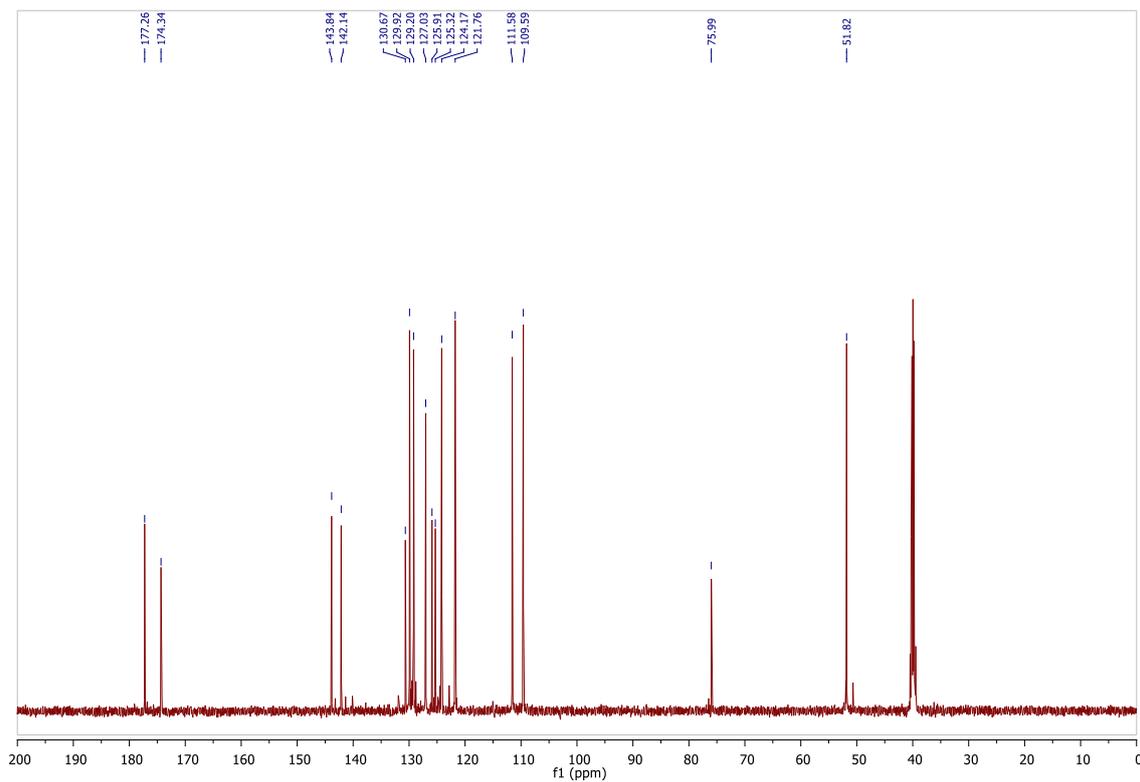
**5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (117c)**



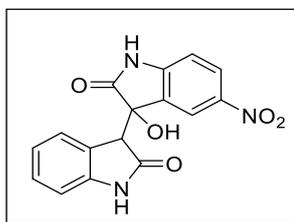
Espectro no IV (ATR) do 5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117c**).



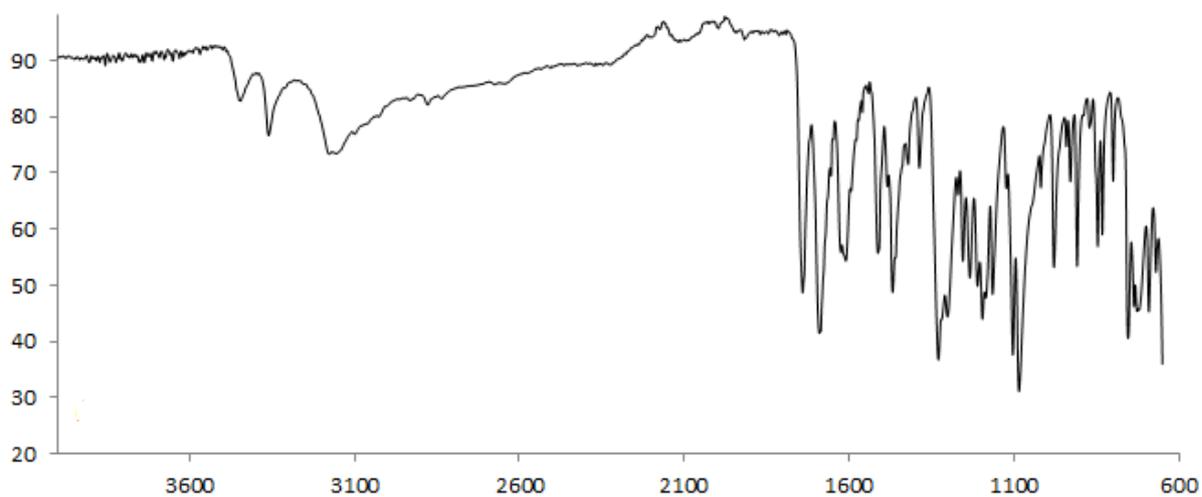
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117c**).



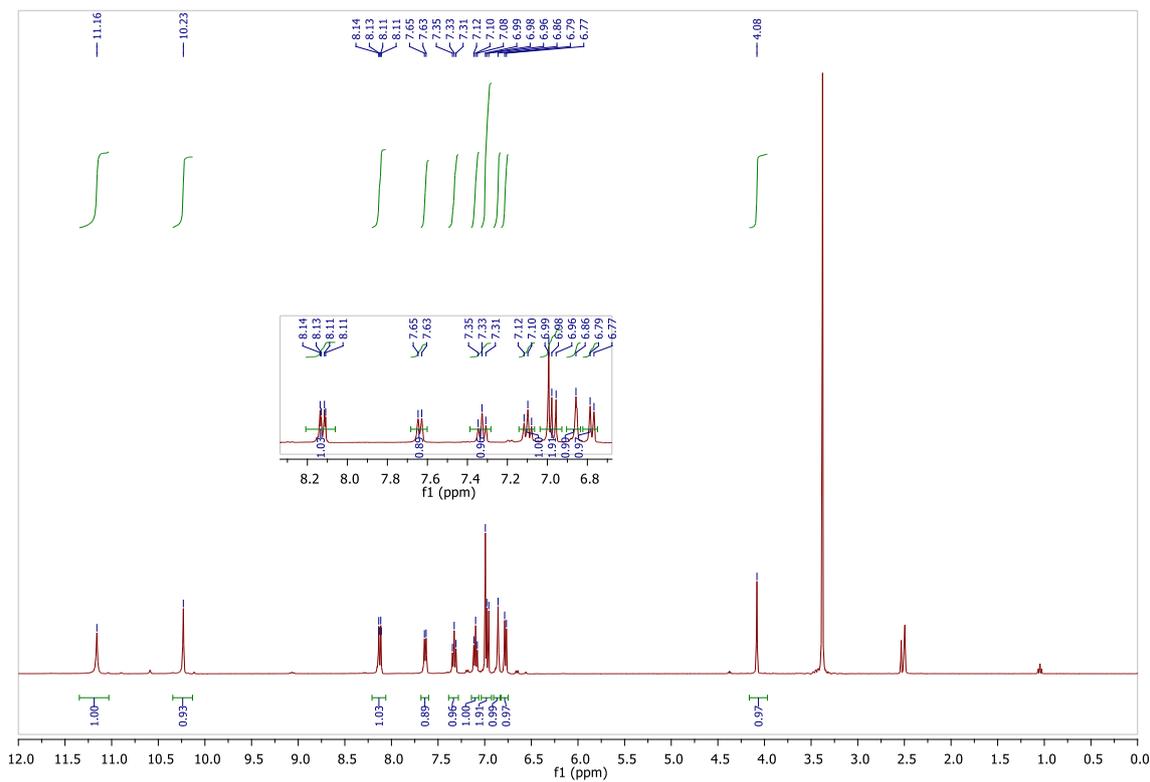
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117c**).



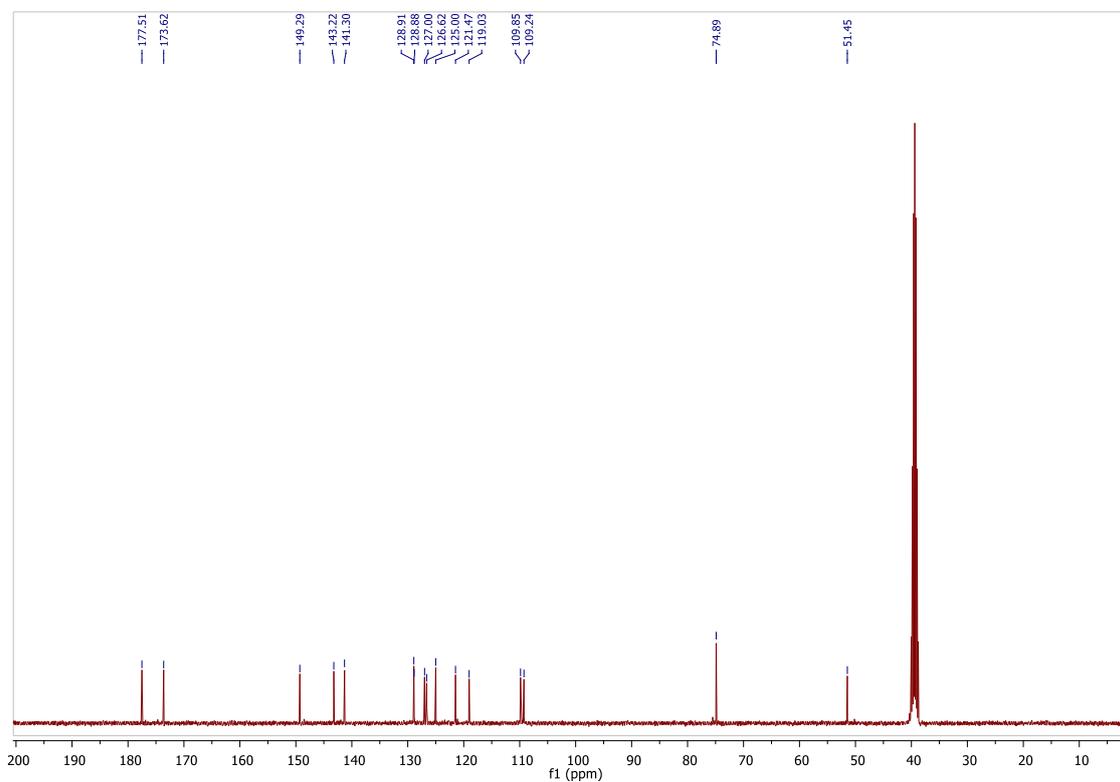
**3'-hidróxi-5'-nitrobisoxindol (117d)**



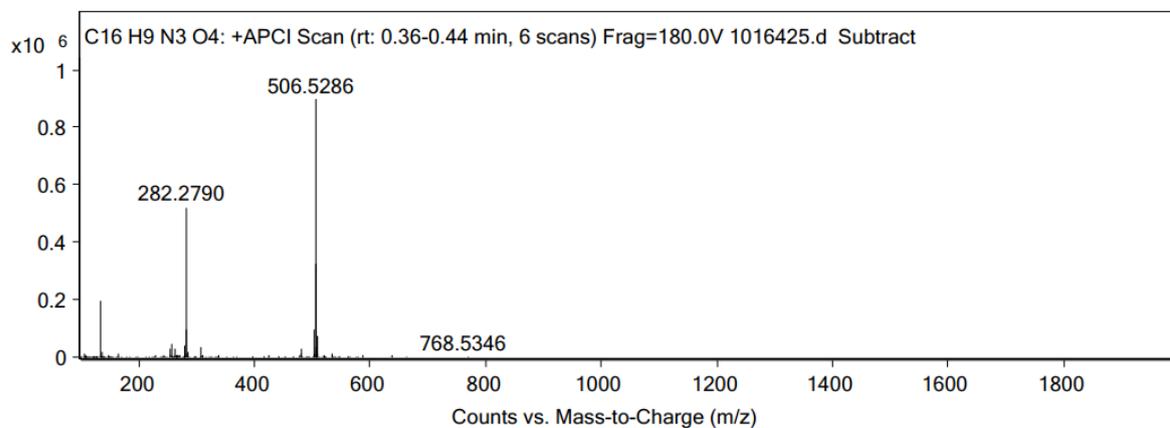
Espectro no IV (ATR) do 3'-hidróxi-5'-nitrobisoxindol (**117d**).



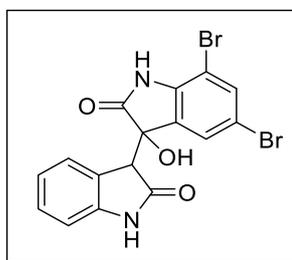
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 3'-hidróxi-5'-nitrobisoxindol (**117d**).



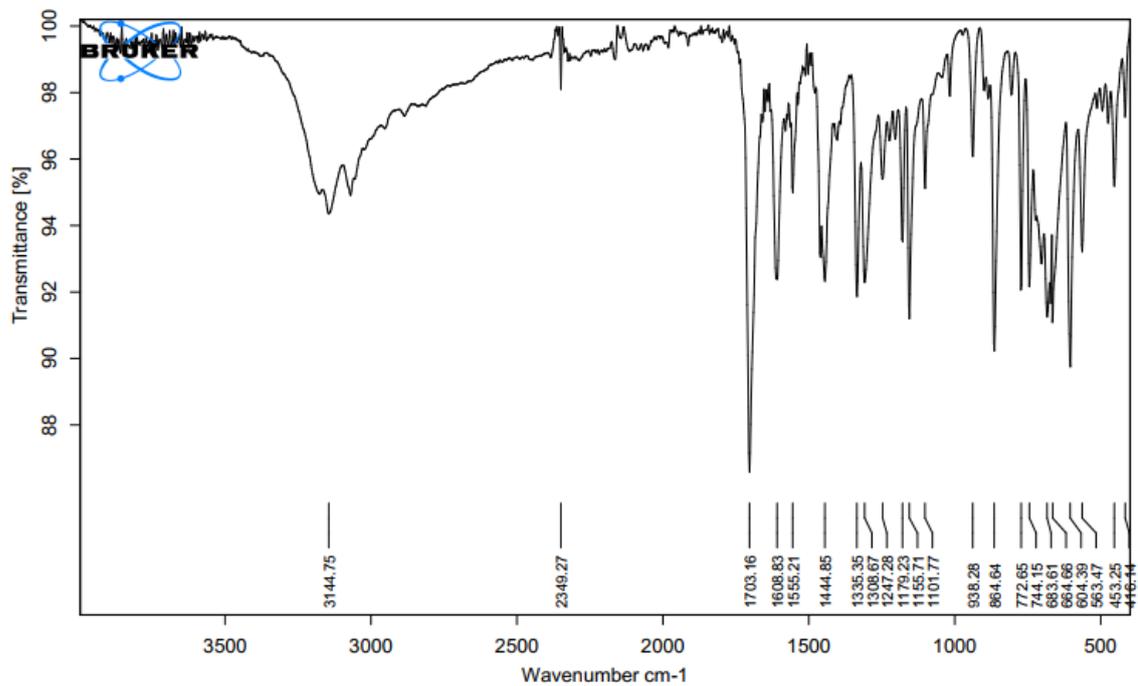
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 3'-hidróxi-5'-nitrobisoxindol (**117d**).



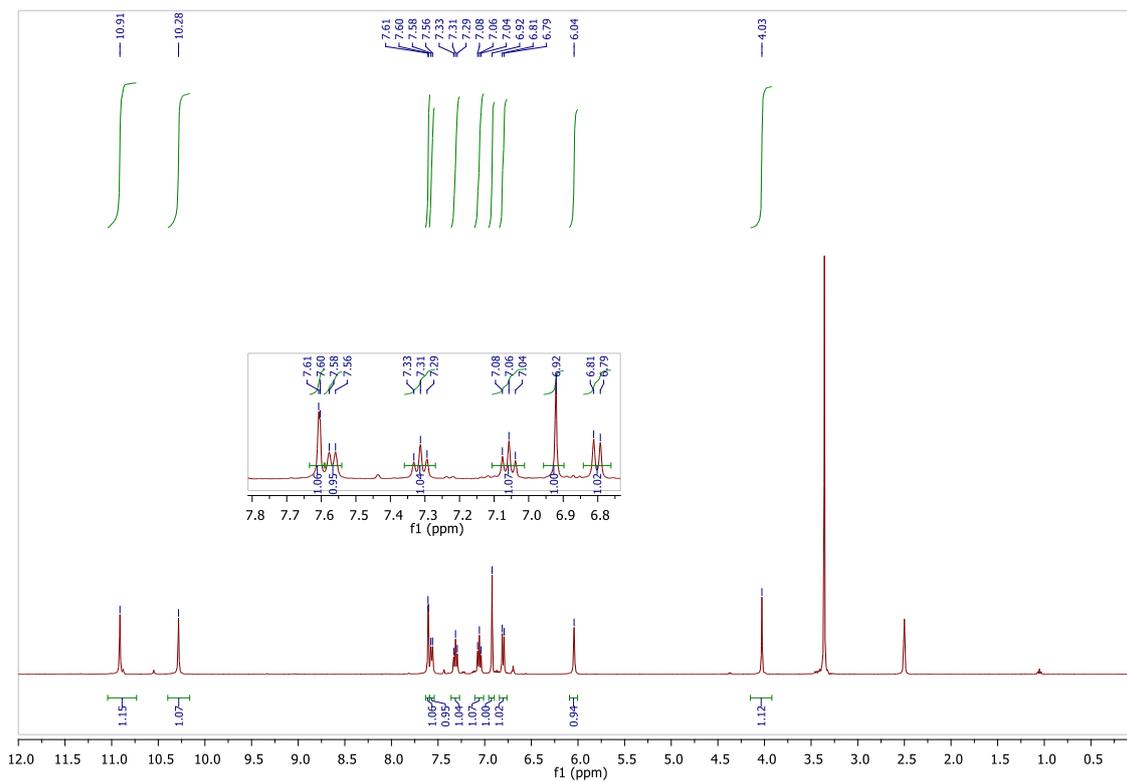
Espectro de massa (APCI) do 3'-hidróxi-5'-nitrobisoxindol (**117d**).



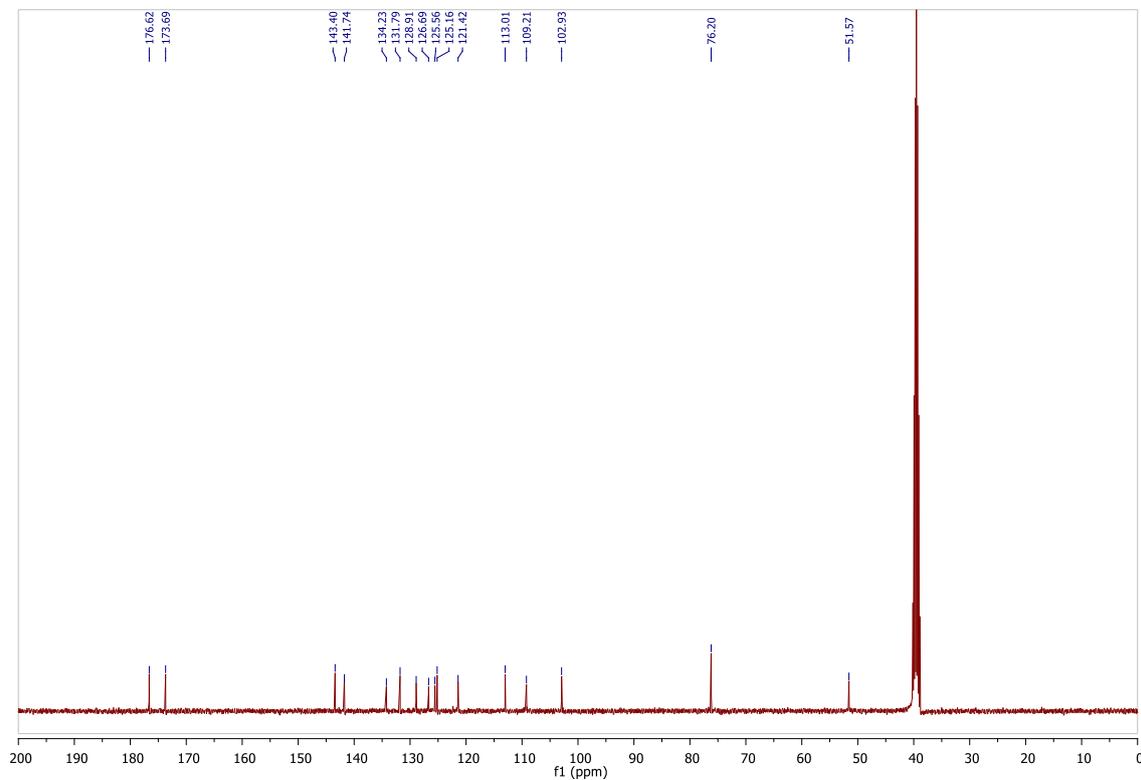
5',7'-dibromo-3'-hidróxibisoxindol (**117e**)



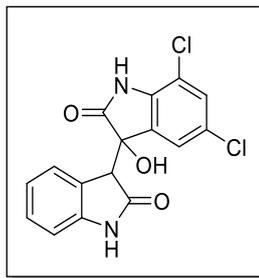
Espectro no IV (ATR) do 5',7'-dibromo-3'-hidróxibisoxindol (**117e**).



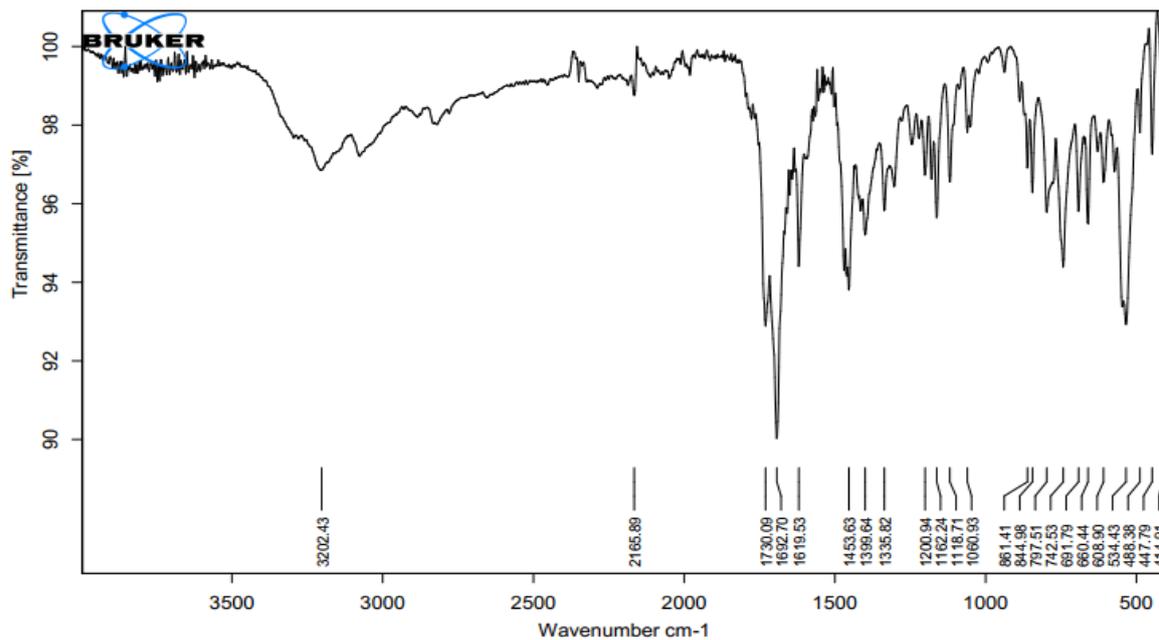
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5',7'-dibromo-3'-hidróxibisoxindol (**117e**).



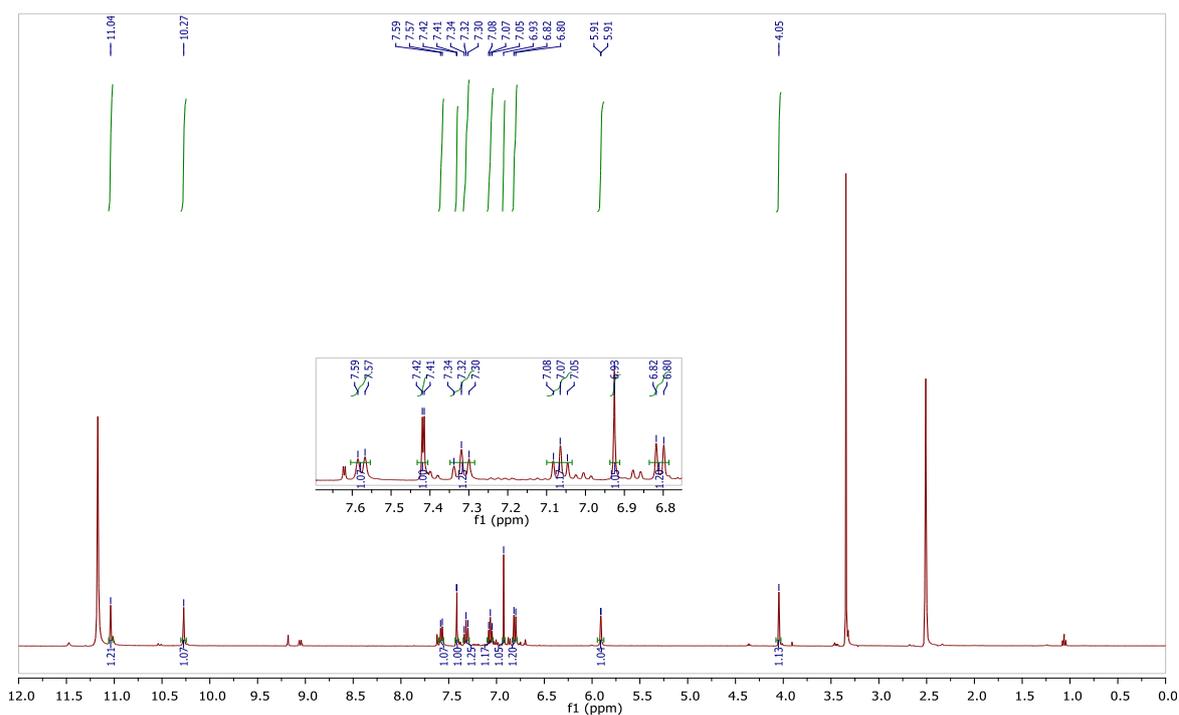
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5',7'-dibromo-3'-hidróxibisoxindol (**117e**).



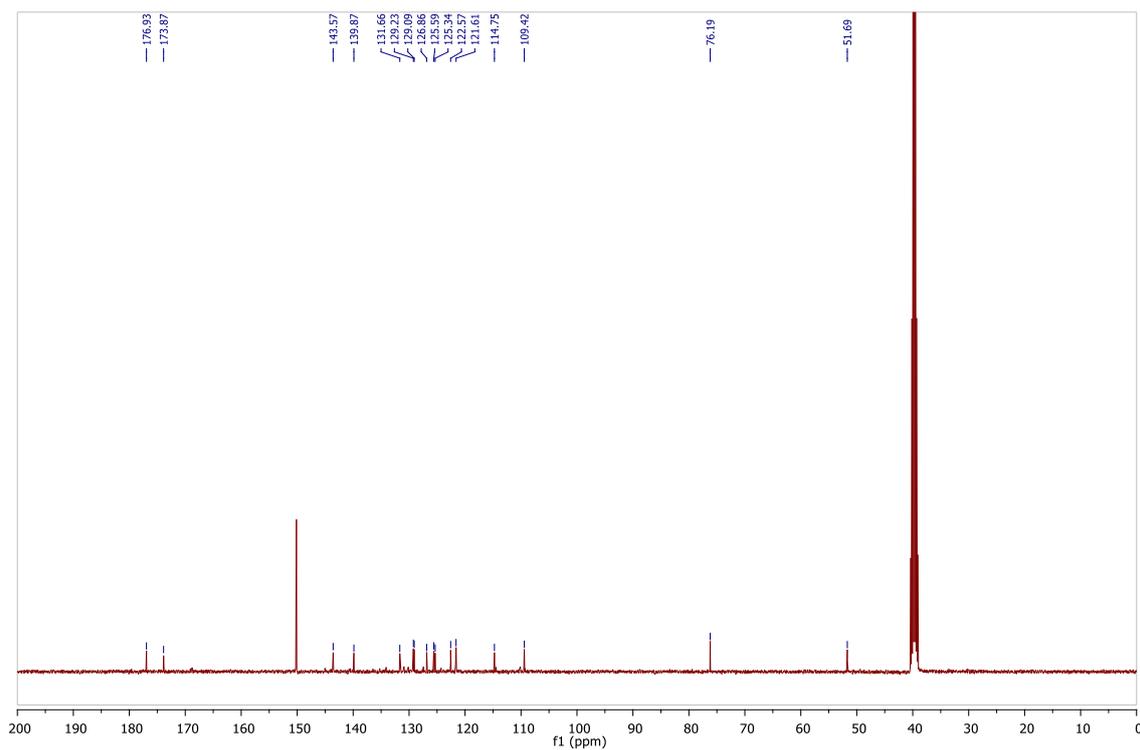
5',7'-dicloro-3'-hidróxibisoxindol (117f)



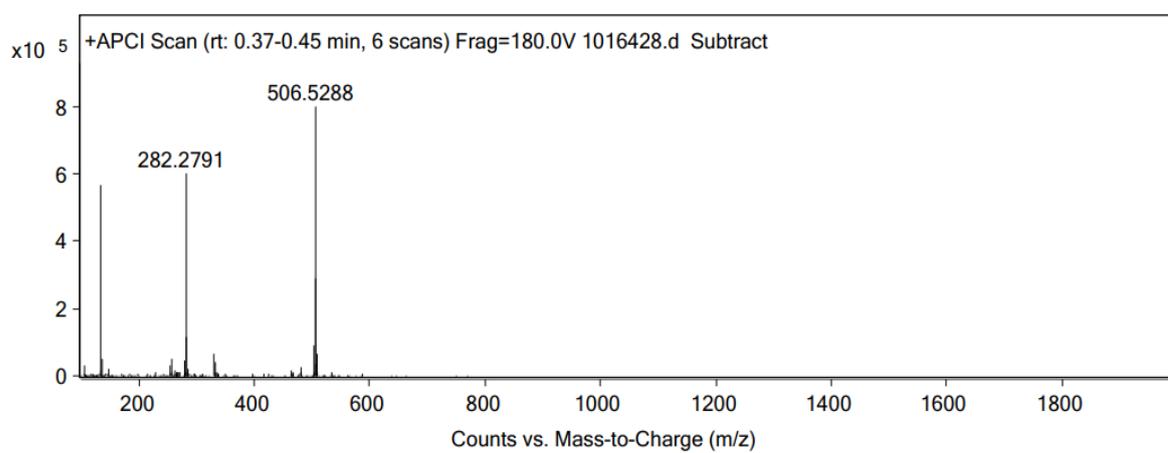
Espectro no IV (ATR) do 5',7'-dicloro-3'-hidróxibisoxindol (117f).



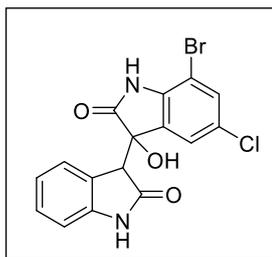
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 5',7'-dicloro-3'-hidróxibisoxindol (117f).



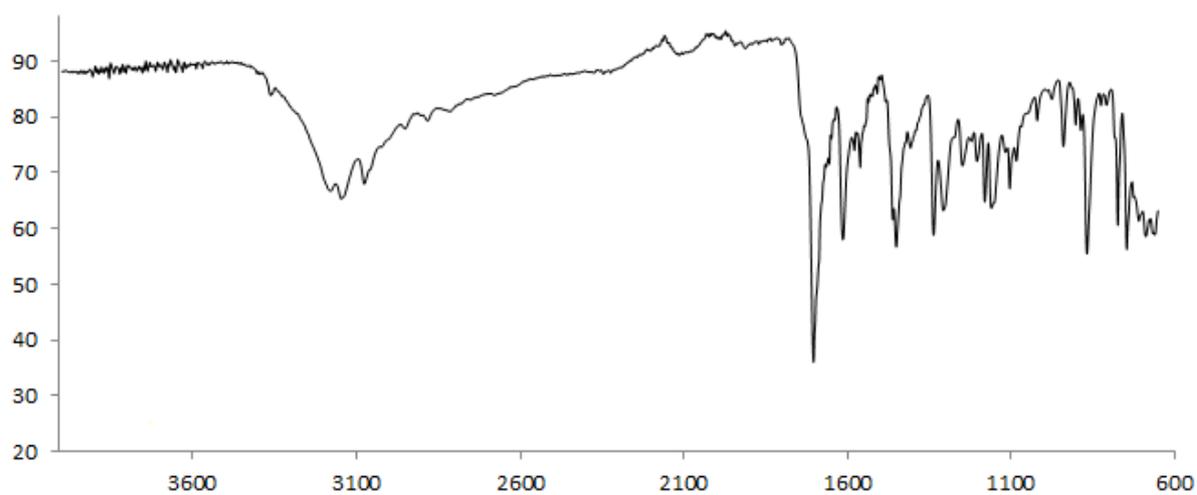
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5',7'-dicloro-3'-hidróxibisoxindol (**117f**).



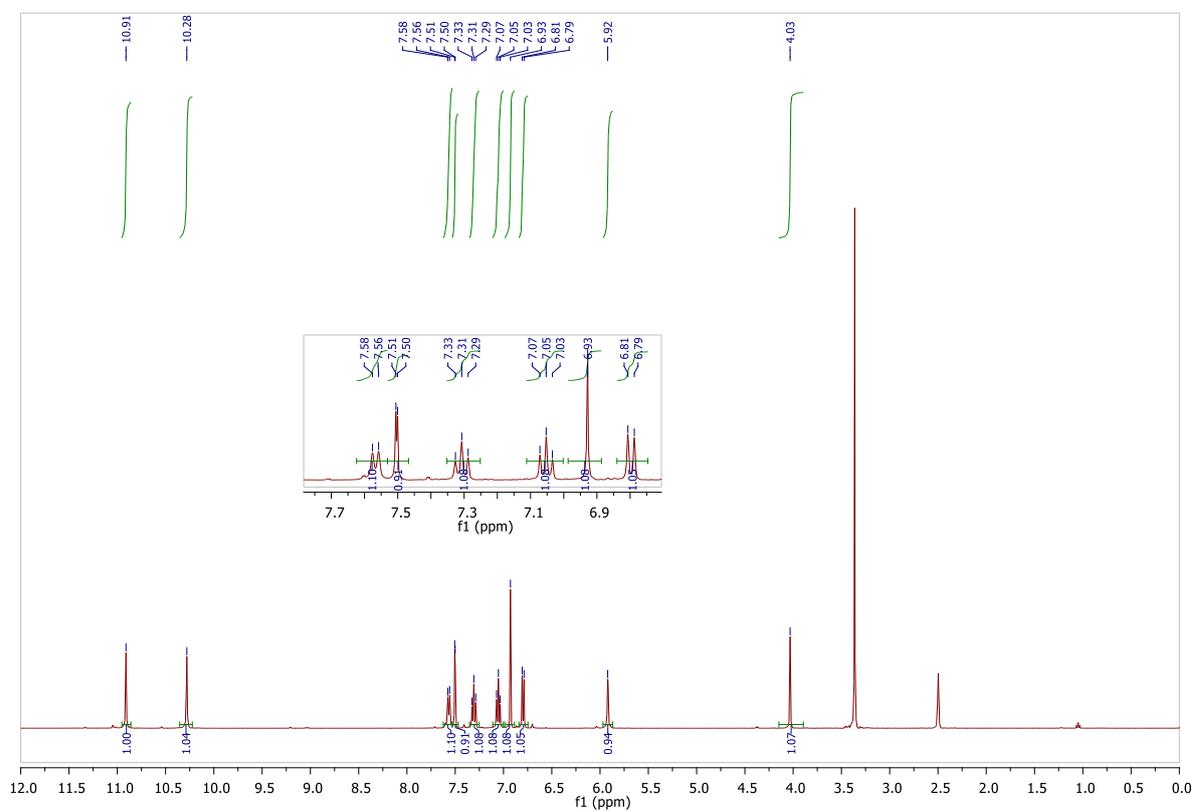
Espectro de massa (APCI) do 5',7'-dicloro-3'-hidróxibisoxindol (**117f**).



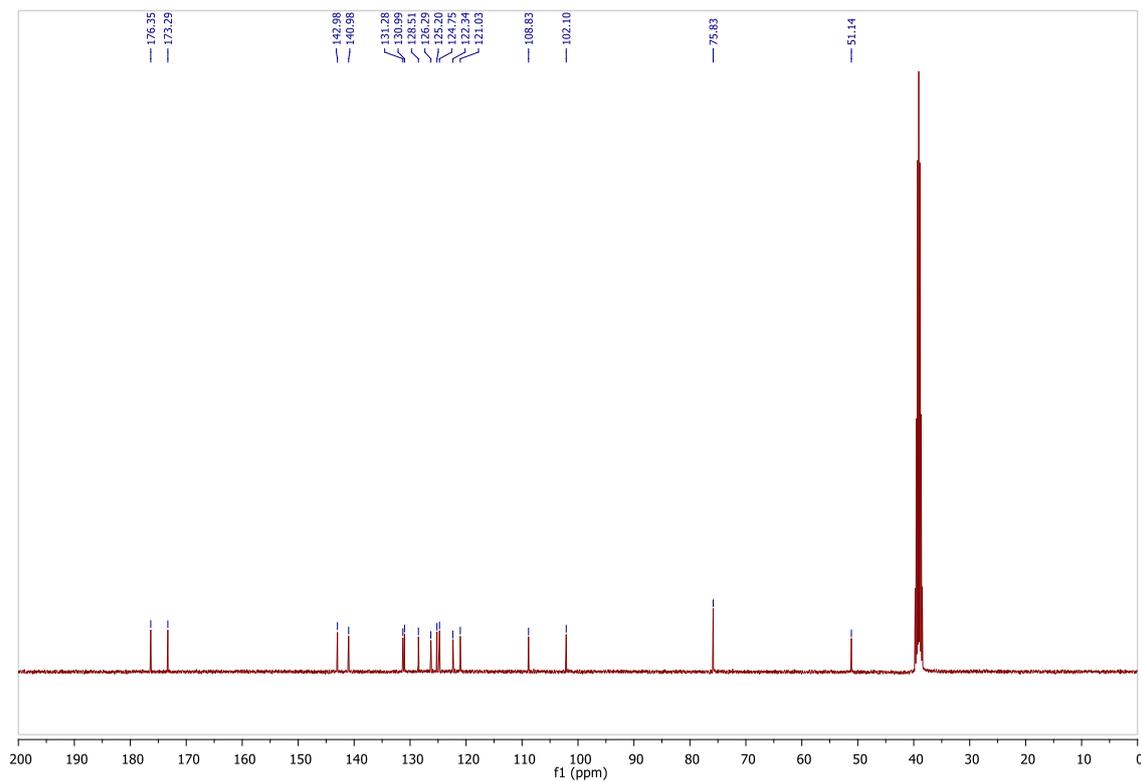
**7'-bromo-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (117g)**



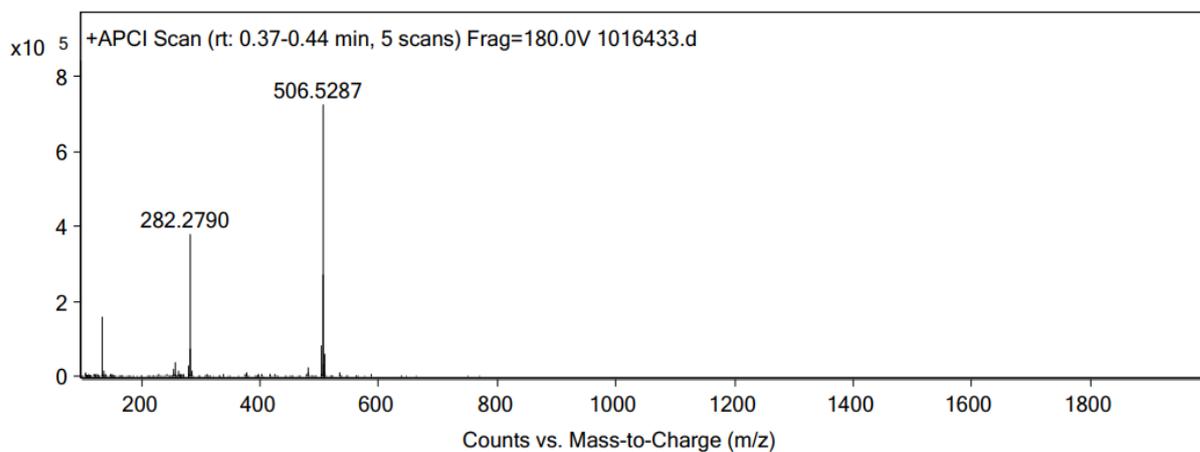
Espectro de IV (ATR) do 7'-bromo-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117g**).



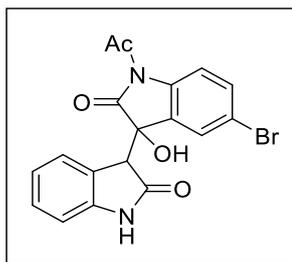
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 7'-bromo-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117g**).



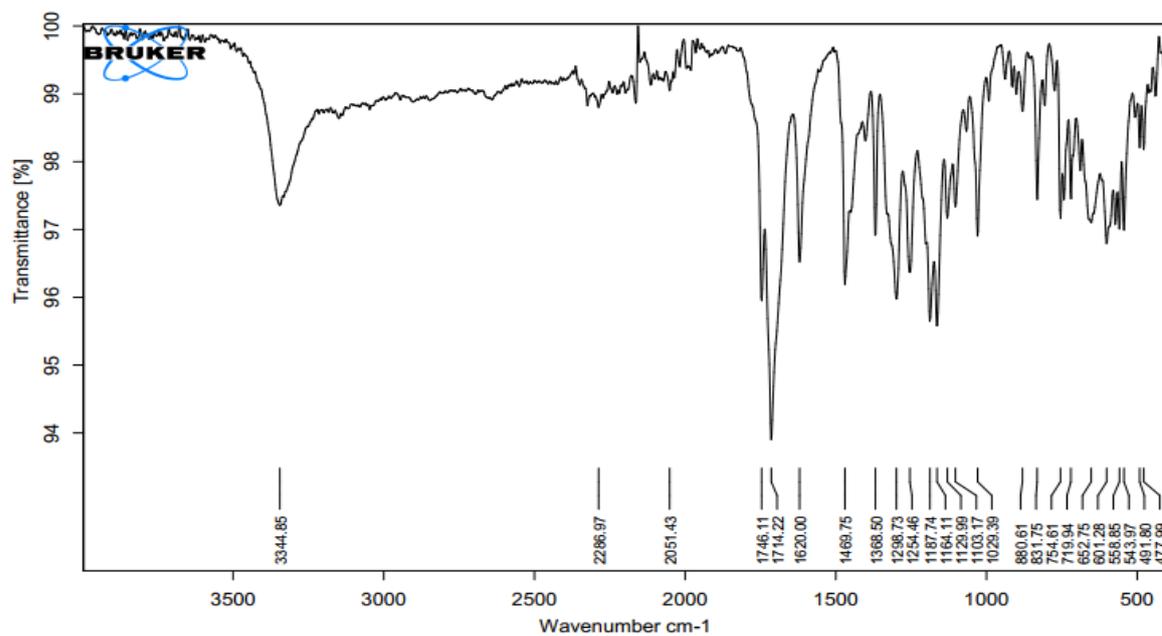
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 7'-bromo-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117g**).



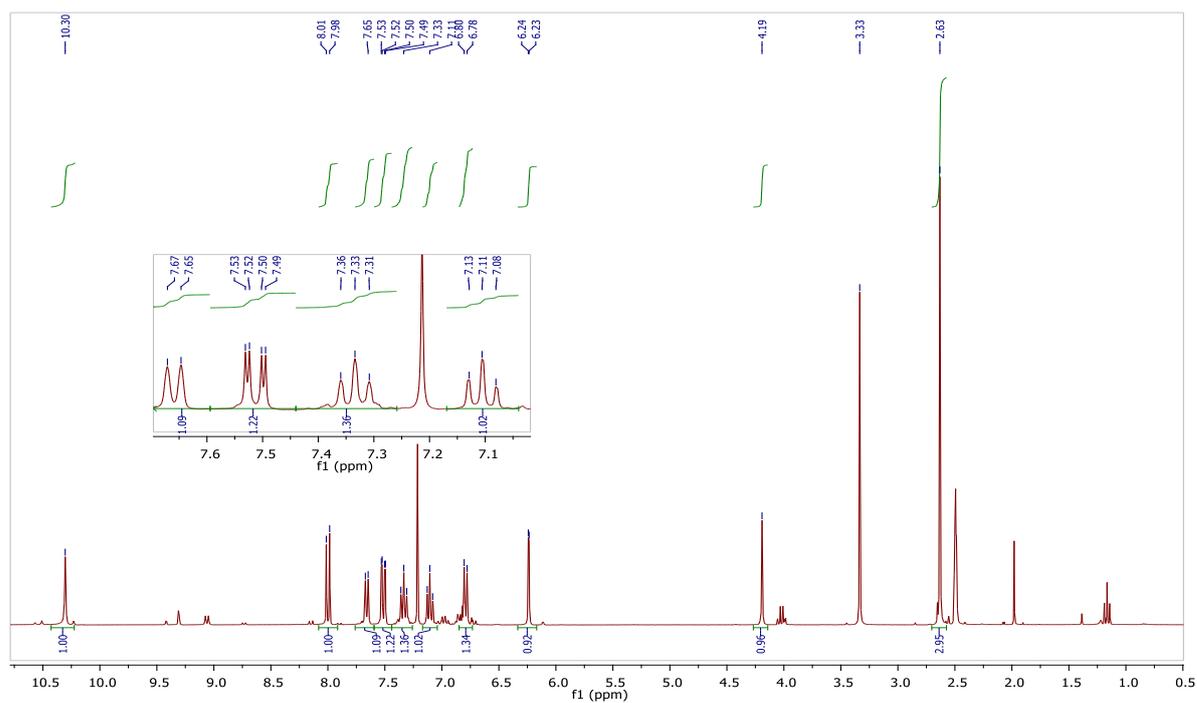
Espectro de massa (APCI) do 7'-bromo-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117g**).



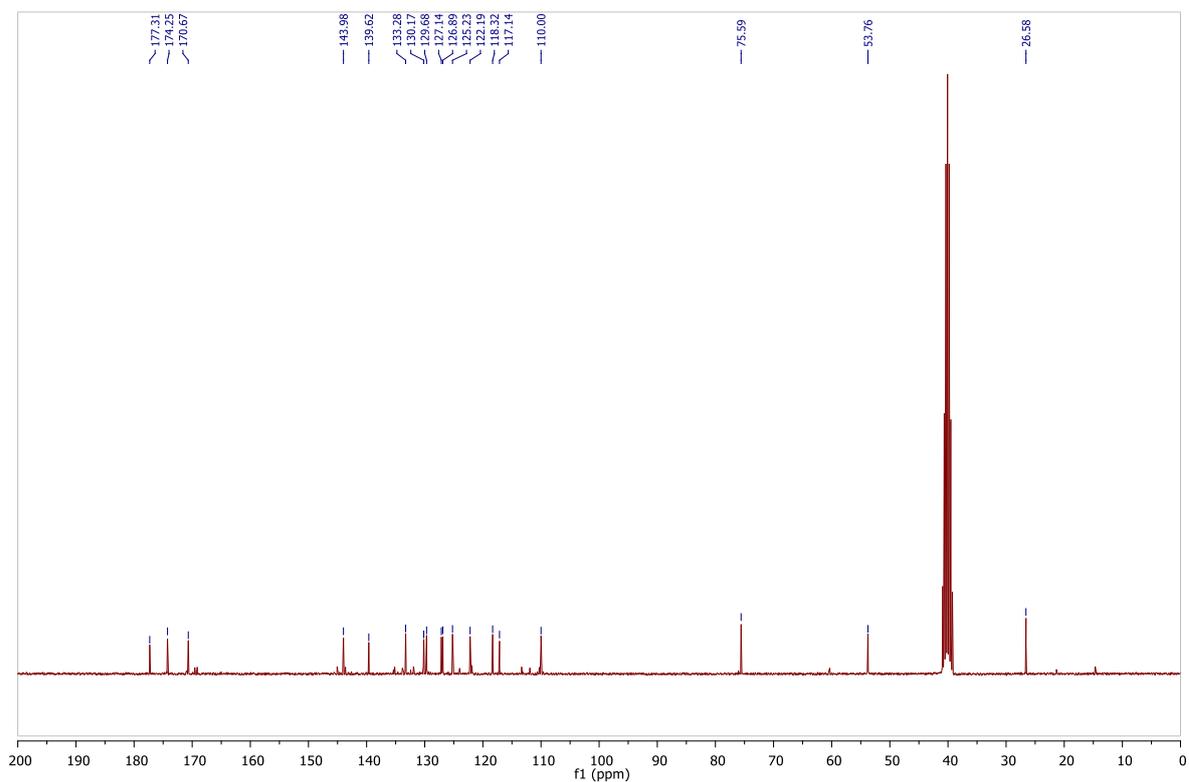
***N*-acetil-5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (117h)**



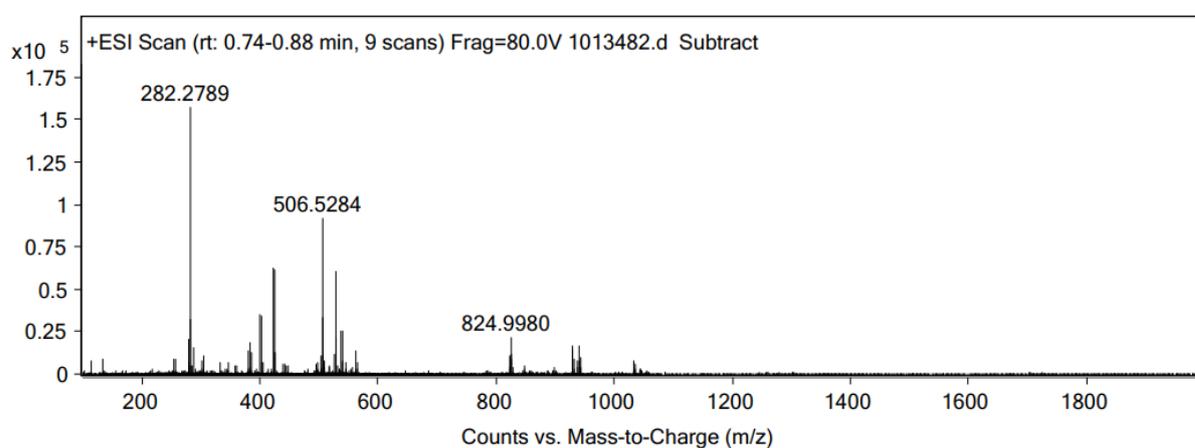
Espectro no IV (ATR) do *N*-acetil-5-bromo-3-hidróxibisoxindol (117h).



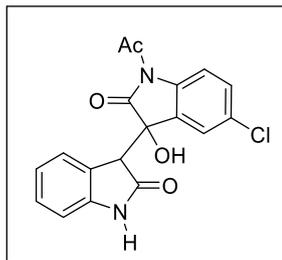
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do *N*-acetil-5-bromo-3-hidróxibisoxindol (117h).



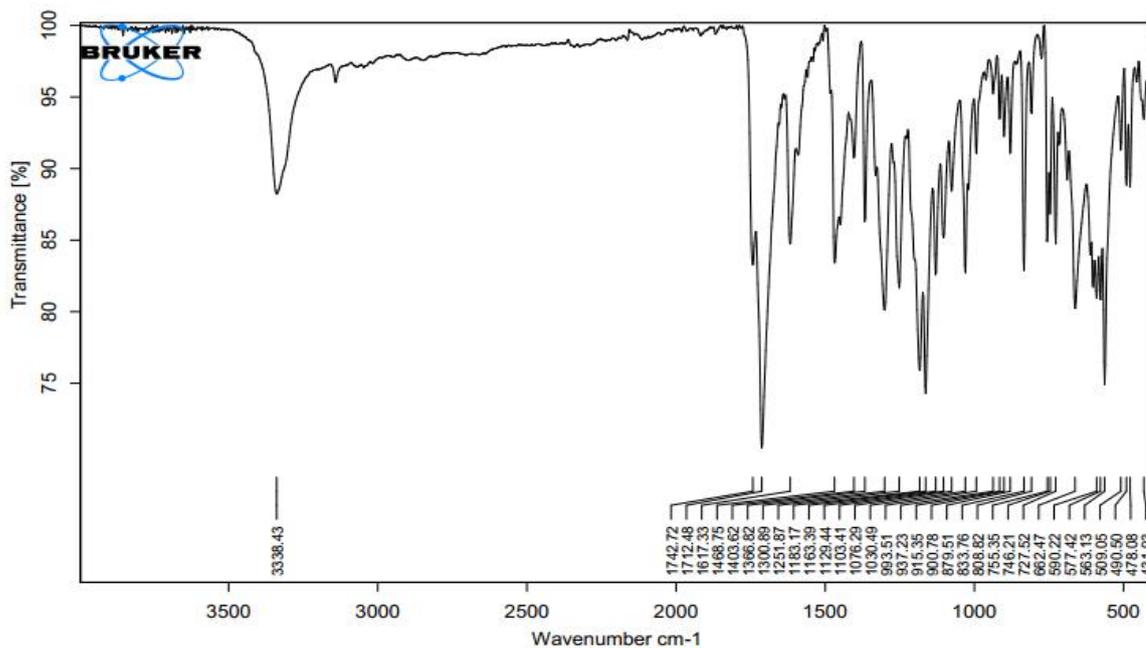
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do *N*-acetil-5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (**117h**).



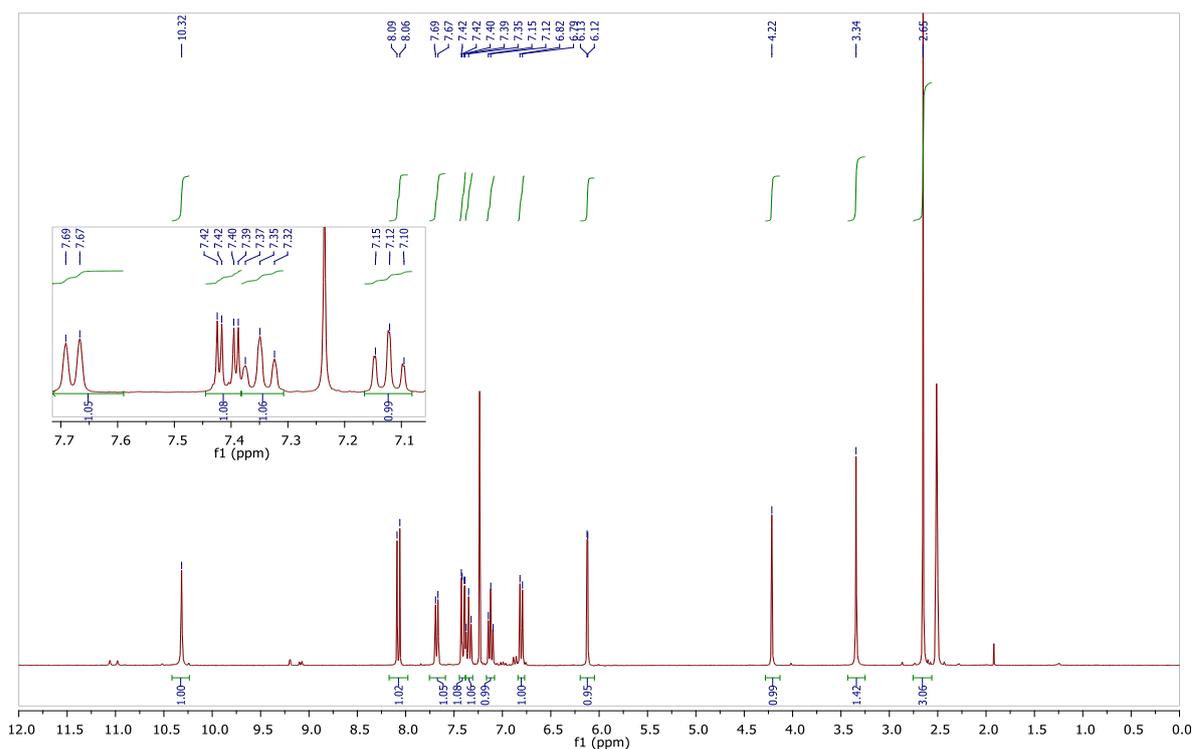
Espectro de massa (ESI) do *N*-acetil-5'-bromo-3'-hidróxibisoxindol (**117h**).



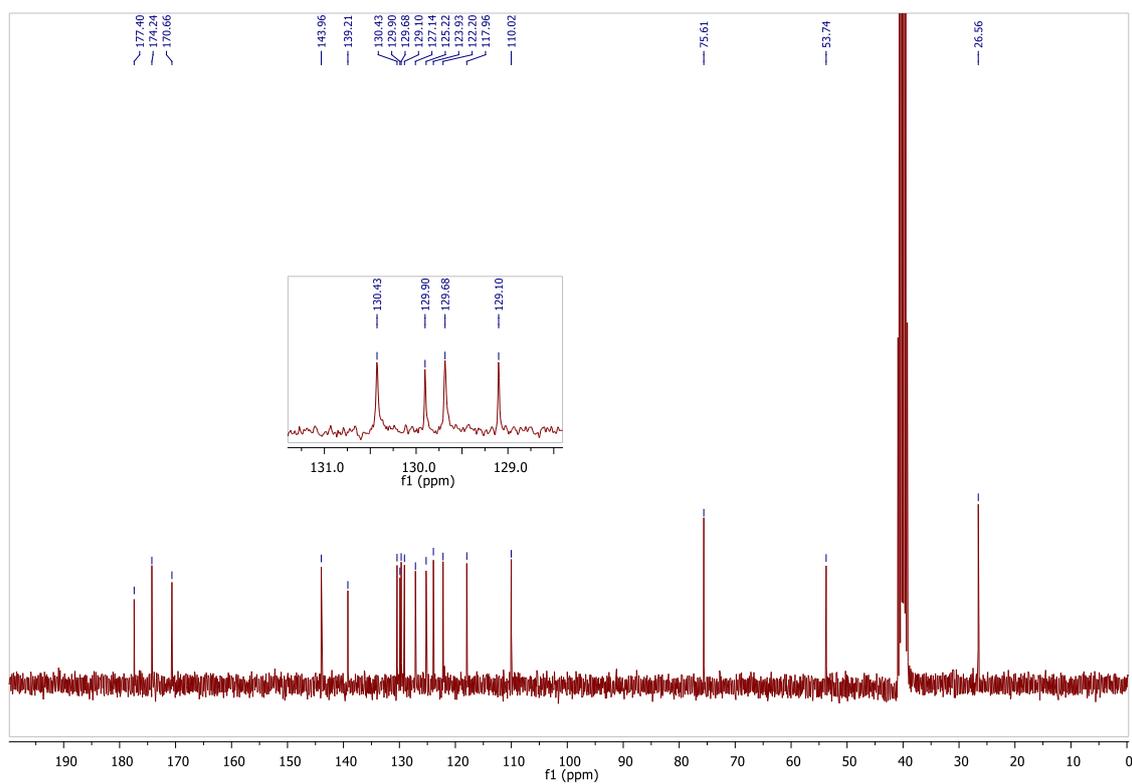
*N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**)



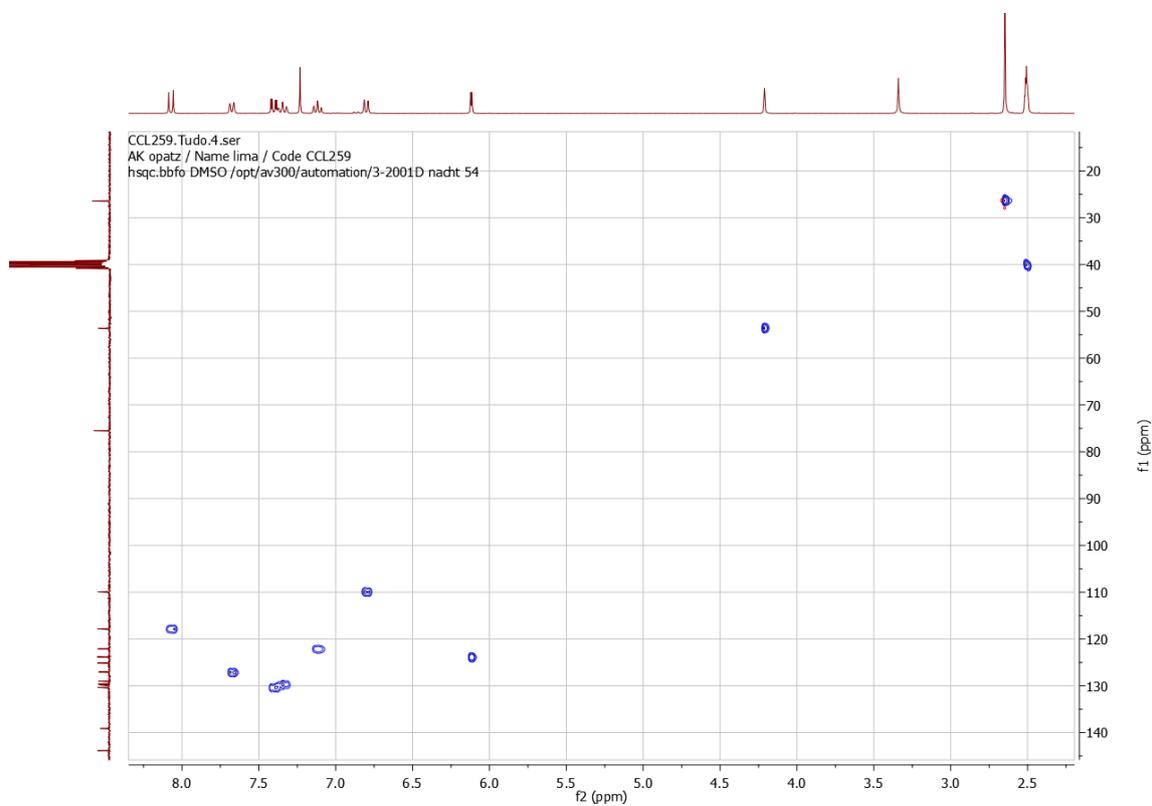
Espectro no IV (ATR) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**).



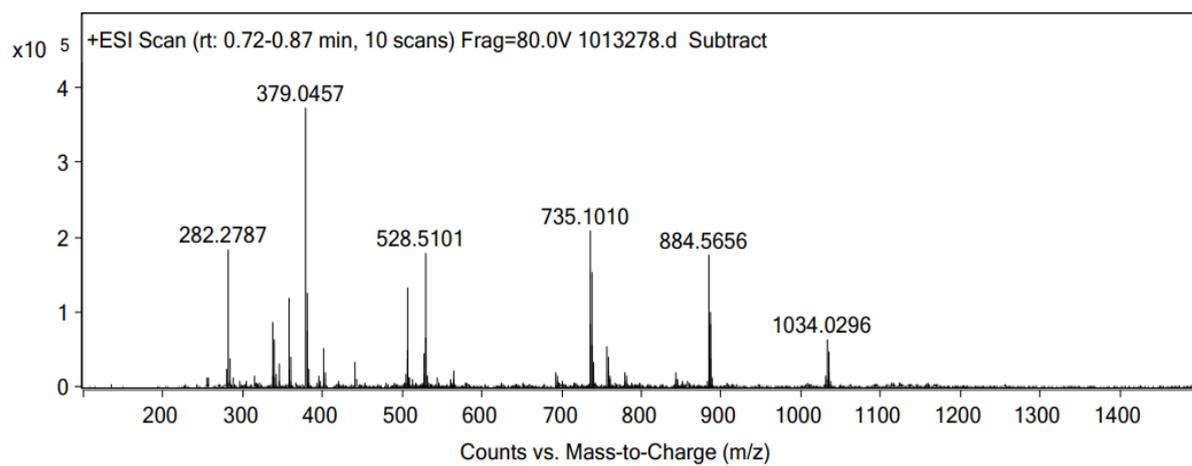
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**).



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**).

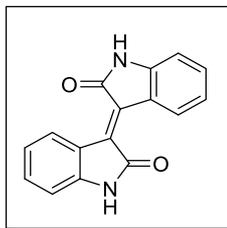


Expansão do espectro de correlação  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HSQC) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**).

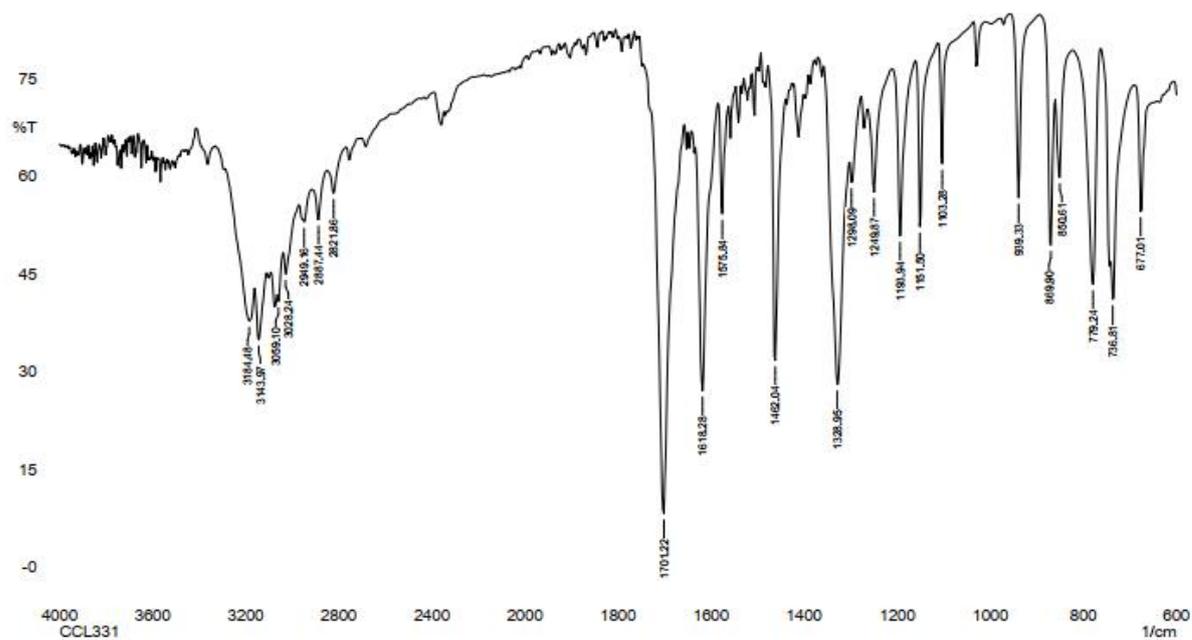


Espectro de massa (ESI) do *N*-acetil-5'-cloro-3'-hidróxibisoxindol (**117i**).

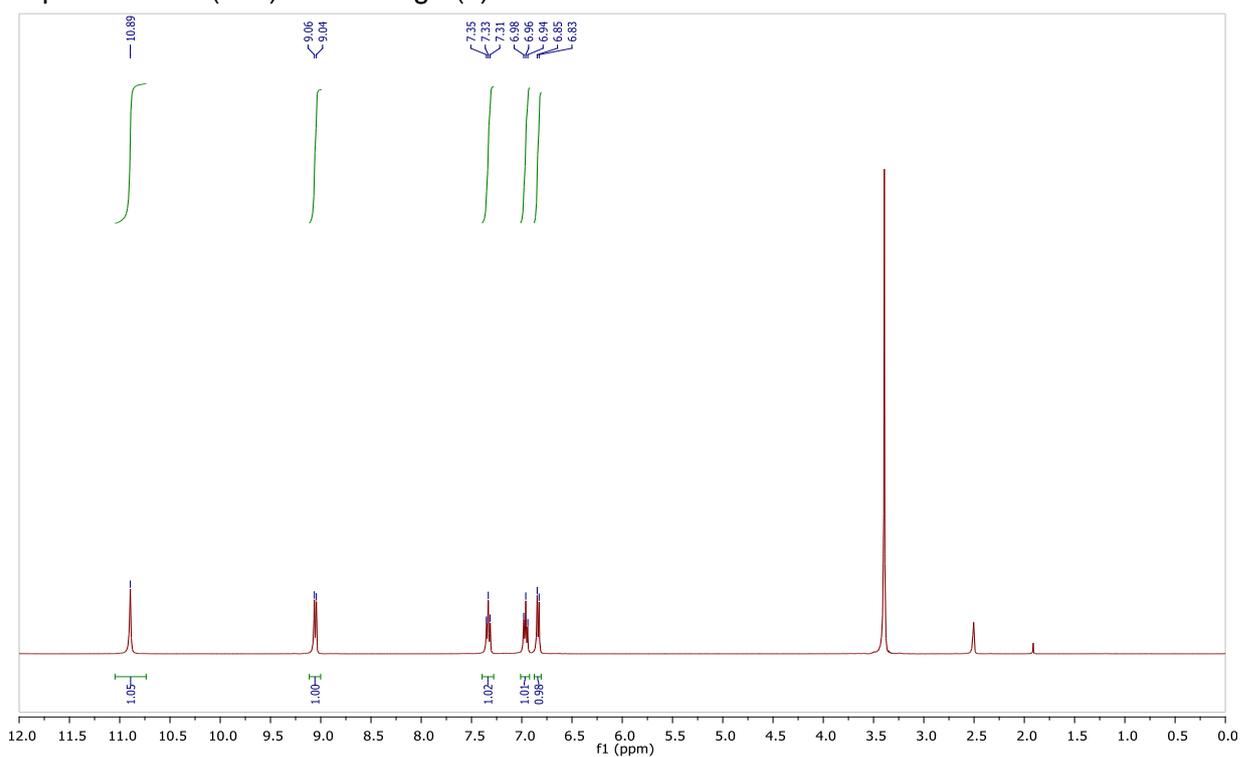
## DERIVADOS ISOÍNDIGOS

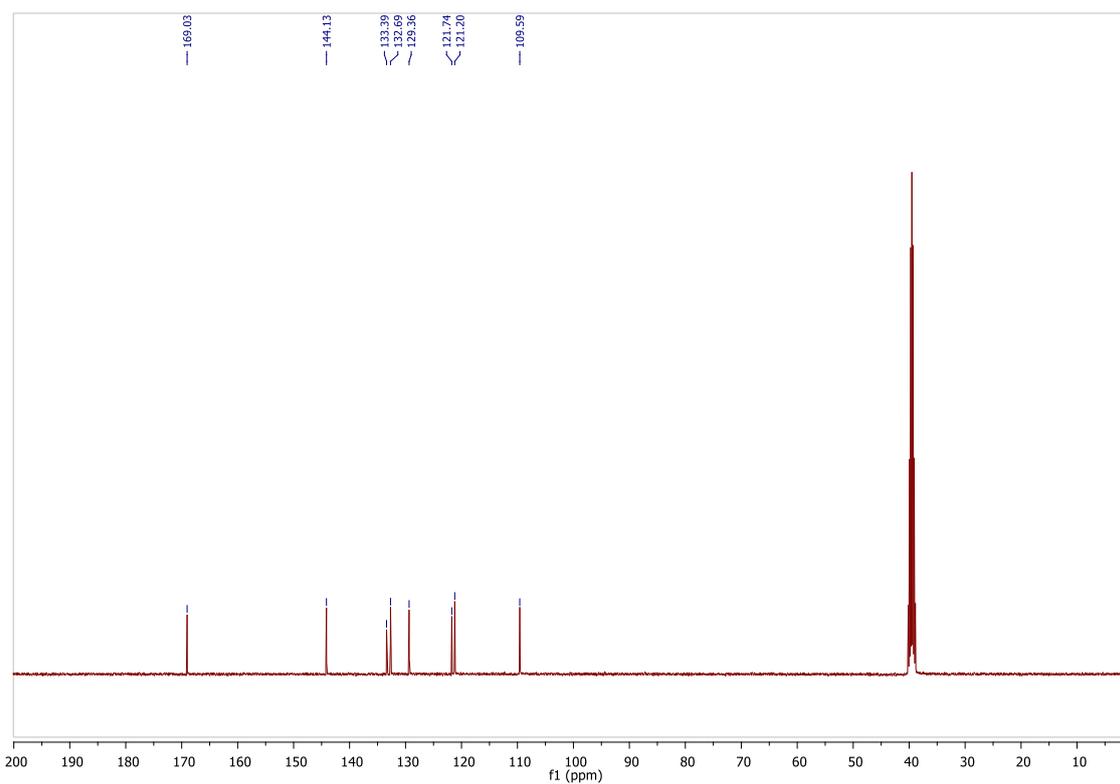


Isoíndigo (1)

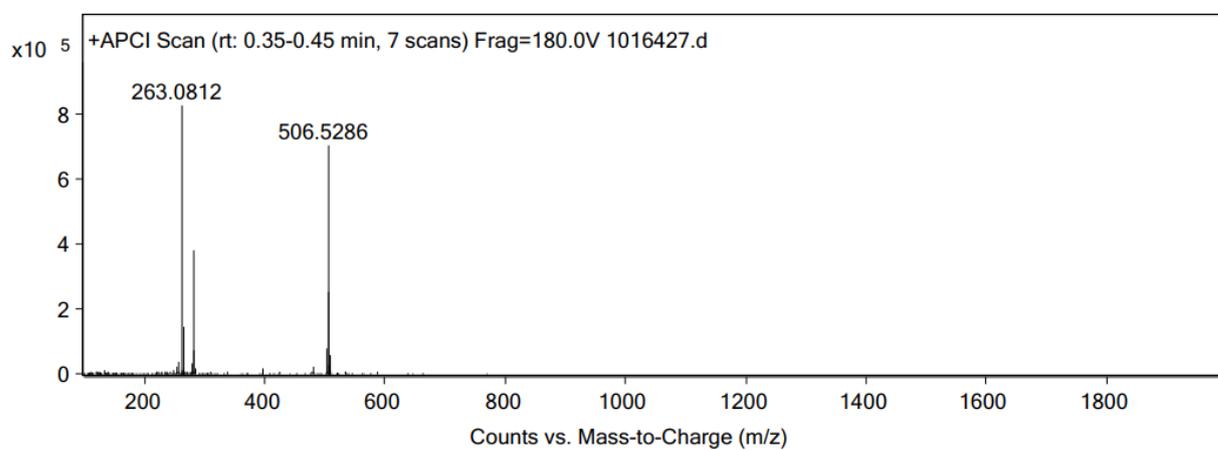


Espectro no IV (KBr) do isoíndigo (1).

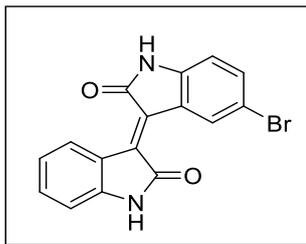
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do isoíndigo (1).



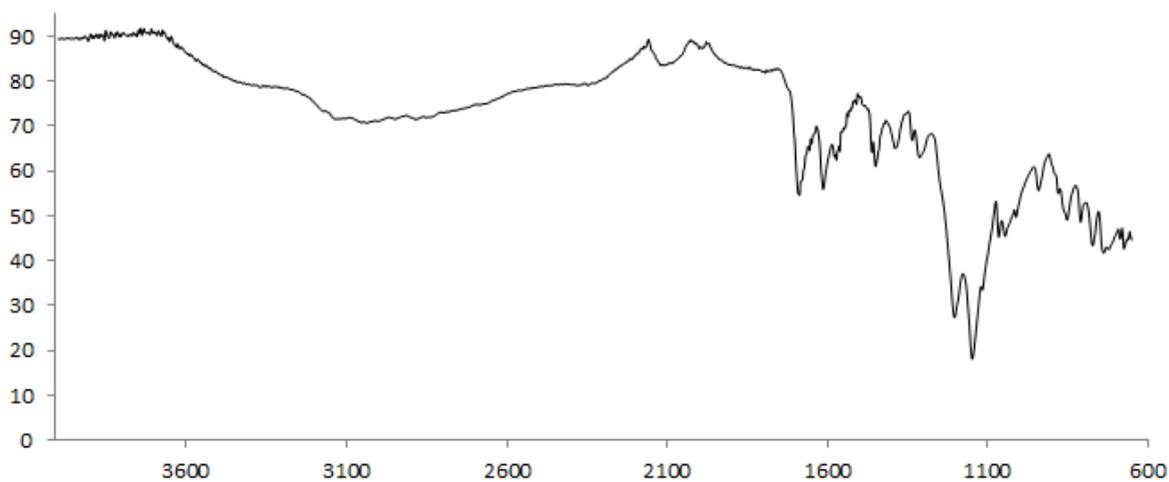
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do isoíndigo (**1**).



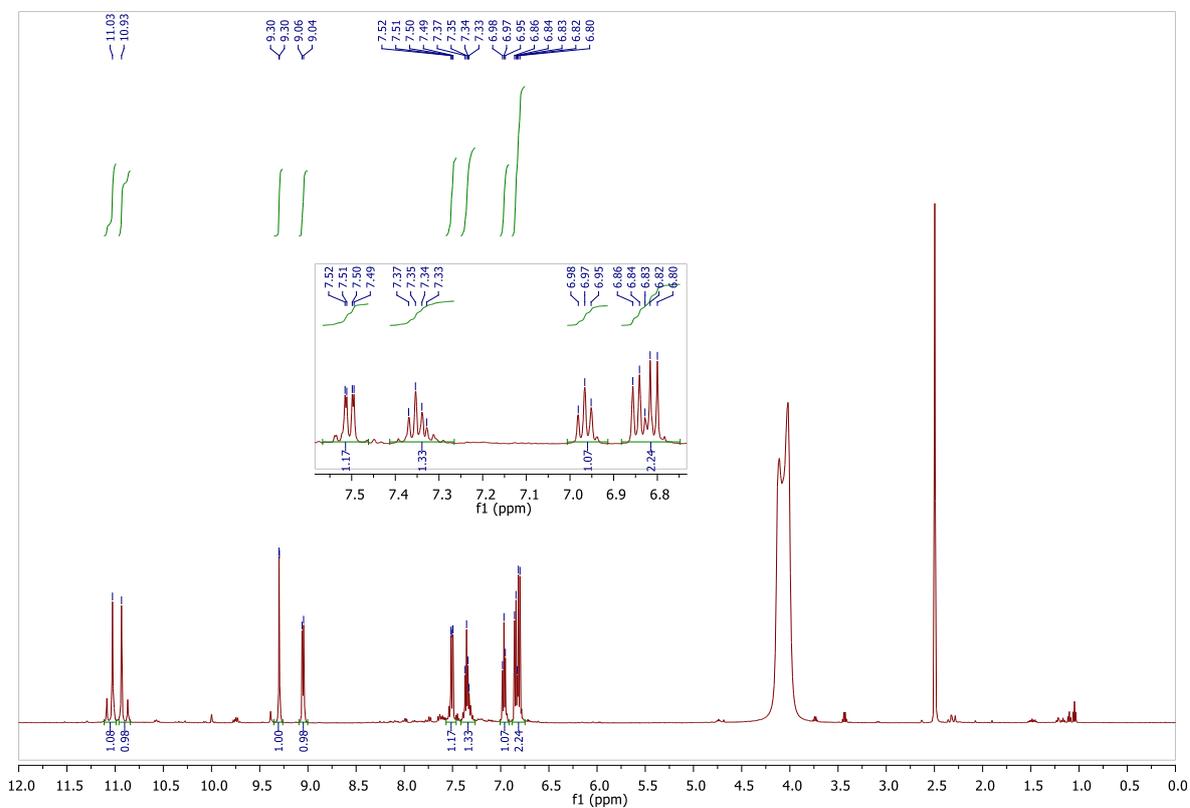
Espectro de massa (APCI) do isoíndigo (**1**).

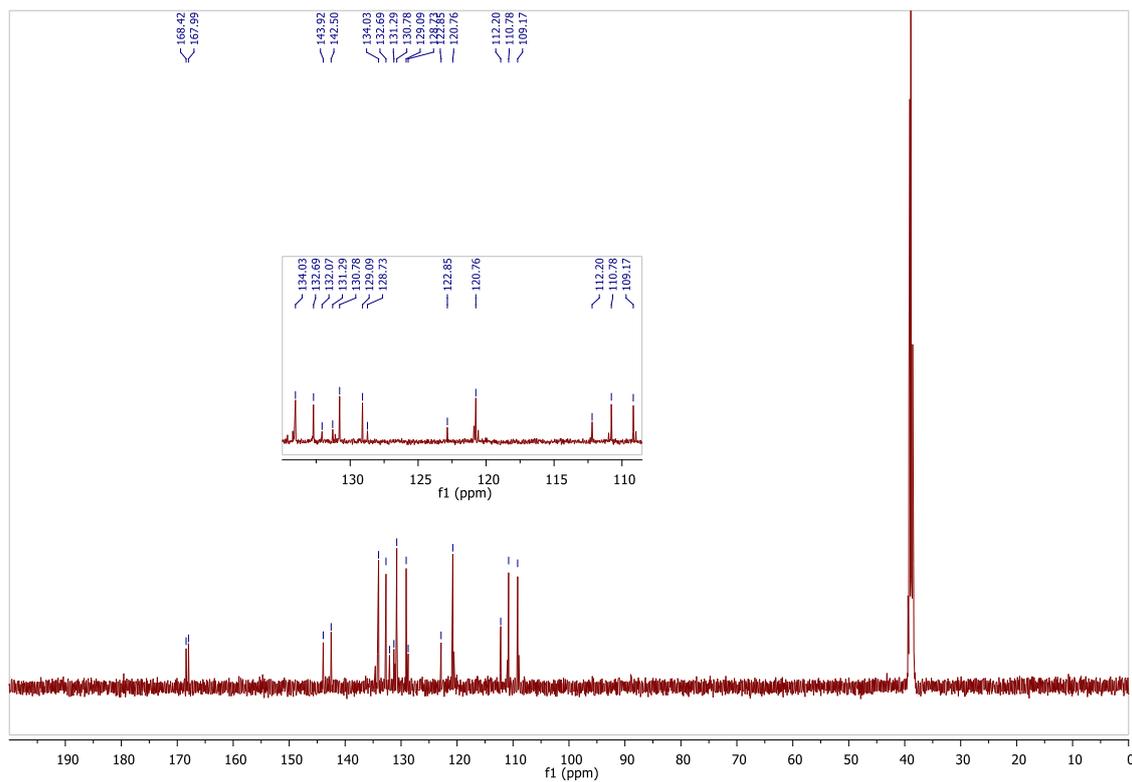


5'-bromoisoíndigo (118a)

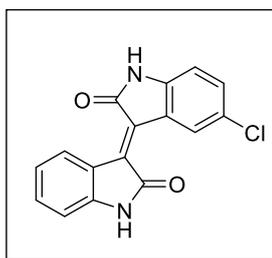


Espectro no IV (ATR) do 5'-bromoisoíndigo (118a).

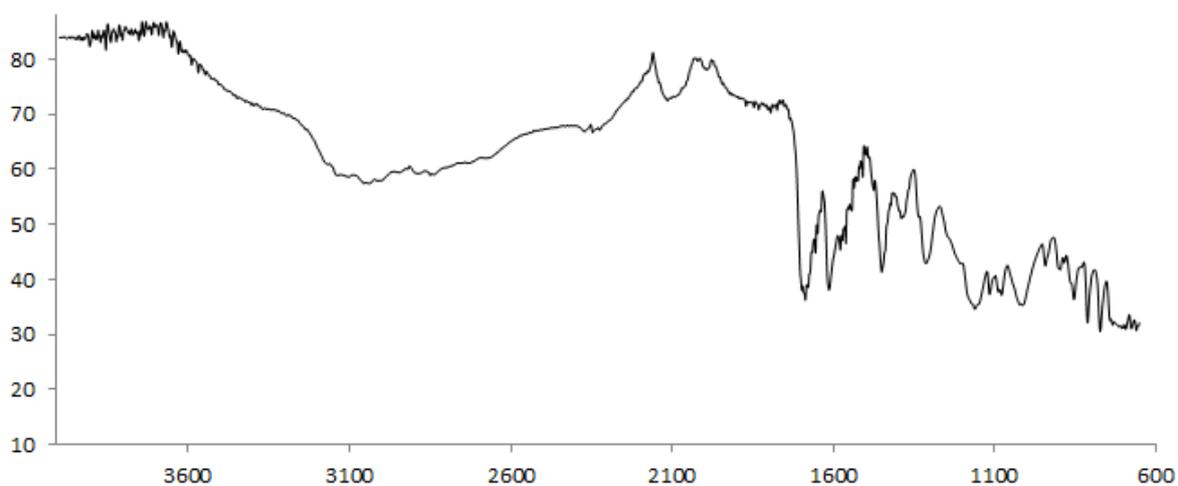
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-bromoisoíndigo (118a).



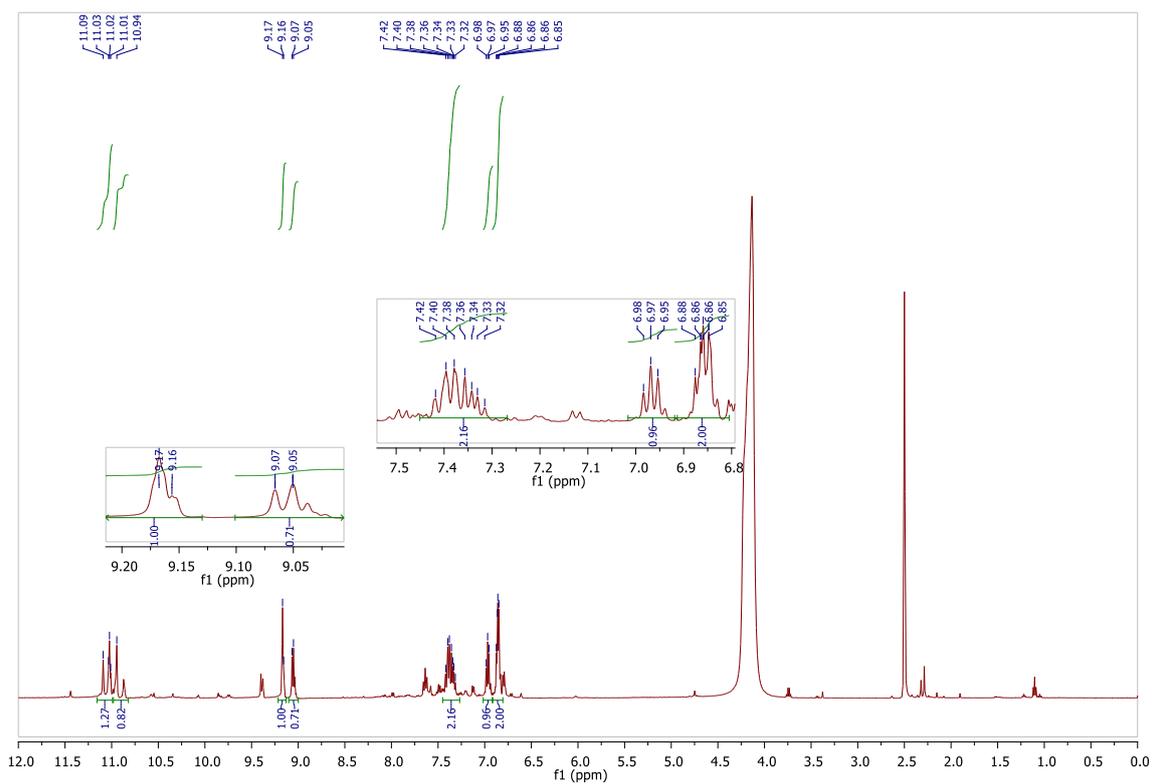
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5'-bromoisoíndigo (**118a**).



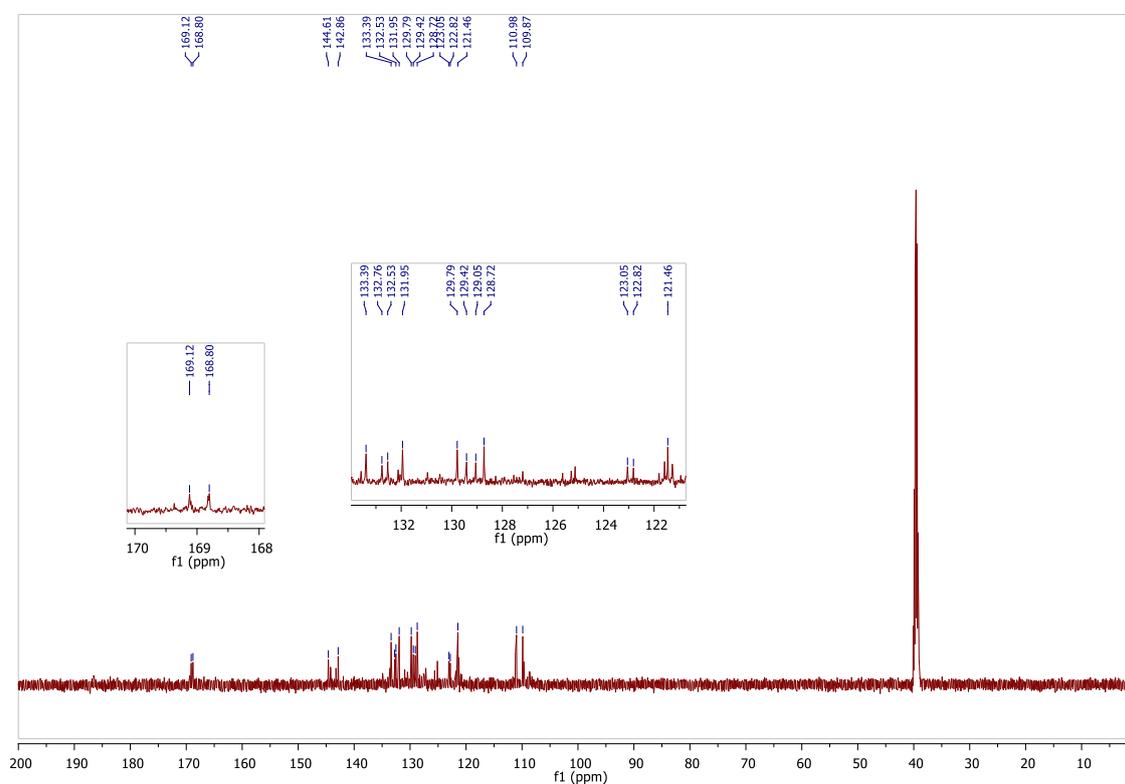
5'-cloroisoíndigo (**118b**)



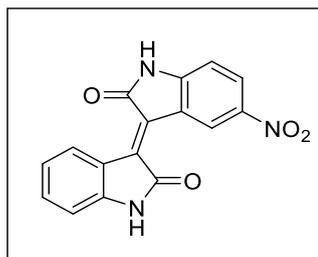
Espectro no IV (ATR) do 5'-cloroisoíndigo (**118b**).



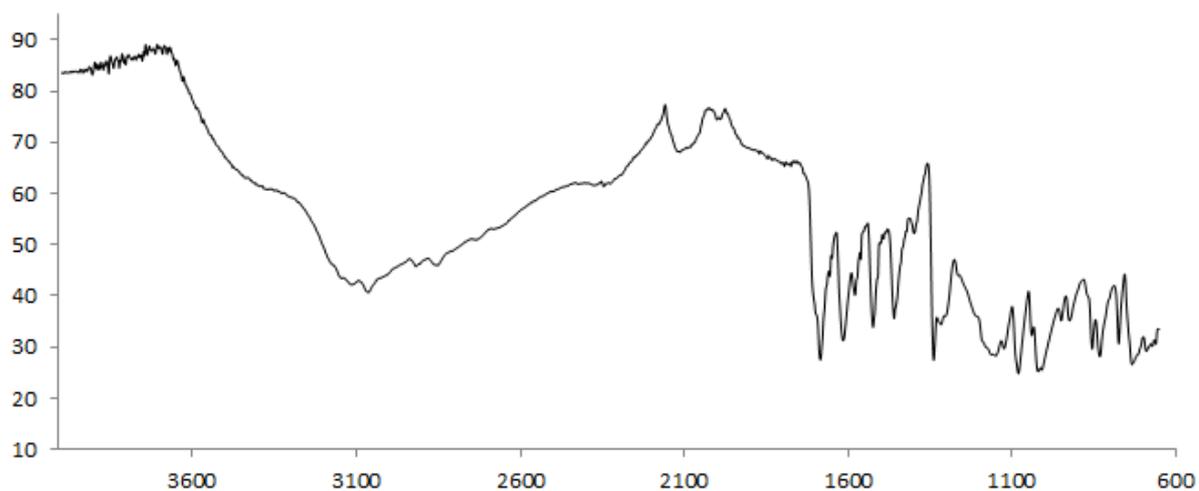
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-cloroisíndigo (**118b**).



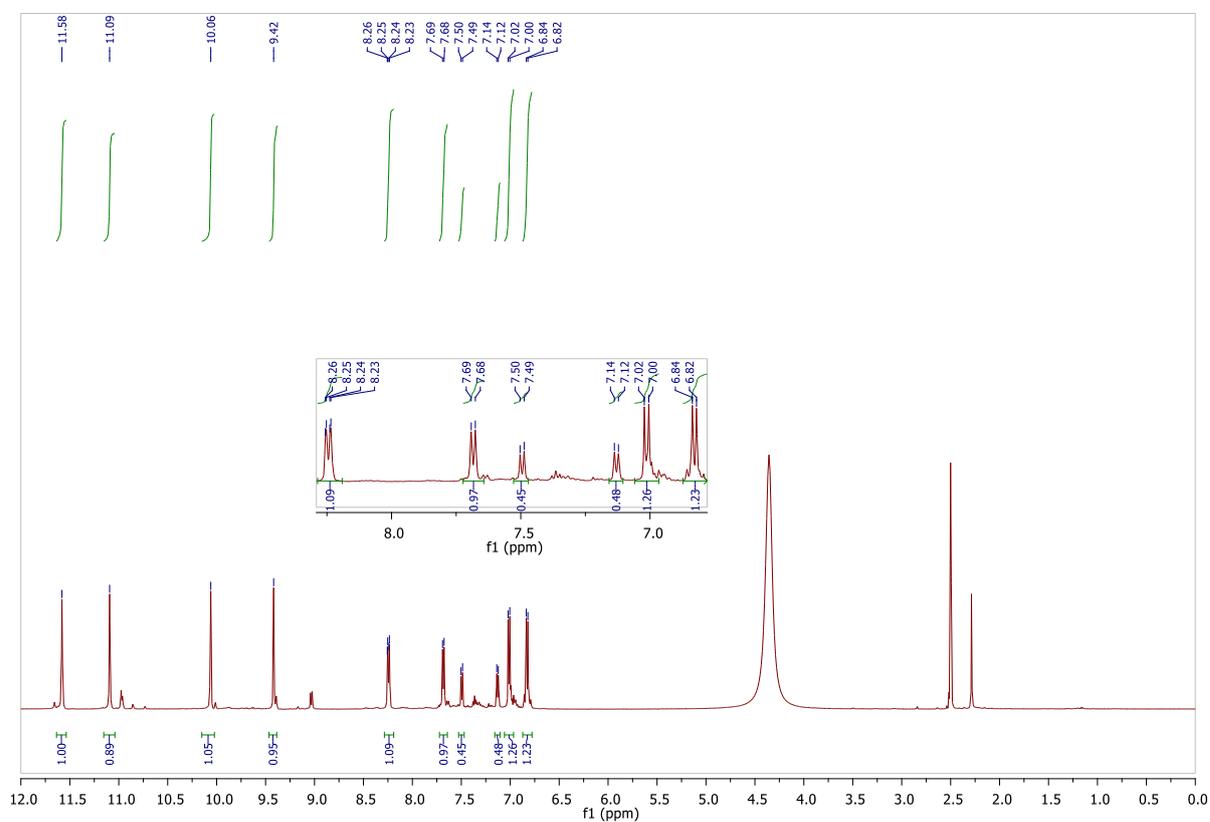
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-cloroisíndigo (**118b**).



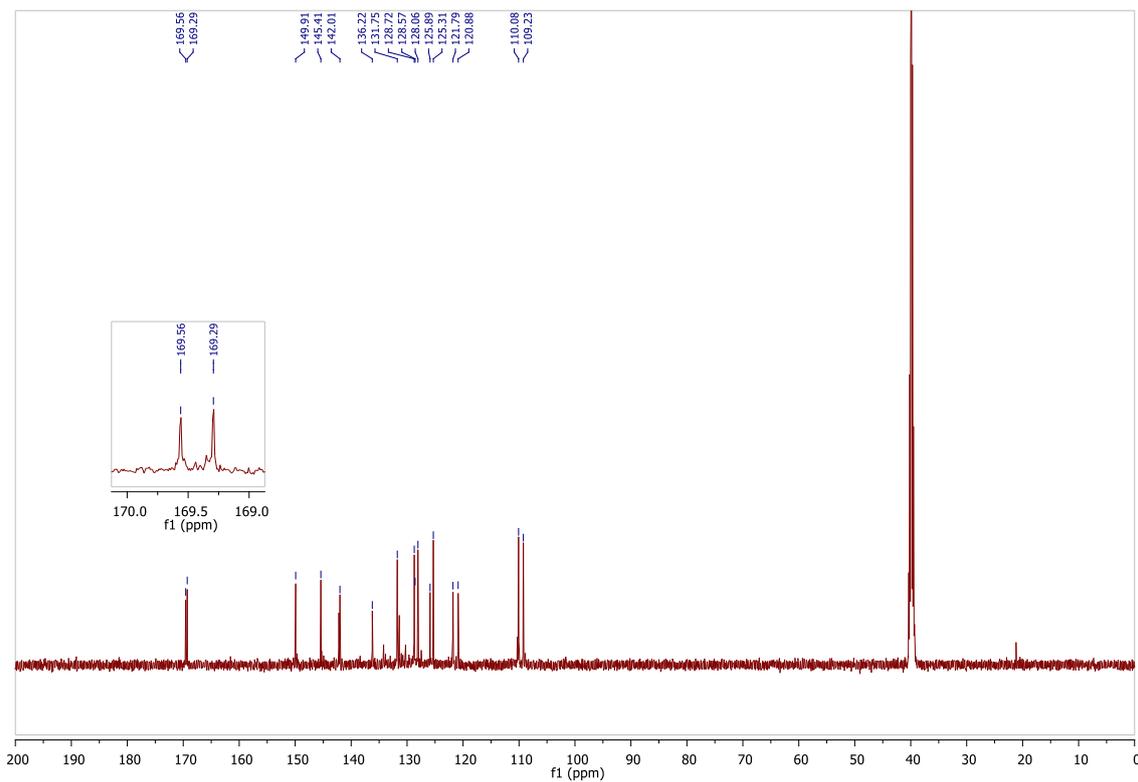
**5'-nitroisóndigo (118c)**



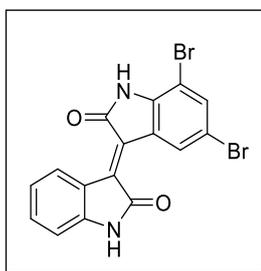
Espectro no IV (ATR) do 5'-nitroisóndigo (**118c**).



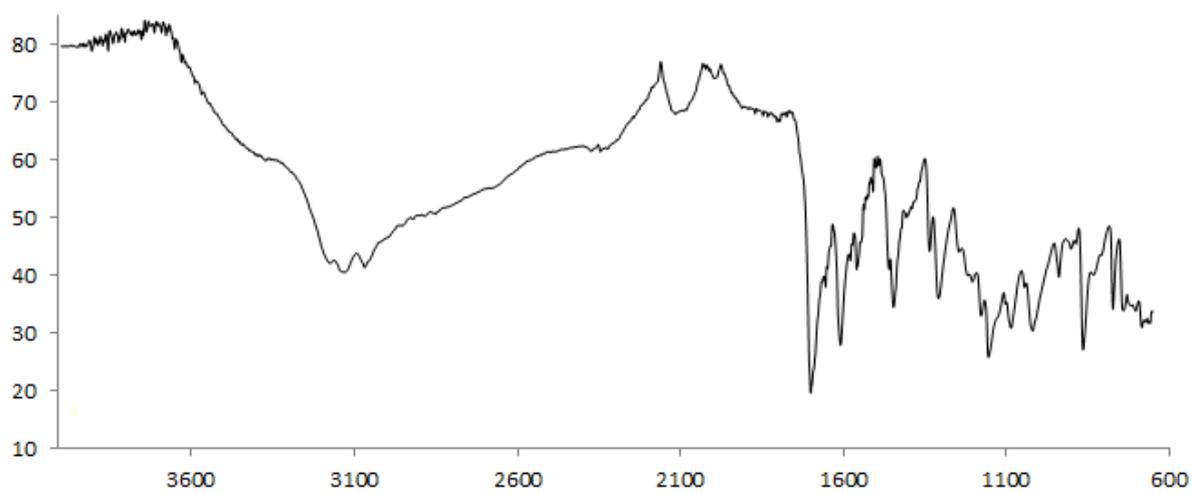
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-nitroisóndigo (**118c**).



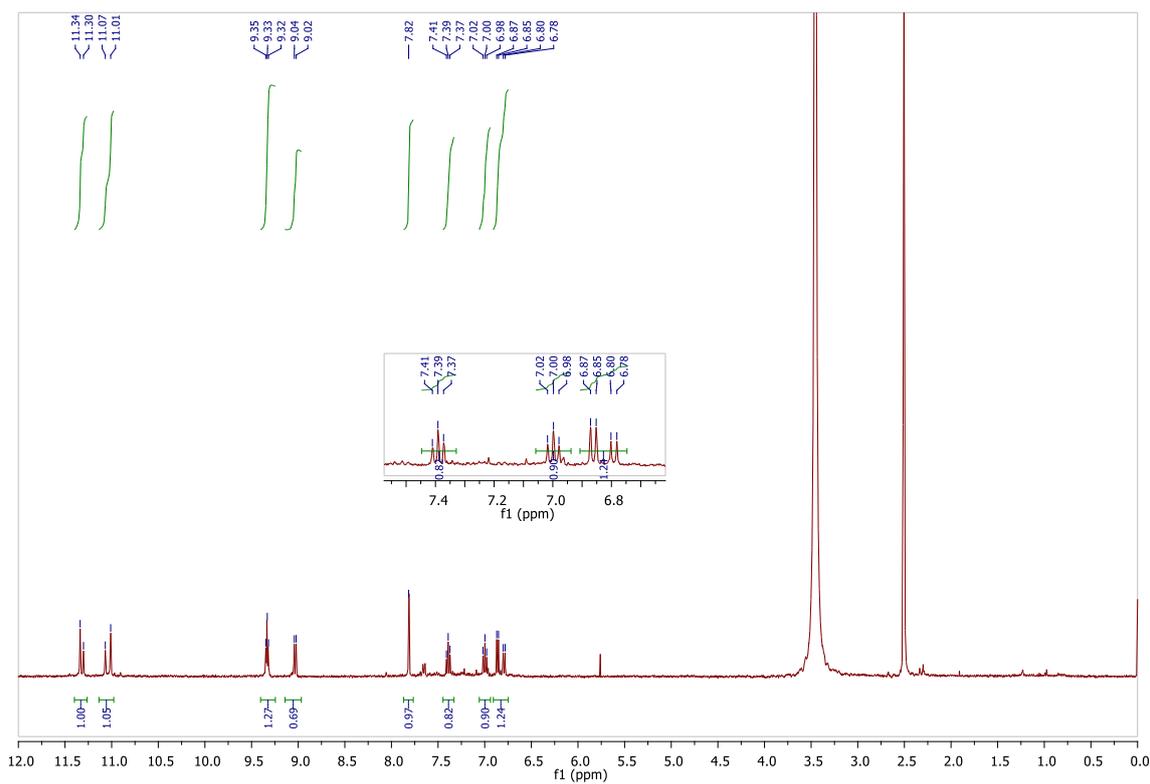
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5-nitroisóndigo (**118c**).



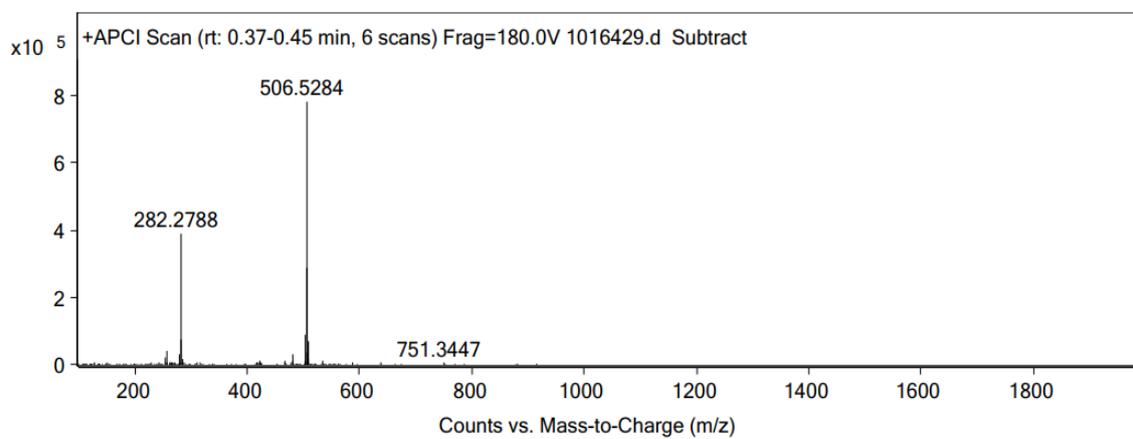
**5',7'-dibromoisóndigo (118d)**



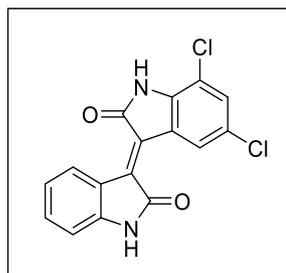
Espectro no IV (ATR) do 5',7'-dibromoisóndigo (**118d**).



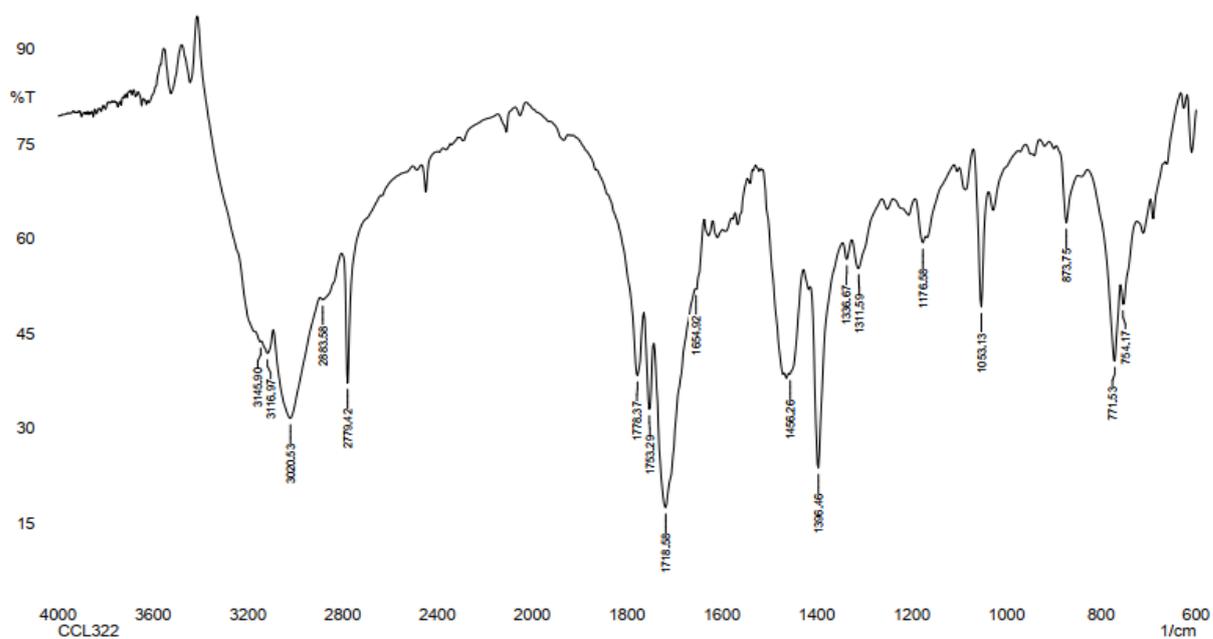
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 5',7'-dibromoisoíndigo (**118d**).



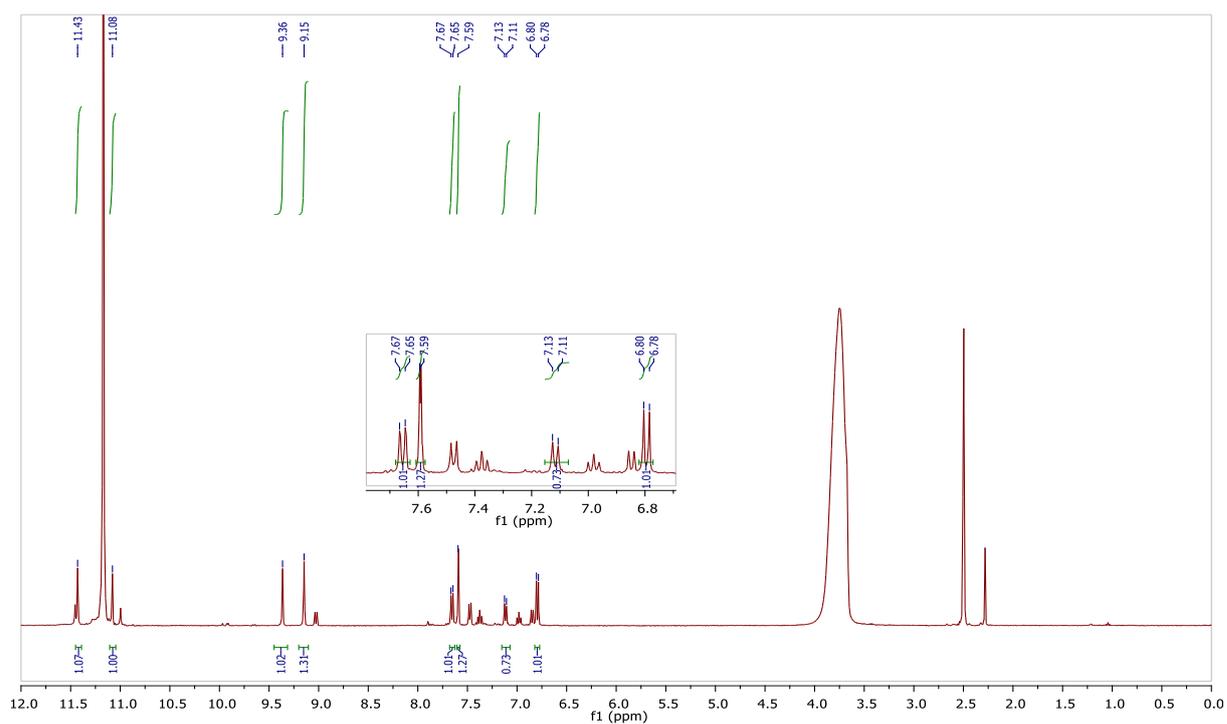
Espectro de massa (APCI) do 5',7'-dibromoisoíndigo (**118d**).



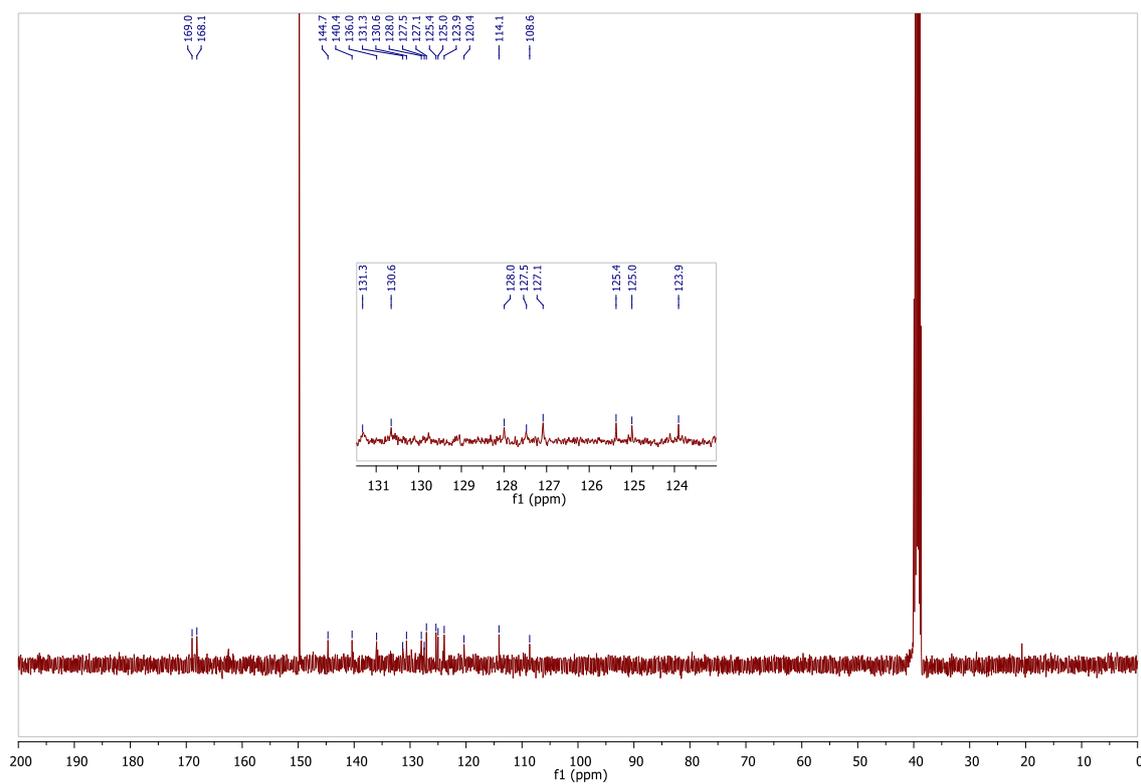
**5',7'-dicloroisoíndigo (118e)**



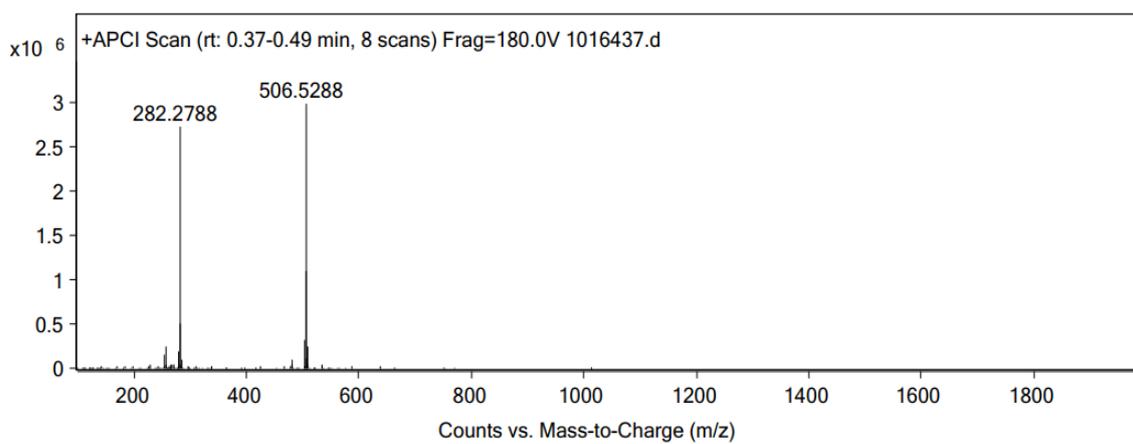
Espectro no IV (ATR) do 5',7'-dicloroisoíndigo (118e).



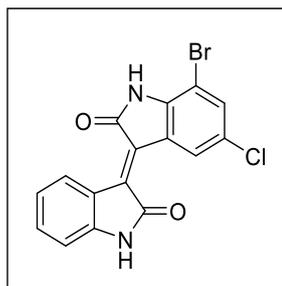
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5',7'-dicloroisoíndigo (118e).



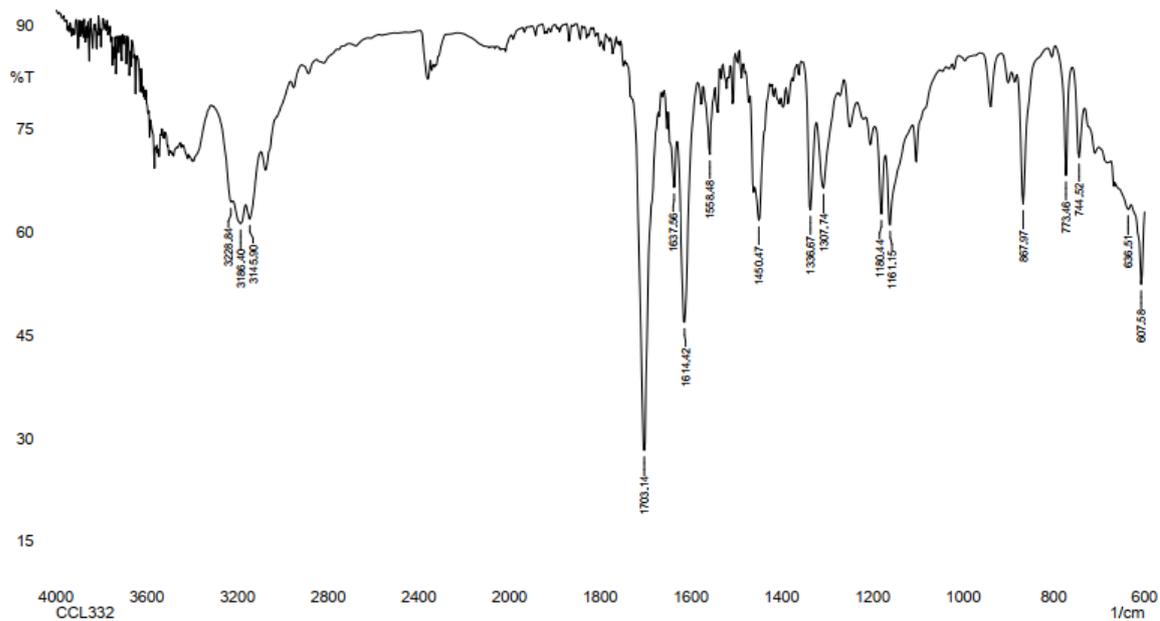
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5',7'-dicloroisíndigo (**118e**).



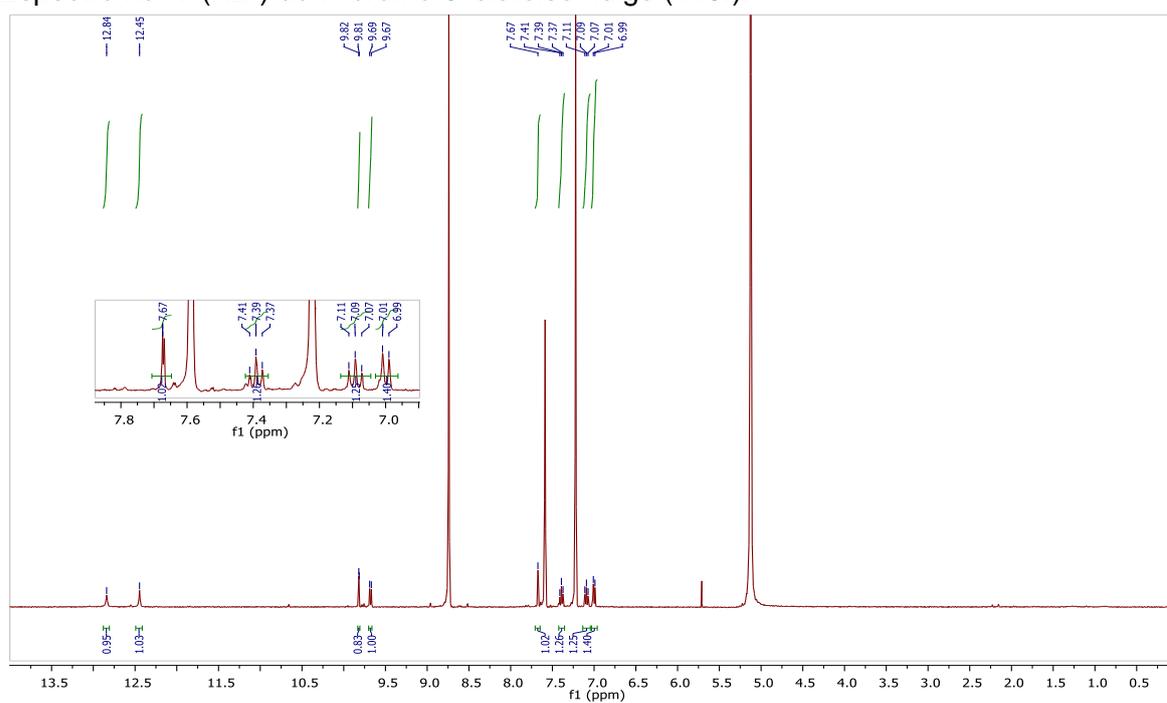
Espectro de massa (APCI) do 5',7'-dicloroisíndigo (**118e**).

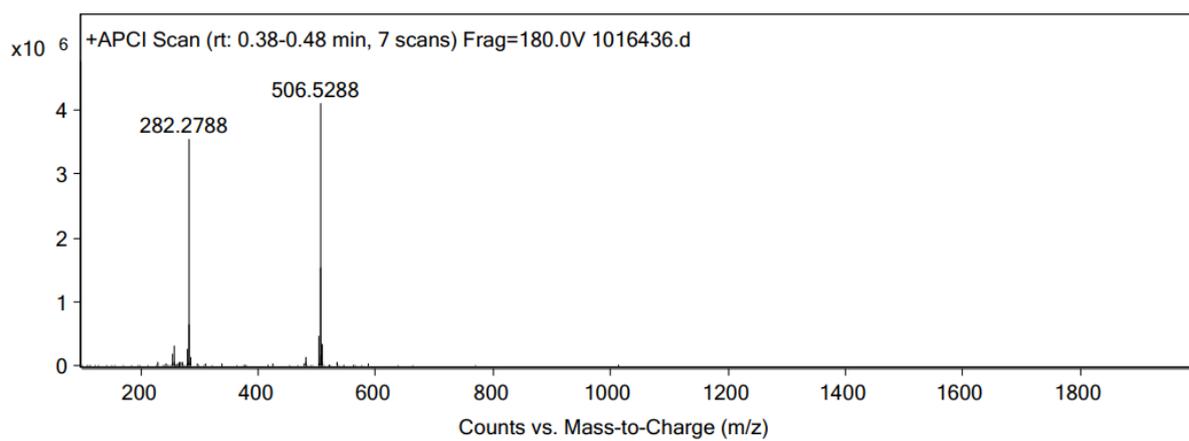


7'-bromo-5'-cloroisóndigo (118f)



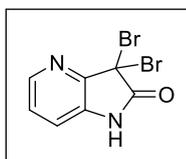
Espectro no IV (KBr) do 7'-bromo-5'-cloroisóndigo (118f).

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Pyr) do 7'-bromo-5'-cloroisóndigo (118f).

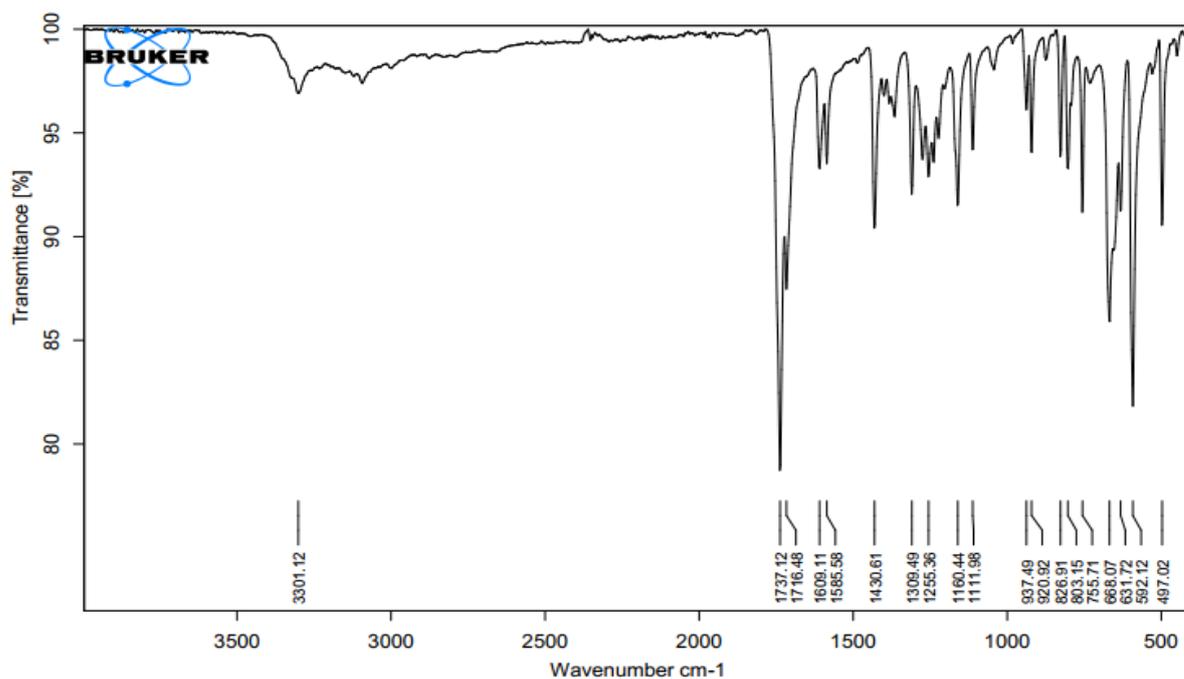


Espectro de massa (APCI) do 7'-bromo-5'-cloroisóndigo (**118f**).

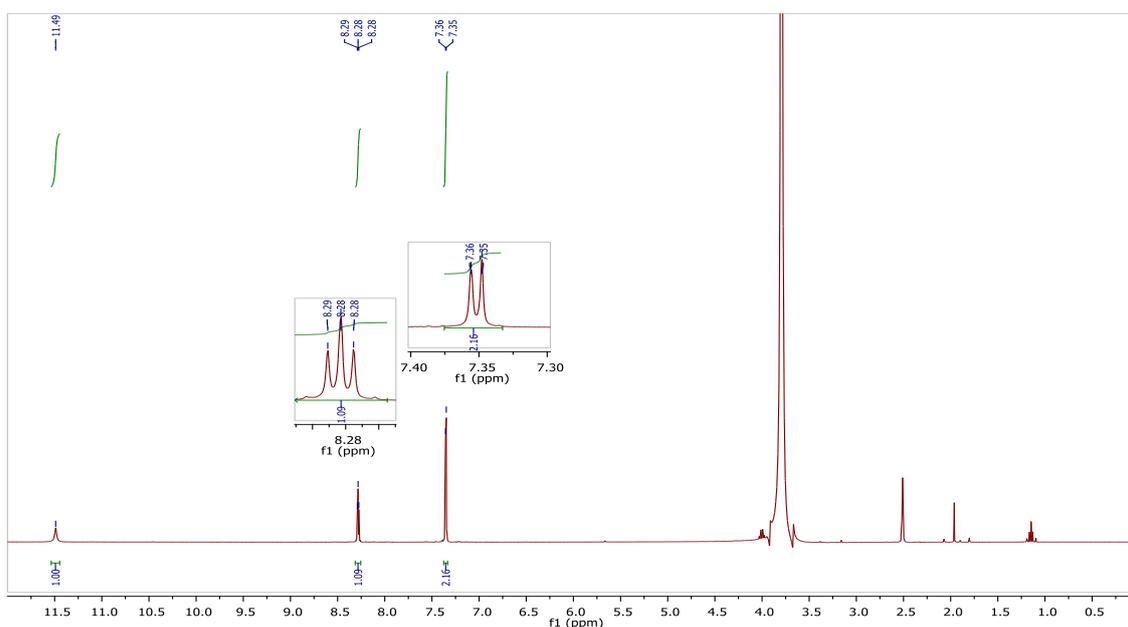
## DERIVADO DO 4-AZAIINDOL

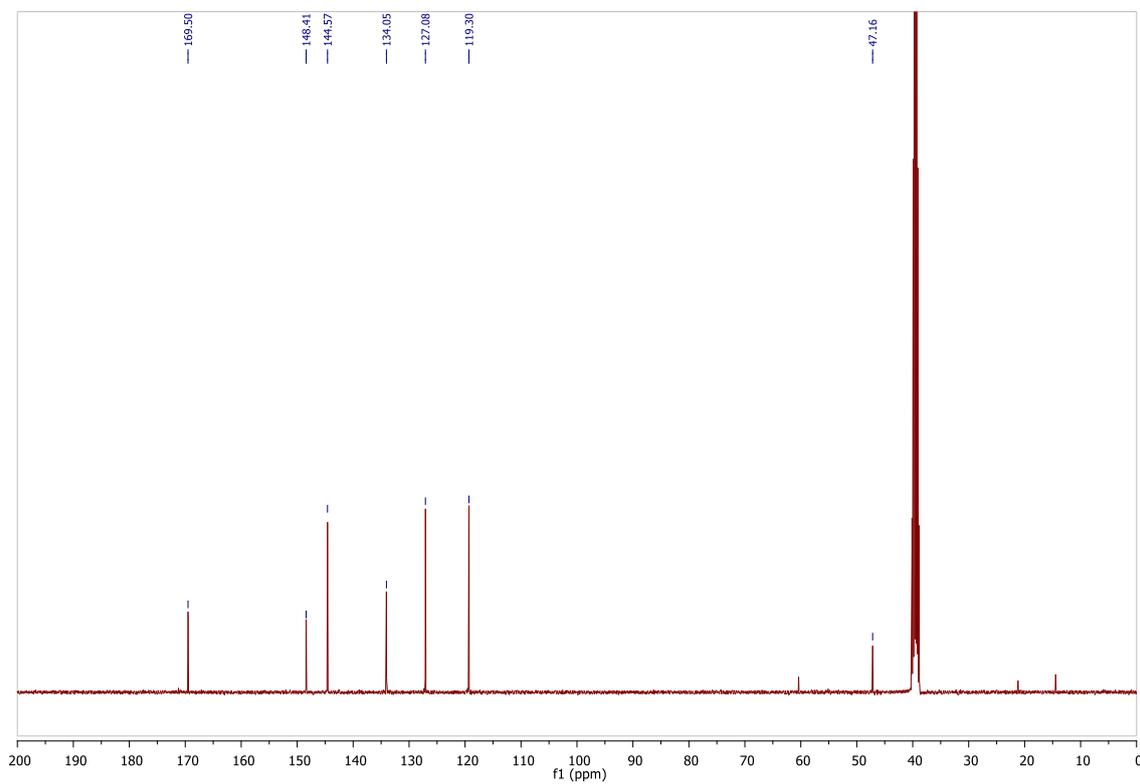


3,3-dibromo-4-azaioxindol (119)



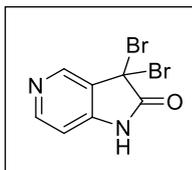
Espectro no IV (ATR) do 3,3-dibromo-4-azaioxindol (119).

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 3,3-dibromo-4-azaioxindol (119).

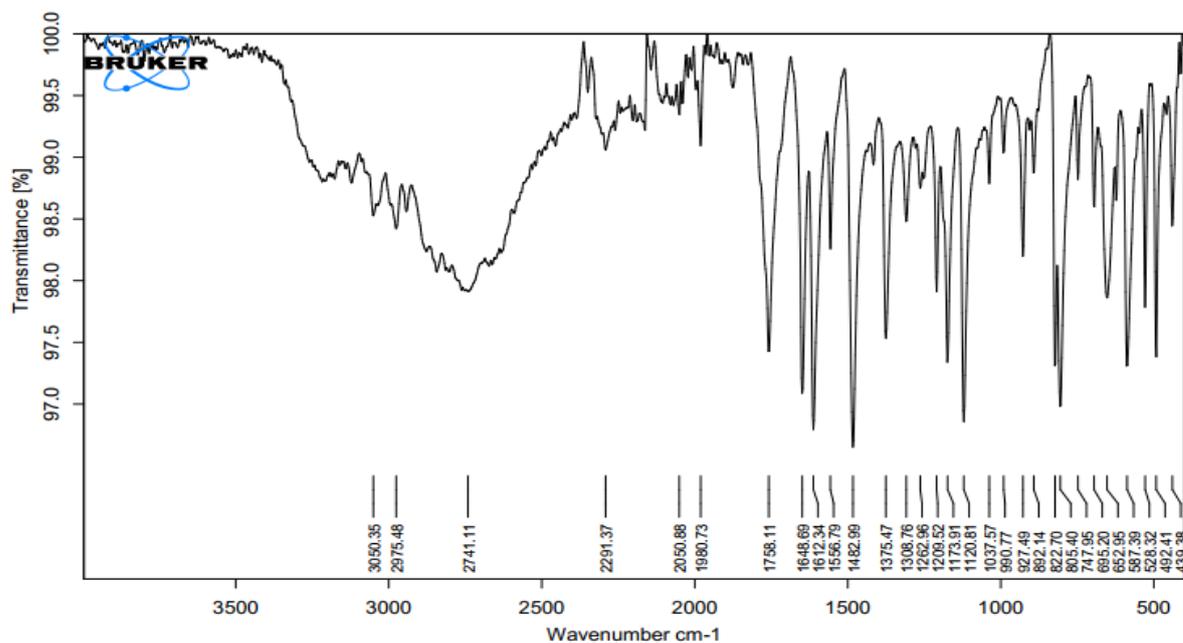


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3,3-dibromo-4-azaindol (**119**).

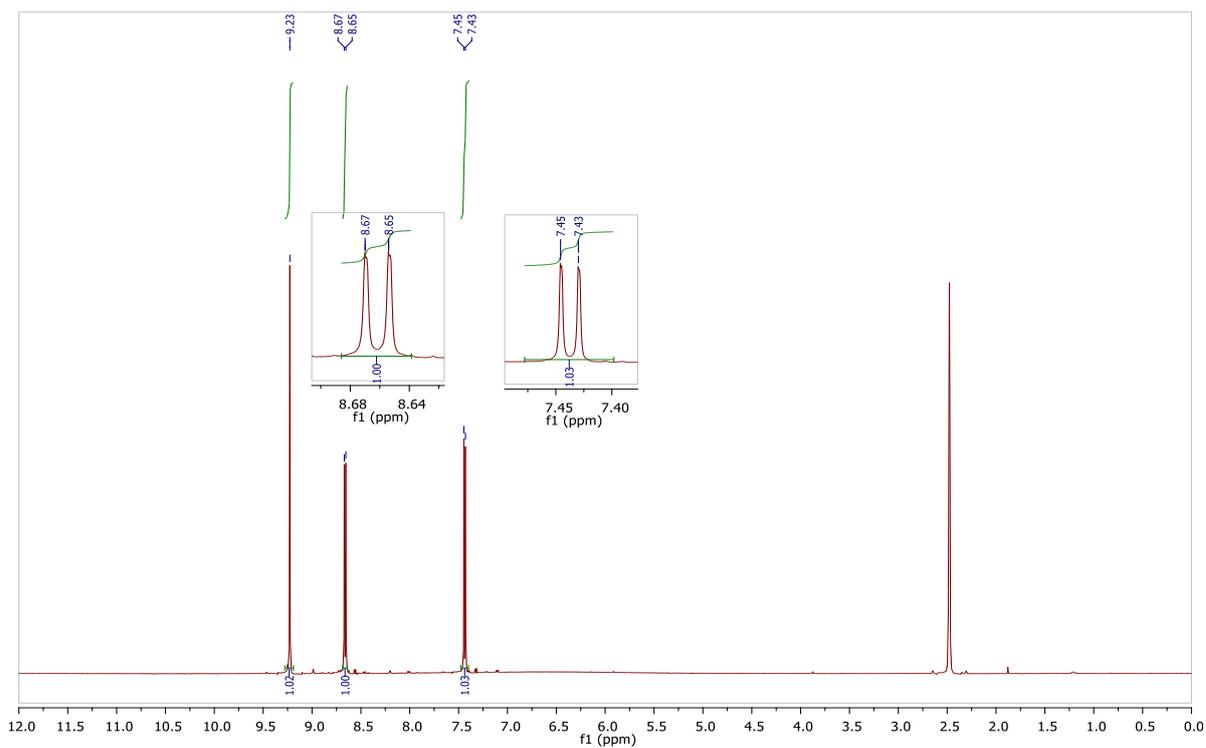
## DERIVADOS DO 5-AZAIINDOL

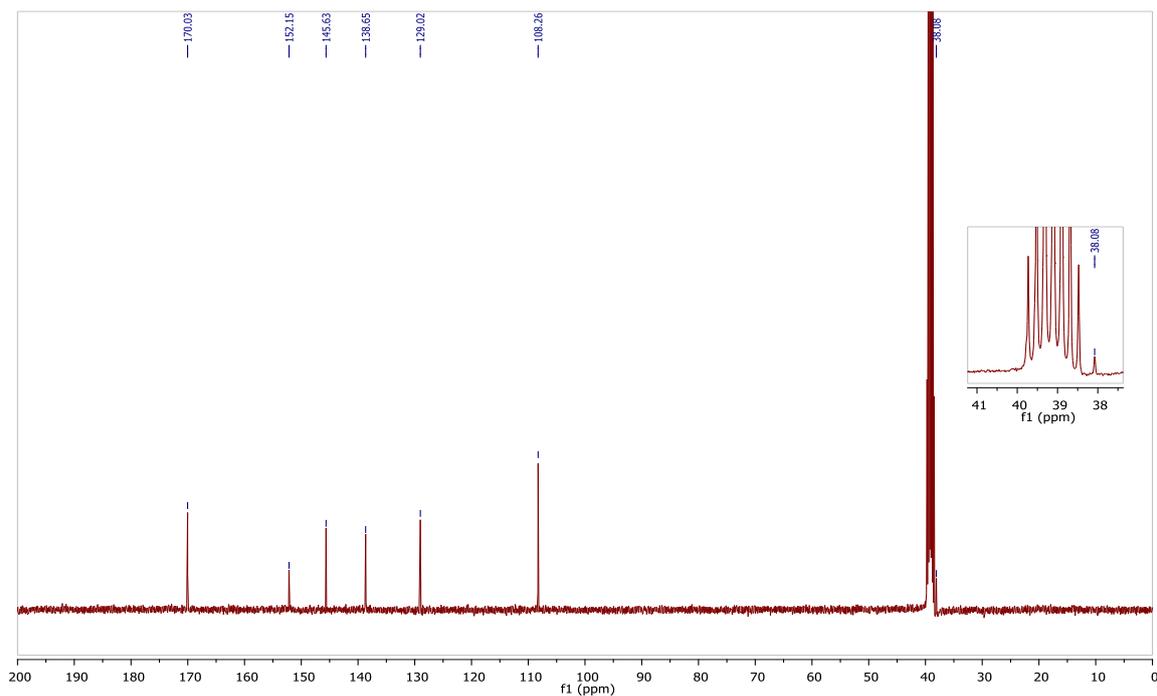


3,3-dibromo-5-azaoxindol (43)

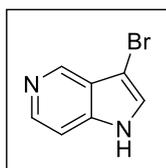


Espectro no IV (ATR) do 3,3-dibromo-5-azaoxindol (43).

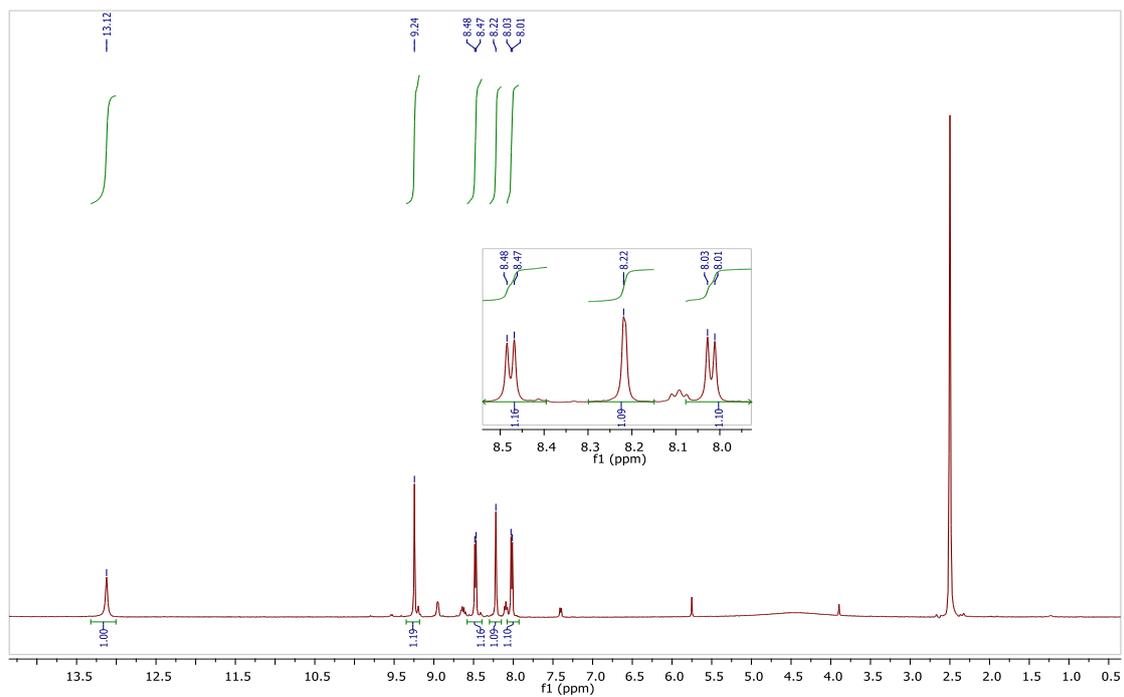
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 3,3-dibromo-5-azaoxindol (43).



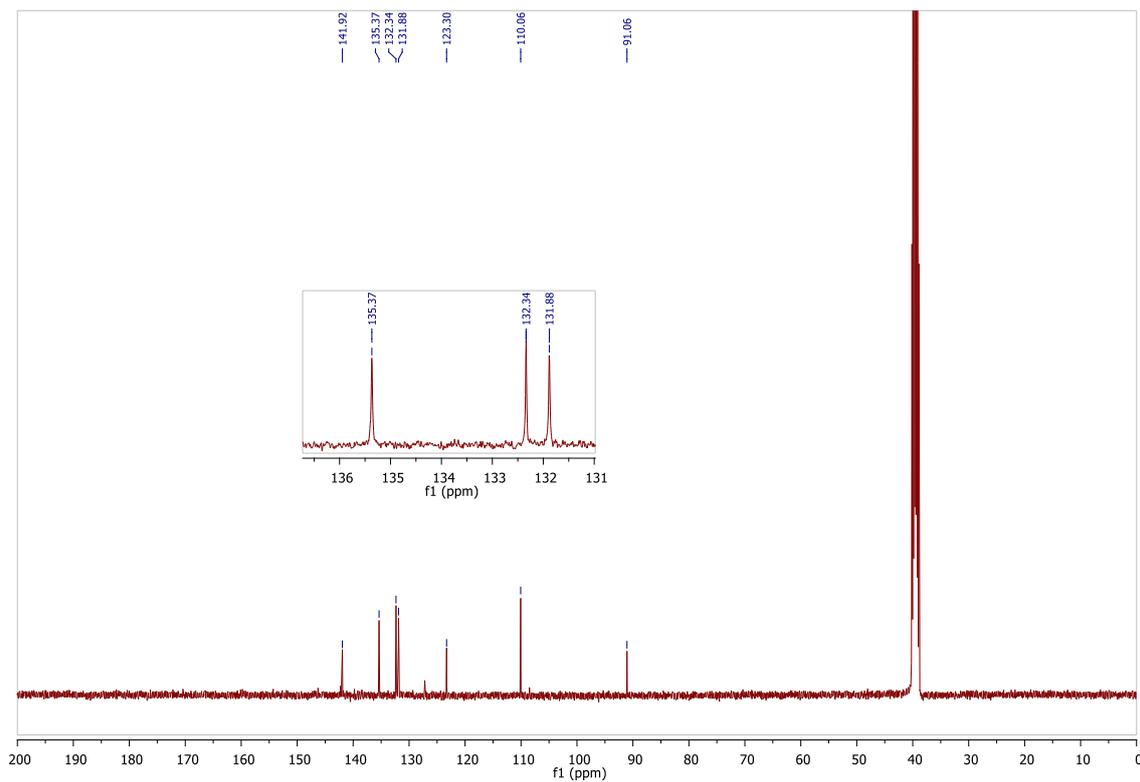
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3,3-dibromo-5-azaindol (**43**).



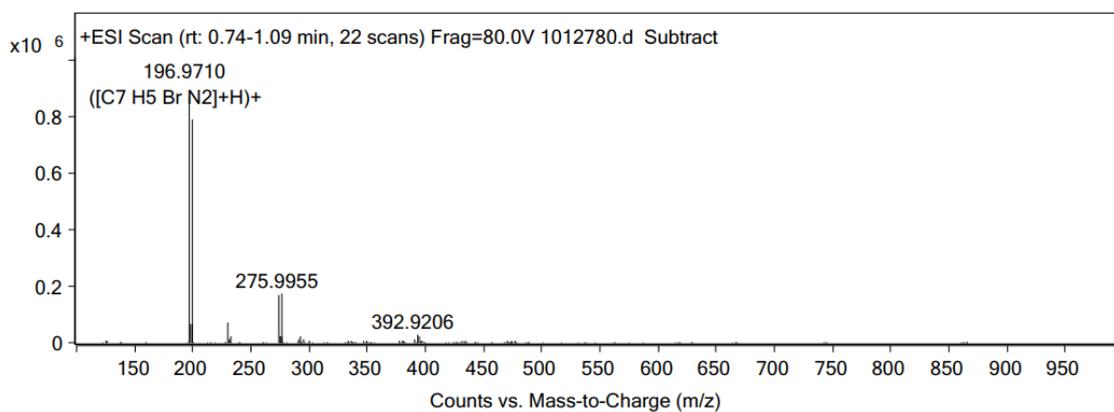
**3-bromo-5-azaindol (42)**



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3-bromo-5-azaindol (**42**).

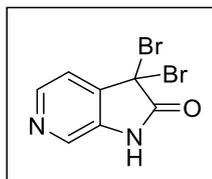


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 3-bromo-5-azaindol (**42**).

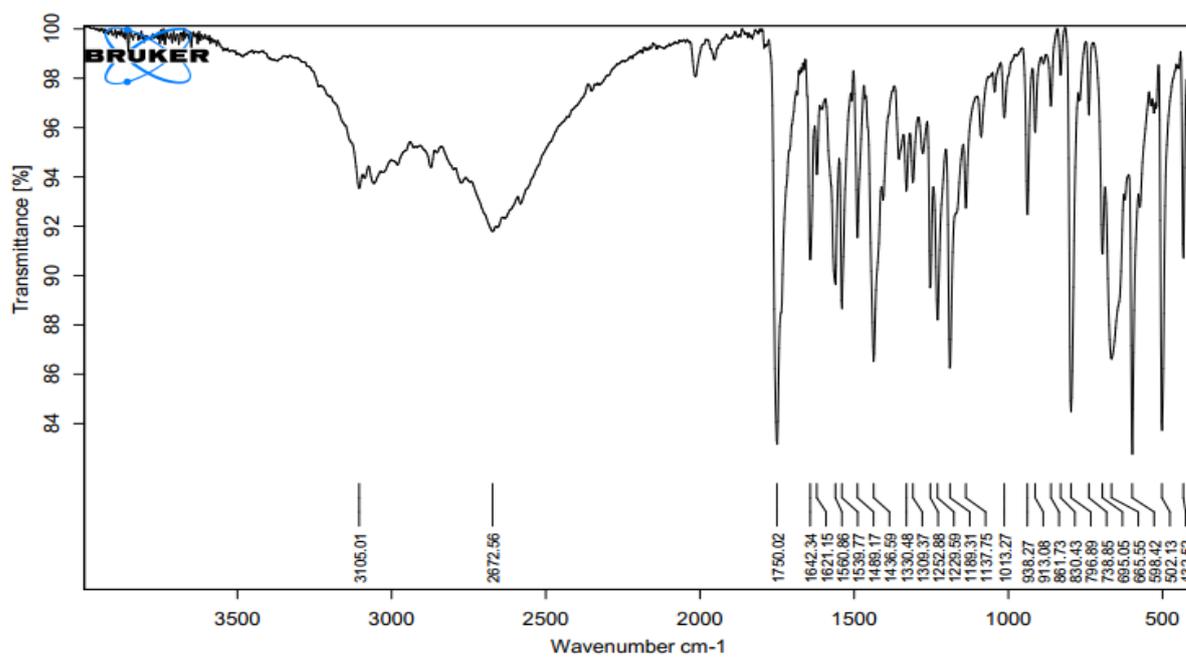


Espectro de massa (ESI,  $\text{M}+1$ ) do 3-bromo-5-azaindol (**42**).

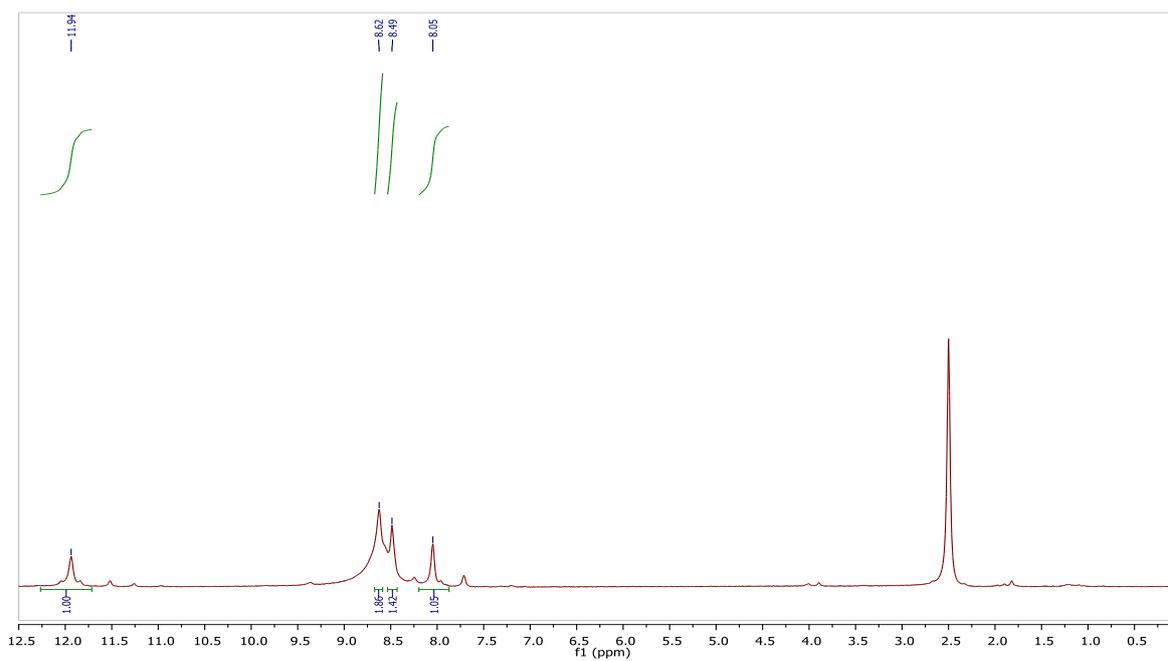
## DERIVADOS DO 6-AZAIINDOL

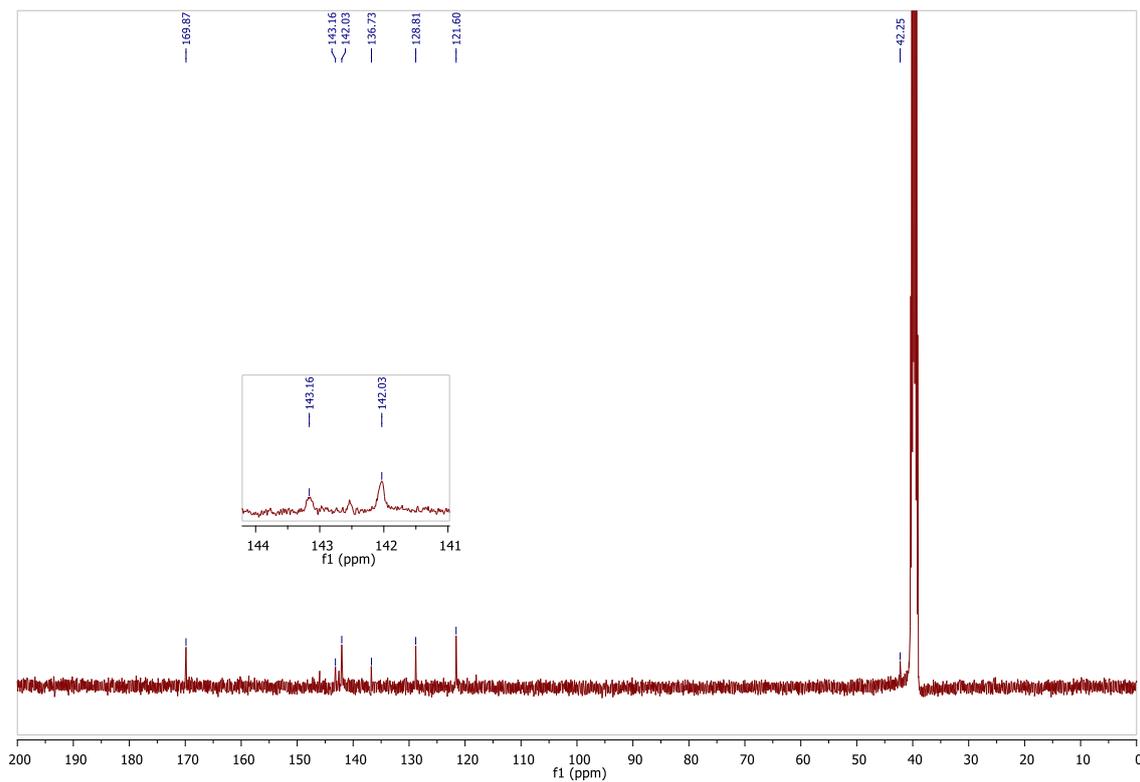


3,3-dibromo-6-azaindole (120)

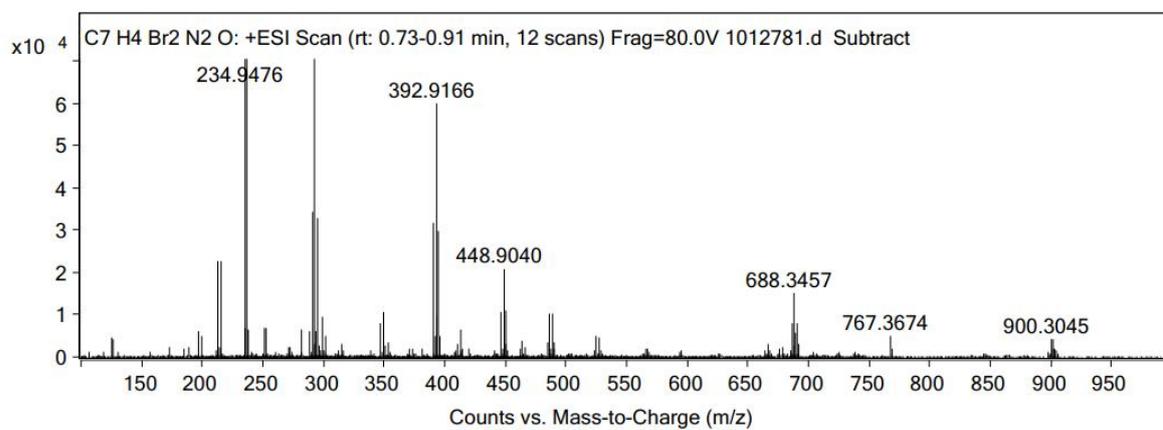


Espectro no IV (ATR) do 3,3-dibromo-6-azaindole (120).

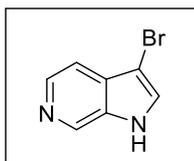
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 3,3-dibromo-6-azaindole (120).



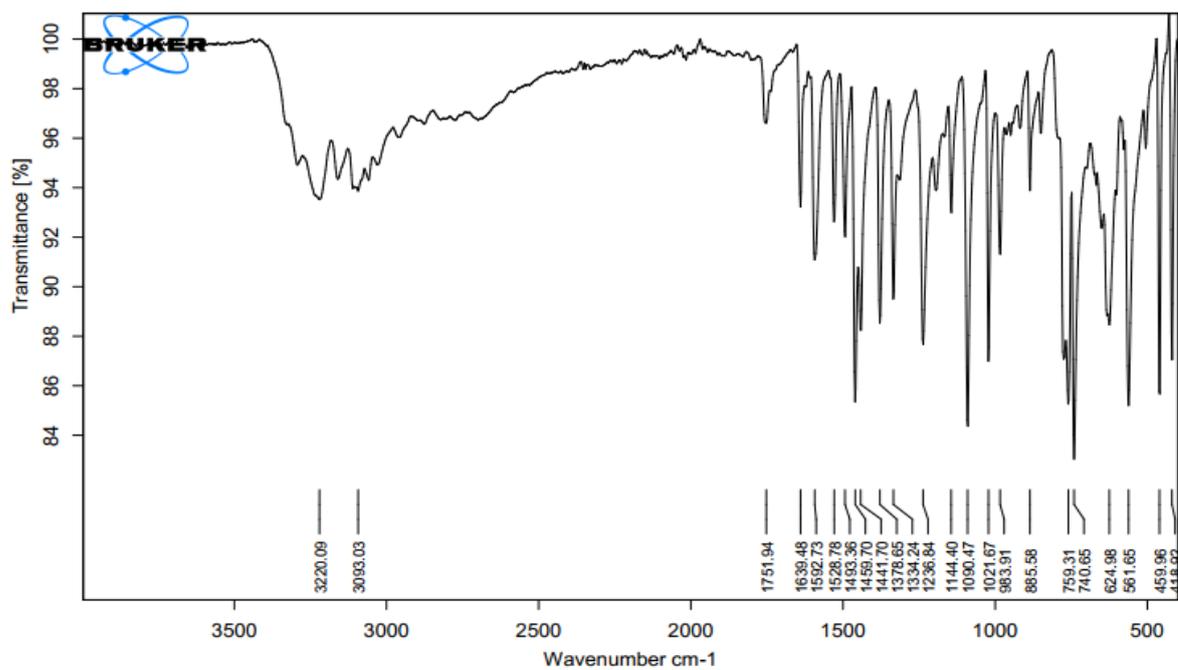
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 3,3-dibromo-6-azaxindol (**120**).



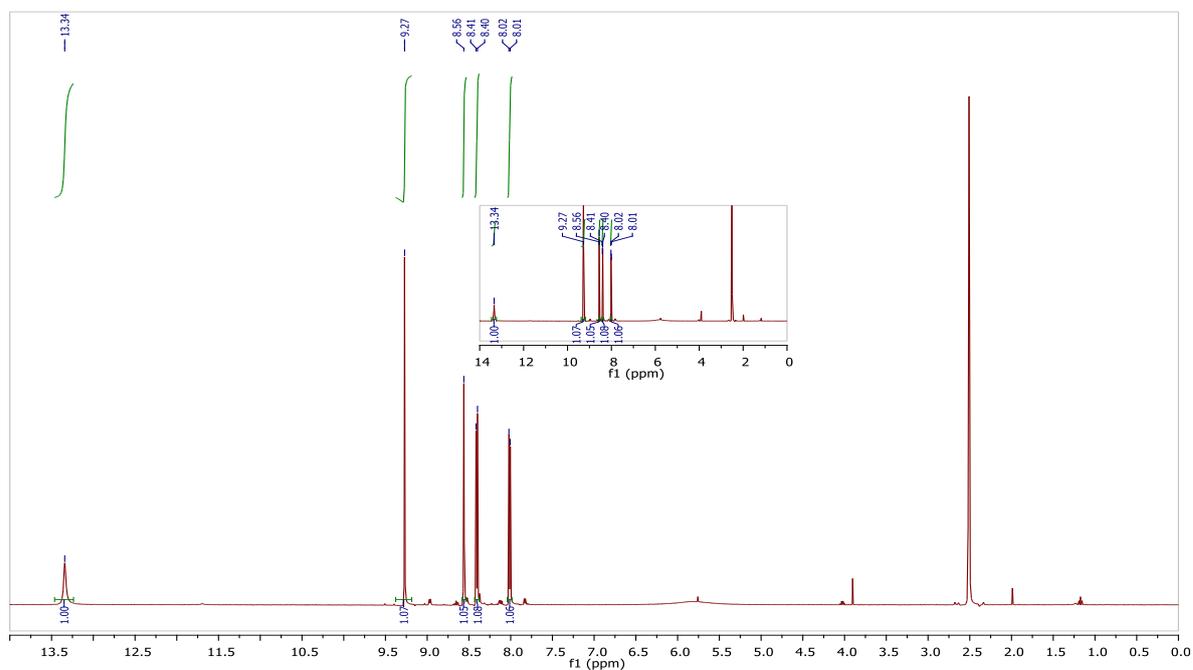
Espectro de massa (ESI,  $M+1$ ) do 3,3-dibromo-6-azaxindol (**120**).

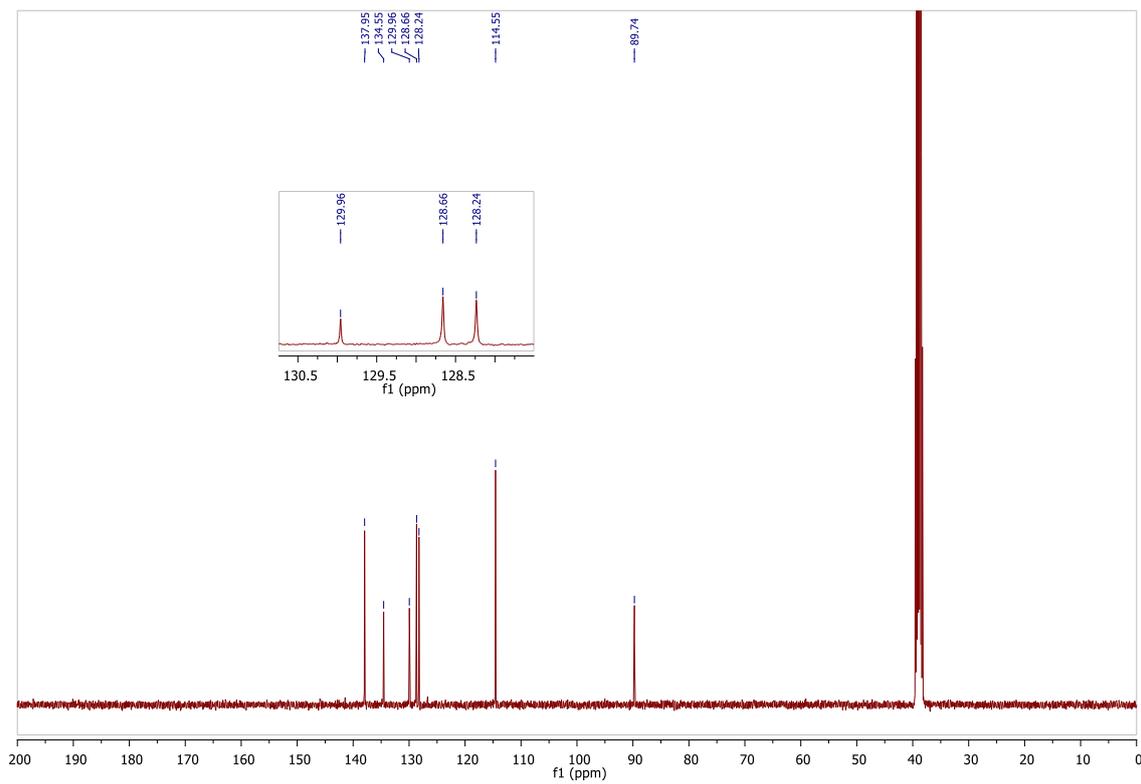


3-bromo-6-azaindol (121)



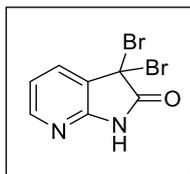
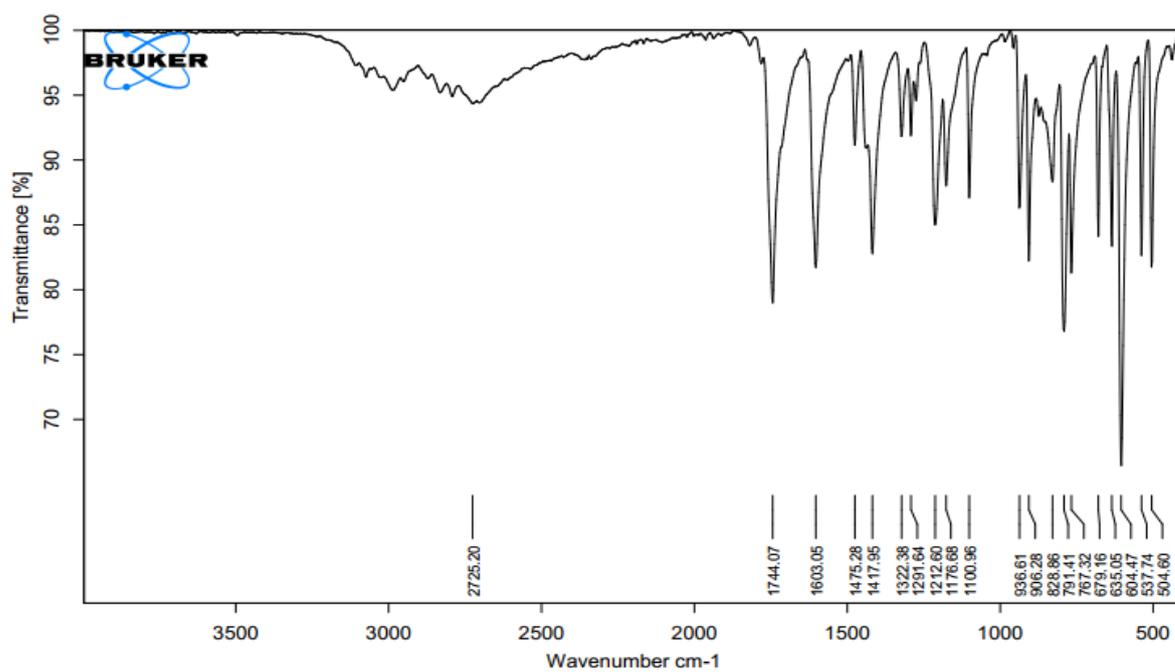
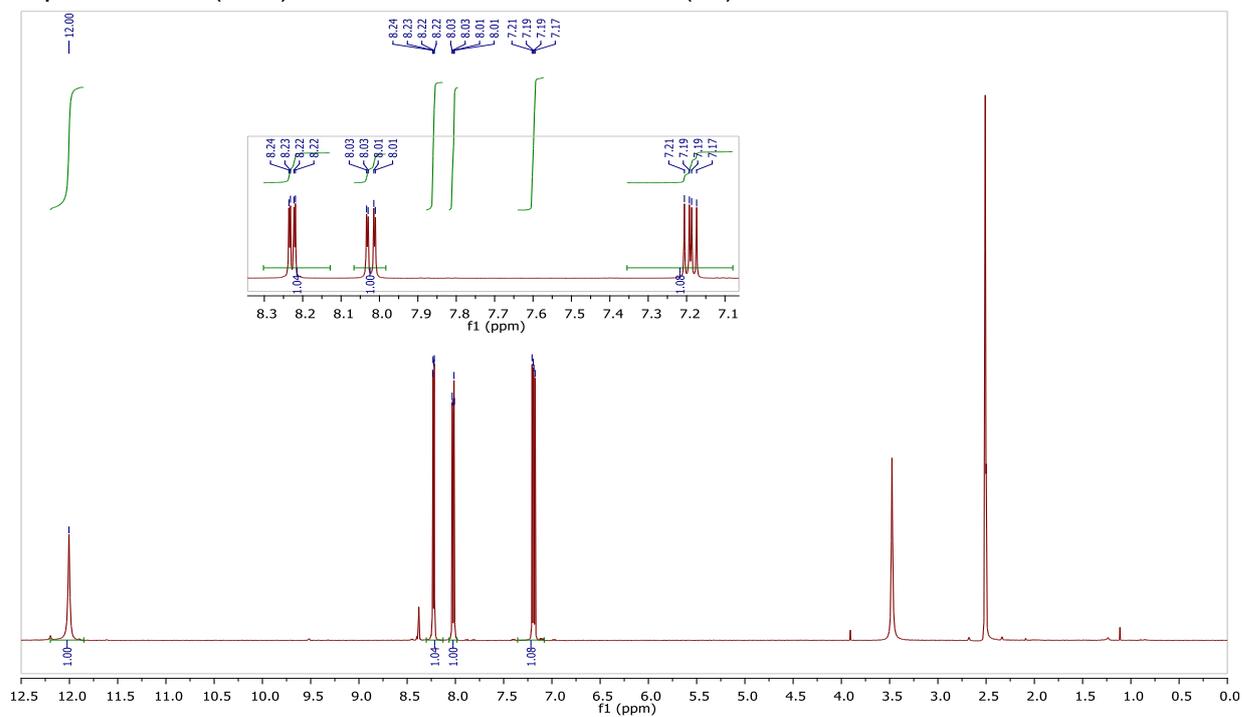
Espectro no IV (ATR) do 3-bromo-6-azaindol (121).

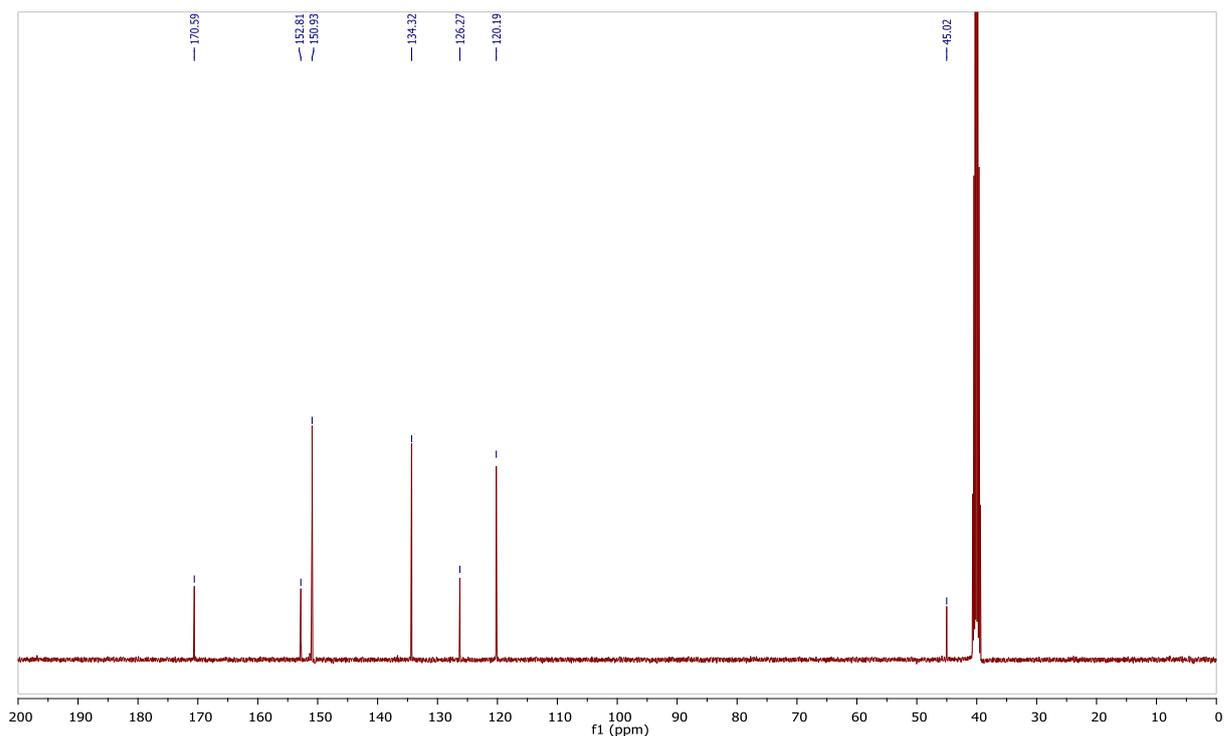
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 3-bromo-6-azaindol (121).



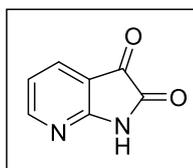
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3-bromo-6-azaindol (**121**).

## DERIVADOS DO 7-AZAINDOLO

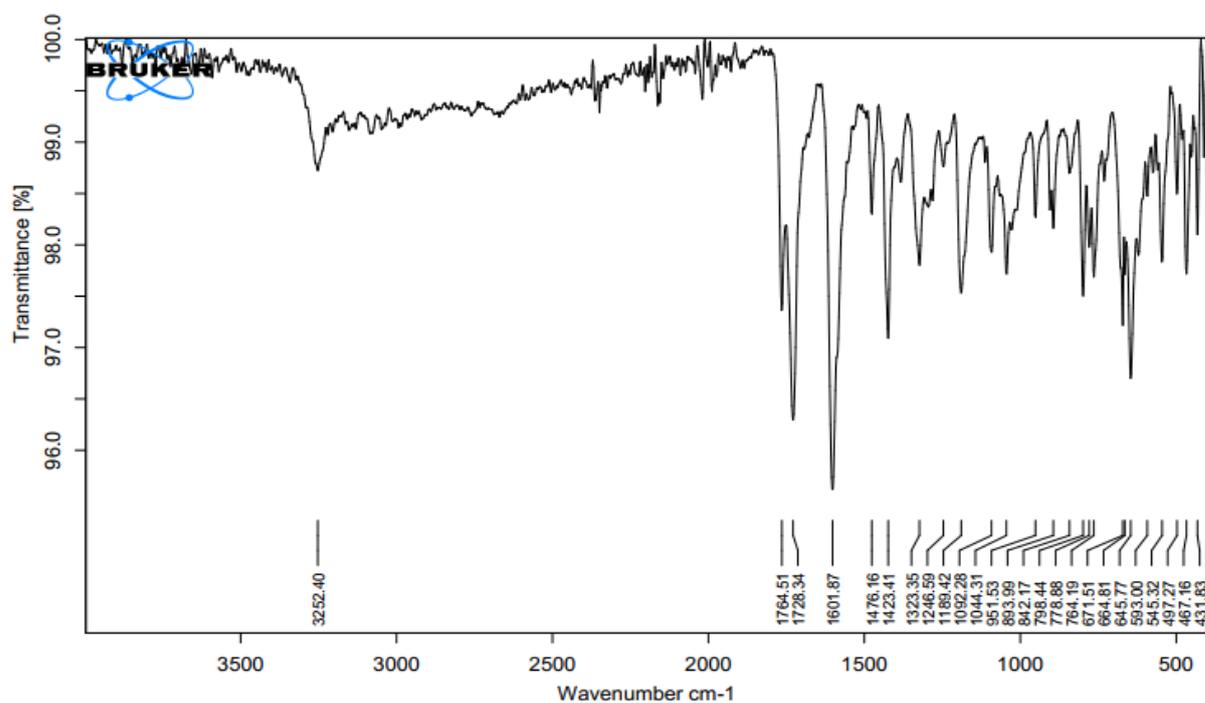
3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**)Espectro no IV (ATR) do 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**).Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**).



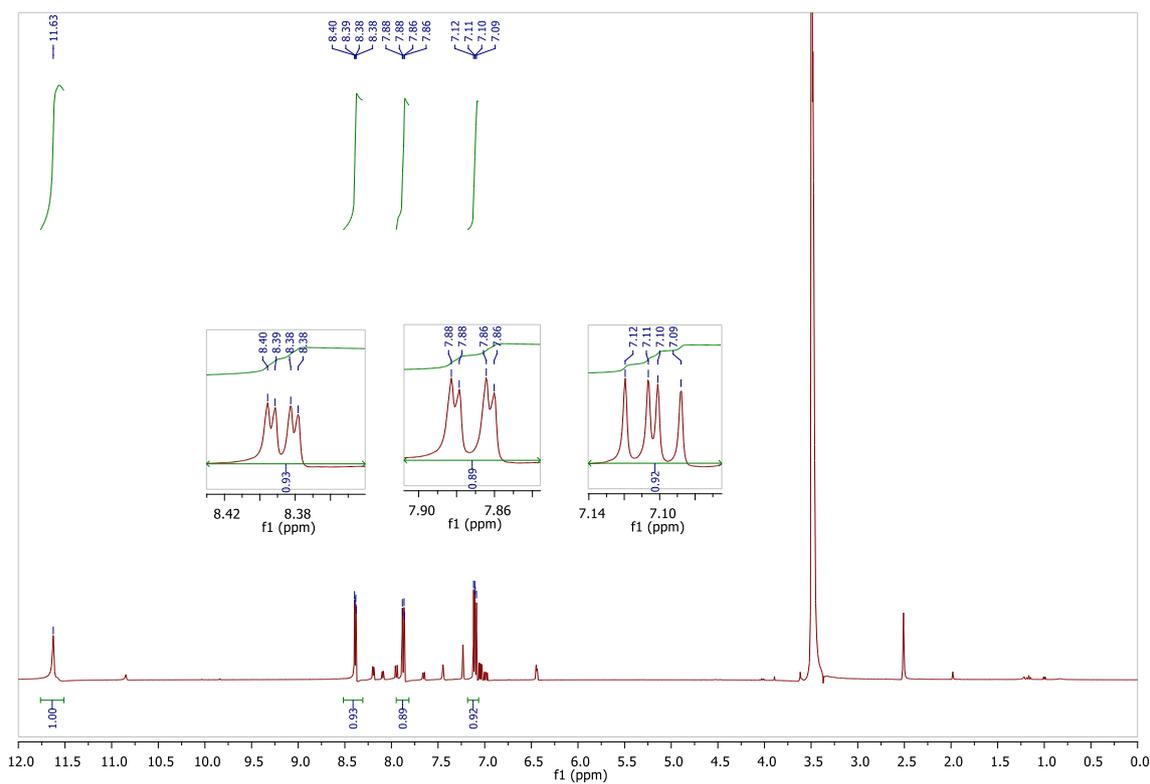
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3,3-dibromo-7-azaoxindol (**38**).



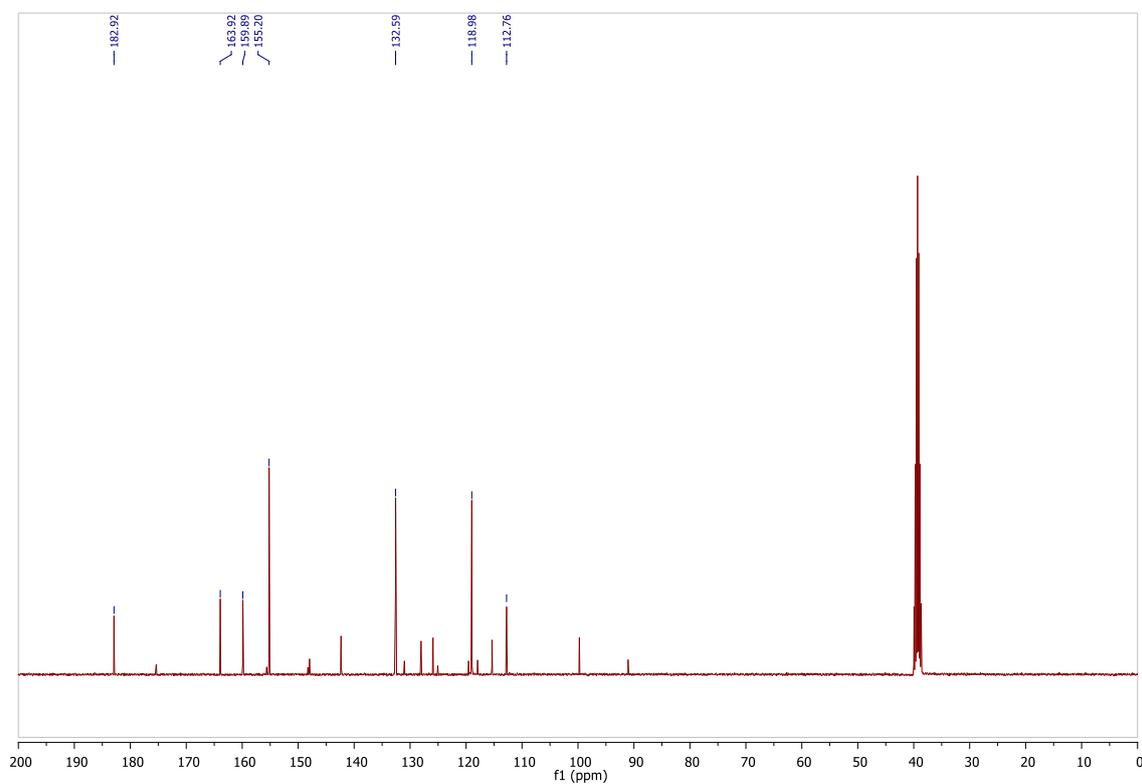
7-azaisatina (**41**)



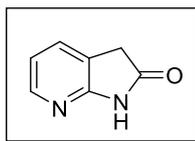
Espectro no IV (ATR) do 7-azaisatina (**41**).



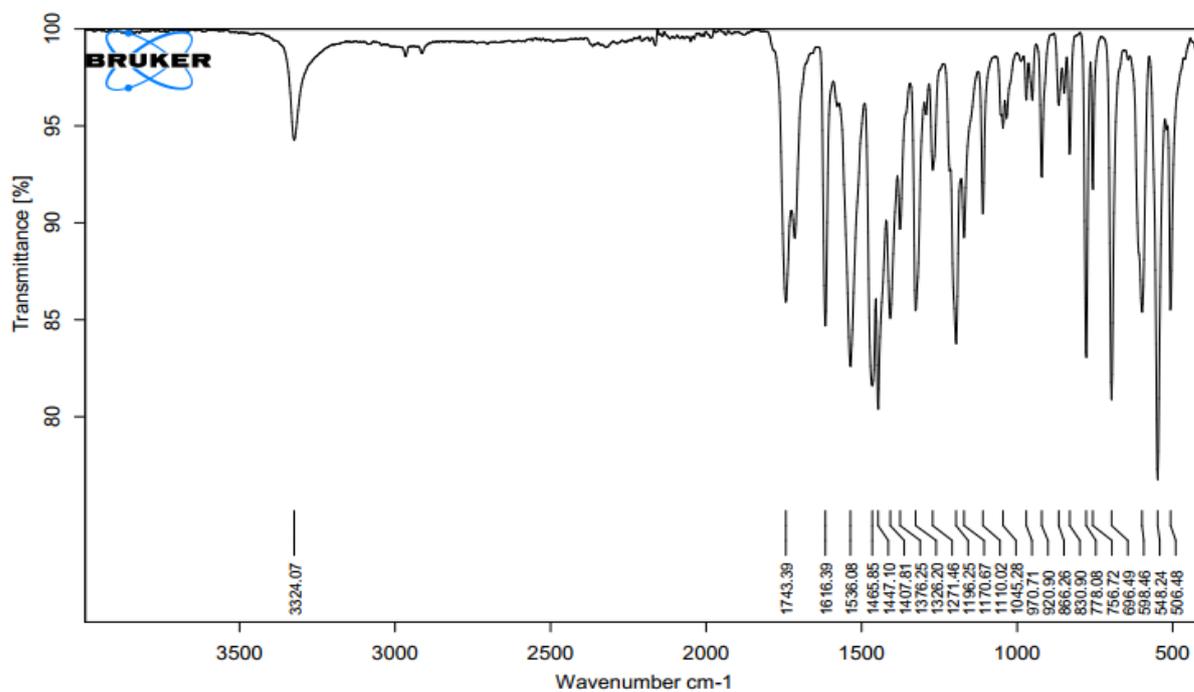
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da 7-azaisatina (**41**).



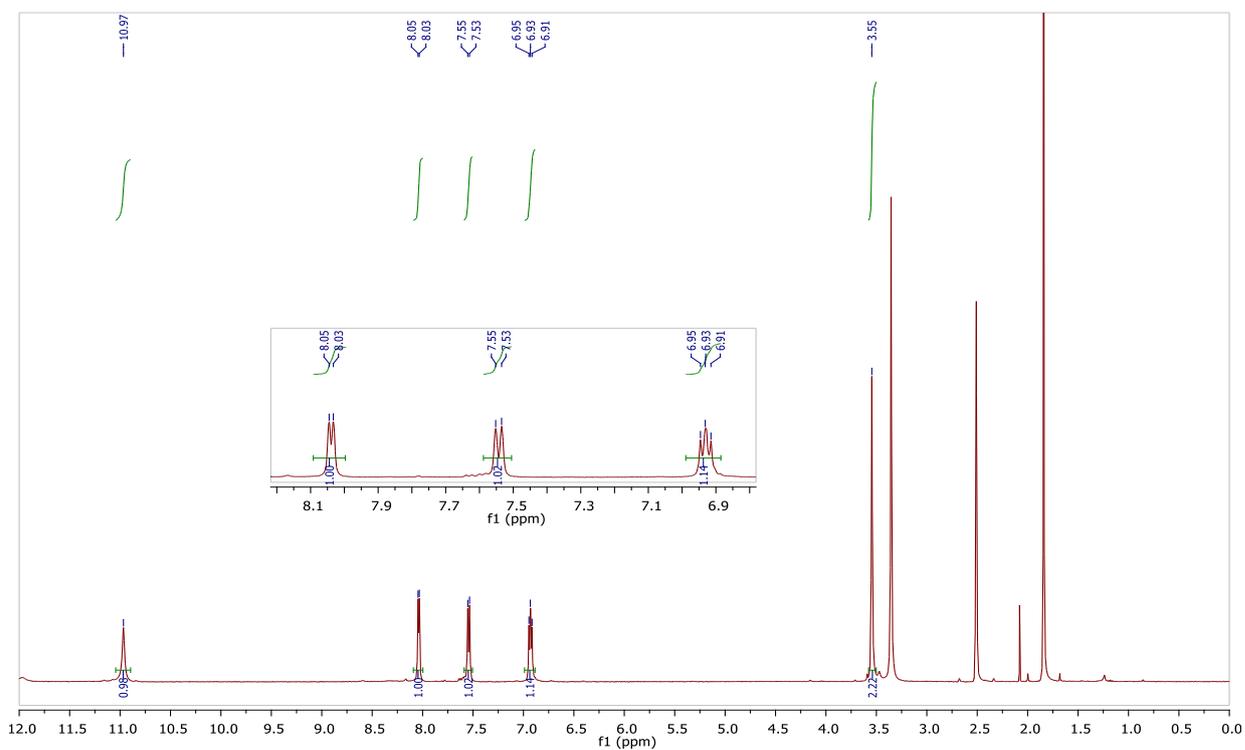
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da 7-azaisatina (**41**).

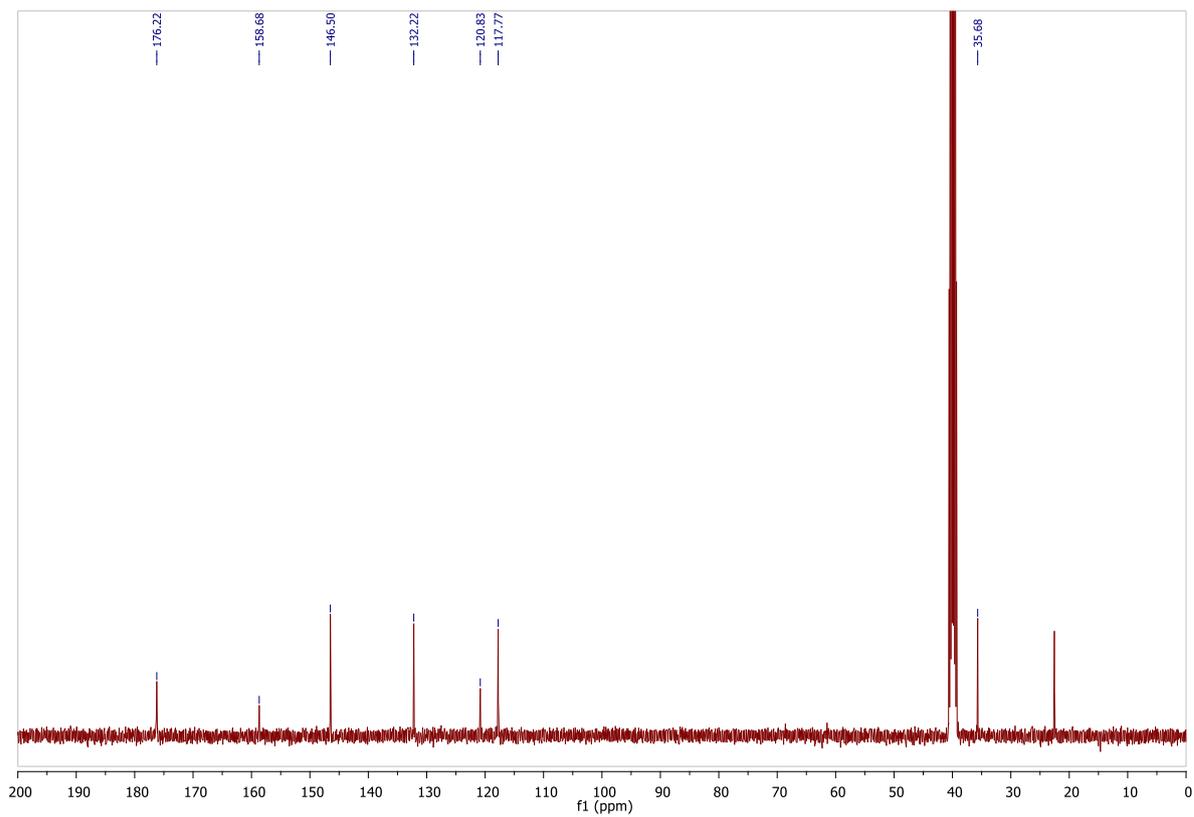


7-azaoxindol (39)



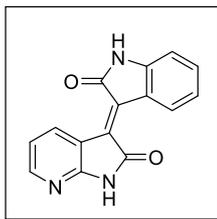
Espectro no IV (ATR) do 7-azaoxindol (39).

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 7-azaoxindol (39).

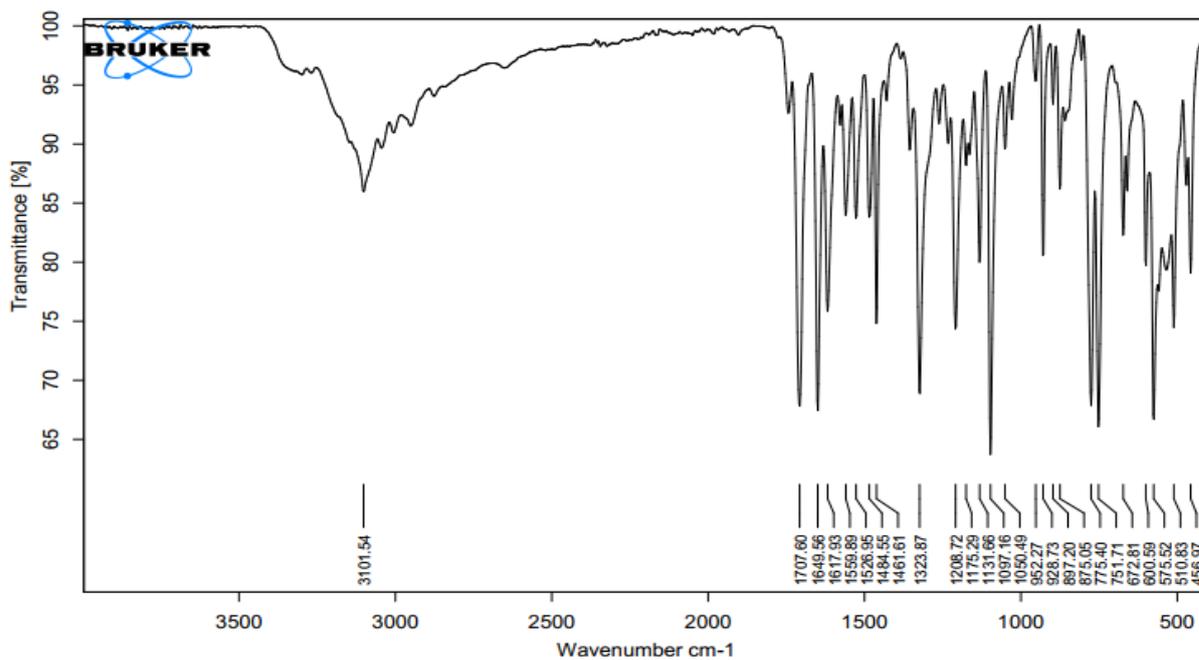


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 7-azaaxindol (**39**).

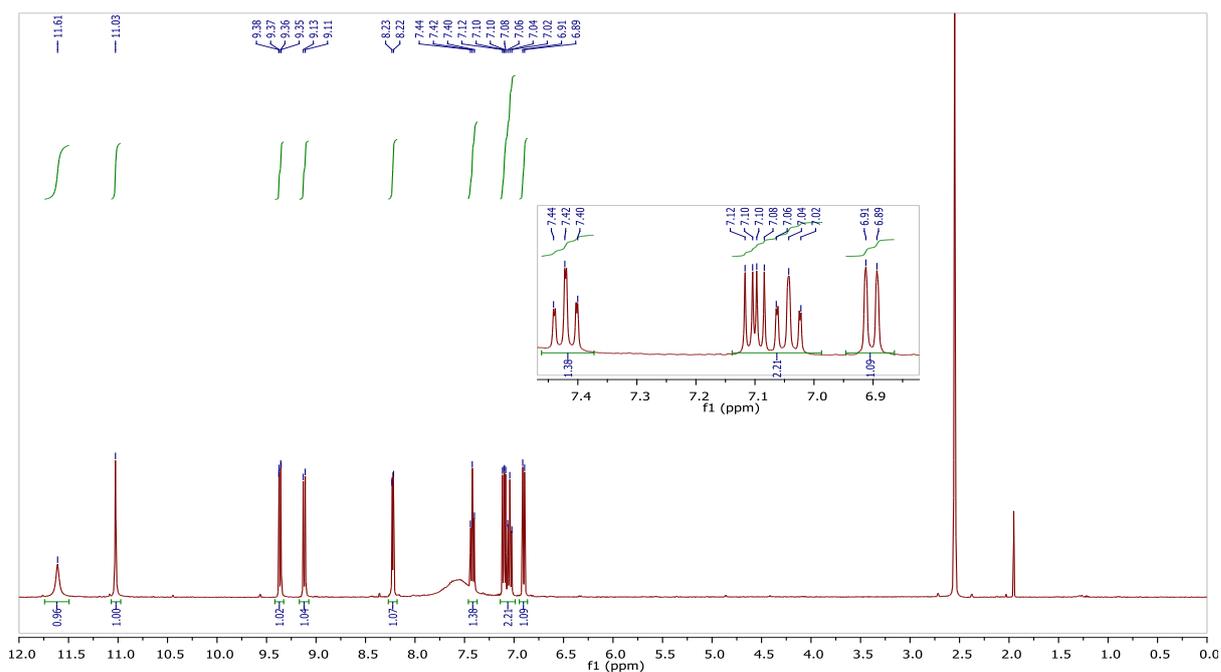
## DERIVADOS DE 7-AZAIISOÍNDIGO

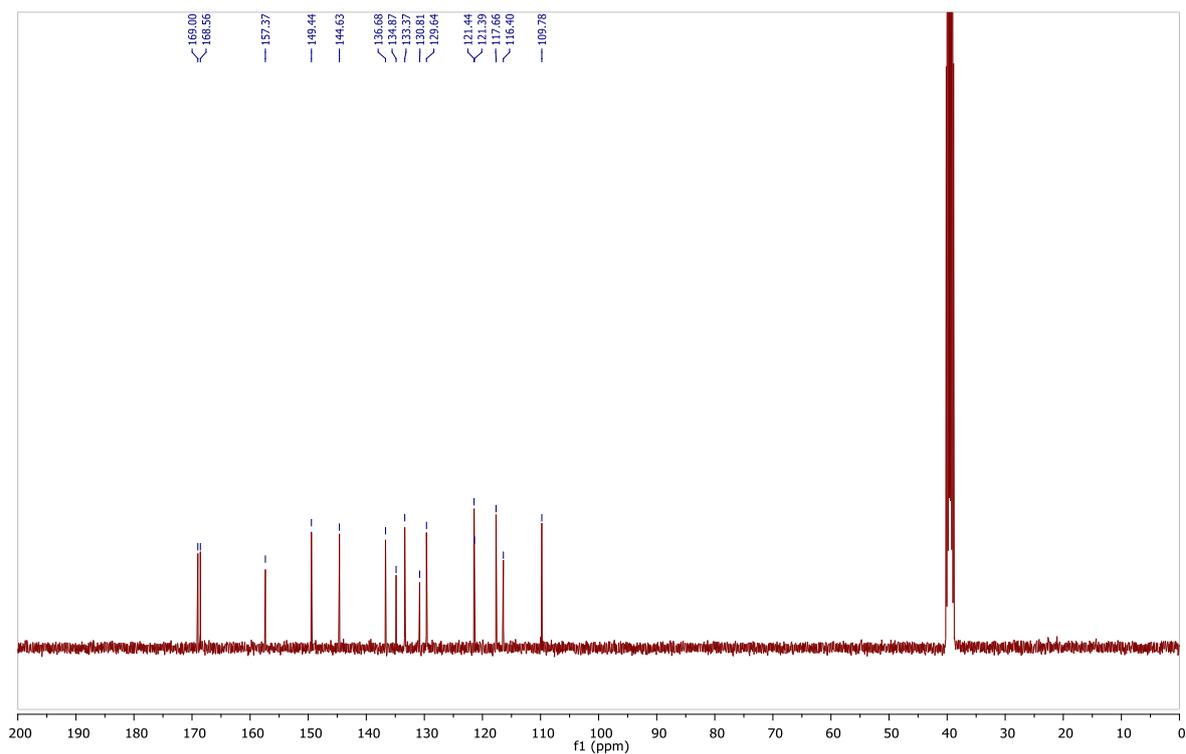


7-azaisoíndigo (132a)

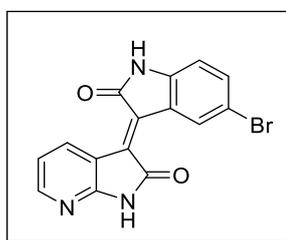


Espectro no IV (ATR) do 7-azaisoíndigo (132a).

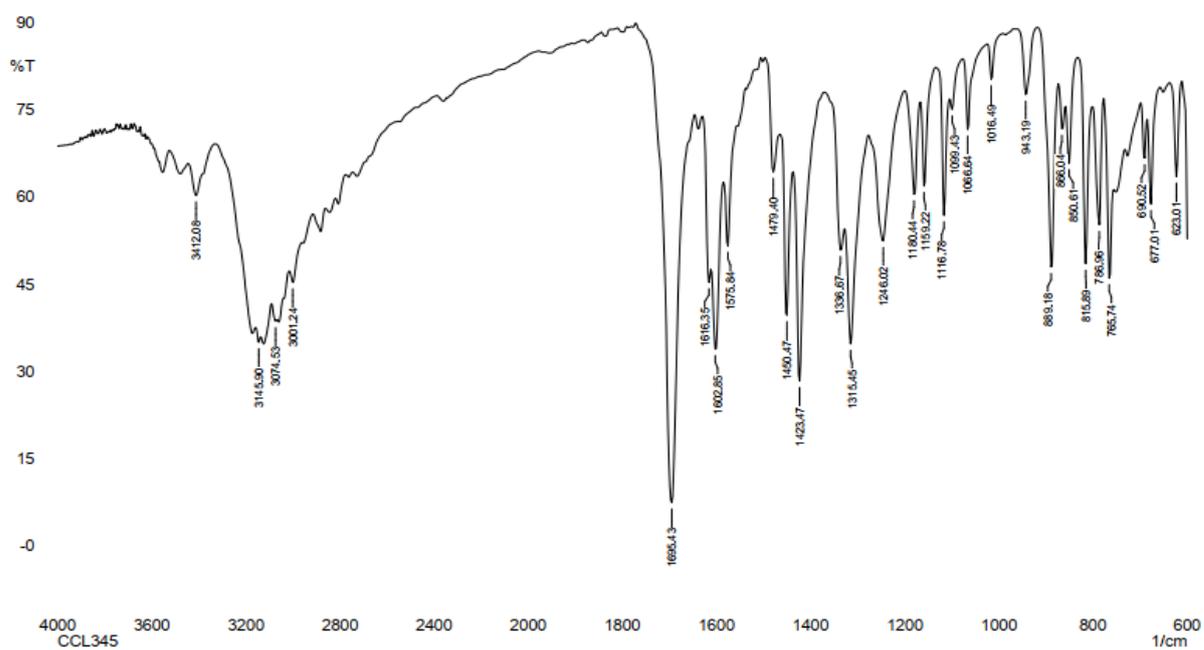
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 7-azaisoíndigo (132a).

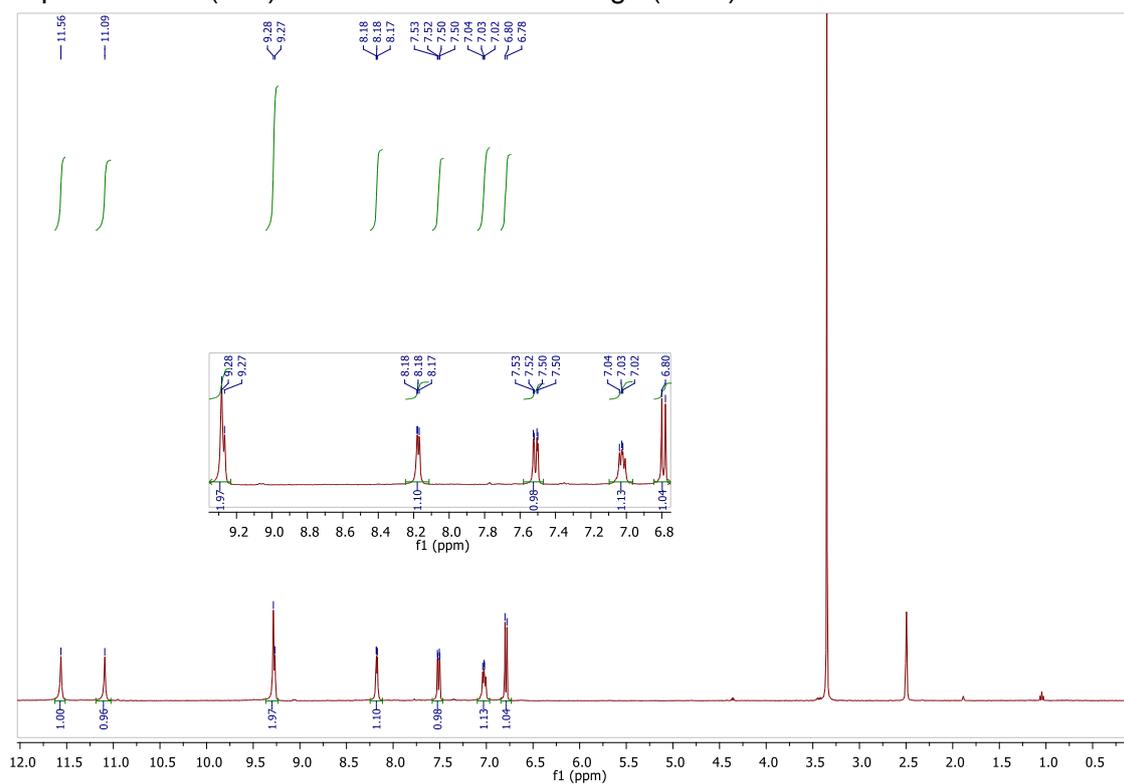
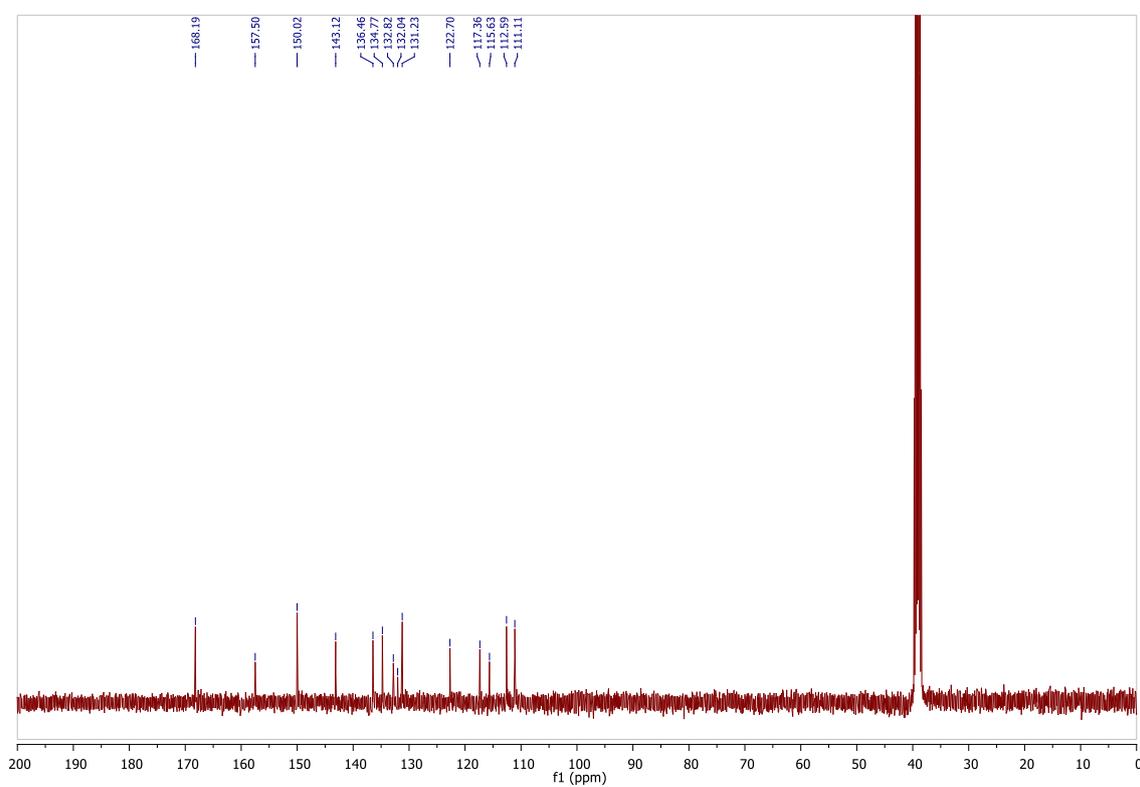


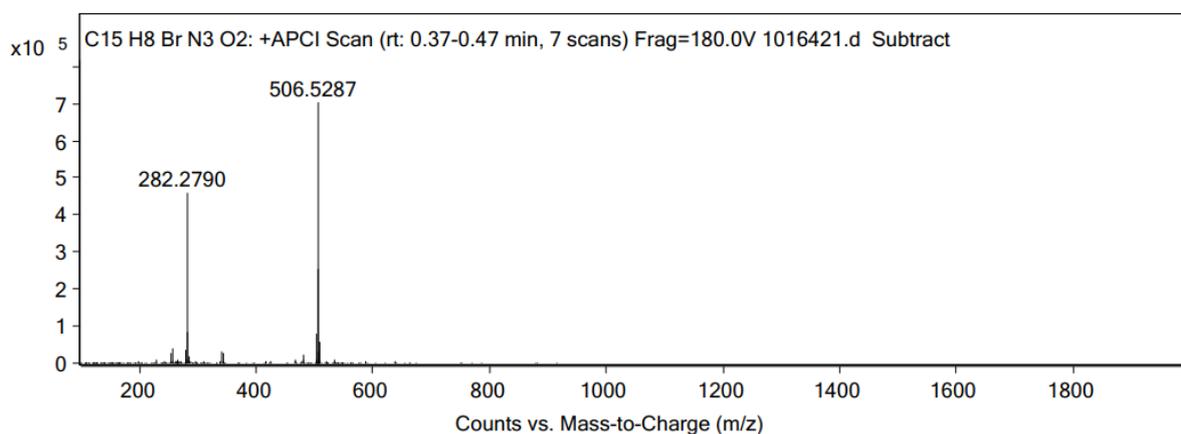
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 7-azaisoíndigo (**132a**).



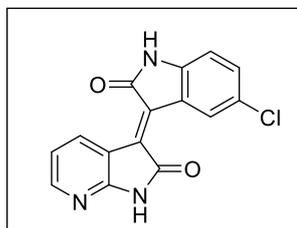
**5'-bromo-7-azaisoíndigo (132b)**



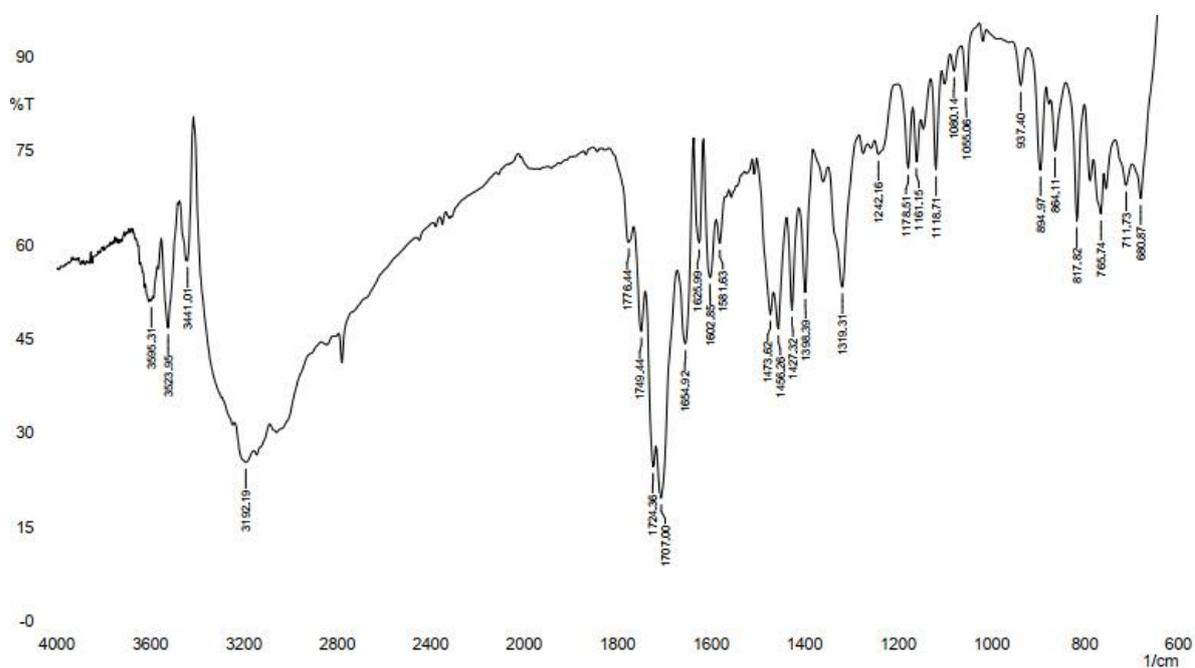
Espectro no IV (KBr) do 5'-bromo-7-azaisoíndigo (**132b**).Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-bromo-7-azaisoíndigo (**132b**).Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-bromo-7-azaisoíndigo (**132b**).



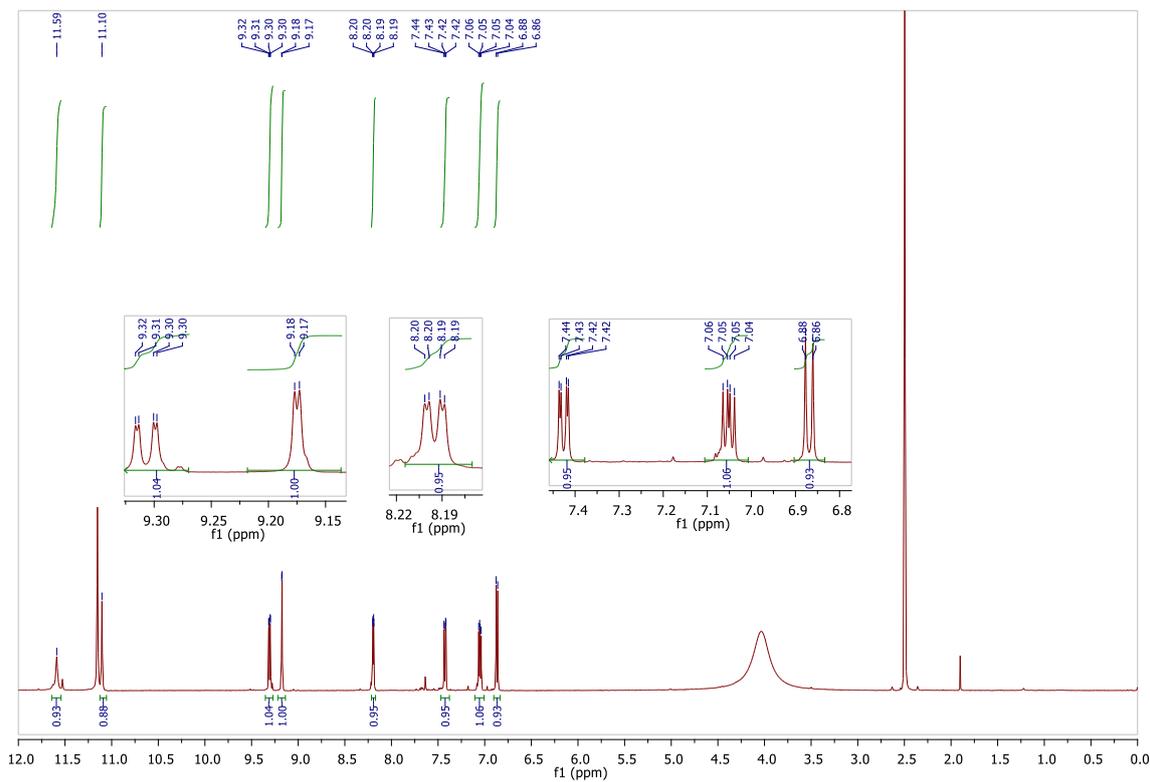
Espectro de massa (APCI) do 5'-bromo-7-azaisoíndigo (**132b**).



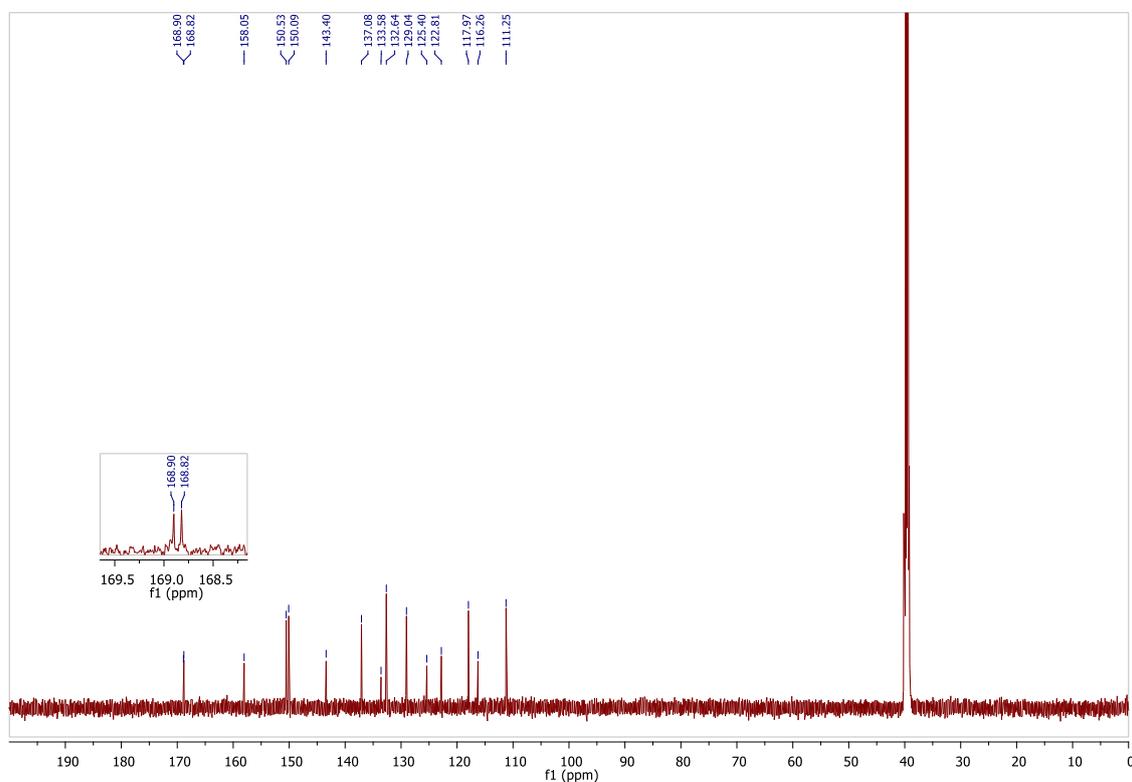
5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**)



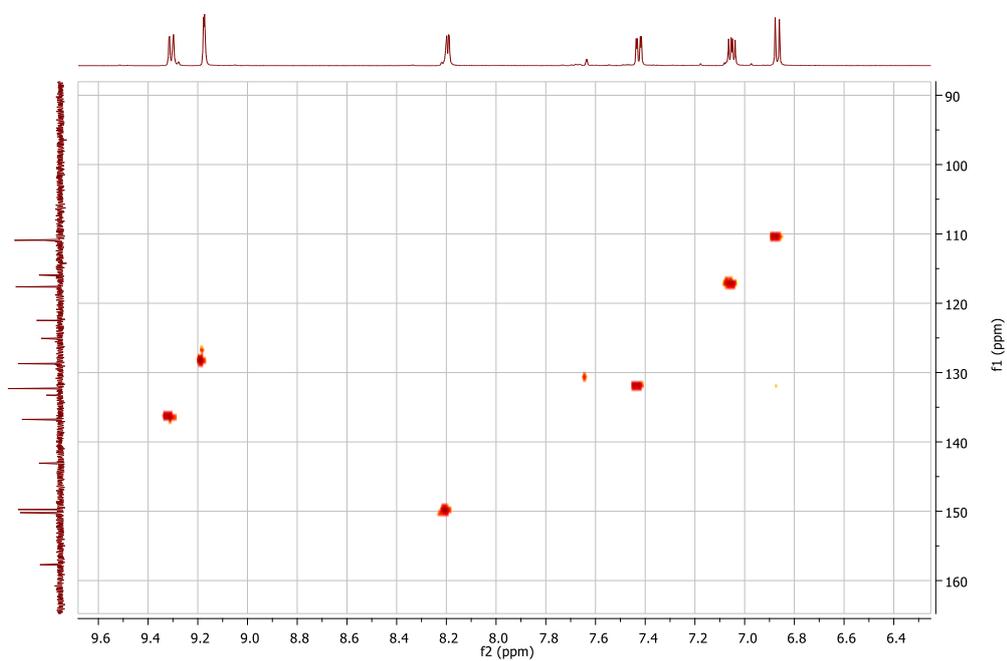
Espectro no IV (KBr) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**).



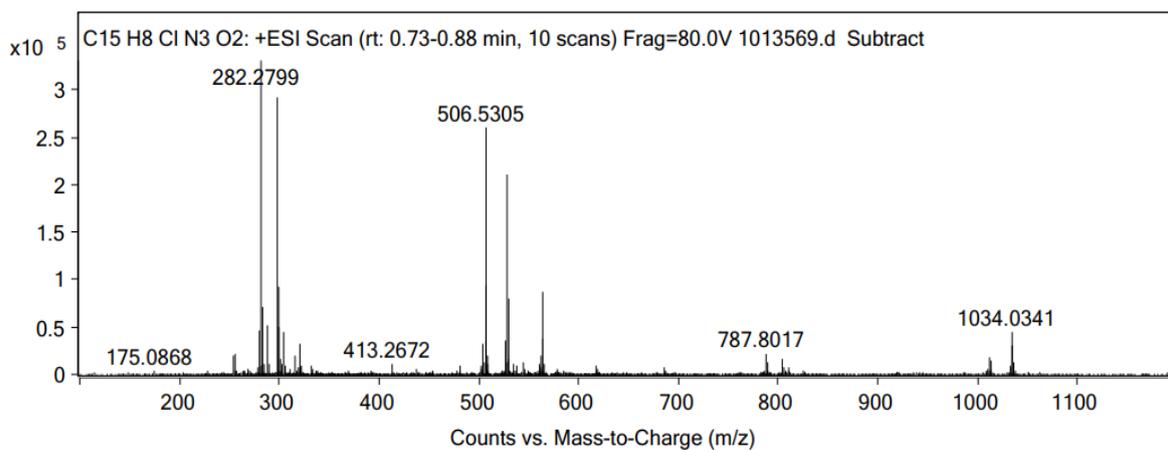
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**).



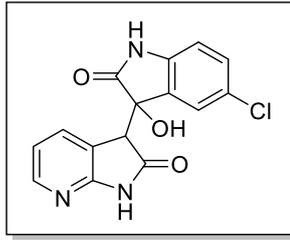
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132c**).



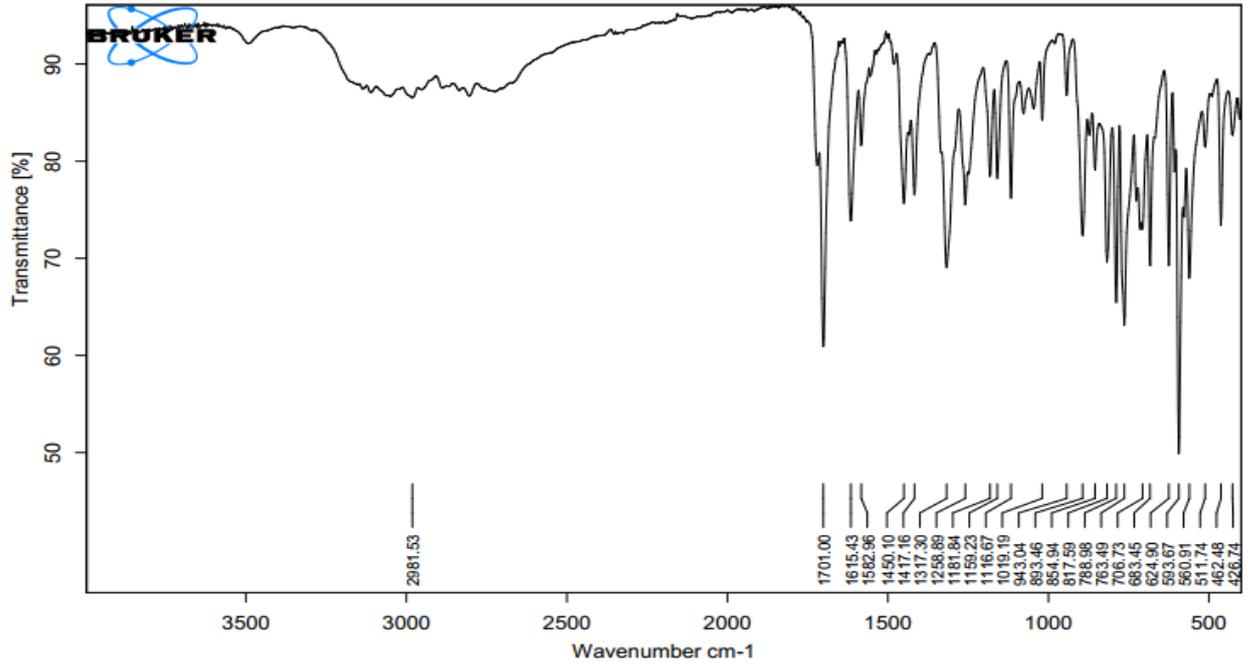
Expansão do espectro de correlação  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HSQC) do 5'-cloro-7-azaisíndigo (**132c**).



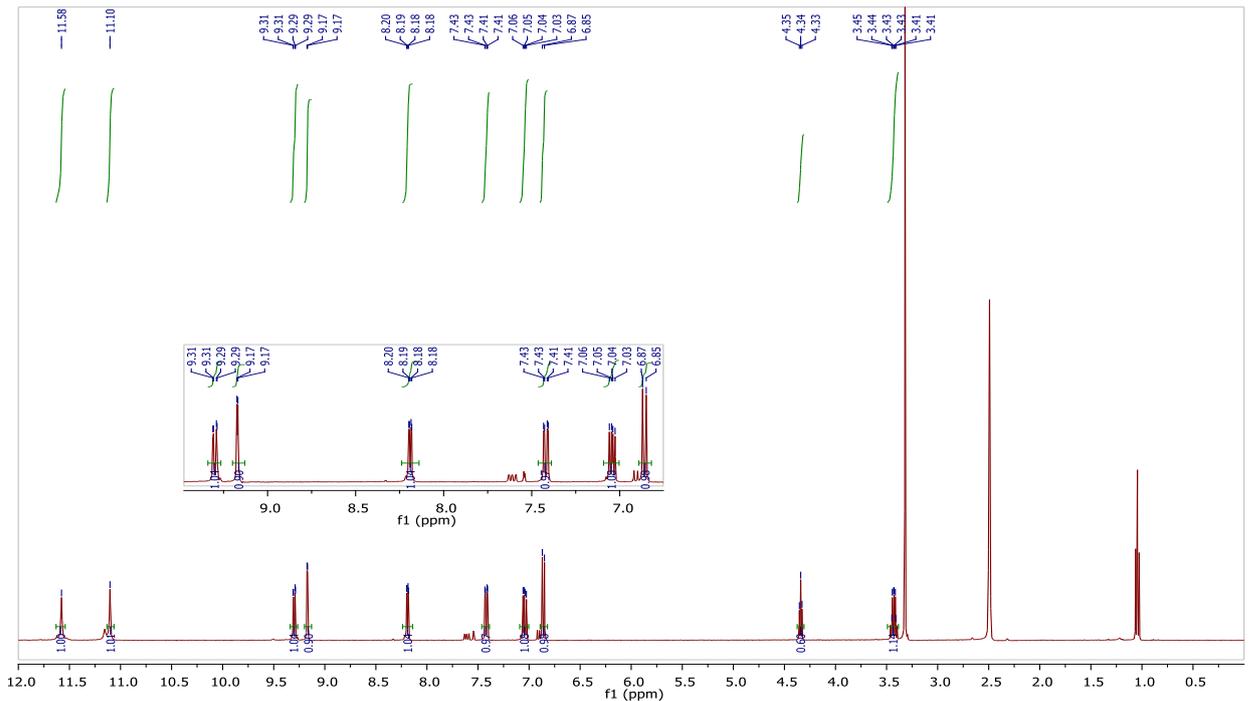
Espectro de massa (ESI) do 5'-cloro-7-azaisíndigo (**132c**).



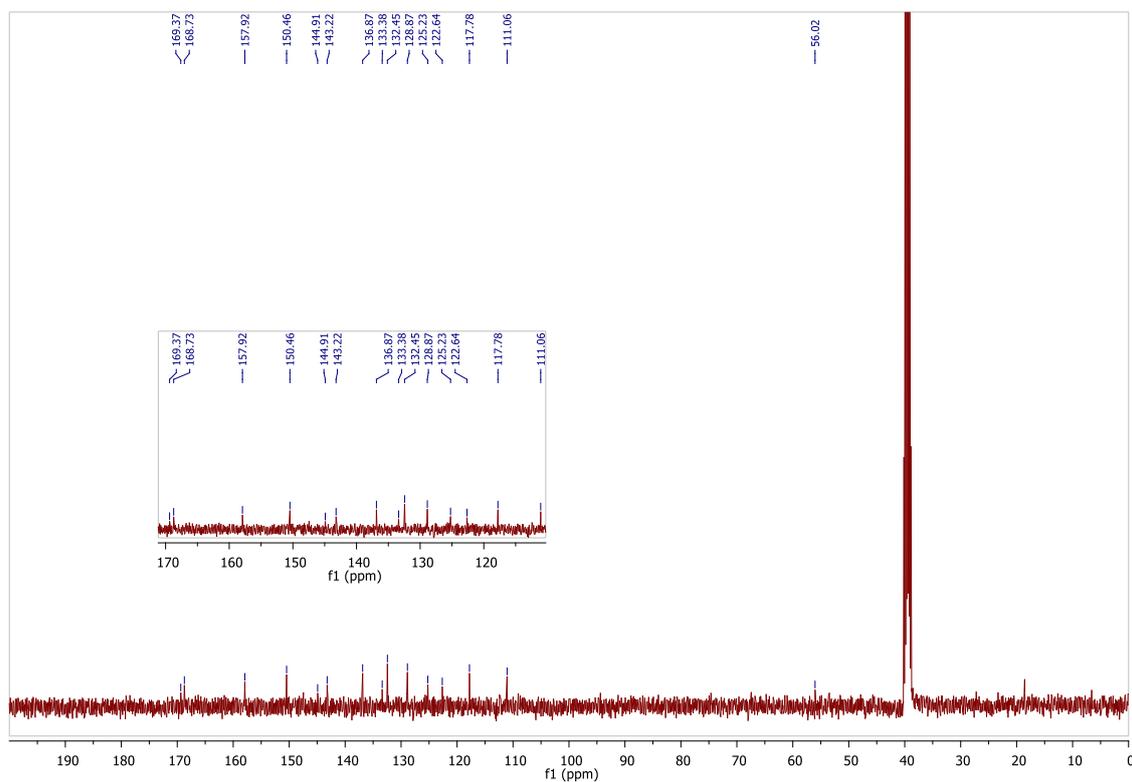
**3'-hidróxi- 5'-cloro-oxindol-7-aza-oxindol (132c1)**



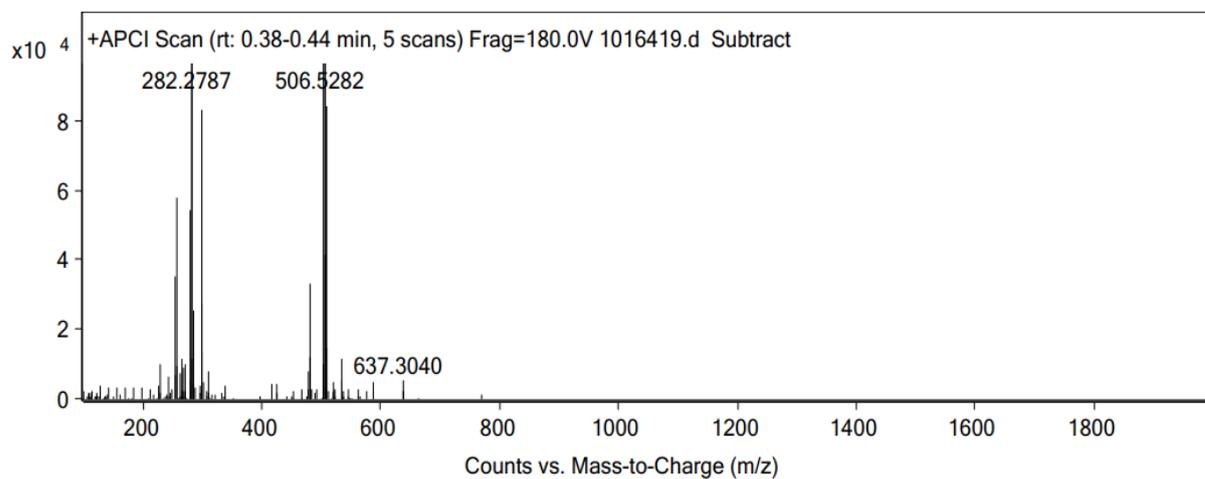
Espectro no IV (ATR) do 3'-hidróxi-5'-cloro-oxindol-7-aza-oxindol (132c1).



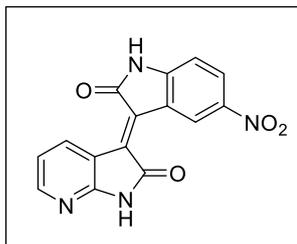
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 3'-hidróxi-5'-cloro-oxindol-7-aza-oxindol (132c1).



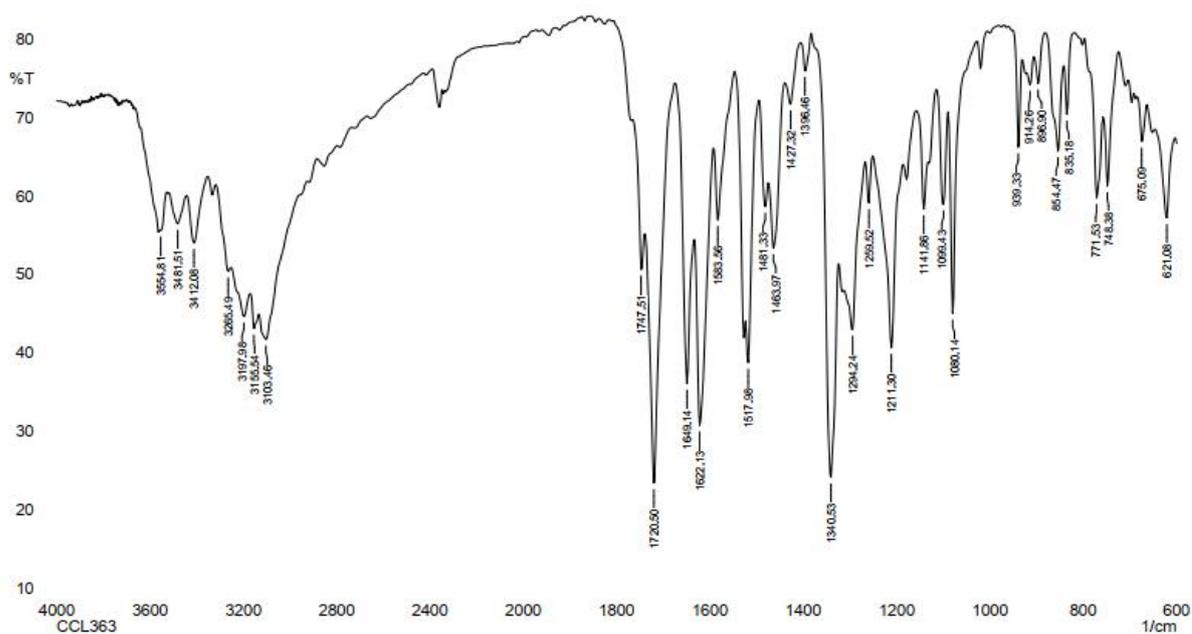
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 3'-hidróxi-5'-cloro-oxindol-7-azaóxindol (**132c1**).



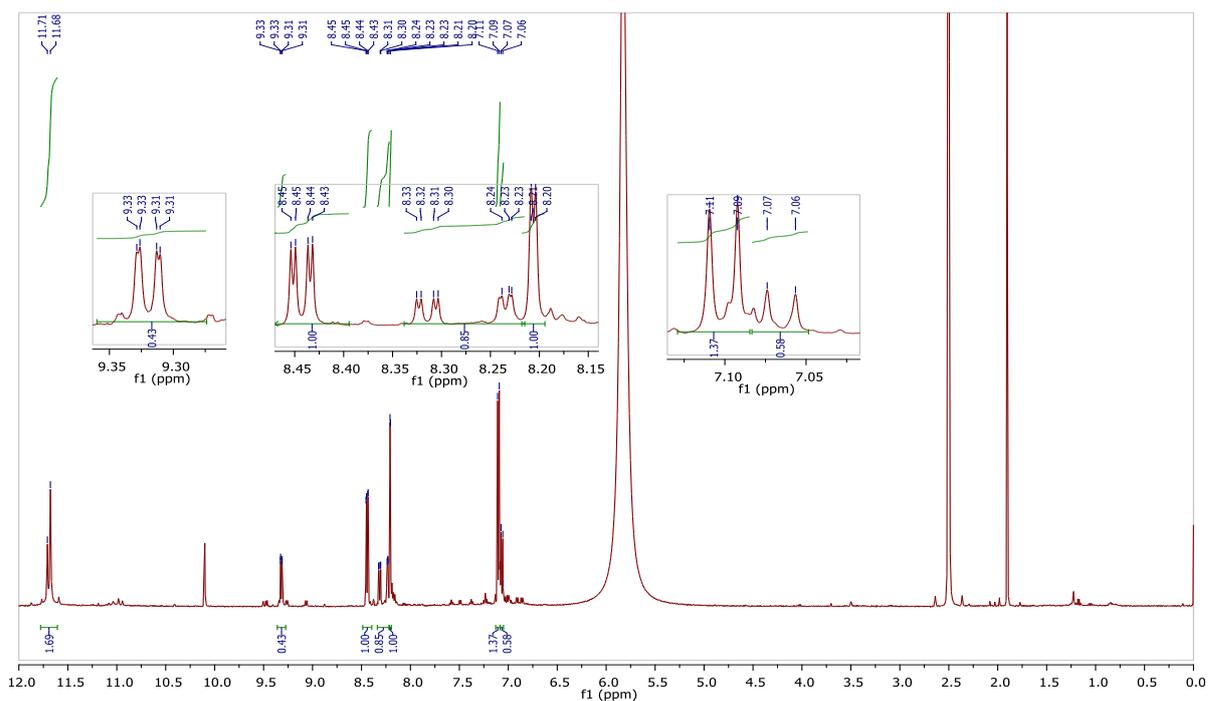
Espectro de massa (APCI) do 3'-hidróxi-5'-cloro-oxindol-7-azaóxindol (**132c1**).



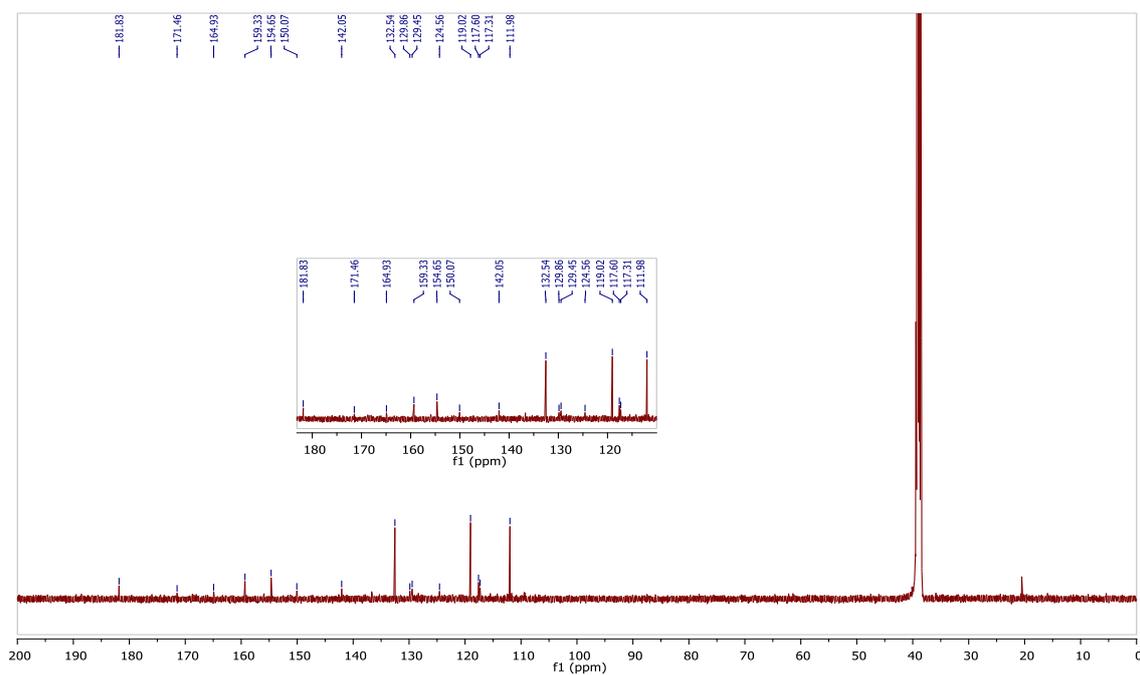
**5'-nitro-7-azaisoíndigo (132d)**



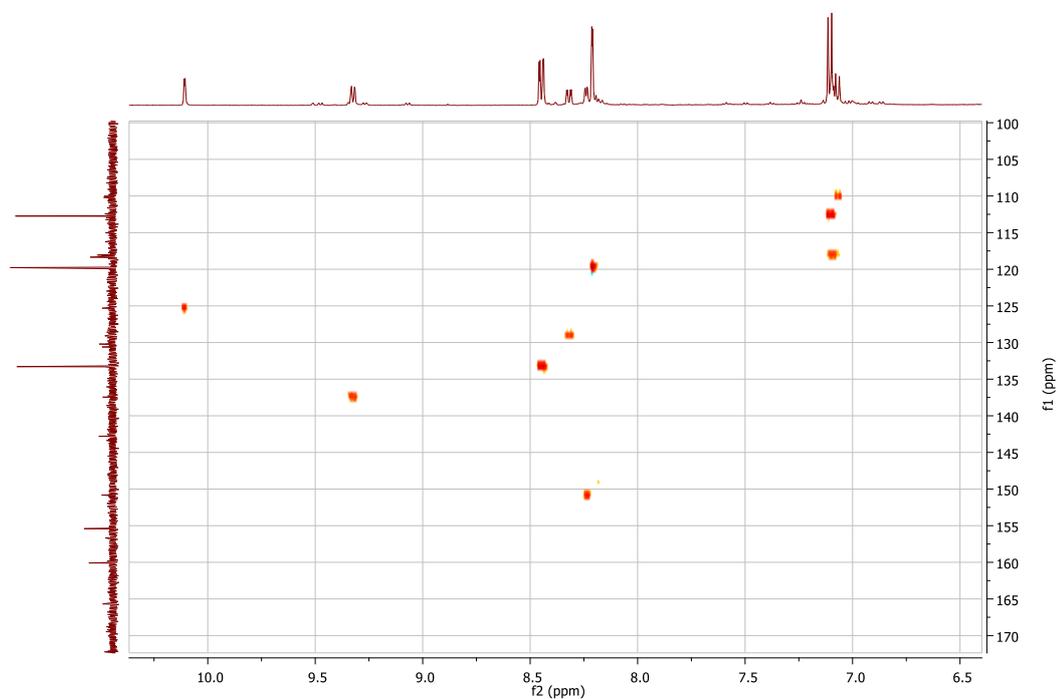
Espectro no IV (KBr) do 5'-nitro-7-azaisoíndigo (132d).



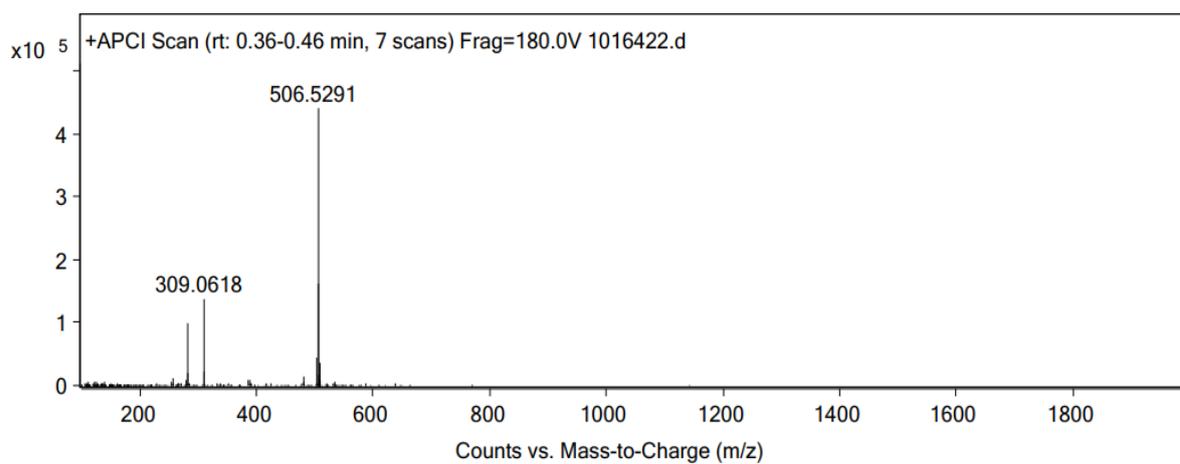
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do 5'-nitro-7-azaisoíndigo (132d).



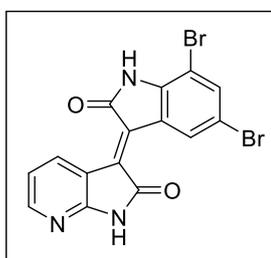
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5'-nitro-7-azaisoíndigo (**132d**).



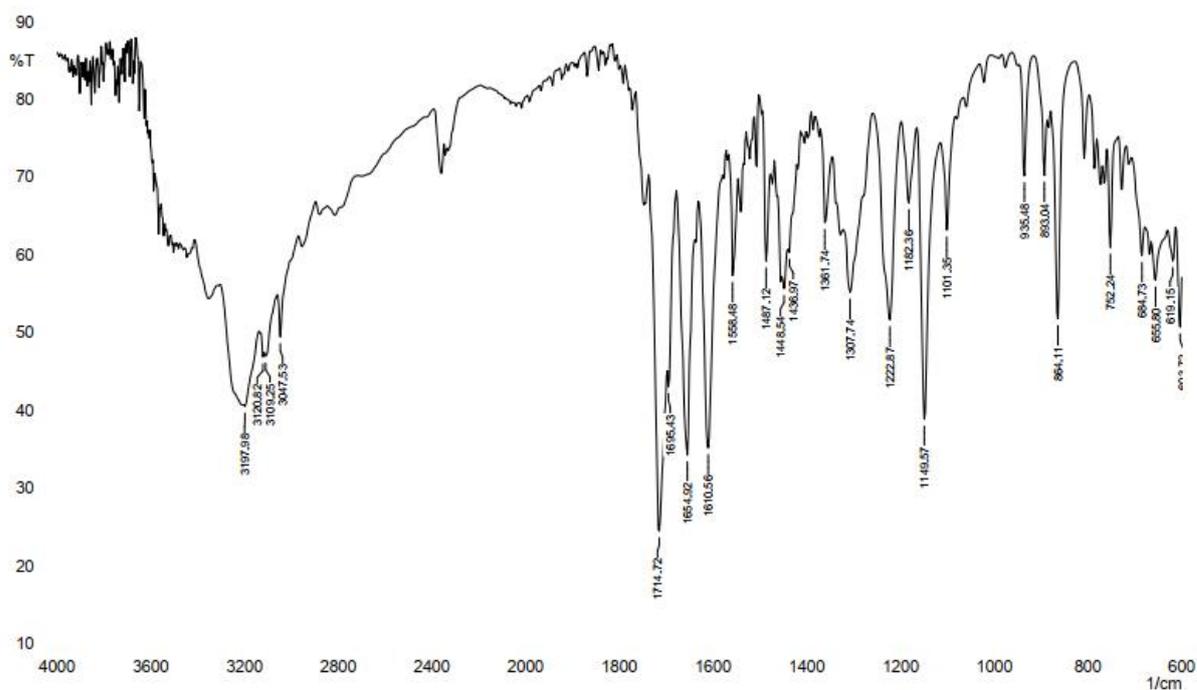
Expansão do espectro de correlação  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HSQC) do 5'-nitro-7-azaisoíndigo (**132d**).



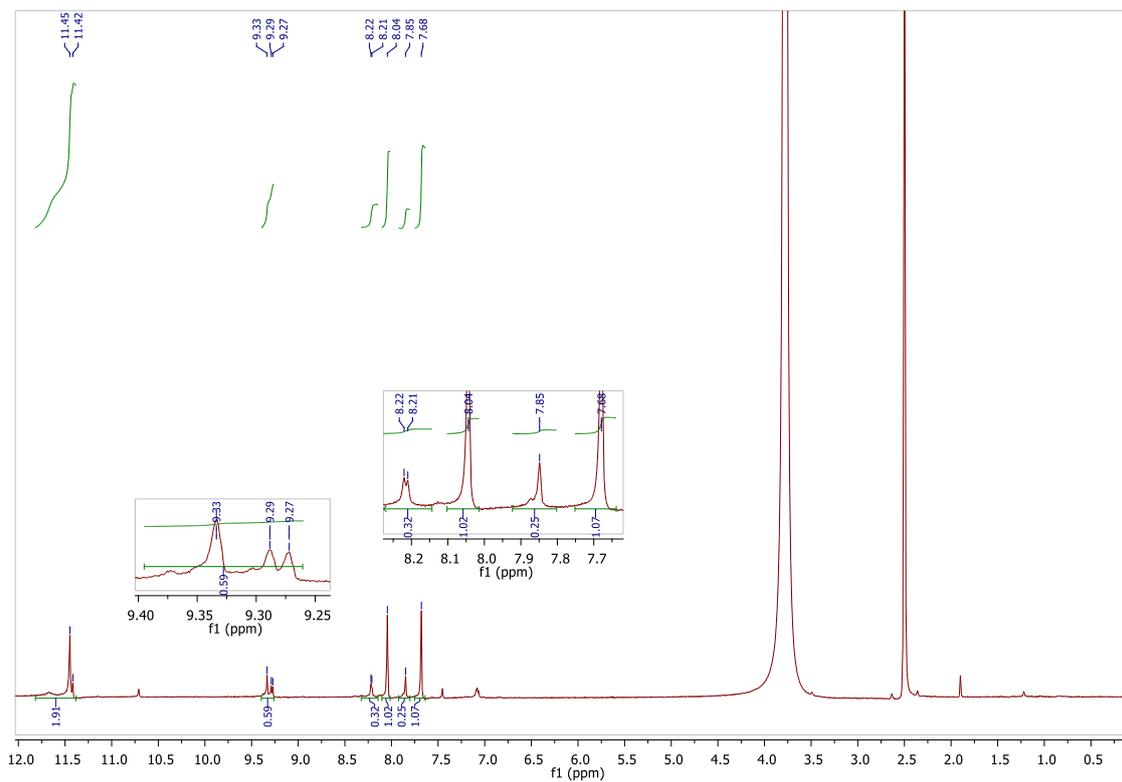
Espectro de massa (APCI) do 5'-nitro-7-azaisoíndigo (**132d**).



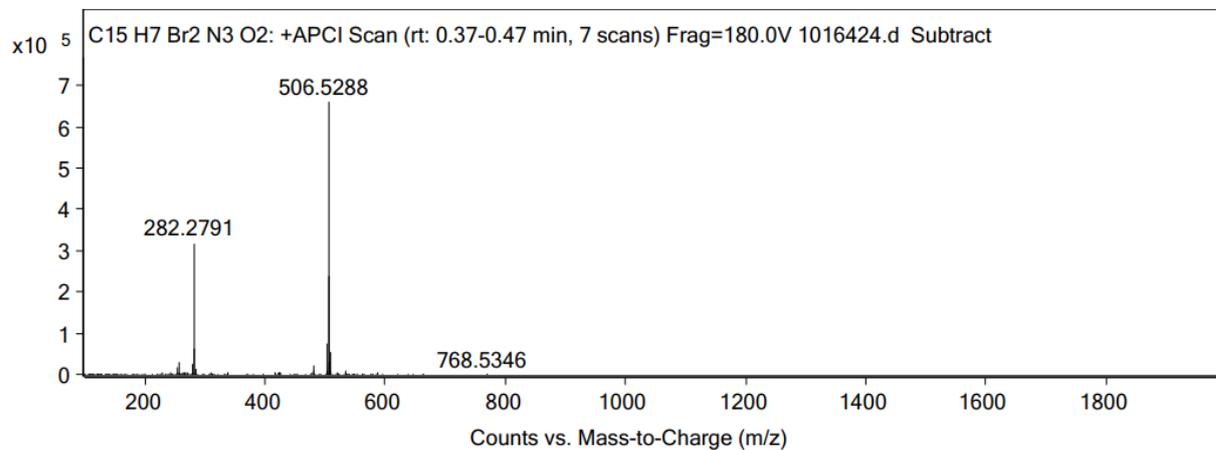
**5',7'-dibromo-7-azaisoíndigo (132e)**



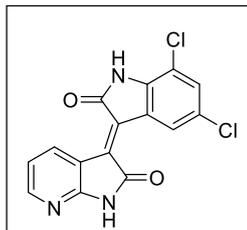
Espectro no IV (KBr) do 5',7'-dibromo-7-azaisoíndigo (**132e**).



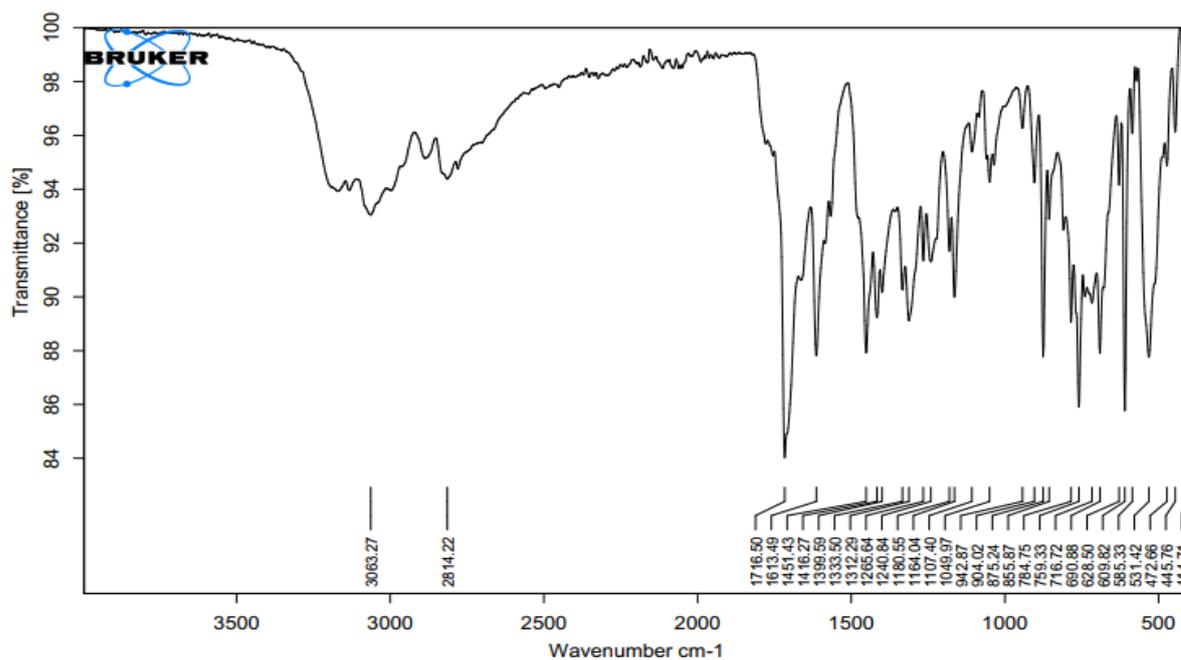
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 5',7'-dibromo-7-azaisoíndigo (**132e**).



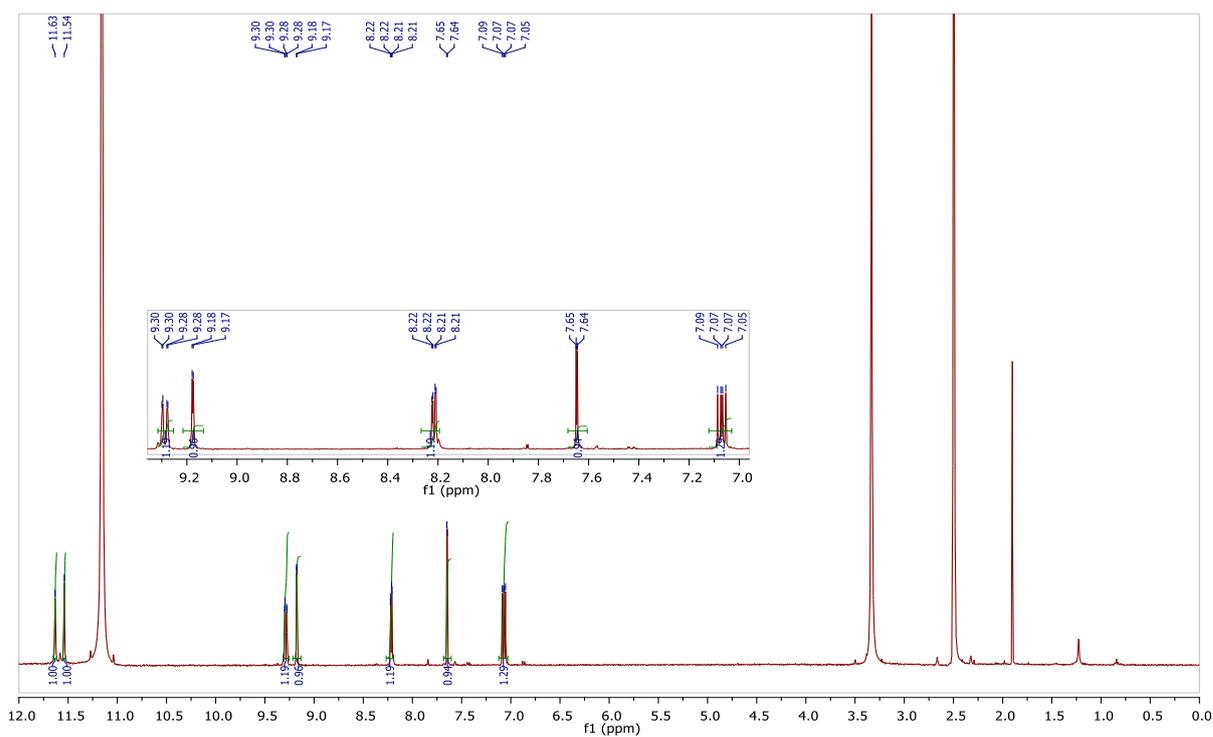
Espectro de massa (APCI) do 5',7'-dibromo-7-azaisoíndigo (**132e**).

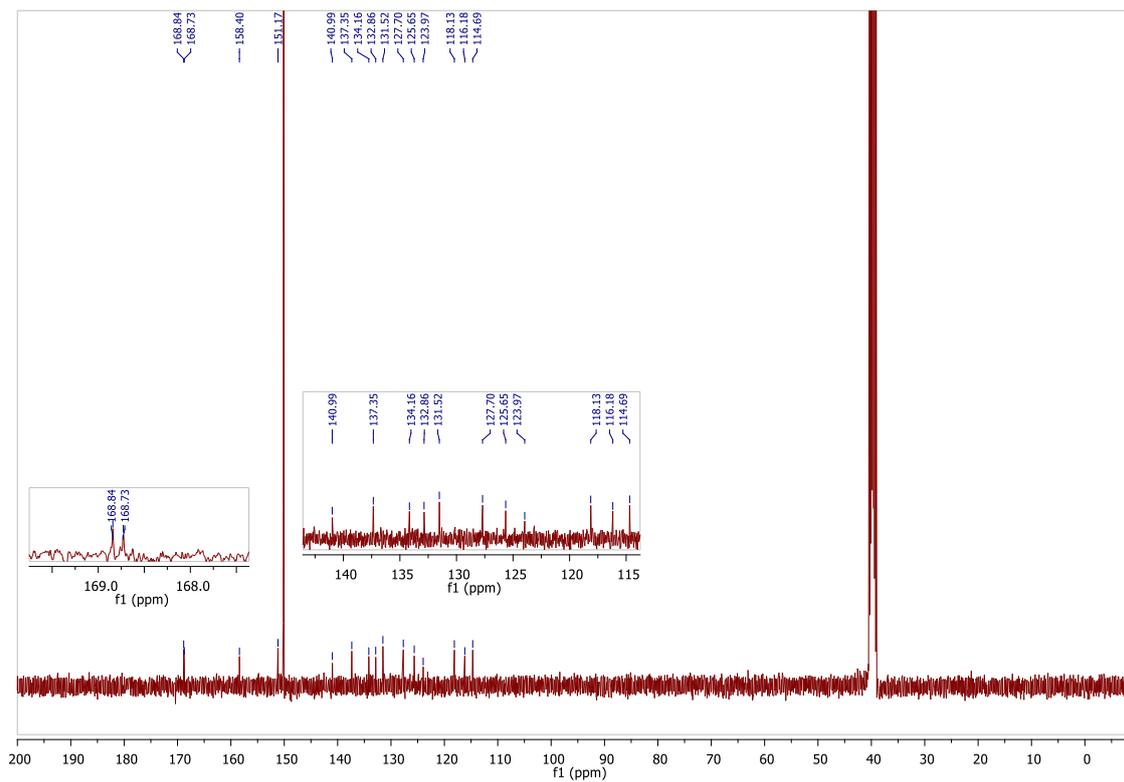


5',7'-dicloro-7-azaisoíndigo (132f)

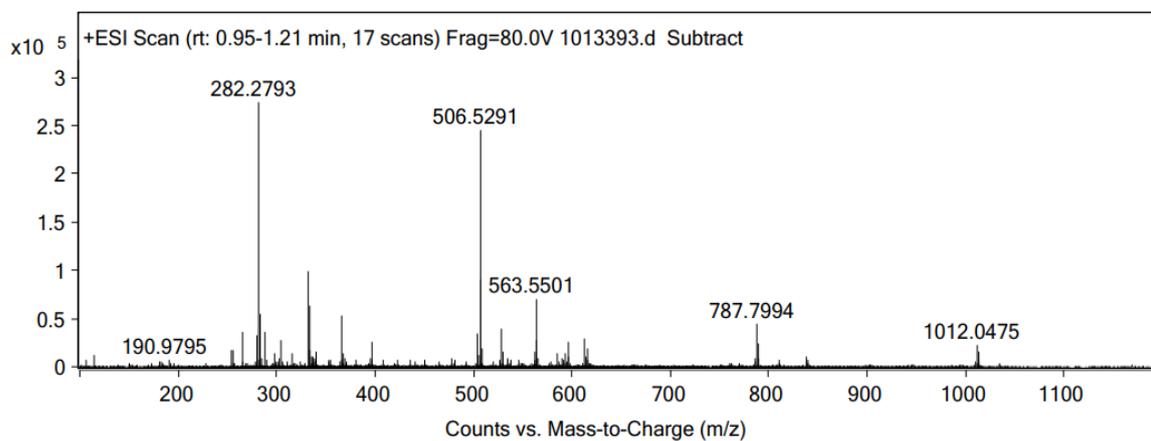


Espectro de IV (ATR) do 5',7'-dicloro-7-azaisoíndigo (132f).

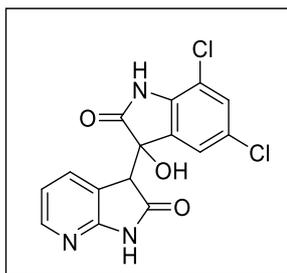
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5',7'-dicloro-7-azaisoíndigo (132f).



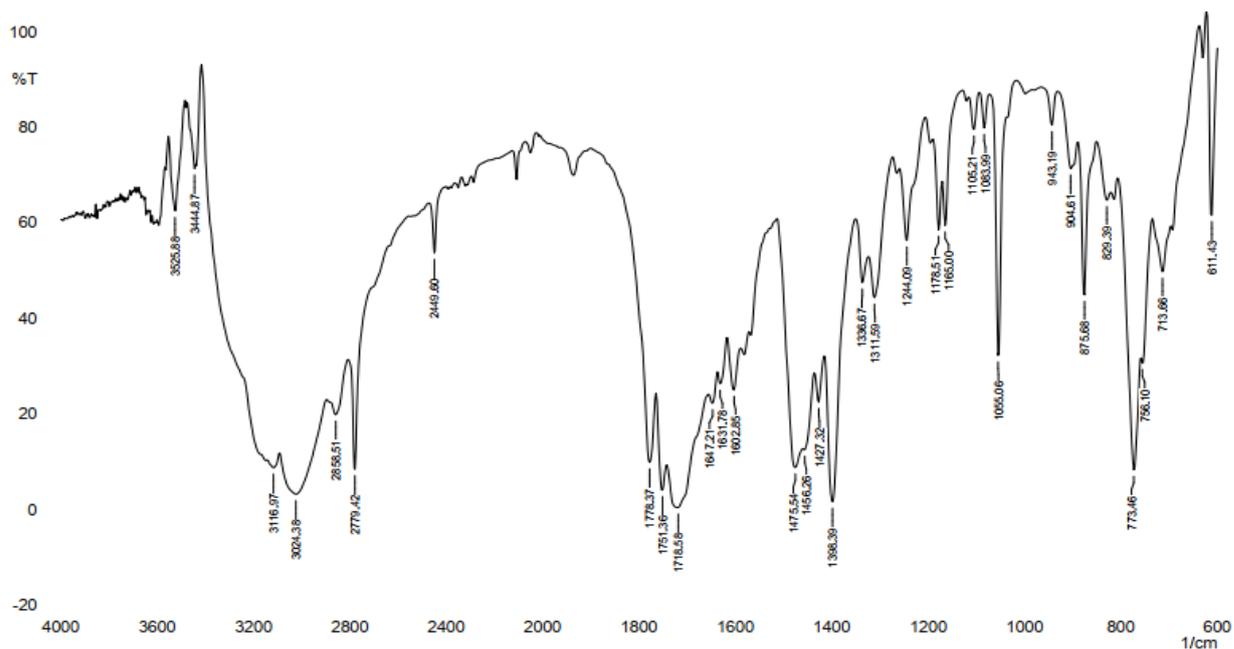
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do 5',7'-dicloro-7-azaisoíndigo (**132f**).



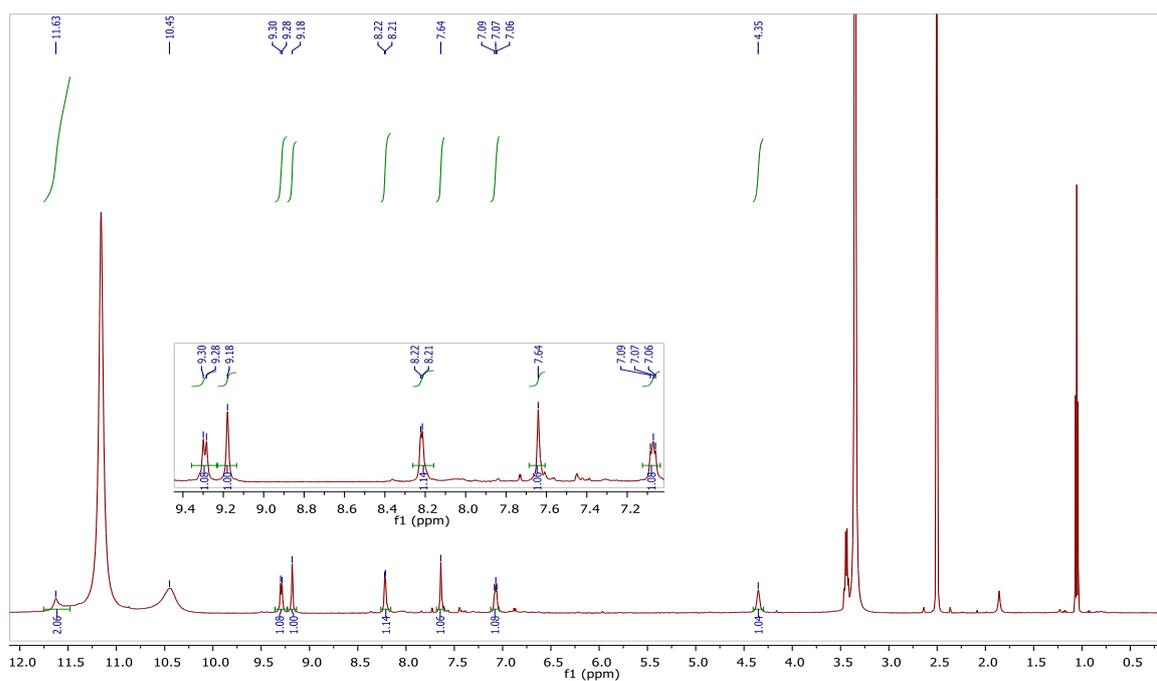
Espectro de massa (ESI) do 5',7'-dicloro-7-azaisoíndigo (**132f**).



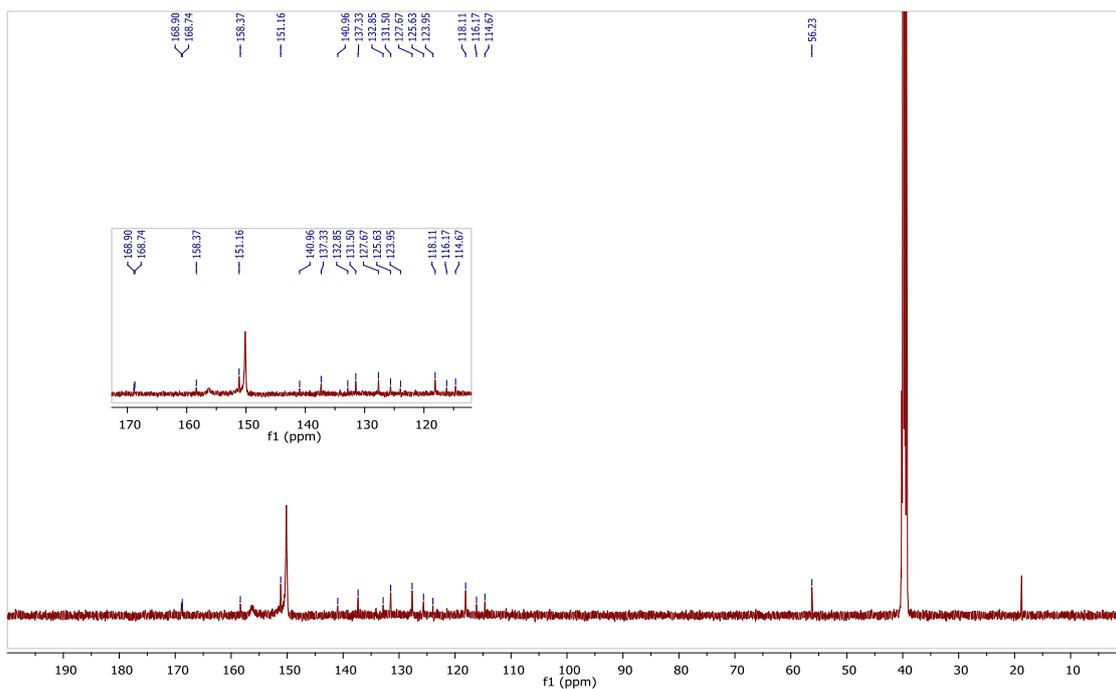
**3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-aza-oxindol (132f1)**



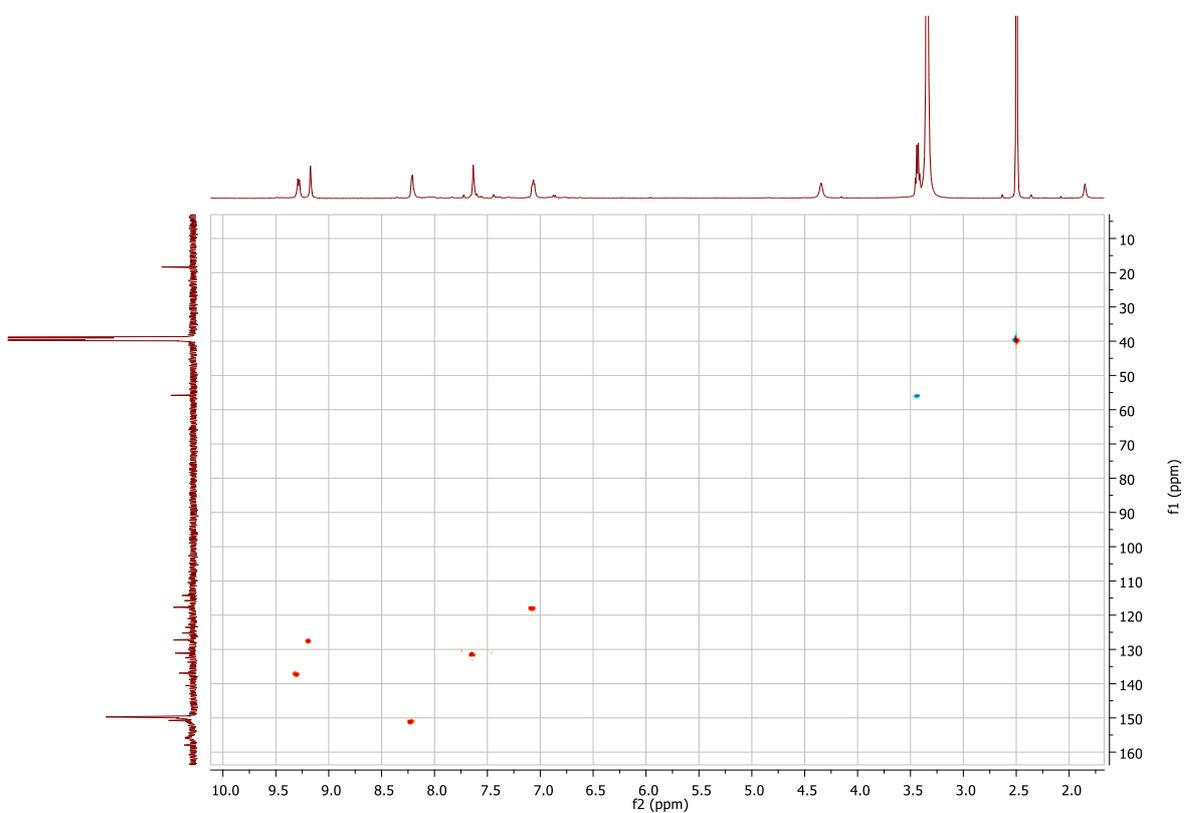
Espectro no IV (KBr) do 3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-aza-oxindol (**132f1**).



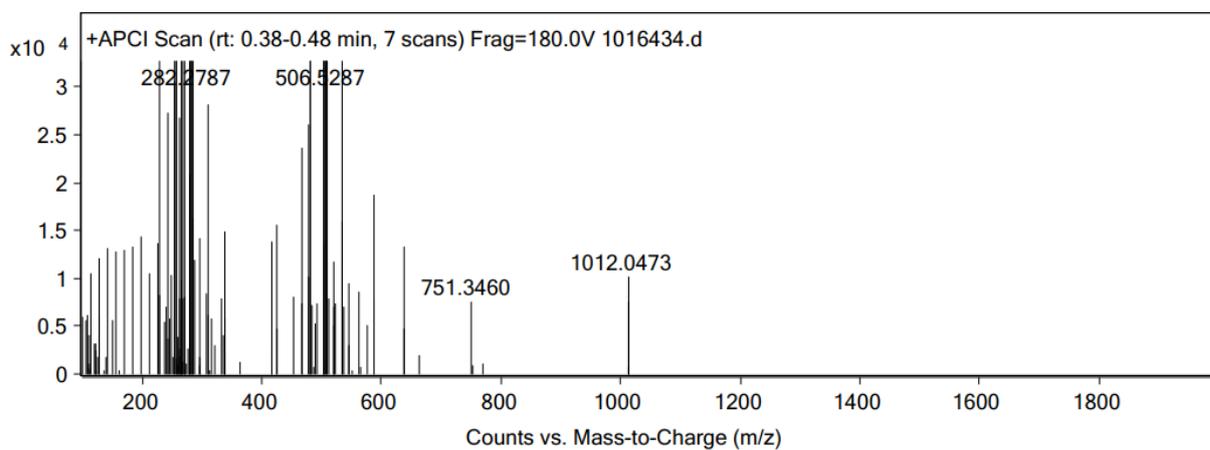
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do 3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-aza-oxindol (**132f1**).



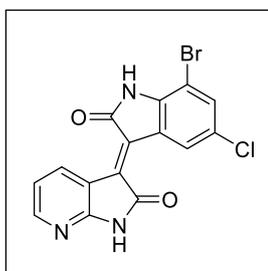
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-azaxindol (**132f1**).



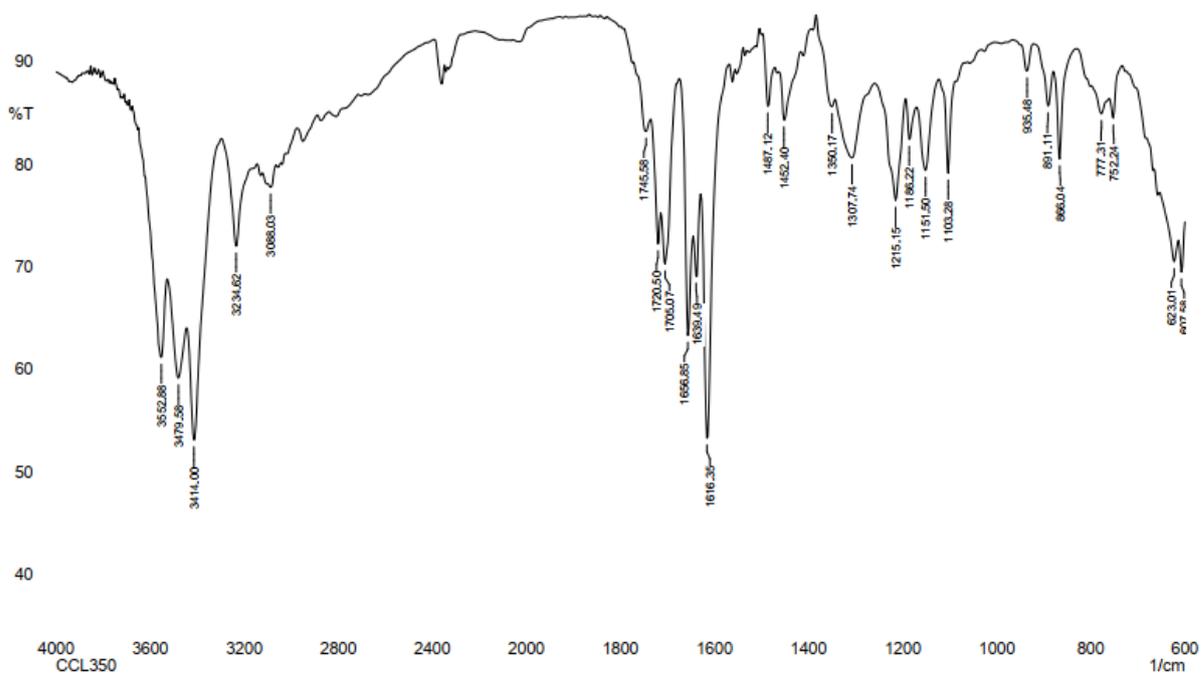
Expansão do espectro de correlação  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HSQC) do 3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-azaxindol (**132f1**).



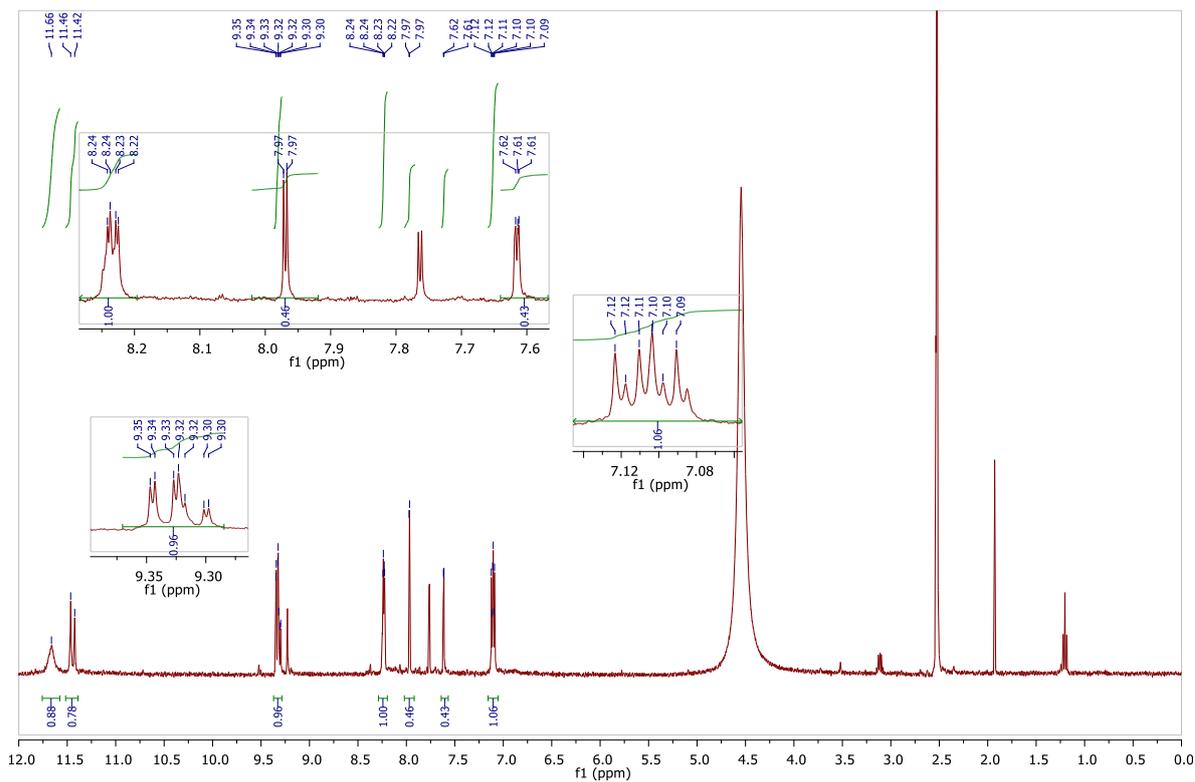
Espectro de massa (APCI) do 3'-hidróxi-5',7'-dicloro-oxindol-7-aza-oxindol (**132f1**).



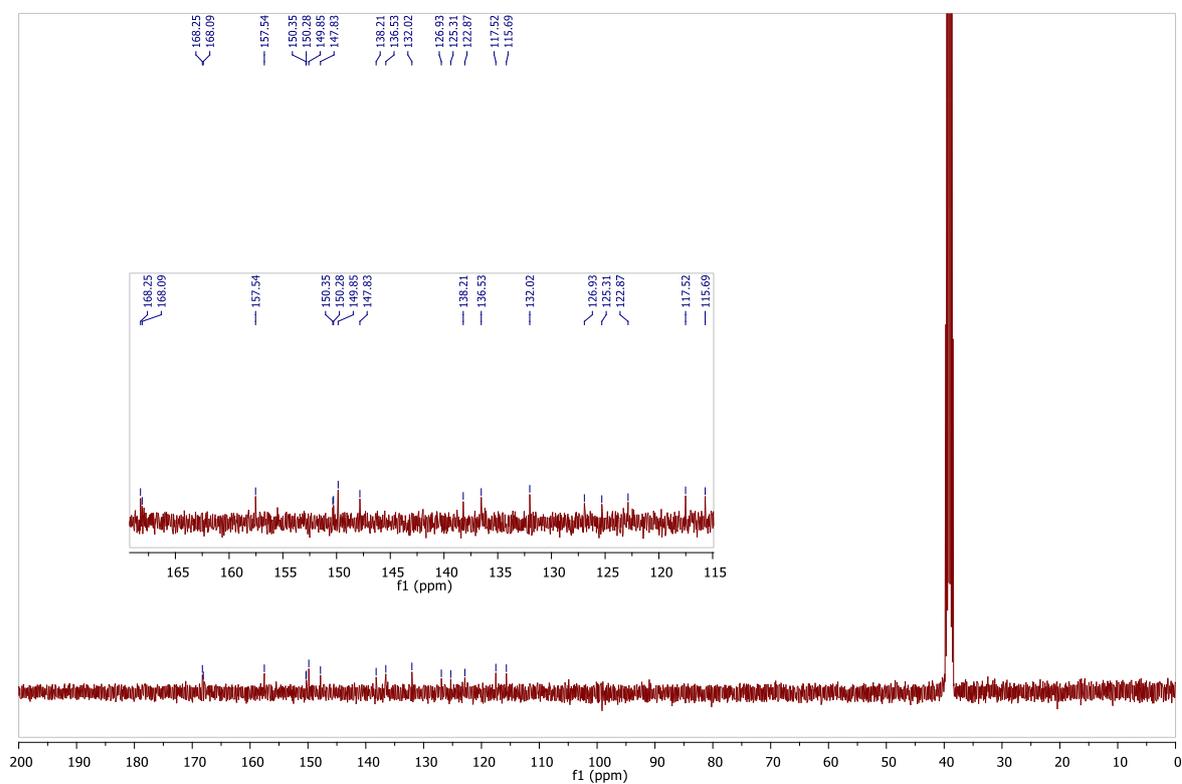
7'-bromo-5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132g**)



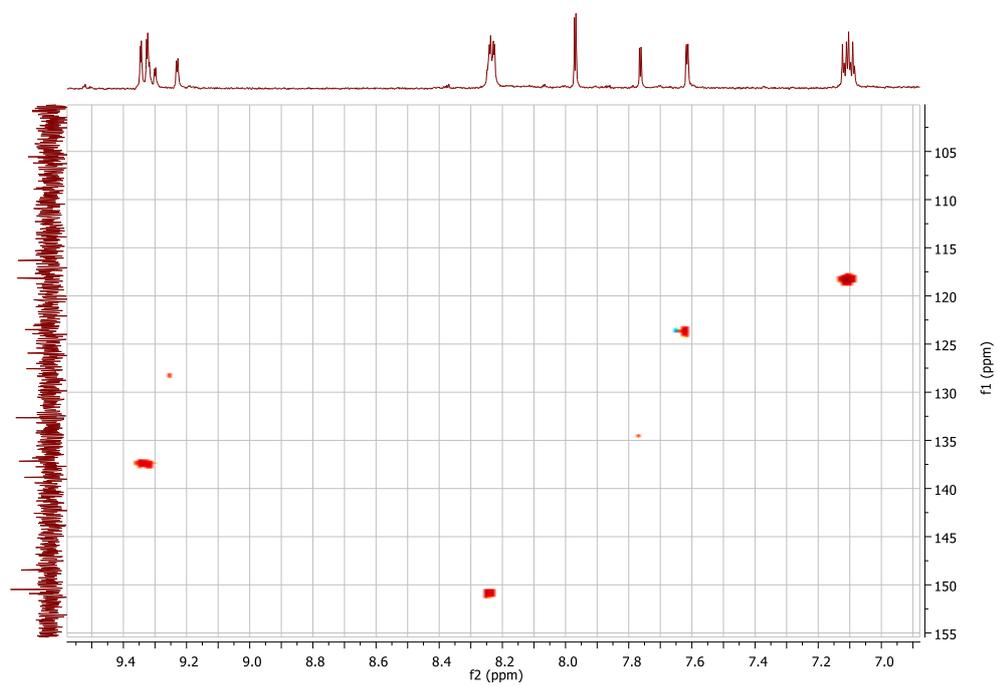
Espectro no IV (KBr) do 7'-bromo-5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132g**).



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 7'-bromo-5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132g**).



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do 7'-bromo-5'-cloro-7-azaisoíndigo (**132g**).



Expansão do espectro de correlação  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (HSQC) do 7-bromo-5-cloro-7-azaisoíndigo (132g).