



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

LEONARDO ANTONELLI NASCIMENTO DE JESUS

**SÍNTESE DE HÍBRIDOS MOLECULARES  
POLIFUNCIONALIZADOS DE ISATINA**

SALVADOR  
2024



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

LEONARDO ANTONELLI NASCIMENTO DE JESUS

**SÍNTESE DE HÍBRIDOS MOLECULARES  
POLIFUNCIONALIZADOS DE ISATINA**

Dissertação apresentada ao  
colegiado do Programa de Pós-  
graduação em Química da UFBA  
como requisito parcial para a  
obtenção do título de Mestre em  
Química.

SALVADOR  
2024

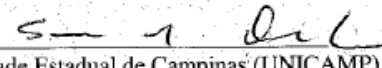


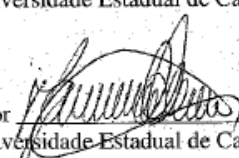
TERMO DE APROVAÇÃO

LEONARDO ANTONELLI NASCIMENTO DE JESUS

"SÍNTESE DE HÍBRIDOS MOLECULARES POLIFUNCIONALIZADOS DE ISATINA"

Defesa de Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

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

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

Prof. Dr. Rodrigo de Paula   
Doutorado em Química pela Universidade de Aveiro (Portugal)  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Salvador, 13 de setembro de 2024.

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

J58 Jesus, Leonardo Antonelli Nascimento de  
SÍNTESE DE HÍBRIDOS MOLECULARES  
POLIFUNCIONALIZADOS DE ISATINA / Leonardo Antonelli  
Nascimento de Jesus. – Salvador, 2024.  
281 f.  
Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha  
  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.  
Instituto de Química, 2024.  
1. Isatina. 2. Mecanoquímica. 3. Hibridização molecular. 4.  
Atividade biológica. I. Cunha, Silvio do Desterro. II. Universidade  
Federal da Bahia. III. Título

CDU:544.182

## CURRÍCULO

### FORMAÇÃO ACADÊMICA

#### 2022

Mestrado em andamento em Química. Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

Título: Síntese De Híbridos Moleculares Polifuncionalizados de Isatina

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.

Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

#### 2017 - 2022

Graduação em Química. Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

Título do TCC: Transposição Didática em Química Orgânica: Síntese de 1,3-benzoxazina derivada do Tylenol®.

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.

#### 2015 - 2019

Graduação em Engenharia Química. Universidade Salvador, UNIFACS, Brasil.

Título do TCC: Desenvolvimento de método de síntese mecanoquímica de tetronamidas derivadas do ácido mucobrômico.

Orientador: Diniz Alves de Sant'ana Silva. Coorientador: Silvio do Desterro Cunha.

Bolsista do(a): Universidade Salvador, UNIFACS, Brasil.

#### 2014 - 2016

Curso técnico/profissionalizante em Automação Industrial.

SENAI - Departamento Regional da Bahia, SENAI/DR/BA, Brasil.

### PRODUÇÃO CIENTÍFICA

ANTONELLI, LEONARDO; DE PAULA, RODRIGO; CUNHA, SILVIO. A PROPAGAÇÃO DO ERRO DO pKa DA ÁGUA NOS LIVROS DE QUÍMICA ORGÂNICA. QUIMICA NOVA, v. 47, p. 1-6, 2024.

ALVES BARRETTO, FERNANDO; ANTONELLI, LEONARDO; CUNHA, SILVIO. SÍNTESE SUSTENTÁVEL DO ÁCIDO L-PIROGLUTÂMICO: EXPERIMENTO INTEGRADO DE SÍNTESE ORGÂNICA E ESTEREOQUÍMICA. QUÍMICA NOVA (ONLINE), v. 47, p. 1-5, 2024.

ANTONELLI, LEONARDO; SANTANA NASCIMENTO, TALITA; CUNHA, SILVIO. Procedimentos para Desenhar Conformações do Ciclo-hexano, Ciclo-hexeno e Decalinas. REVISTA VIRTUAL DE QUÍMICA, v. 16, p. 494-499, 2024.

ANTONELLI, LEONARDO; MATTOS, ROSIENE REIS; VICTOR, MAURICIO MORAES; CUNHA, SILVIO. Beyond Medicine: Paracetamol as Reagent in Multicomponent Synthesis of 1,3-Benzoxazine. JOURNAL OF CHEMICAL EDUCATION, 2024.

## AGRADECIMENTOS

Neste mestrado, embora o trabalho estivesse direcionado a um objetivo geral, meu desejo principal sempre foi me expor à maior diversidade possível de reações químicas, técnicas, equipamentos, pessoas, "atividades de professor e de orientador", defesas, discussões, análises, reagentes e desafios. Assim, expressei meu agradecimento primeiramente a **Silvio do Desterro Cunha** por possibilitar essa experiência enriquecedora. Tudo que passei compõe agora a bagagem que vou levar para os futuros 4 anos de doutorado e para minha carreira, após assumir por mérito, o título que ele me conferiu precocemente: Doutor Estranho.

Agradeço também a todos os envolvidos direta e indiretamente neste trabalho. Alguns dos que se envolveram diretamente provocaram mudanças substanciais em momentos específicos, que merecem ter agradecimentos individuais... lá vai!

A **Fernando Barretto** (Fê!) por toda a paciência que teve para me ensinar a purificar compostos orgânicos via cristalização fracionada e via sua técnica "Enxaguada Unilateral Disrotatória". Após inúmeras vezes, no dia 15/11/2022, ela me rendeu meu primeiro resultado. Não é exagero nenhum dizer que sem sua paciência para buscar o exato detalhe que eu estava negligenciando na bancada (e que me deixava profundamente frustrado pela aparente desconexão entre teoria e prática), eu provavelmente teria desistido do mestrado.

Agradeço a **Igor Sande** (Iguuuuu) pelas inúmeras discussões, tanto químicas quanto não químicas, que surgiam espontaneamente, possivelmente impulsionadas pela ingestão de café velho, frio e sem açúcar. Seria necessário escrever mais páginas do que toda essa dissertação pra expressar adequadamente minha gratidão pelo quanto aprendi contigo durante esse período.

A **Jaqueline Rosa** (Jaquetêro!) por ser a "desocupada" que sempre topou ir ao laboratório comigo, me permitindo trabalhar acompanhado nos feriados, férias e fins de ano, pois mesmo que pareça que os resultados positivos são triplicados ao trabalhar sozinho, a lei de Murphy opera a todo vapor nesses períodos.

A **Romário Ramos** (Ronaldo!) por me ensinar a cromatografia em coluna e por mostrar a real utilidade do FTIR, que de longe não é um instrumento destinado a fazer um ou outro espectro bonito uma vez por ano. Também agradeço por garantir que a qualidade do meu café fosse diariamente julgada.

A **Rosiene Reis Mattos** (Tchuca!) e a **Geiziane Alves Santos** (Geisy) por tornarem o ambiente de laboratório muito mais agradável e por sempre estarem disponíveis para darem "pitacos químicos" sob pontos de vista totalmente fora da caixa, que me salvaram um bocado nesse trabalho.

A **Edson Evangelista** (Batata!) pelos melhores conselhos pré-mestrado, que mesmo com eles em mãos desde antes de iniciar, só consegui entendê-los quando já os estava seguindo. Interessante, não?

A **Daniel de Moura Oliveira** (Nananan) por me mostrar que química computacional é muito mais interessante e útil do que eu pensava, e por me ensinar o básico desse lado da química.

A **Maurício** (MMVictor!) pelas aulas das melhores disciplinas da pós-graduação, em que a "química 3D" entrou em cena e me fez recordar toda a minha infância jogando "Block out!".

A **Silvio** (Cunha!) por me contar logo antes do mestrado qual era sob seu ponto de vista o meu maior defeito, assim me permitindo tirá-lo da jogada em tempo hábil e adquirir outro, já que é sempre bom variar. Além disso, agradeço por me ensinar, à sua maneira peculiar, a melhor forma de utilizar a "melhor ferramenta de pesquisa" e, por meio dela, a aprimorar meu bom senso químico. Também expressei gratidão por me colocar em situações que exigiram um equilíbrio entre seguir o eu "metódico" (dar o meu melhor em cada detalhe para evitar retrabalhos) e o eu "prático" (executar sem pensar demasiadamente porque é melhor feito do que perfeito).

A **Silvio** (sim, pela terceira vez) por fazer com que no período do mestrado eu fosse químico, professor, orientador, escritor, revisor, eletricitista, marceneiro, designer, psicólogo, secretário, vendedor... e por ser meu treinador nesse esporte que chamamos de química orgânica sintética. Silvío nunca deixou de me trazer sacos de pancada mais duros para bater, cordas mais pesadas para pular, exercícios mais exaustivos para condicionar e lutas fadadas à derrota para aprender.

A **Tobias** por ser um felino tão sociável e grudento que destruiu a minha pele e me obrigou a correr para realizar testes alérgicos. Mesmo odiando ter descoberto ser alérgico a tanta coisa (gatos, cães, leite, chocolate, meu próprio suor...), por alguma razão do universo até então não sou alérgico a nenhum dos reagentes químicos com que eu e todos à minha volta trabalhamos. Talvez isso queira dizer algo... A única coisa que tenho certeza é que esse período do mestrado me fez repensar a vida. Enquanto pode parecer desafiador passar 10 horas por dia no laboratório, os momentos mais difíceis foram aqueles em que me vi obrigado a ficar em casa, aguardando as reações alérgicas cessarem. Situações como essa me sugerem que embora as coisas raramente sigam o planejado, tudo nessa vida tem uma grande dependência na nossa vontade de fazer algo dar certo.

Agradeço aos **meus pais e a toda minha família** por aturarem meu sumiço diário e por sempre acreditarem e incentivarem a minha educação como prioridade.

Agradeço aos LATECanos **Tiago, Adalberto, Bruno, Murilo e Daniel** e aos GPSQenses **Bruna, Fabrícia, Armando, João Victor, João Marcelo, Larissa, Petterson, Talita, Matheus Almeida e Matheus Fontes** pela convivência química e por me fazerem uma pessoa melhor. Além deles, a **Joas, Yasmin e Letícia** por serem meus "orientandos" e me permitirem aprender a ensinar, que é algo que me dá profunda satisfação.

A **Gerlon de Almeida Ribeiro Oliveira, Luciano Morais Lião** e a toda a equipe do LabRMN (IQ-UFG) agradeço pelo serviço de aquisição de espectros de RMN.

Ao **CNPq** agradeço pela bolsa, já que sem ela, muitas coisas não seriam possíveis.

## RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados híbridos moleculares de isatina a partir de transformações químicas envolvendo o seu anel aromático, visando a obtenção de compostos potencialmente bioativos para futura avaliação das suas atividades biológicas. Dentre estes compostos, foram obtidos de forma inédita nove enaminonas, seis tiouréias, três sais de diazônio, uma 2-pirrolinona, uma tetronamida e sete híbridos moleculares de isatina com compostos fenólicos bioativos empregando o grupo diazeno como *linker* para conexão dos fragmentos. Todos os 27 derivados de isatina sintetizados são inéditos e foram obtidos em rendimentos de moderados a bons, proporcionando através deste estudo metodologias para a síntese de candidatos a fármacos que poderão ter sua atividade biológica futuramente avaliada.

Palavras-chave: Isatina; Mecanoquímica; Hibridização Molecular; Atividade biológica

## ABSTRACT

In this work, molecular hybrids of isatin were synthesized from chemical transformations involving its aromatic ring, aiming to obtain potentially bioactive compounds for future evaluation of its biological activities. Among these compounds, nine enaminones, six thioureas, three diazonium salts, one 2-pyrrolinone, one tetronamide and seven molecular hybrids of isatin with bioactive phenolic compounds were obtained in an unprecedented way using the diazene group as a linker for connecting the fragments. All 27 isatin derivatives synthesized are novel and were obtained in moderate to good yields, providing through this study methodologies for the synthesis of drug candidates that may have their biological activity evaluated in the future.

Keywords: Isatin; Mecanochemistry; Molecular Hybridization; Bioactivity.



## ABREVIATURAS E SIGLAS

AIP – 5-aminoisatina protegida (5-aminospiro[indolin-3,2'-[1,3] dioxolan]-2-ona)

CCD – Cromatografia em camada delgada.

C – Carbono não ligado a hidrogênios.

CH – Carbono ligado a um hidrogênio.

CH<sub>2</sub> – Carbono ligado a dois hidrogênios.

CH<sub>3</sub> – Carbono ligado a três hidrogênios.

CV – Coeficiente de variação

GPSQ – Grupo de pesquisa em síntese química sustentável e aplicada.

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital ocupado de mais alta energia).

IFA – Ingrediente farmacologicamente ativo.

IGF – Interconversão de grupo funcional.

IV – Infravermelho.

LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital vazio de mais baixa energia).

MC – Mistura complexa.

MCRR – Mistura complexa com recuperação de reagente.

MQ – Mecanoquímica.

ND – Não detectado.

PFA – Princípio farmacologicamente ativo.

PTSA – Ácido p-toluenossulfônico

RMN de <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de Hidrogênio 1.

RMN de <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de Carbono 13.

SD – Desvio padrão amostral.

SEAr – Substituição Eletrofílica Aromática.

T.A. – Temperatura Ambiente.

“Para um leigo, a reação química pode parecer um ato de magia. Um químico junta um ou dois reagentes num balão, aquece-os durante um certo tempo, depois tira do balão um ou mais de um composto completamente diferentes. Até que tenhamos a compreensão dos detalhes da reação, é tudo um passe de magia, em que as maçãs e laranjas postas numa cartola se transformam em coelhos e papagaios.”

(Solomons, T. W. G., Química Orgânica, 6ª Edição, LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro, 1996).

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
1.1	ISATINA: ORIGEM E SÍNTESE .....	8
1.1.1	Origem da isatina.....	8
1.1.2	Síntese clássica de isatinas.....	9
1.2	ISATINA: REATIVIDADE .....	9
1.2.1	Reatividade na carbonila cetônica .....	10
1.2.2	Reatividade na carbonila lactâmica .....	14
1.2.3	Reatividade no nitrogênio lactâmico .....	15
1.2.4	Reatividade no anel aromático .....	16
1.3	HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR .....	20
2	OBJETIVOS.....	22
2.1	OBJETIVO GERAL .....	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	23
3.1	OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DA AMINOISATINA PROTEGIDA (AIP).....	23
3.1.1	Otimização da etapa de nitração da isatina .....	24
3.1.2	Otimização da etapa de proteção da carbonila cetônica .....	27
3.1.3	Otimização da etapa de redução do grupo nitro .....	28
3.1.4	Comparação de metodologias para obtenção da AIP .....	30
3.2	ROTA PARA ACESSAR 2-PIRROLINONAS DERIVADAS DE ISATINA....	31
3.2.1	Síntese de enaminonas derivadas da AIP .....	32
3.2.2	Caracterização estrutural das enaminonas derivadas da AIP .....	35
3.2.3	Regioquímica da formação da enaminona do 1,3-dicarbonílico 6-metil- 2,4-heptanodiona .....	42
3.2.4	Análise da mistura reacional na síntese da enaminona da dimedona ...	54
3.2.5	Comportamento da enaminona derivada da indanodiona .....	56

3.2.6	Aplicação das enaminonas derivadas da AIP na síntese de 2-pirrolinonas .....	62
3.2.7	Caracterização da 2-pirrolinona derivada da AIP .....	63
3.3	SÍNTESE DE TIOURÉIAS DERIVADAS DE ISATINA.....	69
3.3.1	Síntese de tiouréias derivadas da AIP .....	70
3.3.2	Caracterização estrutural das tiouréias derivadas da AIP .....	72
3.4	SÍNTESE DE DIAZOCOMPOSTOS DERIVADOS DE ISATINA.....	74
3.4.1	Síntese de diazocompostos derivados da AIP .....	74
3.4.2	Caracterização estrutural de diazocompostos derivados da AIP .....	80
3.5	TENTATIVAS DE SÍNTESE DE HÍBRIDOS ADICIONAIS DERIVADOS DA AIP	86
3.5.1	Síntese de quinolinas substituídas via catálise de iodo molecular .....	86
3.5.2	Síntese de benzotiazóis derivados da AIP .....	88
3.5.3	Síntese de tetronamida do ácido mucobrômico.....	89
3.6	TENTATIVAS DE DESPROTEÇÃO DO GRUPO CARBONILA DOS DERIVADOS DE ISATINA.....	91
3.7	PREDIÇÃO <i>IN SÍLICO</i> DE BIOATIVIDADE DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	94
3.7.1	Análise via Molinspiration <sup>®</sup> e Osiris <sup>®</sup> .....	95
4	CONCLUSÕES.....	100
5	EXPERIMENTAL.....	101
5.1	ASPECTOS GERAIS .....	101
5.2	SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE ENAMINONA E ISATINA.....	101
5.3	SÍNTESE DE HÍBRIDO DE 2-PIRROLINONA E ISATINA.....	109
5.4	SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE TIOURÉIA E ISATINA .....	111
5.5	PREPARO DO CLORETO DE ARENODIAZÔNIO DO ETILENOGLICOLCETAL DA ISATINA .....	115
5.6	PREPARO DO BISSULFATO DE ARENODIAZÔNIO DO ETILENOGLICOLCETAL DA ISATINA, 5b.....	117

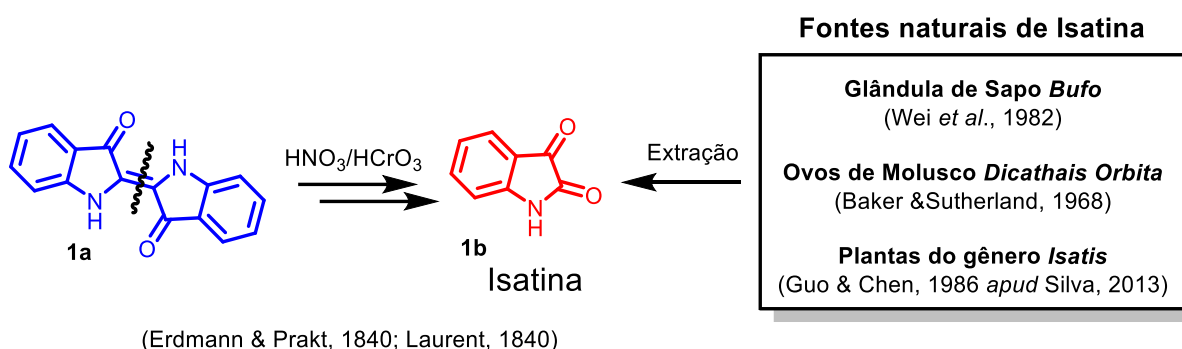
5.7	PREPARO DO TETRAFLUORBORATO DE ARENODIAZÔNIO DO ETILENOGLICOLCETAL DA ISATINA .....	118
5.8	PREPARO DE HÍBRIDOS DE ISATINA CONTENDO O GRUPO DIAZENO 119	
5.9	SÍNTESE DA 5-((4-BROMO-5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-3-YL)AMINO)SPIRO [INDOLINE-3,2'-[1,3]DIOXOLAN]-2-ONE .....	125
5.10	SÍNTESE DA 2-CHLORO-3-((2-OXOSPIRO[INDOLINE-3,2'-[1,3]DIOXOLAN]-5-YL) AMINO) NAPHTHALENE-1,4-DIONE, 8a.....	126
6	ESPECTROS.....	128
6.1	Sumário de compostos sintetizados.....	128
6.2	Espectros dos compostos sintetizados .....	128
7	REFERÊNCIAS .....	274

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ISATINA: ORIGEM E SÍNTESE

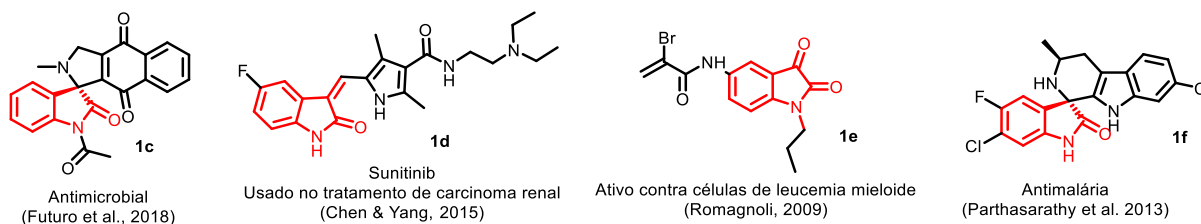
### 1.1.1 Origem da isatina

Isatina é um composto dicarbonílico natural encontrado em secreções da glândula parótida do sapo *Bufo*, em ovos de alguns moluscos e em plantas do gênero *Isatis* (Silva, B. 2013). Foi sintetizada pela primeira vez pela oxidação do índigo numa mistura de ácido nítrico e crômico (Esquema 1).



Esquema 1: Primeiros métodos de obtenção de isatina.

Desde a sua descoberta, a isatina vem sendo utilizada em síntese orgânica devido à sua densa funcionalização e características eletrônicas. Além disso, muitos de seus derivados apresentam propriedades interessantes, como antibacteriana (Guo, 2019; Saad *et al.*, 2024), anticâncer (Chen & Yang, 2015; Romagnoli *et al.*, 2009), antimalária (Parthasarathy *et al.*, 2013) e antimicrobial (Futuro *et al.*, 2018), esquema 2.

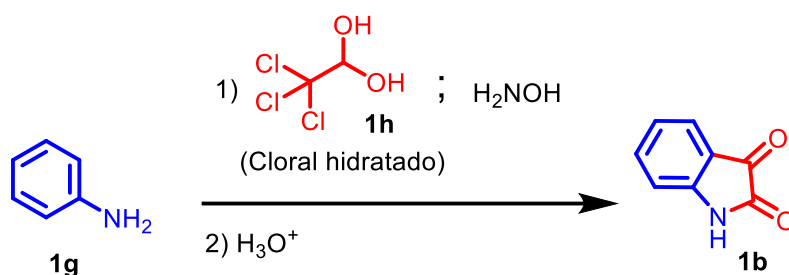


Esquema 2: Compostos bioativos contendo o esqueleto isatínico.

Assim, esta variedade de aplicações de compostos que apresentam o fragmento isatina mostra que a incorporação desta unidade e/ou sua derivatização pode ser frutífera para a síntese de novos compostos com potencialidade para serem biologicamente ativos.

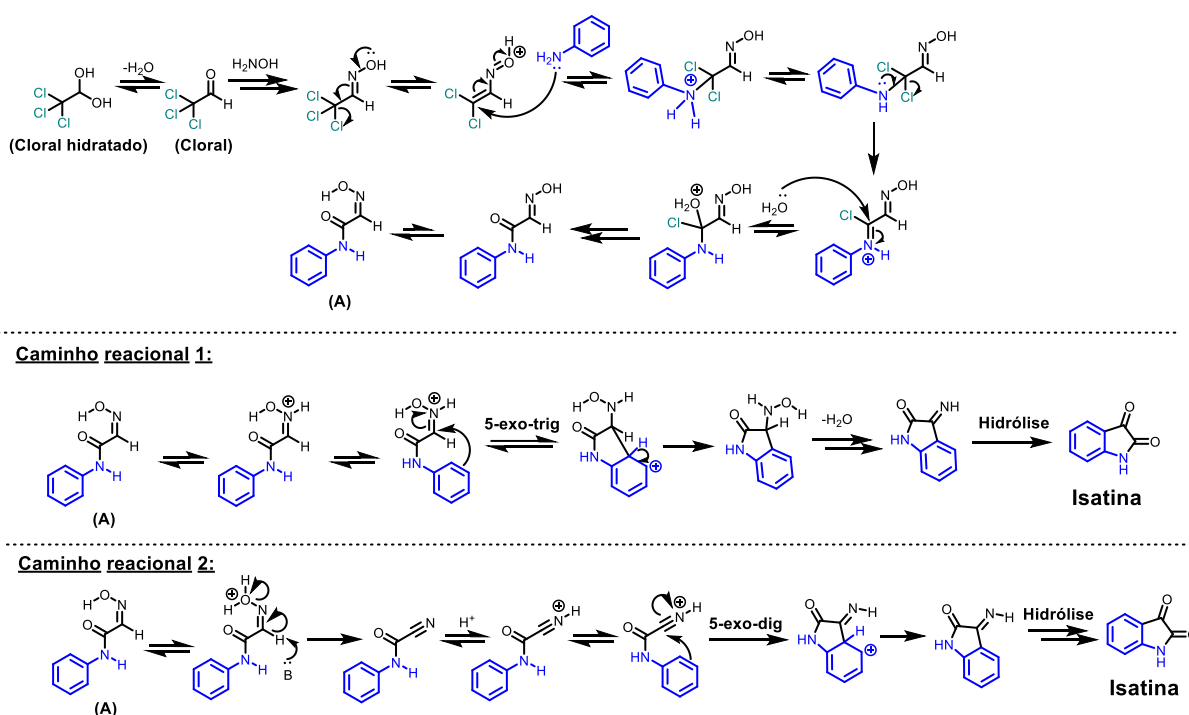
## 1.1.2 Síntese clássica de isatinas

Além de isolada de fontes naturais e de obtida pela degradação do índigo, a isatina pode ser sintetizada a partir de anilinas através da reação de Sandmeyer de 1919, como mostrado no esquema 3.



**Esquema 3:** Reação de Sandmeyer para síntese de isatina a partir de anilina (Sandmeyer, 1919).

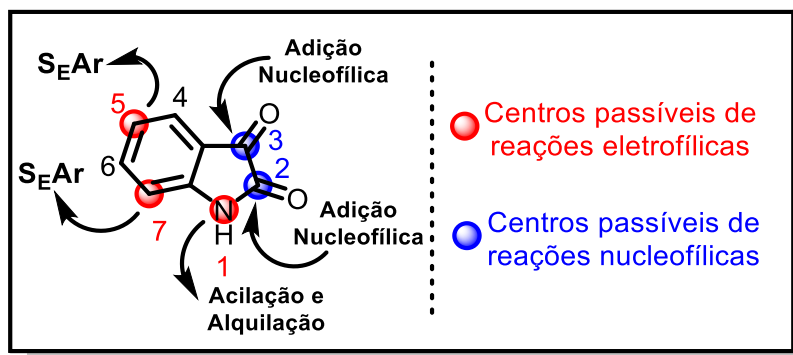
A reação de Sandmeyer permite a obtenção de isatinas já funcionalizadas a partir de anilinas com os substituintes desejados, sem a necessidade de passar pela isatina não substituída. Grande parte dos compostos derivados de isatina são sintetizados desta forma. Seu mecanismo envolve múltiplas etapas e uma proposta é representada no esquema 4.



**Esquema 4:** Proposta de mecanismo para a reação de Sandmeyer para síntese de isatina a partir de anilina.

## 1.2 ISATINA: REATIVIDADE

A isatina é um composto aromático relativamente simples contendo duas carbonilas de reatividades distintas. Sua estrutura química permite que sejam explorados diversos tipos de reatividade, como exemplo transformações que envolvem reações de adição à carbonila cetônica, reações que resultam na transformação da carbonila lactâmica, reações de substituição do átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio e também reações de substituição eletrofílica aromática, que ocorrem nas posições 5 e 7 do seu anel benzênico (Figura 1).



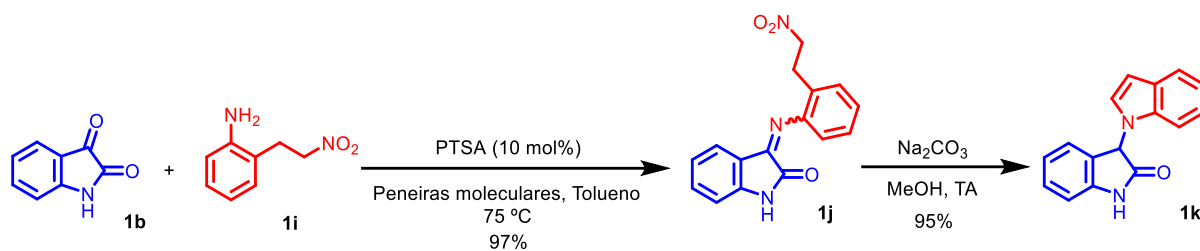
**Figura 1:** Centros reativos da isatina (adaptado de: Martinez, 2017).

A variedade de reações de isatina a torna um reagente versátil e útil sinteticamente para a construção de compostos potencialmente bioativos e/ou com aplicações tecnológicas. Exemplos dos diferentes tipos de reatividade recentemente reportadas para este composto estão destacados nos tópicos a seguir.

### 1.2.1 Reatividade na carbonila cetônica

A isatina apresenta duas carbonilas adjacentes. Esta posição relativa entre elas faz com que ambas tenham carbonos extremamente eletrofílicos, esta particularidade estrutural justifica a alta quantidade de reações em que a carbonila cetônica age como eletrófilo. As transformações mais comuns envolvem reações clássicas de carbonila, como formações de iminas a partir de reações com anilinas (Wang et al, 2020; Schilling et al., 2020), hidrazonas a partir de hidrazina (El-wahab *et al.*, 2022) e cetais via reação com etilenoglicol em meio ácido (Ribeiro *et al*, 2007). Na transformação reportada por Wang e seus colaboradores, por exemplo, a formação de imina foi empregada com o objetivo de sintetizar indóis conectados diretamente ao carbono 3 do heterociclo da isatina (Esquema 5).

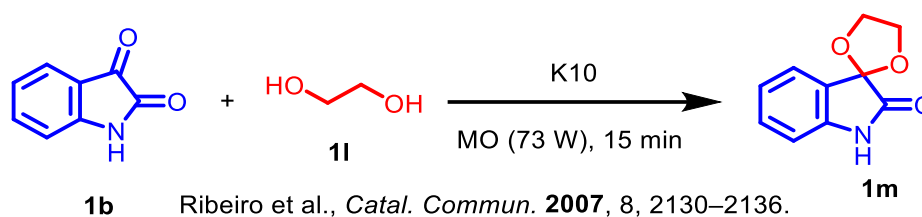




Wang et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 1634 -1643.

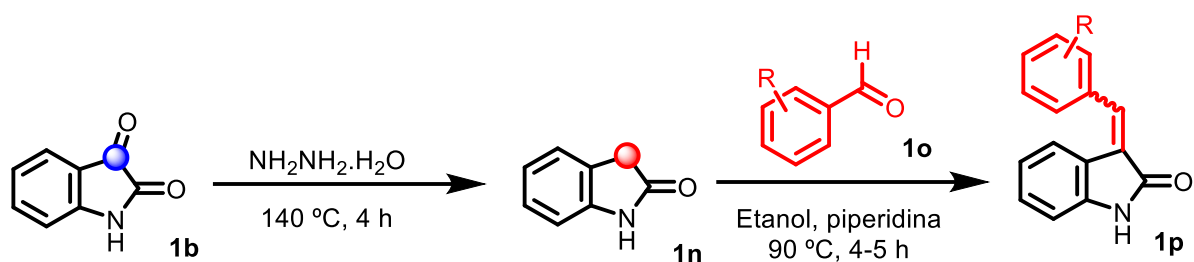
**Esquema 5.** Síntese de iminas via reação de isatina com anilinas.

Dentre reações clássicas citadas, a da isatina com etilenoglicol para a síntese de cetais é relatada e utilizada para proteger esta carbonila, eliminando a sua reatividade e permitindo a execução de reações em outras porções da molécula (Ribeiro et al., 2007). Além disto, a perda da conjugação do anel aromático com a carbonila devido a sua proteção torna o anel aromático mais nucleofílico, permitindo explorar transformações nesta parte da molécula. Num dos trabalhos que utilizam a proteção desta carbonila destaca-se o uso de irradiação de microondas como fonte de aquecimento e a presença de argilas como Montmorillonita K10 como catalisador heterogêneo reutilizável (Esquema 6).



**Esquema 6.** Síntese de cetal via reação de isatina com etilenoglicol.

Dentre as reações amplamente conhecidas que iniciam pelo ataque nucleofílico a carbonilas de cetonas, a reação de Wolff-Kishner também é conhecida para a isatina, inserindo um metileno alfa à carbonila lactâmica, que permite a formação posterior de enolatos, que inverte a reatividade do carbono 3 da isatina, anteriormente carbonílico, eletrofílico, para metilênico alfa a uma carbonila, que é nucleofílico após desprotonação. No trabalho de El-wahab e seus colaboradores, a inversão de reatividade do carbono 3 da isatina foi empregada para permitir reações de condensação deste derivado de isatina com aldeídos, formando arilidenos contendo o esqueleto da isatina (Esquema 7).



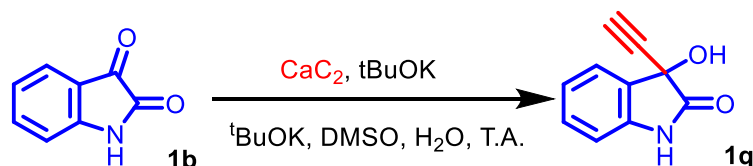
Carbono 3 eletrofílico

Carbono 3 nucleofílico

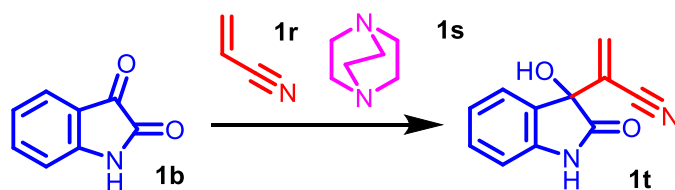
El-wahab et al., *Bioorg. Chem.* **2022**, 120, 105622.

**Esquema 7.** Redução da carbonila da isatina via reação de Wolff- Kishner.

Reações de adição de grupos insaturados à carbonila cetônica da isatina também são conhecidas. Dentre elas pode-se destacar as adições de grupo etinila (Qi et al, 2022), que pode ser feita pela transferência dos dois carbonos empregando acetileno ou de forma mais segura, limpa e de menor custo, usando carbeto de cálcio, devido à reduzida possibilidade de ignição deste reagente. Também por ser simples de manusear e ter baixo custo de aquisição. Reações de Morita-Baylis-Hillman (Santos, G. A., 2020) para a conexão de grupos vinílicos à carbonila cetônica também são reportadas (Esquema 8).



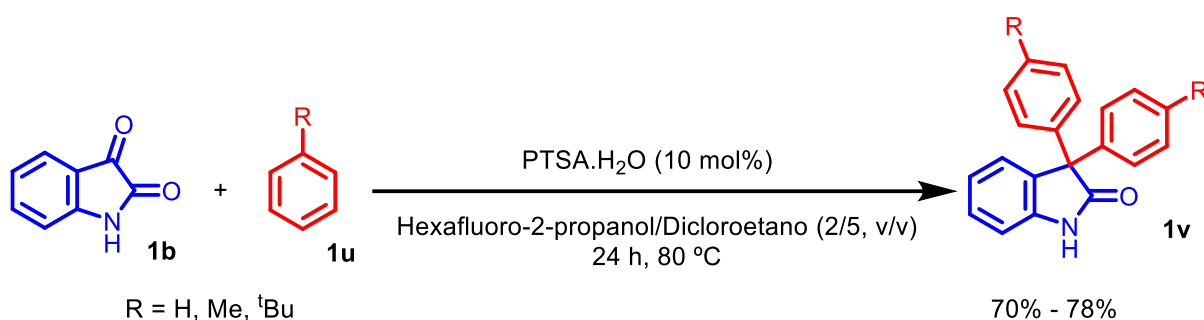
Qi, R. & Li, Z. *Synth. Commun.* **2022**, 52, 2241–2248.



Santos, G. A. Dissertação de Mestrado, **2020**.

**Esquema 8.** Reações de formação de ligação C-C na carbonila da isatina.

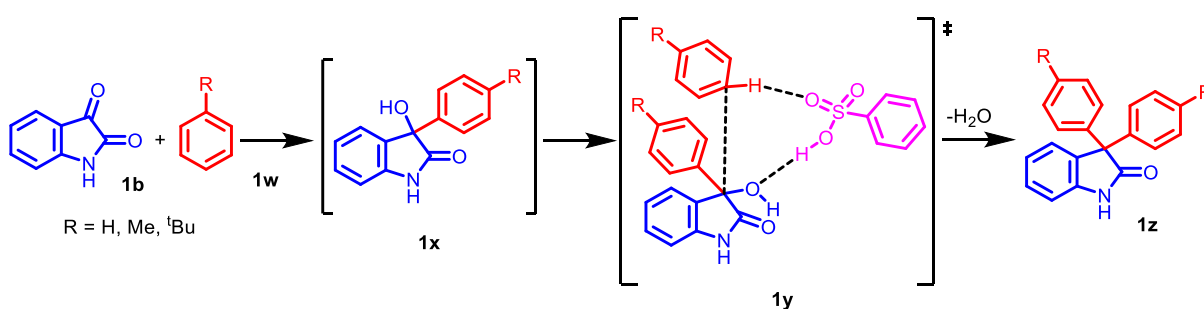
A adição de grupos arila via reação tipo Friedel-Crafts também é conhecida e há vários exemplos de inserção de anéis benzênicos (Singh *et al.*, 2023), que substituem a carbonila isatínica por dois grupos arila através de reações tipo Friedel-Crafts (Esquema 9).



Singh et al, *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29, e202300180.

**Esquema 9.** Reação tipo Friedel-Crafts para adição de dois equivalentes de grupo arila à carbonila de isatina.

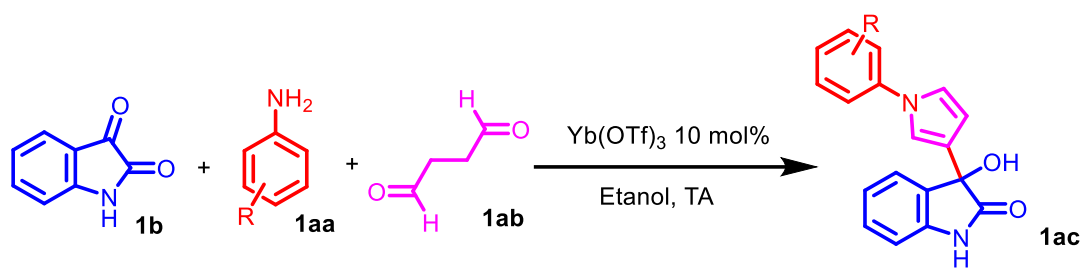
O mecanismo para a dupla inserção de grupo arila é sustentada por modelos de cálculos computacionais que envolvem a adição do segundo equivalente aromático ao intermediário alcoólico através de um estado de transição cíclico de oito membros envolvendo o PTSA (Esquema 10).



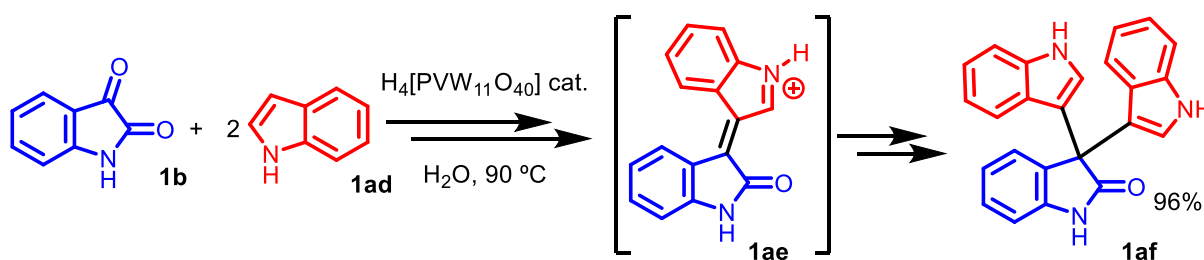
Singh et al, *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29, e202300180.

**Esquema 10.** Etapas do mecanismo de adição dos dois equivalentes de grupo arila à carbonila cetônica da isatina.

Outras metodologias são as incorporações de anéis heterocíclicos como pirróis (Pawar et al, 2013) e indóis (Jagannivasan et al, 2023 e Baghernejad et al., 2022). Para cada caso, ácidos de Lewis específicos são empregados, havendo exemplos com PTSA, mas também com  $\text{MgAl}_2\text{O}_3$ ,  $\text{H}_4[\text{PW}_{11}\text{VO}_{40}]$ , sais de bismuto (Prusty, 2021) e itérbio (Pawar et al, 2013). Duas metodologias deste tipo são mostradas no Esquema 11.



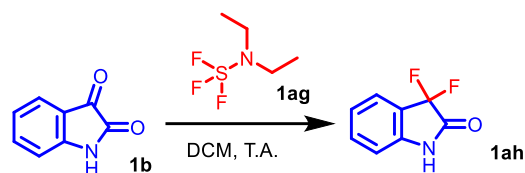
Pawar et al, *Chem. Comm.*, **2013**.



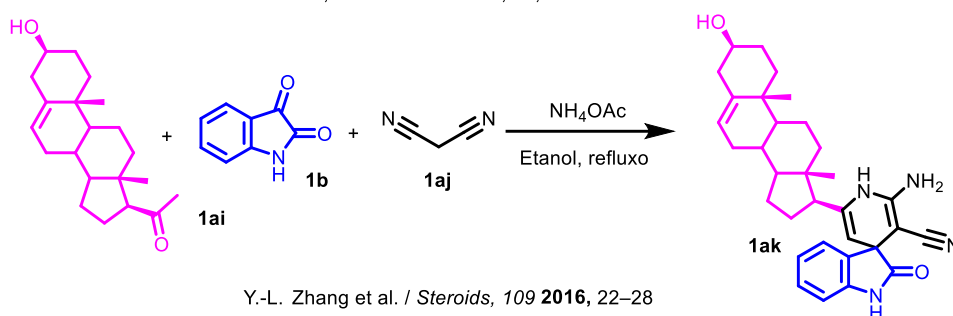
Jagganivasan et al., *Molecular Catalysis* **2023**, 547, 113285

**Esquema 11.** Reações de incorporação de heterociclos no carbono carbonílico da isatina.

Entre as reações não tão comuns que também ocorrem na carbonila da isatina estão a difluoração (Torres et al., 1999) e a incorporação de um azaspirociclo na carbonila (Zhang et al., 2016), esquema 12.



Torres et al, *Tetrahedron*. **1999**, 55, 1881-1892.



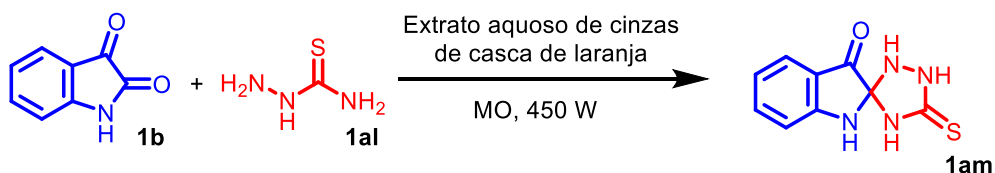
Y.-L. Zhang et al. / *Steroids*, **109** **2016**, 22–28

**Esquema 12.** Reações de transformações menos usuais no carbono carbonílico da isatina

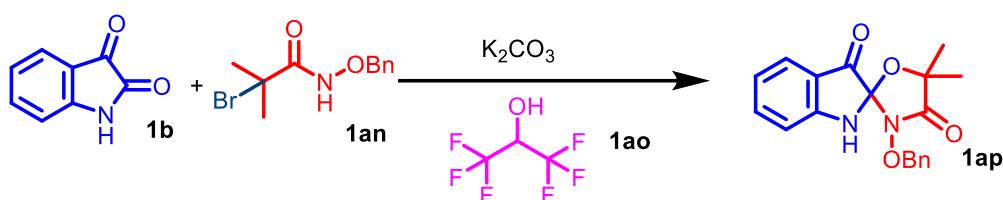
### 1.2.2 Reatividade na carbonila lactâmica

Além da reatividade na carbonila cetônica, a carbonila lactâmica pode ser transformada seletivamente. Algumas reações que realizam esta transformação são as mostradas a seguir, como a síntese de tions cíclicas via reação de tiossemicarbazidas com isatina empregando uma solução de pH entre 10 e 12

reaproveitada de um resíduo agrícola, o extrato aquoso de cinzas de casca de laranja (WEOFSA), como solvente promotor da reação (Khatavi, et al, 2021). Esta transformação evita o emprego de solventes e catalisadores perigosos ou tóxicos e aplicar um material que seria de outra forma descartado. Outro exemplo similar é a síntese de oxazolidin-4-onas via transformação similar na carbonila (Jiang, S. et al., 2017), esquema 13.



Khatavi, S. Y. et al, 2021. *Org. Commun.* (2021) 14:3 240-254

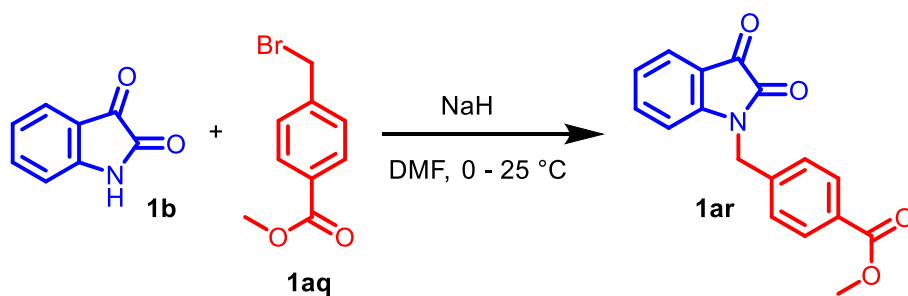


Jiang, S. et al, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 9779-9785

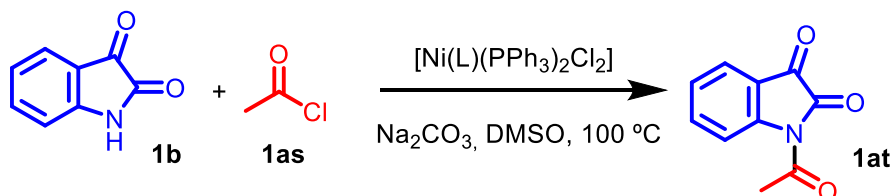
**Esquema 13.** Reações de transformação da carbonila lactâmica da isatina.

### 1.2.3 Reatividade no nitrogênio lactâmico

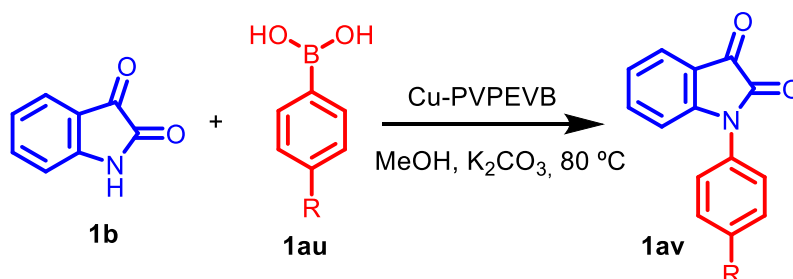
O nitrogênio lactâmico da isatina pode ser funcionalizado em meio básico, em que suas transformações mais conhecidas são alquilações (Relitti et al, 2021; Abu-Hashem, A. A. et al, 2022), acilações (Hegade et al, 2021; Boechat et al, 2020) e arilações (Talukdar, H. & Phukan, 2024), esquema 14.



Nicola Relitti et al, *European Journal of Medicinal Chemistry* 212 (2021) 112998.



Hegade, S. *Letters in Organic Chemistry*, 2021, 18, No. 8

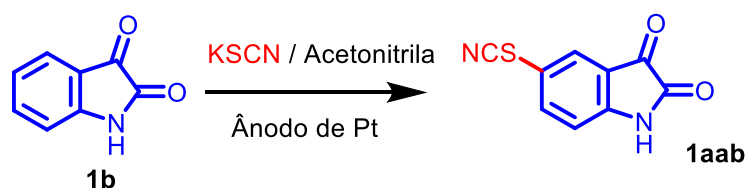
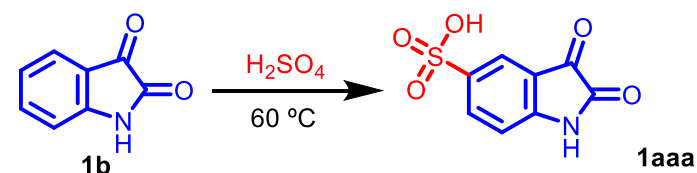
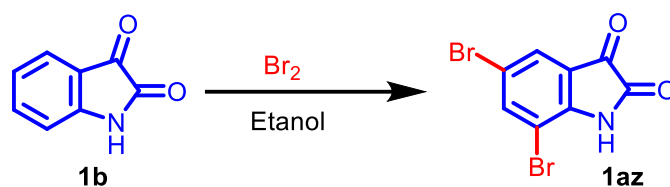
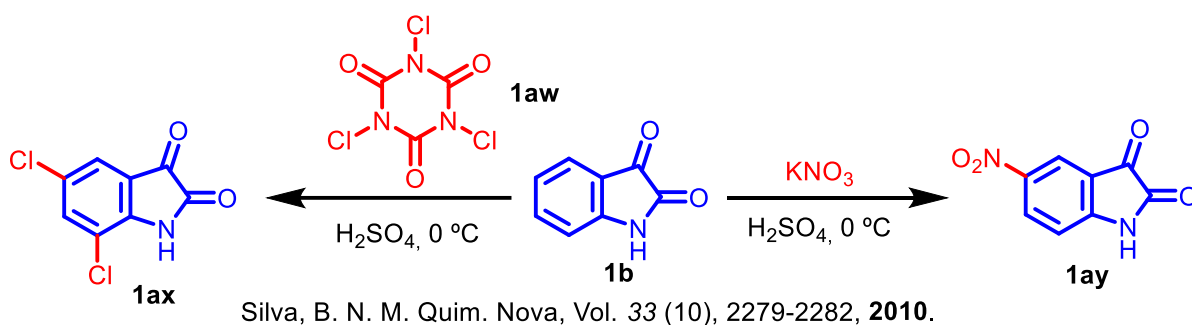


Talukhdar & Phukan, *ChemistrySelect* 2024, 9, e202304163

**Esquema 14.** Reações de transformação no nitrogênio lactâmico da isatina.

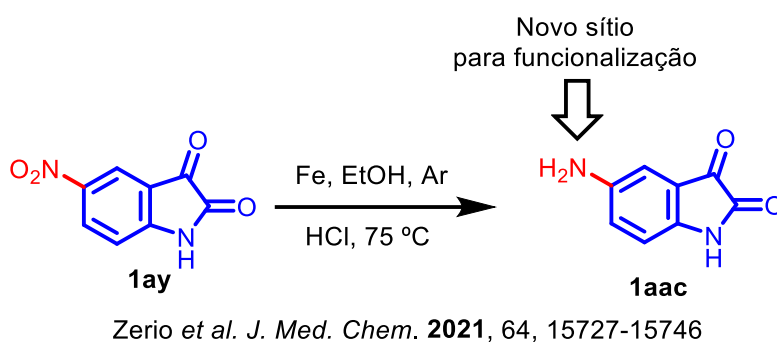
#### 1.2.4 Reatividade no anel aromático

Funcionalizações no anel aromático ocorrem principalmente via substituição eletrofílica aromática nas posições 5 e 7 do anel isatínico, que são ativadas pelo grupo substituinte doador *N*-acila por ressonância, e não são desativados pelo efeito retirador da carbonila cetônica. Dentre as transformações reportadas, há as clássicas nitração e cloração (Silva et al, 2010), bromação (Lobe & Efange, 2020), sulfonação (Cai *et al.*, 2020) e as menos usuais, como tiocianação eletroquímica (Malviya & Singh, 2020), esquema 15.



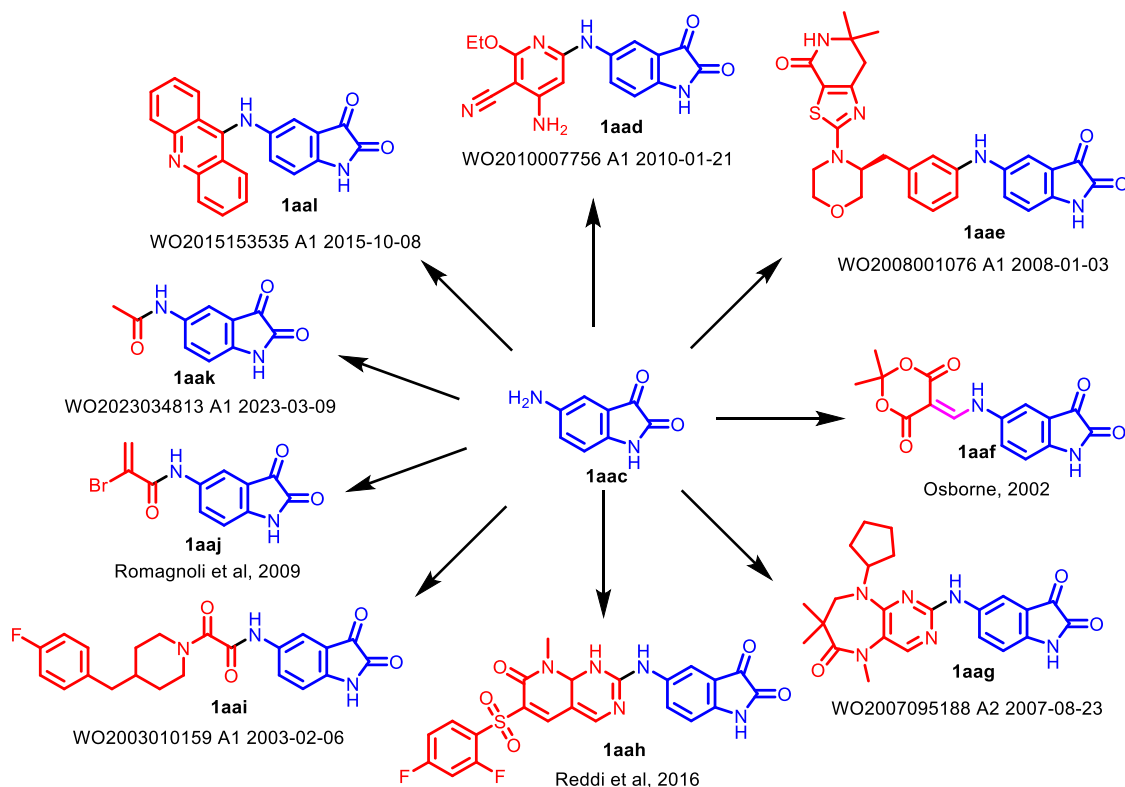
**Esquema 15.** Reações de transformação no anel aromático da isatina.

A partir da isatina nitrada na posição 5, pode-se acessar a 5-aminoisatina via redução, permitindo a execução de transformações sequenciais a partir do nitrogênio nucleofílico da estrutura (Esquema 16).



**Esquema 16.** Reação de redução da nitroisatina.

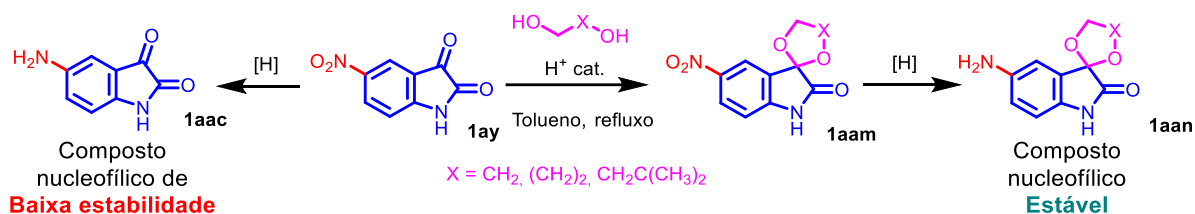
Para a 5-aminoisatina, numa busca na base de dados SciFinder<sup>n</sup>, apenas 56 resultados que a empregam como reagente são reportadas, dentre elas a maioria das reações envolvem sua carbonila cetônica e o nitrogênio endocíclico, restando apenas 9 documentos que empregam o nitrogênio exocíclico deste reagente como ponto de funcionalização (Esquema 17).



**Esquema 17.** Transformações a partir do nitrogênio exocíclico da aminoisatina.

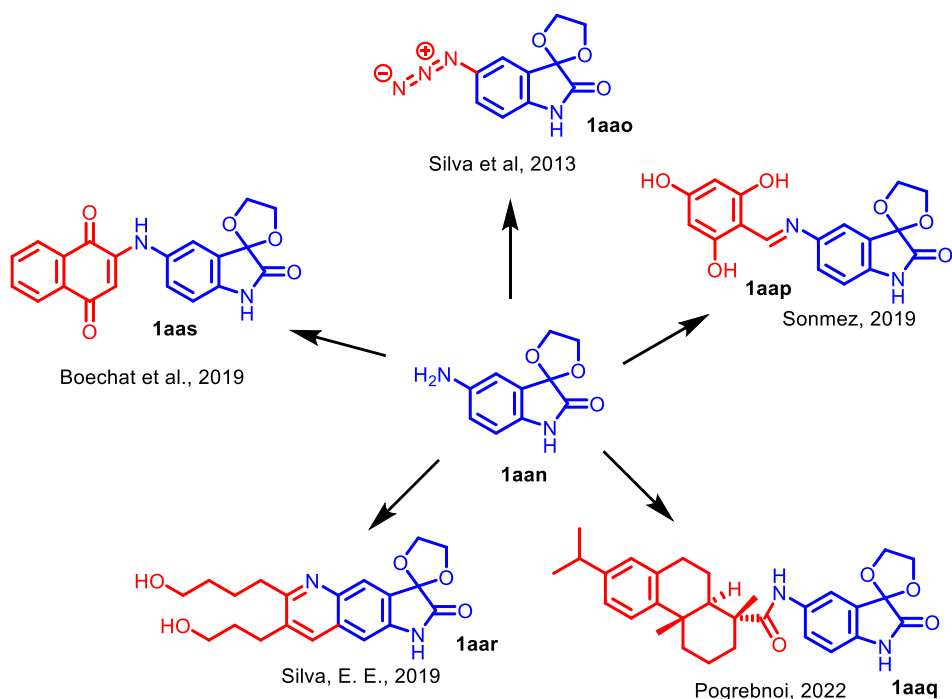
A raridade de funcionalizações no nitrogênio reportadas pode estar associada à instabilidade deste reagente, que se decompõe rapidamente após o preparo, como descrito por Silva, E. E. (2022). Embora não seja explicitada a razão para esta decomposição, pode estar associada à dupla funcionalidade do reagente, que pode levar a uma polimerização via formação de poli-iminas. Devido a esta problemática, uma possibilidade de explorar mais a reatividade do anel aromático e do nitrogênio nucleofílico é proteger a carbonila cetônica com grupos cetais, que permitem obter um intermediário nucleofílico estável e mais nucleofílico após redução, abrindo a possibilidade para novas transformações (Esquema 18).





**Esquema 18.** Reação de redução da nitroisatina e da proteção seguida por redução.

Para estes cetais, poucas transformações no nitrogênio exocíclico são conhecidas na literatura, a maioria ocorrendo em cetais cíclicos de 5 membros e se restringindo a transformações simples como acilações e formação de iminas e três exemplos mais sofisticados como a formação de enamionas a partir da reação com naftoquinonas, a formação de azidas através de intermediários sais de diazônio e a formação de sistema quinolina fundido a anel pirrólico (Esquema 19).



**Esquema 19.** Transformações envolvendo o nitrogênio exocíclico da aminoisatina protegida com grupo cetalo.

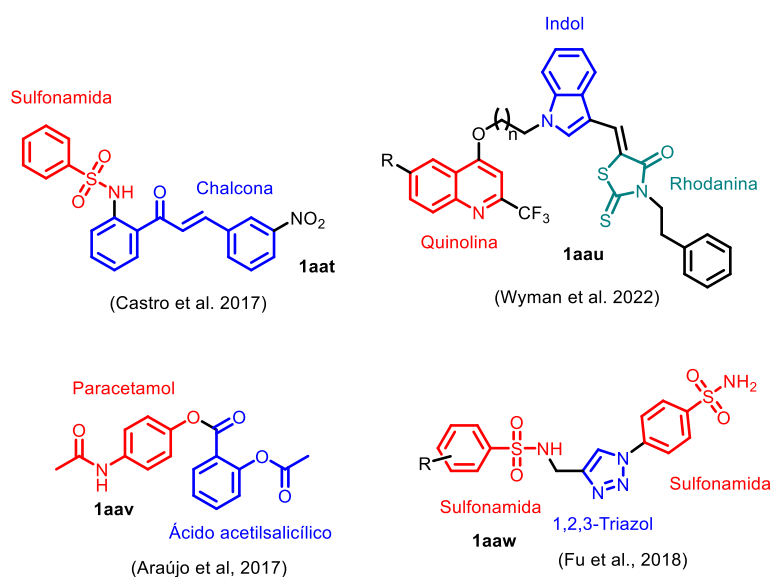
Esta pequena quantidade de transformações no nitrogênio exocíclico tanto da isatina quanto dos seu cetais abre a oportunidade para explorar a funcionalização desta porção do anel com o objetivo de construir bibliotecas de compostos inéditos. Assim, para construir compostos que permitam futura funcionalização ou aplicação biológica, é interessante empregar uma estratégia de planejamento sintético que envolva a incorporação de grupos reativos ou bioativos na porção modificada. Uma destas, a hibridização molecular, está discutida no próximo tópico.

### 1.3 HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR

O projeto e a síntese de compostos inéditos para aplicações tecnológicas ou biológicas são caros e demorados. Após a síntese, é necessário avaliar os compostos para garantir que apresentem a atividade desejada e não sejam prejudiciais à saúde humana. Assim, estratégias que aumentem a probabilidade de sucesso na identificação de alvos sintéticos para o desenvolvimento de fármacos são constantemente desenvolvidas.

Entre essas estratégias, o planejamento e a síntese de compostos com fragmentos bioativos já comprovados é uma forma eficaz de racionalizar a síntese de novos compostos bioativos. Essa abordagem permite atingir múltiplos alvos farmacológicos, reduz as chances de toxicidade às células saudáveis e pode minimizar problemas de resistência e efeitos colaterais das drogas individuais. De forma mais sistemática, na química medicinal, a estratégia denominada “Hibridização Molecular” consiste na conexão de duas ou mais classes de compostos com propriedades relevantes através de ligações covalentes, é um plano muito eficiente para o desenvolvimento de novos fármacos. (Wyman, K. A. et al., 2022).

Diversos exemplos de hibridização molecular estão relatados na literatura, mostrando sua eficácia em várias aplicações. Alguns casos são ilustrados a seguir, demonstrando a diversidade da estratégia na síntese de compostos com propriedades farmacológicas desejáveis, esquema 20.



**Esquema 20.** Exemplos de compostos híbridos contendo núcleos bioativos.

Com base na eficiência dessa estratégia e na presença do núcleo isatínico em compostos úteis na química medicinal, este trabalho visou desenvolver potenciais candidatos a fármacos utilizando a hibridização molecular como abordagem sintética.

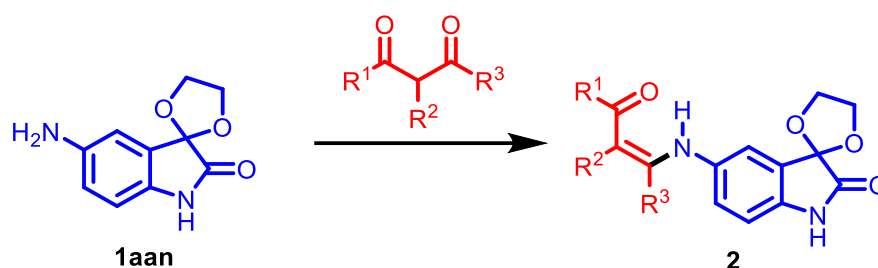
## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

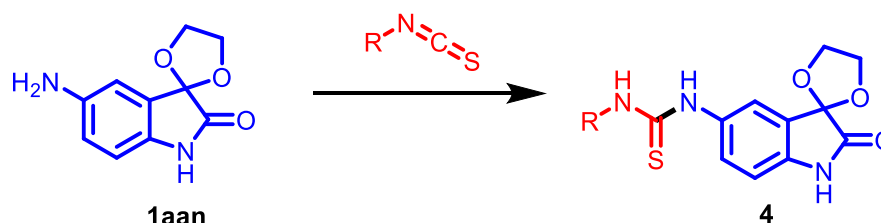
Sintetizar novos compostos polifuncionalizados contendo unidades estruturais reconhecidamente bioativas explorando transformações da 5-aminospiro[indolin-3,2'-[1,3] dioxolan]-2-ona, aminoisatina protegida (AIP, composto **1aan**).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

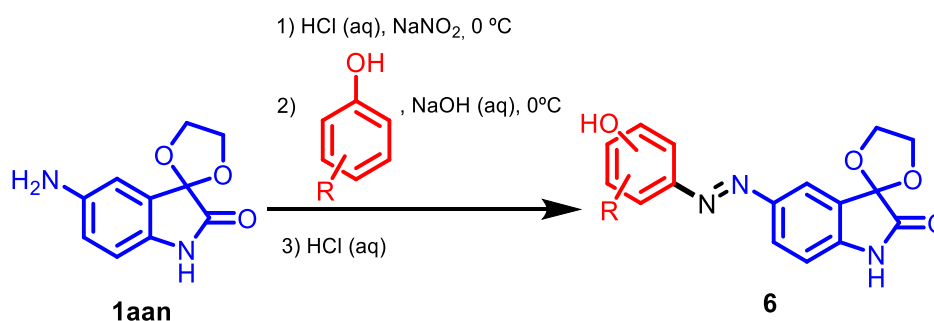
- Explorar a reatividade da AIP frente a compostos 1,3-dicarbonílicos para produção de enaminonas como intermediários sintéticos.



- Explorar a reatividade da AIP frente a isotiocianatos para produção de tiouréias como intermediários sintéticos.



- Explorar a reatividade do cátion arenodiazônio derivado da AIP frente a fenóis que apresentam atividade biológica, produzindo híbridos moleculares polifuncionalizados com ampla variedade estrutural.

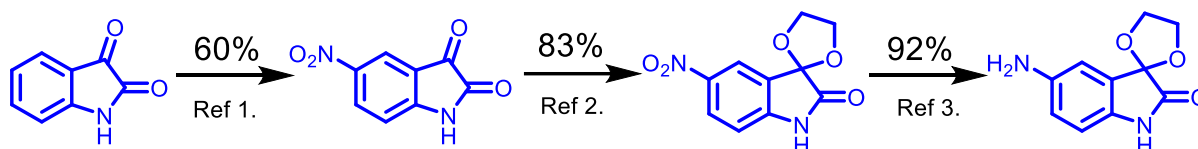


- Explorar características estruturais dos novos compostos a partir de dados espectroscópicos.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DA AMINOISATINA PROTEGIDA (AIP)

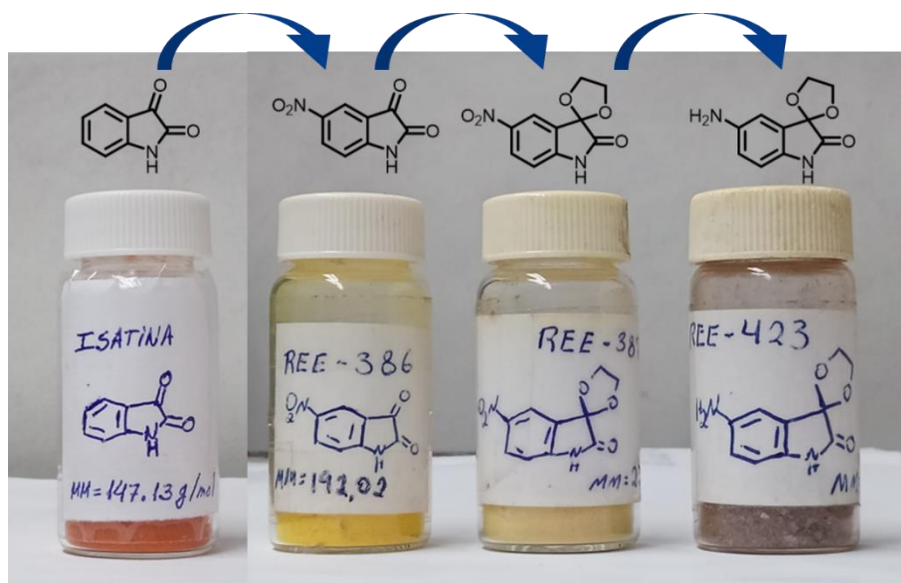
Devido ao reagente chave deste trabalho não ser disponível comercialmente, este foi preparado inicialmente através de uma síntese em três etapas a partir de um trabalho de 2019 (BOECHAT *et al.*, 2019), em que é obtido em 46% de rendimento global (Esquema 21).



Rendimento Global:  
 $R = 60\% * 83\% * 92\% = 46\%$

**Esquema 21:** Rota sintética para preparo da AIP.

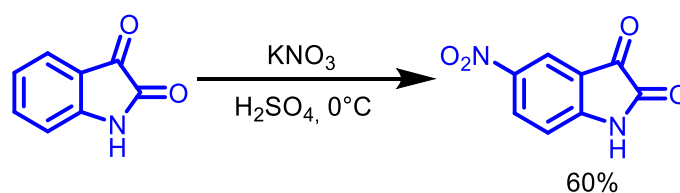
Devido ao rendimento global para obtenção deste reagente chave ser relativamente baixo, com a perda de mais da metade do material de partida, cada etapa da síntese foi otimizada, como mostrado no tópico seguinte deste trabalho. A caracterização do produto e dos intermediários foi realizada via comparação do ponto de fusão e dos espectros na região do infravermelho com os disponíveis na literatura. Além disso, devido aos produtos terem coloração bem característica (Figura 2), a formação dos produtos no meio reacional de cada etapa é facilmente atestada.



**Figura 2:** Aspecto visual da isatina e dos intermediários envolvidos na síntese da aminoisatina protegida.

### 3.1.1 Otimização da etapa de nitração da isatina

Devido ao procedimento detalhado da nitração da isatina relatado por Boechat e colaboradores não ser descrito, optou-se por buscar metodologias na literatura. Na referência selecionada, a etapa de nitração é executada de forma simples de tal forma que é inclusive parte de uma aula experimental a nível de graduação (SILVA *et al*, 2010). Nesta metodologia detalhada, o rendimento final da síntese é de 60% e a reação dura apenas uma hora, sendo compatível com o tempo de duração de aulas práticas de graduação em química (Esquema 22).



**Esquema 22:** Rota sintética para preparo da AIP.

Ao tentar reproduzir essa metodologia, embora tenha sido obtido um rendimento compatível com o relatado (Tabela 1, entradas 1 e 2), dois pontos passíveis de melhoria foram observados. O primeiro é que a quantidade de nitrato de potássio adicionado é sub-estequiométrica (0.93 equivalentes), com a reação procedendo com a isatina como reagente em excesso, não havendo a possibilidade de ser integralmente convertida ao produto. O outro ponto é que o nitrato de potássio teve de ser adicionado na forma de suspensão, pois ao tentar realizar a etapa de dissolução do em ácido sulfúrico (como indicado no procedimento), não houve dissolução nem mesmo sob agitação vigorosa na temperatura ambiente, dificultando a execução do procedimento, já que a transferência do nitrato de potássio para o meio reacional não é quantitativa. Estes dois pontos são problemáticos pelos motivos relatados e, teoricamente, afetam a reação no mesmo sentido, podendo ser parte da causa do rendimento moderado para esta reação.

**Tabela 1:** Otimização do rendimento da síntese da 5-nitroisatina.

Entrada	Escala (mmol)	Tempo (h)	Equivalentes de KNO <sub>3</sub>	Modo de adição do KNO <sub>3</sub>	Rendimento
1	20	1	0.93	Dissolvido em H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	60% <sup>a</sup>
2	20	1	0.93	Suspensão	64%
3	20	1	1.5	Suspensão	72%
4	5	1	1.5	Suspensão	65%
5	5	1	1.5	5 Frações sólidas	76%
6	5	1	1.5	10 Frações sólidas	67%
7	5	2	1.5	5 Frações sólidas	12%
8	10	1	1.5	5 Frações sólidas	73%
9	10	1	1.5	1 Fração sólida	78%

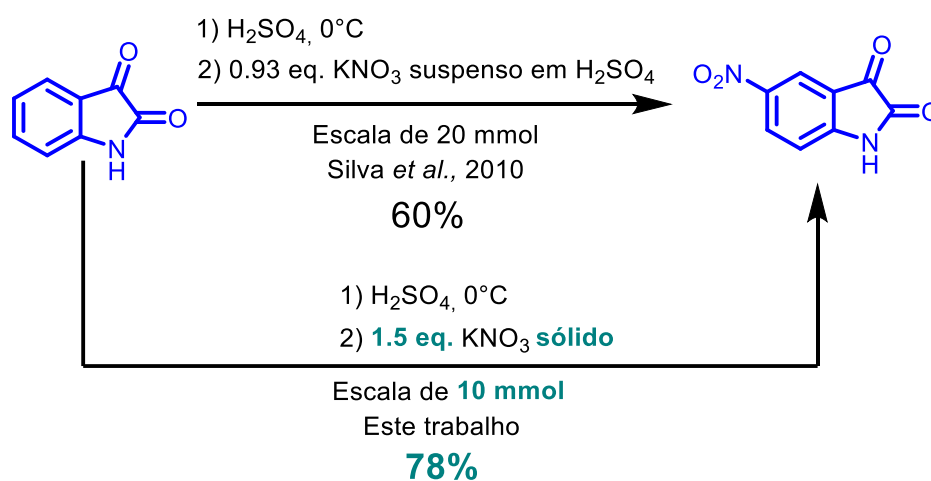
<sup>a</sup> Rendimento relatado em *Quim. Nova.* **2010**, 33 (10), 2279-2282.

Visando melhorar a metodologia, alguns experimentos adicionais foram realizados. A primeira modificação realizada foi a repetição da metodologia empregando uma quantidade de KNO<sub>3</sub> acima da estequiométrica, com 50% de excesso deste reagente com o objetivo de forçar o consumo total da isatina (Tabela 1, entrada 3). Neste experimento, o produto foi obtido em 72% de rendimento, sugerindo uma confirmação da hipótese do baixo rendimento ser causado pela baixa concentração de KNO<sub>3</sub> disponível no meio reacional.

De modo a empregar uma menor quantidade de reagentes e, assim, poder viabilizar uma maior quantidade de experimentos para encontrar um ponto ótimo de rendimento, foi realizado um experimento com a redução da escala de 20 mmol para 5 mmol. Nesta modificação (Tabela 1, entrada 4), o rendimento obtido foi de 65%, ligeiramente abaixo do obtido para a escala de 20 mmol, sugerindo uma ligeira sensibilidade da reação à escala, que ainda assim nos inspirou a continuar com a otimização com escala reduzida para 5 mmol. Para avaliar a necessidade da dissolução do KNO<sub>3</sub> em ácido sulfúrico como indicado no procedimento experimental, o seguinte experimento (Tabela 1, entrada 5) envolveu a adição do KNO<sub>3</sub> em fase sólida, transferindo-o em cinco porções de massa similar e aguardando a sua dispersão no meio reacional antes da adição de cada fração sucessiva, para evitar mudanças bruscas da temperatura do meio reacional. O resultado desta reação foi um aumento para 76% no rendimento. Visando verificar se um maior fracionamento levaria a um maior rendimento, um experimento com o KNO<sub>3</sub> adicionado em 10 frações sólidas foi executado (Tabela 1, entrada 6), verificando-se uma queda no rendimento para 67%. Visto que além do rendimento ser maior para 5 frações, a execução é mais prática, optou-se por manter em 5 a quantidade de frações. Aumentar o tempo de reação de 1 h para 2 h, com a

hipótese de que no tempo de uma hora de reação poderia não haver suficiente conversão ao produto, não foi benéfico, sendo obtido o mais baixo rendimento até então, 12% (Tabela 1, entrada 7), que sugere que há degradação da 5-nitroisatina no meio reacional com tempo excessivo. Com o objetivo de elevar a escala para suprir a demanda deste reagente nitrado para o projeto, um experimento com a escala de 10 mmol foi executado (Tabela 1, entrada 8), obtendo-se um rendimento de 73%, comparável ao obtido para a escala de 5 mmol com as demais condições mantidas. Um último experimento foi realizado para verificar se na ausência de fracionamento do  $\text{KNO}_3$  haveria vantagem no rendimento, além de tornar o procedimento mais prático. Ao executá-lo (Tabela 1, entrada 9), foi obtido um rendimento de 78%, comparável com a condição anterior, porém, sendo o máximo rendimento até então. Embora a modificação desta última condição para a escala de 20 mmol pudesse ser realizada para verificar se na máxima escala testada o rendimento se mantém, se tornando um método mais prático para a síntese de uma grande quantidade do produto, devido à dificuldade em manter o volume da mistura em banho de gelo, a escala de 10 mmol foi mantida e este experimento não foi executado. Assim, a condição da Tabela 1 entrada 8 foi mantida como condição padrão para a síntese da 5-nitroisatina neste trabalho.

Como forma de atestar a reprodutibilidade do método, aproveitando que o produto necessitava ser estocado, a mesma reação foi repetida por mais 5 vezes, obtendo-se um rendimento médio de 77% com desvio padrão de 2% nestas 6 réplicas, tendo em todas um rendimento acima do da literatura (Esquema 23).



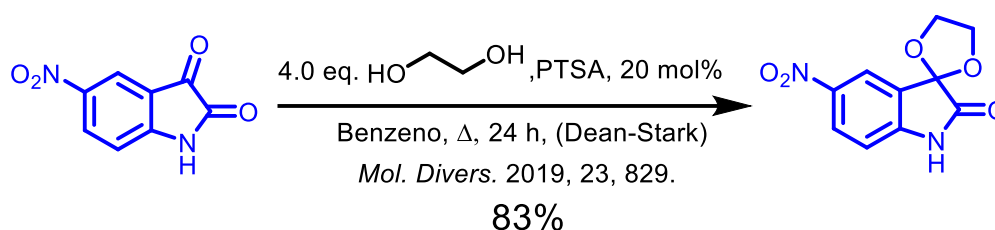
**Esquema 23:** Comparação entre rotas sintéticas para preparo da 5-nitroisatina.



### 3.1.2 Otimização da etapa de proteção da carbonila cetônica

Tendo melhorado significativamente o rendimento da etapa de nitração da isatina, seguiu-se para a otimização da etapa de proteção da carbonila cetônica.

A metodologia utilizada como referência para a proteção da carbonila cetônica da 5-nitro-isatina foi obtida de uma tese de doutorado do GPSQ (SILVA, E. E. 2022) em que o intermediário sintético protegido era empregado com a mesma finalidade, sendo preparado através de refluxo em tolueno na presença de etilenoglicol e com destilação azeotrópica de água com um aparelho de Dean-Stark (Esquema 24).



**Esquema 24:** Metodologia para o preparo do etilenoglicol-cetal da 5-nitroisatina relatada em *Mol. Divers*, **2019**, 23, 829-844.

Embora nesta metodologia o rendimento tenha sido relativamente alto, 83%, o emprego de benzeno como solvente está totalmente em desacordo com a química verde. No nosso grupo de pesquisa foi realizada uma otimização sobre este procedimento passando a empregar tolueno como solvente menos tóxico e também apenas um equivalente de etilenoglicol (SILVA, E. E. 2022, Tabela 2, entrada 1). Desafortunadamente, ao tentar a sua reprodução, não foi detectado por CCD o produto no meio reacional (Tabela 2, entrada 2).

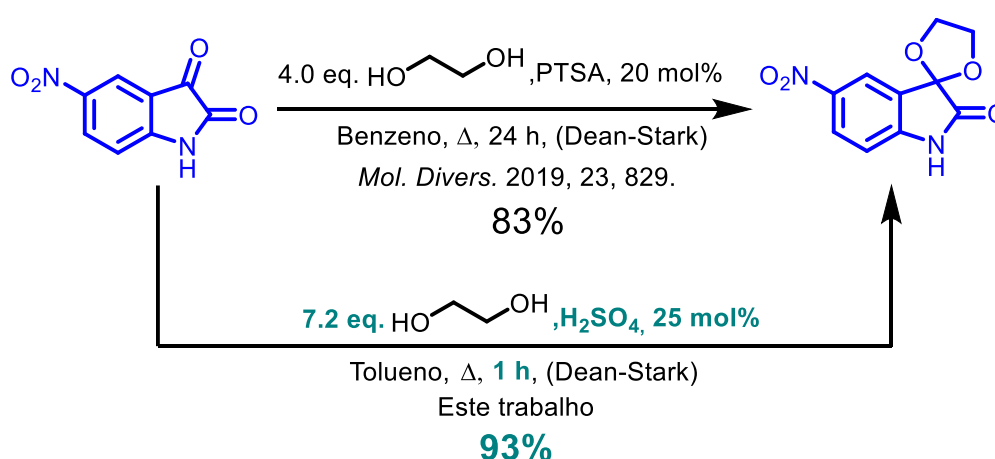
**Tabela 2:** Otimização do rendimento da síntese da 5-nitroisatina protegida.

Entrada	Ácido / Conc.	Etilenoglicol (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento
1	PTSA, 10 mol%	1.0	12	90% <sup>a</sup>
2	PTSA, 10 mol%	1.0	12	- <sup>b</sup>
3	PTSA, 20 mol%	1.0	>66	- <sup>b</sup>
4	PTSA, 25 mol%	1.0	>24	- <sup>b</sup>
5	H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H, 25%	1.0	>24	- <sup>b</sup>
6	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 25 mol%	1.0	>24	- <sup>b</sup>
7	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 25 mol%	7.2	1 h	93%

<sup>a</sup>Rendimento relatado em *Mol. Divers*, **2019**, 23, 829-844. <sup>b</sup>Ausência de reação, substrato recuperado.

Uma hipótese levantada para a não conversão do reagente foi a possibilidade de o PTSA estar contaminado ou impuro, visto que a coloração do mesmo era castanho claro, mas é relatado na literatura como sólido branco. Seguindo esta hipótese, visando contornar este problema, maiores massas de PTSA foram adicionadas (Tabela 2, entradas 3 e 4) e a reação foi deixada sob refluxo por mais de 24 h, onde ao final do tempo ainda não havia sinal de formação do produto via CCD. Objetivando utilizar outro catalisador ácido de Brönsted de pureza alta, com pKa similar, o ácido sulfâmico, um sólido, foi testado (Tabela 2 entrada 5). Nesta condição, após 24 h também não se detectou a formação do produto via CCD.

Ainda buscando avaliar catalisadores de Brönsted com pureza adequada, verificou-se o uso de ácido sulfúrico no lugar do PTSA (Tabela 2, entrada 6), onde mesmo após 24 h, não houve consumo do material de partida. Como uma última tentativa de forçar a reação a avançar em velocidade apreciável, verificou-se o efeito de aumentar a quantidade de equivalentes de etilenoglicol, elevando de 1 para 7.2 equivalentes. Nestas condições, o reagente foi consumido em apenas uma hora e foi obtido o produto em 93% de rendimento (Tabela 3, entrada 6). Este método foi repetido em triplicata, obtendo-se valores comparáveis acima de 90%, tendo sido reduzido o tempo de reação em vinte e quatro vezes em relação à metodologia de referência (*Mol. Divers*, **2019**, 23, 829-844) e ainda mantendo um rendimento considerável para esta etapa (Esquema 25).

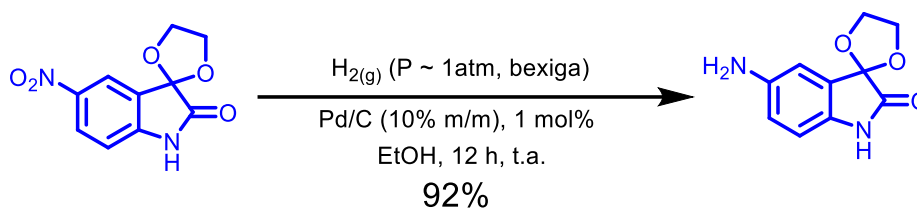


**Esquema 25:** Comparação entre rotas sintéticas para preparo do cetal da 5-nitroisatina.

### 3.1.3 Otimização da etapa de redução do grupo nitro

Com a metodologia de proteção da carbonila cetônica funcional e otimizada, avançou-se para a otimização da próxima etapa da síntese. A metodologia empregada para a

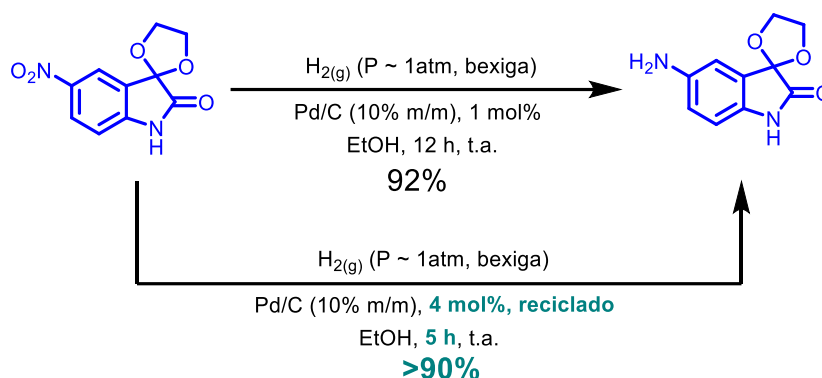
redução do grupo nitro foi adaptada da tese de doutorado de Silva, 2022 (Esquema 26).



**Esquema 26:** Metodologia para o preparo da aminoisatina protegida relatada por SILVA, E. E., 2022.

Ao reproduzir a metodologia em questão, obteve-se um rendimento de 90%, similar ao relatado na referência. Com o objetivo de reduzir o tempo necessário para a reação, alterou-se a carga catalítica para 4%, onde foi verificado por CCD que após cinco horas não havia mais reagente no meio reacional, restando apenas o produto, que após tratamento foi obtido com rendimento de 91%.

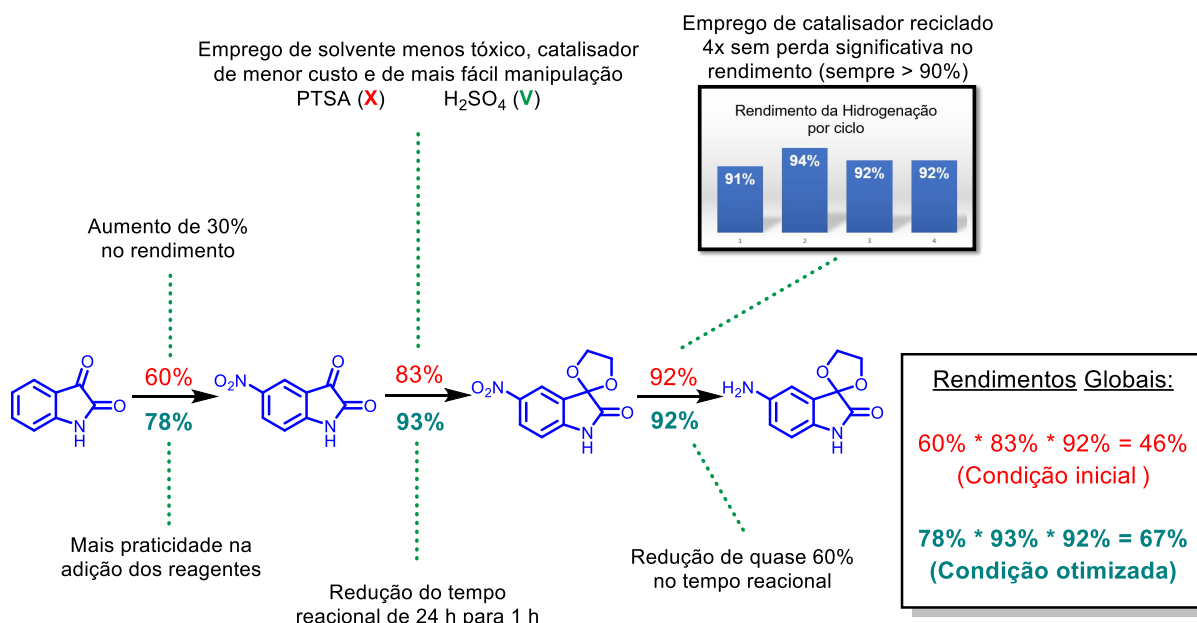
Com o objetivo de verificar se havia a necessidade de se adicionar uma carga de Pd/C nova para cada reação, e se a massa deste catalisador suportado poderia ser reutilizada, uma nova reação foi realizada. Nesta, após o consumo total do reagente, a mistura reacional foi centrifugada e lavada sucessivas vezes, tratando os sobrenadantes combinados como especificado no método original e reservando o Pd/C para ser reutilizado em novas reações. Na primeira reação e nas três reações subsequentes que empregaram a massa de Pd/C remanescente da anterior, após 5 h não se detectava mais o reagente e o rendimento obtido para todas esteve acima de 90% (Rendimentos por ciclo: 91%, 94%, 92% e 92%), demonstrando que não há perda significativa de atividade catalítica para o Pd/C e este pode ser reutilizado. Assim, a metodologia para a redução do grupo nitro do substrato teve seu tempo reduzido a menos da metade em relação à original, sem perda significativa no rendimento, aumentando assim a produtividade do reagente chave deste projeto (esquema 27).



**Esquema 27.** Comparação entre rotas sintéticas para preparo do cetal da 5-nitroisatina.

### 3.1.4 Comparação de metodologias para obtenção da AIP

Após otimizar as três etapas de síntese do reagente principal deste trabalho a partir da isatina, seja por aumento no rendimento (etapa de nitração e de proteção da carbonila) ou por redução no tempo necessário para a reação (etapa de proteção da carbonila e redução do grupo nitro) uma comparação dos rendimentos globais foi realizada (Esquema 28).



**Esquema 28:** Comparação dos rendimentos individuais e globais para a síntese do etilenoglicol cetal da aminoisatina.

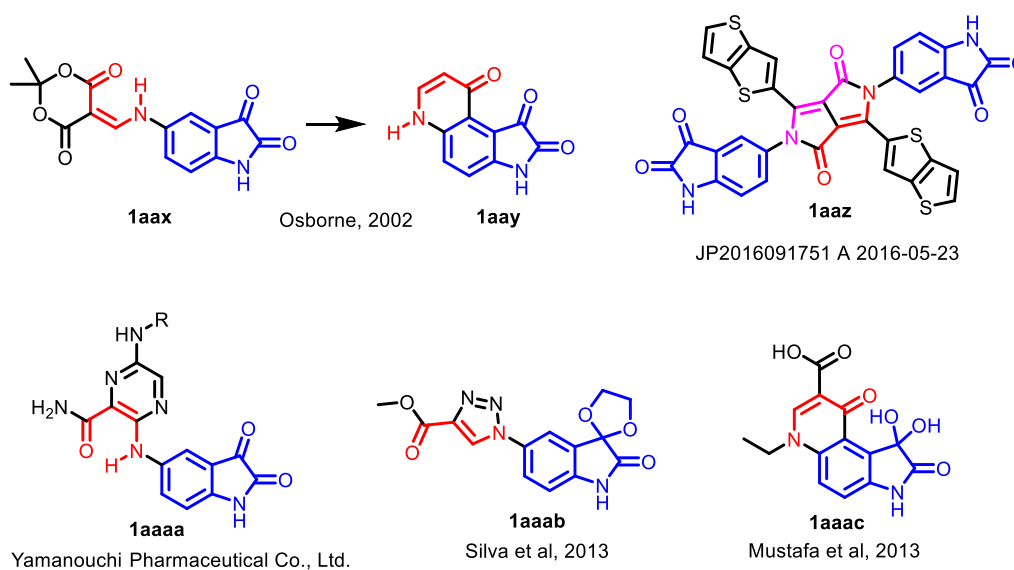
Analisando os resultados, a síntese teve um aumento relativo de 46% em relação ao rendimento original (aumentou de 46% para 67%), que embora seja um aumento modesto, reduz a perda de grandes quantidades do substrato por reação, reduz o tempo necessário para o isolamento do produto final, portanto gastando menor quantidade de energia e aumentando a produtividade do mesmo. Outras vantagens

adquiridas após otimização são as modificações que facilitam a execução, como a manipulação do KNO<sub>3</sub> sólido ao invés de suspenso em ácido sulfúrico (na etapa de nitração), a possibilidade de reutilização do catalisador suportado (na etapa de redução do grupo nitro) e a substituição do PTSA por H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, que embora seja líquido e também seja higroscópico, a sua disponibilidade e facilidade de manuseio são maiores e o seu custo é menor.

Assim, com o reagente chave deste trabalho tendo sido preparado, foram estudadas transformações a partir dele, que estão discutidas a seguir.

### 3.2 ROTA PARA ACESSAR 2-PIRROLINONAS DERIVADAS DE ISATINA

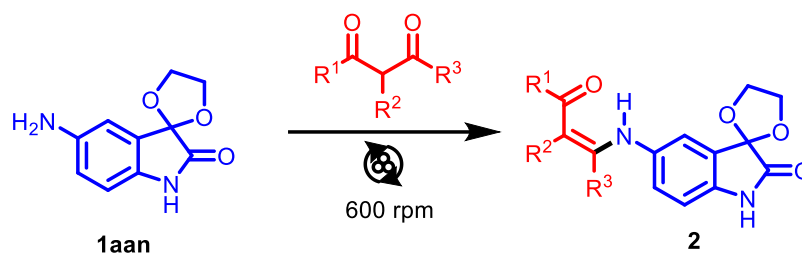
Na literatura, embora já sejam conhecidos compostos derivados de isatina com o sistema conjugado característico de enaminonas (N-C=C=O), há poucos compostos desta categoria com o carbono beta à carbonila não substituído. Isso impede o uso direto destes compostos como C-nucleófilos, restringindo a sua aplicação como intermediários sintéticos (Esquema 29).



**Esquema 29:** Compostos contendo a unidade aminoisatina ou cetala da aminoisatina (destacada em azul) e o sistema conjugado enaminona (destacado em vermelho).

Assim, de posse de uma metodologia otimizada para a síntese do reagente AIP, agora com o objetivo de sintetizar enaminonas, importantes intermediários sintéticos que abrem a possibilidade para a síntese de diversos heterociclos (Cunha *et al.*, 2002), foi decidido avaliar se a aminoisatina protegida reagiria com compostos 1,3-dicarbonílicos de forma sinteticamente útil, com bons rendimentos e produtos com pureza adequada para permitir a obtenção de produtos por reações sequenciais.

Como metodologia para a síntese foi utilizada uma que emprega a mecanoquímica (Silva, 2018), técnica que faz uso de energia mecânica como fonte de energia para superar as barreiras de ativação de reações químicas (esquema 30).



**Esquema 30:** Síntese de enaminonas derivadas da AIP via ativação mecanoquímica.

Dentre as vantagens da metodologia selecionada estão a ausência de solventes na etapa reacional e, também, à rapidez em que os produtos são obtidos e à facilidade de purificação dos mesmos. Os resultados obtidos ao empregar a metodologia descrita estão apresentados e discutidos a seguir.

### 3.2.1 Síntese de enaminonas derivadas da AIP

Ao aplicar o método mecanoquímico descrito por Silva (2018) ao 1,3-dicarbonílico disponível em maior quantidade, a acetilacetona, houve a formação de material semi-sólido/pastoso no meio reacional, que estendeu o tempo para consumo dos reagentes, possivelmente dificultando o avanço completo da reação por dissipar a energia cinética que as esferas transmitem e diminuir o número de colisões por unidade de tempo devido à viscosidade do meio, o que se reflete num tempo de preparo desta enaminona extremamente longo. Uma primeira modificação realizada para tentar forçar a reação a avançar foi o aumento da quantidade de dicarbonílico adicionados para 1.2 equivalentes (20% de excesso). Entretanto, também não foi observado por CCD o consumo da amina após três horas de reação, nem o aparecimento de novas manchas que indicassem a formação de produtos, sugerindo que o fator limitante da velocidade se deve ao efeito mecanoquímico prejudicado pela viscosidade do meio reacional, como explicado acima.

Visando amplificar o efeito mecanoquímico, optou-se por fazer um estudo de otimização iniciando pelo emprego de um sólido auxiliar de moagem e variando também a frequência de rotação do moinho, visto que além de poder melhorar a eficiência de transferência energética da mecanoquímica como técnica, pode levar a uma menor formação de subprodutos (Tabela 3).

**Tabela 3:** Otimização da síntese de enamionas via mecanoquímica.

Entrada	Frequência de rotação (rpm)	SiO <sub>2</sub> * (mg)	Aspecto final	Resultado	Tempo (min)	Rendimento
1	600	-	Pasta	Amina recuperada	180	-
2	600	200	Pó	Amina consumida	30	51%
3	400	200	Pó	Amina consumida	30	81%

\*Sólido auxiliar de moagem empregado na reação.

Para esta otimização foi utilizada a acetilacetona como 1,3-dicarbonílico modelo por sua alta disponibilidade para o projeto e com a vantagem de ser uma substância líquida, que poderia causar uma maior dificuldade pela maior probabilidade de formar um material pastoso quando comparado a reagentes dicarbonílicos sólidos. Dessa forma, um procedimento otimizado para este reagente poderia ser aplicado para 1,3-dicarbonílicos tanto líquidos quanto sólidos. Nesta otimização, a primeira modificação foi a adição de 200 mg de sílica gel ao sistema (Tabela 3, entrada 2), que permitiu que após 30 min, a amina, reagente limitante, desaparecesse do meio reacional. Esta redução de tempo associada com a aparência do material ao final dos 30 minutos de moagem (Figura 3), sugeriu que a hipótese do efeito mecanoquímico ter sido prejudicado pela viscosidade do meio reacional poderia estar correta.



**Figura 3:** Aparência do meio reacional pulverizado na reação da AIP e da acetilacetona via ativação mecanoquímica com a adição de sílica.

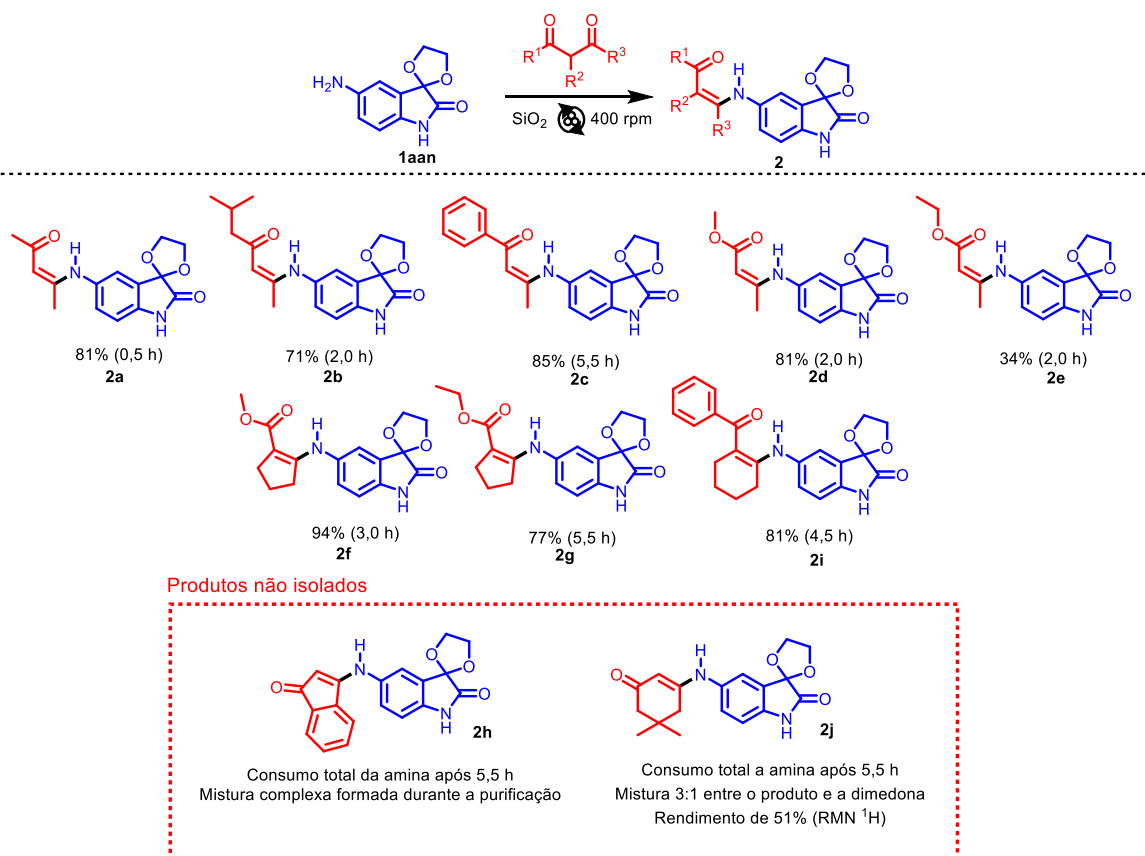
Além de permitir o consumo total do reagente limitante num tempo curto, após purificar o produto, este foi obtido com um rendimento de 51%. Com o objetivo de aumentar este rendimento, decidiu-se investigar o efeito da frequência de rotação do moinho de bolas planetário. Devido a 600 rpm ser um limite de segurança empírico estabelecido no grupo de pesquisa para evitar acidentes, já que quanto maior a frequência, mais exato deve ser o ajuste do contrapeso do sistema, foi decidido reduzir a frequência para 400 rpm (Tabela 3, entrada 3), visando ter uma ampla faixa desta variável

explorado imediatamente. Para surpresa, em 30 minutos, mesmo tempo necessário para consumo da amina na condição anterior, a amina limitante foi totalmente consumida, e o rendimento aumentou de 51% para 81%, sendo um ganho tanto em produtividade quanto em termos de sustentabilidade, visto que para uma frequência menor do moinho de bolas, uma menor potência é requerida e, portanto, no mesmo tempo há um gasto energético menor.

O fato de o rendimento ter aumentado ao reduzir a frequência de rotação pode sugerir uma aparente contradição, visto que aumentar a energia disponível num sistema químico aumenta a velocidade da reação desejada e pode permitir que seja finalizada em menor tempo, podendo ser benéfico em alguns casos em que tempos longos levam à decomposição. Entretanto, um excesso de energia também pode ser prejudicial para a transformação desejada, pois mais energia aumenta a velocidade de todas as reações passíveis de ocorrer naquele sistema, inclusive tornando possíveis reações paralelas e/ou de decomposição dos reagentes e produtos, que são empecilhos que não eram significativos quando se trabalha com fornecimento reduzido de energia ao sistema. Este aparenta ser o caso do sistema em estudo, onde ao reduzir a frequência de rotação de 600 rpm para 400 rpm, a decomposição da enaminona formada (e/ou dos reagentes que dão origem a ela) é minimizada, permitindo que maior quantidade desta seja isolada nas etapas de purificação.

Com o método otimizado em mãos, este foi estendido para outros compostos 1,3-dicarbonílicos, sendo necessário ajustar o tempo para cada substrato individual. A aplicação a distintos substratos resultou na produção de 8 enaminonas inéditas, com rendimentos entre 34% e 94% (Esquema 31).





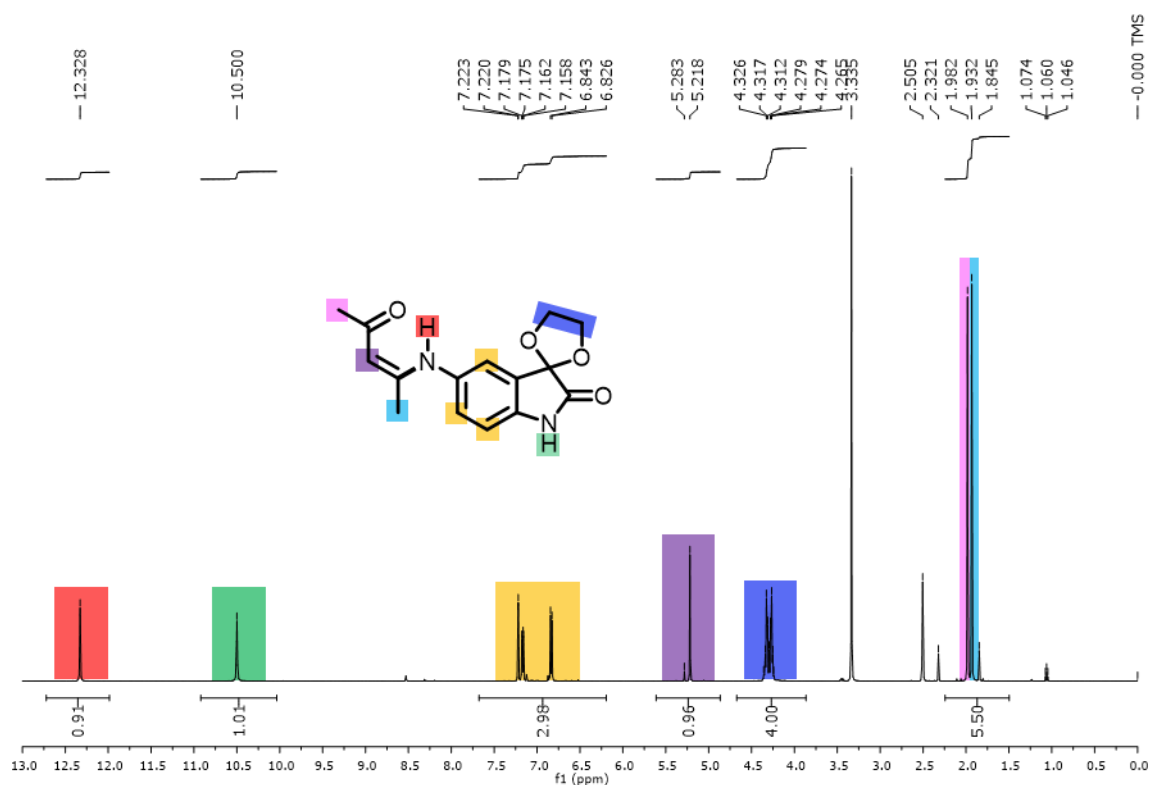
**Esquema 31:** Enaminonas preparadas via ativação mecanoquímica. No box as duas enaminonas que não puderam ser isoladas.

Ademais das oito enaminonas isoladas, para outras duas, representadas em destaque no box do esquema anterior, há evidências da sua formação, mas o isolamento destas não foi possível. Detalhes acerca da caracterização das oito enaminonas isoladas e das duas últimas apresentadas estão discutidos na sessão seguinte deste trabalho.

### 3.2.2 Caracterização estrutural das enaminonas derivadas da AIP

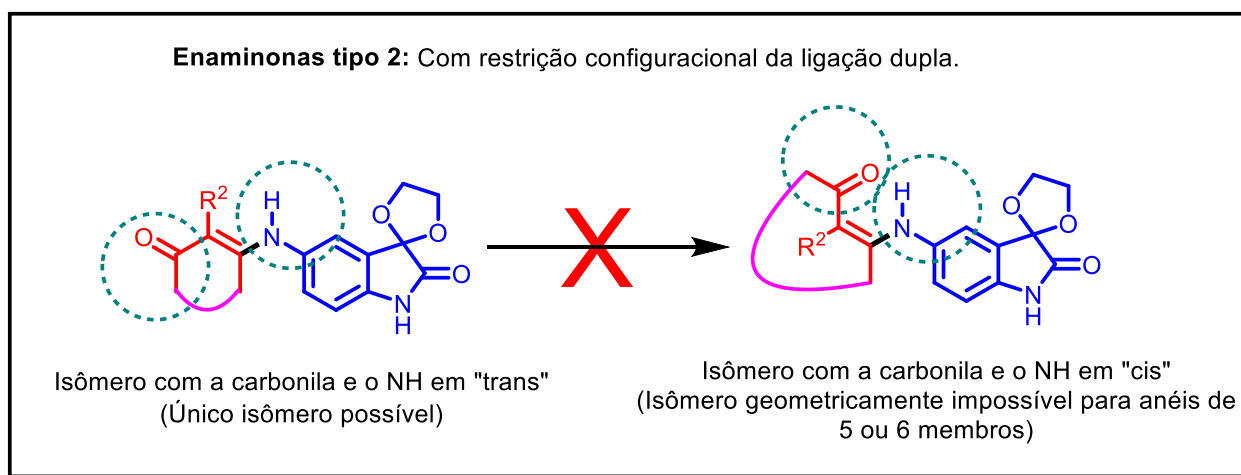
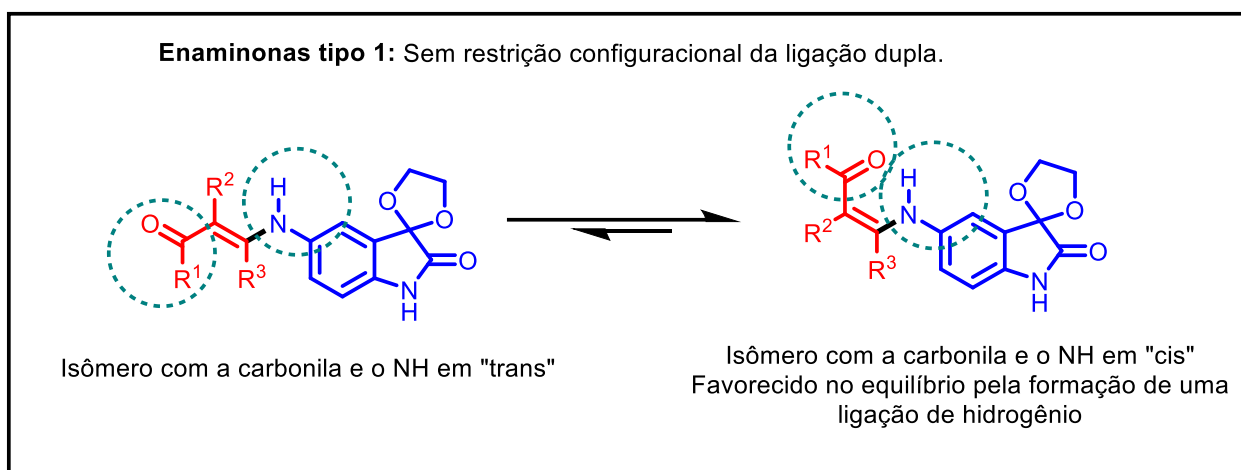
A caracterização das enaminonas foi realizada a partir de dados espectroscópicos na região do infravermelho e por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Os espectros estão disponíveis nos anexos A, assim como as tabelas de atribuição de deslocamentos químicos para os compostos isolados. Para ilustrar a caracterização, a enaminona produzida a partir da acetilacetona foi utilizada como modelo. Detalhes estruturais e espectroscópicos para as demais enaminonas estão mostradas em seguida.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da enaminona da acetilacetona (Figura 4) mostra um padrão que é recorrente para as demais enaminonas e indica a formação de cada produto correspondente pela incorporação do fragmento da AIP e do reagente dicarbonílico, na proporção 1:1.



**Figura 4:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da enaminona da AIP e acetil acetona.

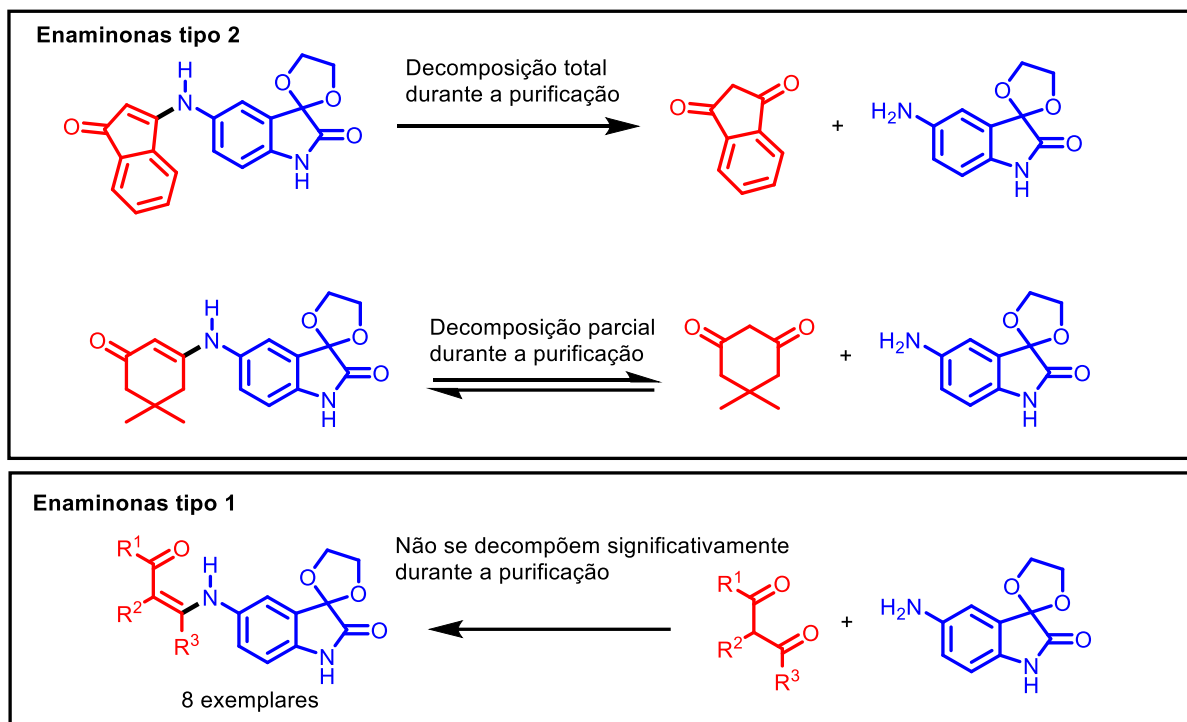
Este padrão inicia pela região em campo baixo que sempre apresenta dois sinais, um em torno de 10.5 ppm, levemente alargado referente ao hidrogênio N-H da porção isatina, e um próximo a 12.5 ppm, referente ao hidrogênio em ponte na porção enaminona, que revela que o isômero predominante para estas enaminonas é o que apresenta a carbonila e o grupo NH para o mesmo lado da dupla ligação carbono-carbono (Esquema 32), como esperado visto que a formação de uma ligação de hidrogênio libera energia e, portanto, faz a espécie formada ser mais estável, mais populosa e sendo a única observada via RMN de <sup>1</sup>H.



**Esquema 32:** Equilíbrio entre isômeros geométricos para enaminonas dos tipos 1 (não restrita) e 2 (restrita configuracionalmente).

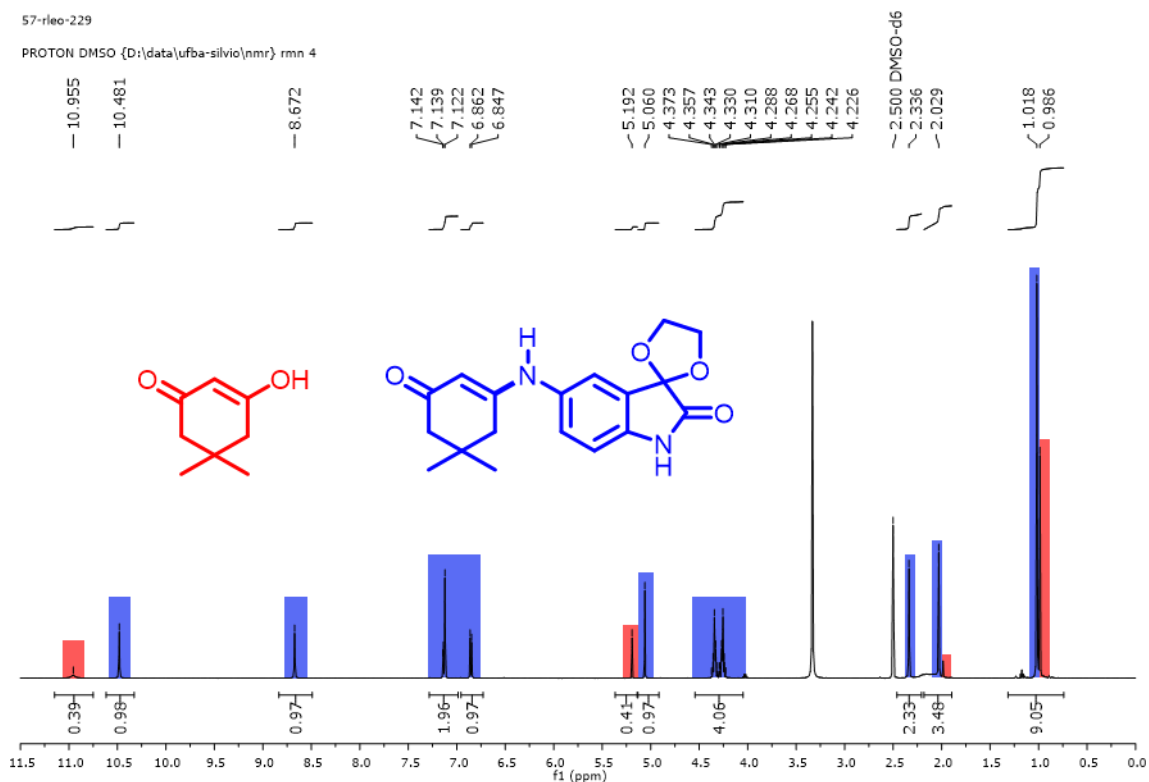
Para as enaminonas do "tipo 2" (esquema 32), derivadas de 1,3-dicarbonílicos cíclicos, devido à restrição geométrica existente pela presença dos ciclos, o único isômero geométrico possível é o que apresenta a carbonila e o grupo NH em lados opostos da ligação dupla carbono-carbono. Para este tipo de enaminona apenas dois exemplares foram estudados e apresentam resultados curiosos. Em um deles o produto se decompõe totalmente nos reagentes durante a purificação (enaminona da 1,3-indanodiona), impossibilitando o isolamento e, no outro, mesmo após recristalizações sucessivas, o "produto" isolado apresenta-se como uma mistura da enaminona com o dicarbonílico (dimedona), que sugere que a decomposição deste também ocorre, porém em taxa mais lenta. Estes resultados, observados apenas para as enaminonas que não apresentam a possibilidade de formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular mostram como a reversibilidade é acentuada quando os produtos não são tão estáveis quanto poderiam ser caso tivessem o abaixamento

energético provocado pela simples ligação de hidrogênio intramolecular (Esquema 33).



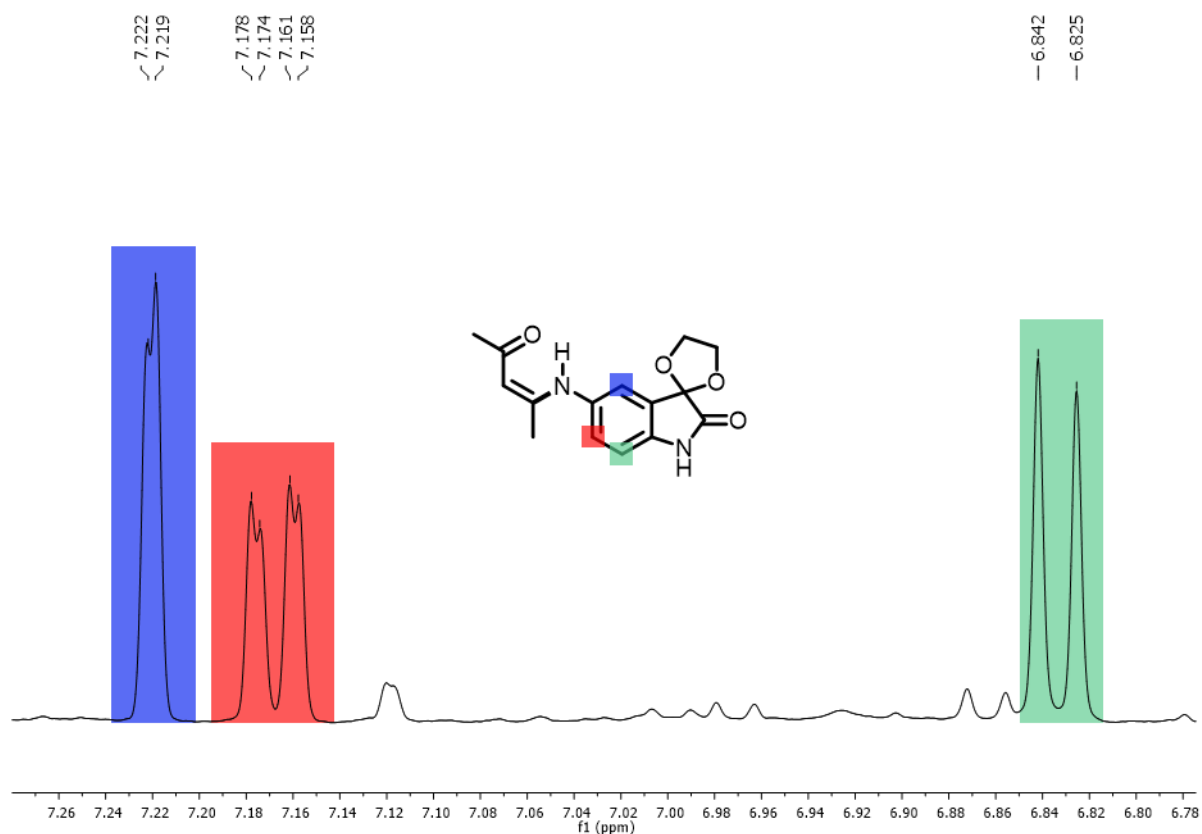
**Esquema 33:** Reversibilidade da reação de formação de enaminonas, com seus sentidos de favorecimento termodinâmico ilustrados pelo sentido das setas de reação.

Além do fato da reversibilidade, para a enaminona da dimedona, que foi isolada juntamente do reagente dicarbonílico, observa-se que seu sinal referente ao hidrogênio do grupo N-H da porção não isatínica é observado em 1.5 ppm abaixo do esperado (10.955 ppm contra o recorrente 12.5 ppm para enaminonas do tipo 1) e quase que totalmente trocado, com uma integral para 39% da integral para um hidrogênio (Figura 5), Que também reforça o fato de não haver a ligação de hidrogênio intramolecular neste exemplar.



**Figura 5:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

A repetição do padrão que indica a incorporação da porção isatina na estrutura do produto vem da presença entre 6.5 ppm e 7.5 ppm de um dubleto com constante de acoplamento em torno de 3 Hz, um dubleto com constante de acoplamento em torno de 8 Hz e um duplo dubleto com constantes de acoplamento em torno de 3 Hz e 8 Hz, que são correspondentes à presença do anel da isatina 1,2,4-trissubstituído (Figura 6). Para as enaminonas que apresentam hidrogênios ligados a anéis aromáticos, em alguns casos houve sobreposição de sinais, mas o padrão ainda se manteve e pôde ser detectado.



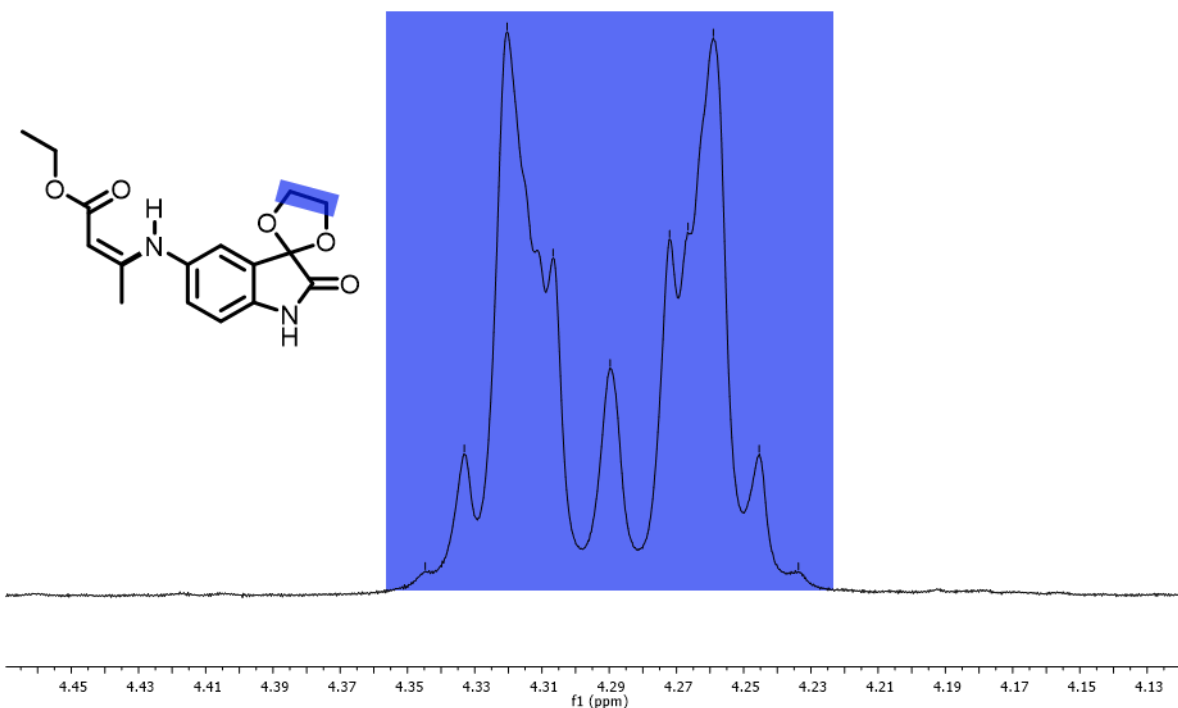
**Figura 6:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2a. padrão de sinais dos hidrogênios aromáticos da porção isatina.

Os sinais dos quatro hidrogênios metilênicos (Figura 7) da porção cetál também indicam a incorporação da porção isatínica, sendo observados em torno de 4.2 ppm. A designação da multiplicidade nas atribuições (Anexos A) foi feita como “m” devido a corresponder a um multiplete de ordem superior, em que as medições de constantes de acoplamento e as regras do triângulo de pascal não podem ser aplicadas (Silverstein *et al.*, 2007).

54-rleo-225a

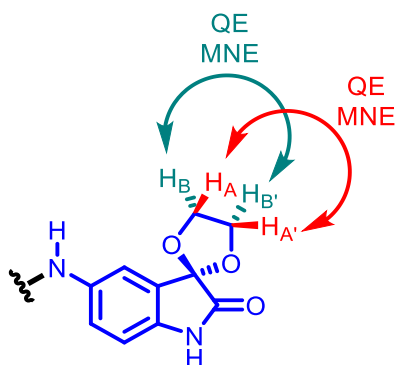
PROTON DMSO {D:\data\ufba-silvio\nmr} rmn 5

4.345  
 4.333  
 4.320  
 4.307  
 4.290  
 4.272  
 4.267  
 4.259  
 4.245  
 4.234



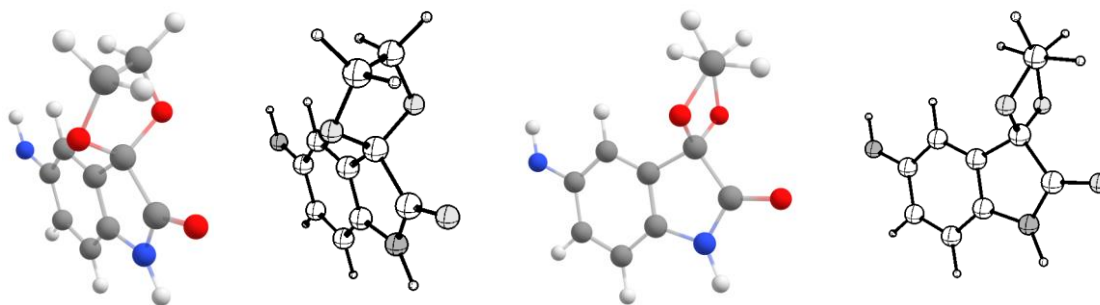
**Figura 7:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 2e. padrão de sinais dos hidrogênios metilênicos do cetal.

Isto se deve aos hidrogênios serem quimicamente equivalentes dois a dois, que fica mais claro ao representar tridimensionalmente o grupo cetal através de cunhas tracejadas e cheias (Figura 8) ou modelos moleculares tridimensionais via *software* (Figura 9), em que se percebe que os hidrogênios voltados para o lado da carbonila da lactama são quimicamente equivalentes e os voltados para o lado oposto também são entre si, mas distintos dos dois primeiros.



Legenda:  
 QE: Quimicamente Equivalentes  
 MNE: Magneticamente Não Equivalentes

**Figura 8:** Detalhamento dos quatro hidrogênios metilênicos do grupo cetal do fragmento da isatina.



**Figura 9:** Estrutura tridimensional simulada do grupo cetal do fragmento da isatina.

Para as enaminonas que apresentam hidrogênio vinílico, é observado em torno de 5.2 ppm o sinal deste hidrogênio, que guarda proporção 1:4 em relação ao multipeto dos hidrogênios da porção cetal. Esta proporção, associada com todas as outras evidências e aos sinais dos hidrogênios alifáticos abaixo de 4 ppm, comprova a incorporação de uma unidade da porção isatina e uma do dicarbonílico nos compostos isolados.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , verifica-se concordância com as estruturas propostas havendo a quantidade de sinais esperadas para cada um dos compostos. Alguns sinais indicam diretamente a incorporação da porção isatínica no produto, por exemplo um sinal intenso em 65 ppm correspondente aos carbonos metilênicos da porção cetal, que apresentam maior deslocamento químico devido a estarem ligados diretamente a átomos de oxigênio e apresentam alta intensidade por corresponderem a dois carbonos e por terem um tempo de relaxação relativamente pequeno, já que estão ligados a dois hidrogênios. O carbono espiro ligado diretamente aos dois oxigênios do grupo cetal é detectado em torno de 110 ppm, com pouca variação. E o carbono beta-enamina que é detectado em torno de 101 ppm. Além destes, o carbono da carbonila de lactama aparece em torno de 175 ppm em todas as estruturas.

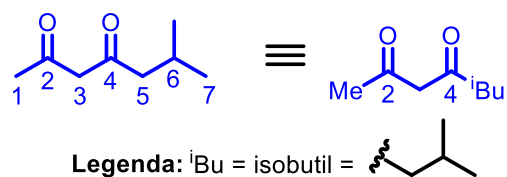
Dentre as enaminonas sintetizadas, três têm características estruturais que valem discussões individuais, a da 6-metil-2,4-heptanodiona, a da dimedona e a da indanodiona, sendo estas duas últimas já citadas anteriormente.

### 3.2.3 Regioquímica da formação da enaminona do 1,3-dicarbonílico 6-metil-2,4-heptanodiona

A estrutura plana da 6-metil-2,4-heptanodiona está representada no esquema 34. Este composto se trata de um composto dicarbonílico onde ambos os substituintes de cada uma das carbonilas têm substituintes de mesma natureza, grupos alquila, o que leva

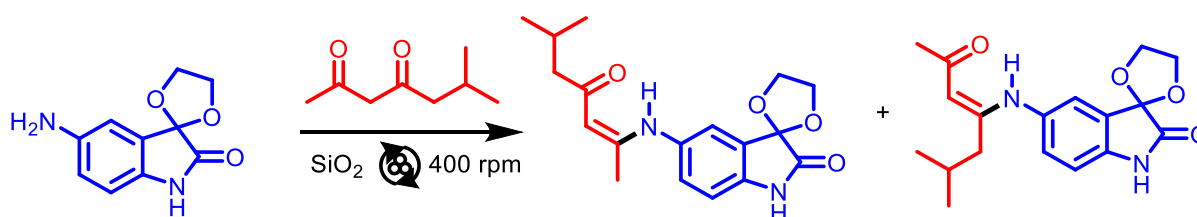


a se esperar uma distribuição eletrônica similar em torno dos carbonos carbonílicos das carbonilas 2 e 4.



**Esquema 34:** Estrutura plana da 6-metil-2,4-heptanodiona.

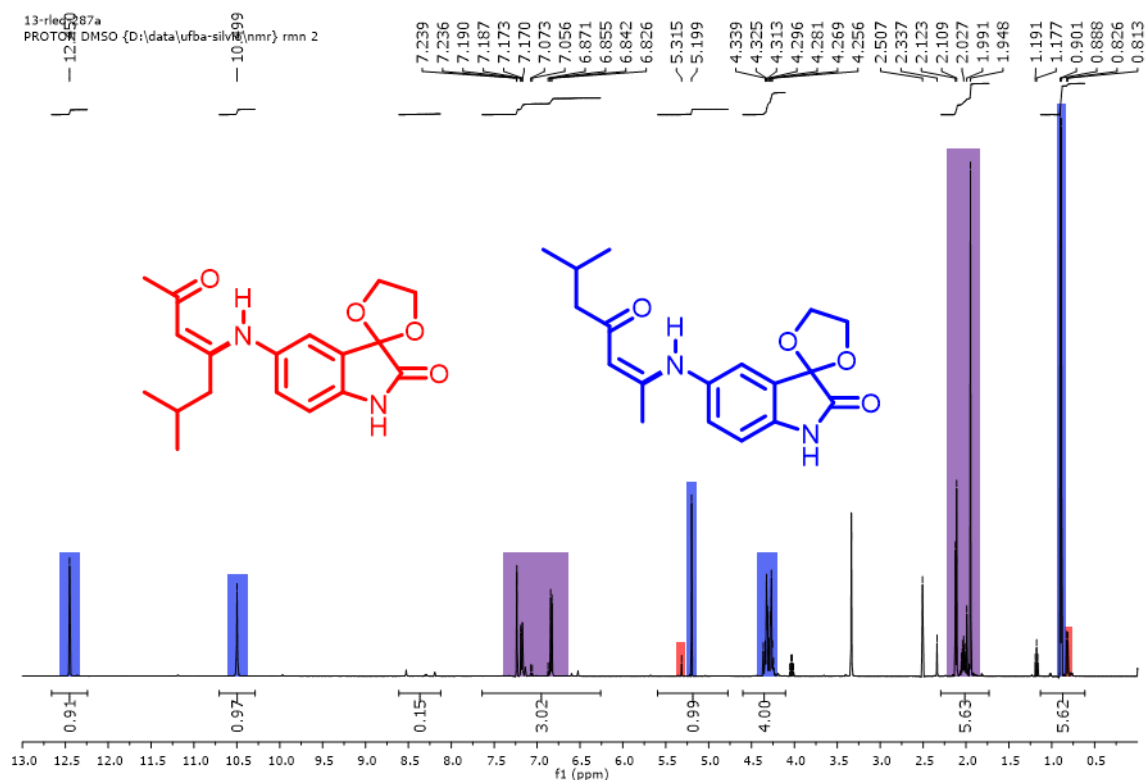
Devido à substituição “di-alquílica” nesta “di-cetona” não simétrica, esperaria-se uma reatividade similar para ambas as carbonilas frente a nucleófilo (Esquema 35), entretanto, devido a efeitos estéricos, pode-se prever uma preferência maior para ataques nucleofílicos na carbonila 2 (vizinha ao grupo metila) do que à carbonila 4 (vizinha ao grupo isobutila), visto que o substituinte mais volumoso vizinho à carbonila 4 aumentaria a energia de ativação para a aproximação do nucleófilo, sendo refletido numa proporção maior para a enaminona resultante do ataque em 2 do que em 4, considerando o controle da distribuição dos produtos da reação como cinético, mas não invalidando a possibilidade do controle termodinâmico operar nesta reação.



**Esquema 35:** Produtos regioisoméricos passíveis de formação na reação da AIP com a 6-metil-2,4-heptanodiona.

Caso este controle seja termodinâmico, uma proporção similar entre as duas enaminonas pode ser esperada, com predominância para o regioisômero em que a amina está ligada vizinha à metila.

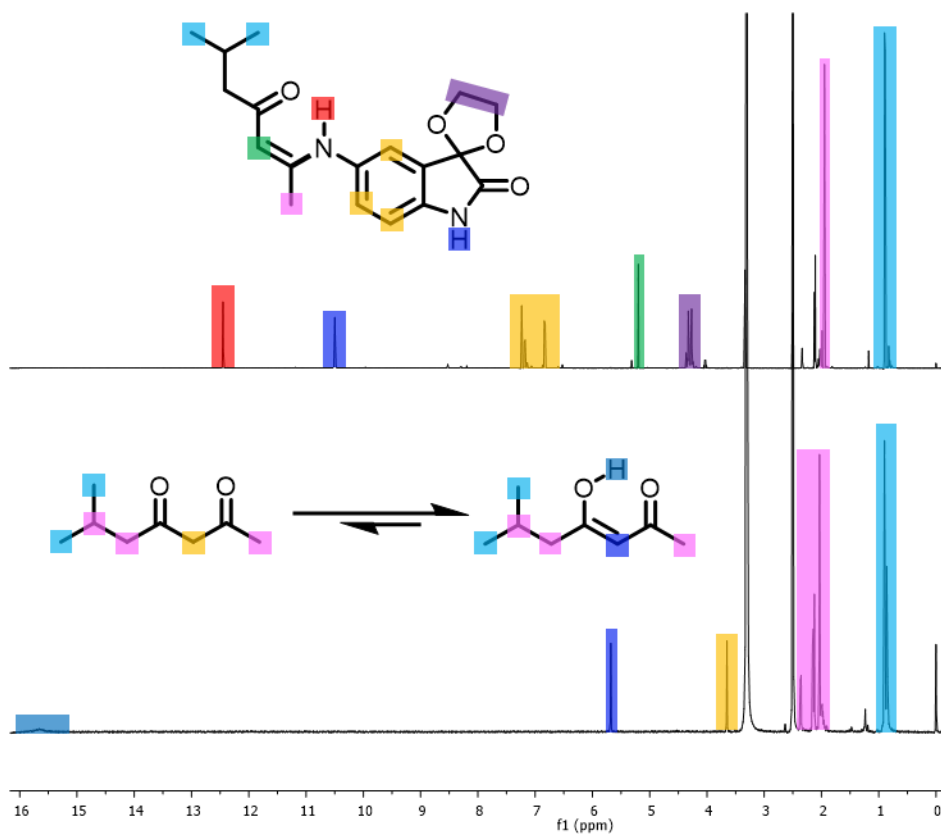
Após a aquisição do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto da reação (Figura 10), percebe-se que se trata de uma mistura entre dois regioisômeros da enaminona, visto que alguns sinais se encontram duplicados.



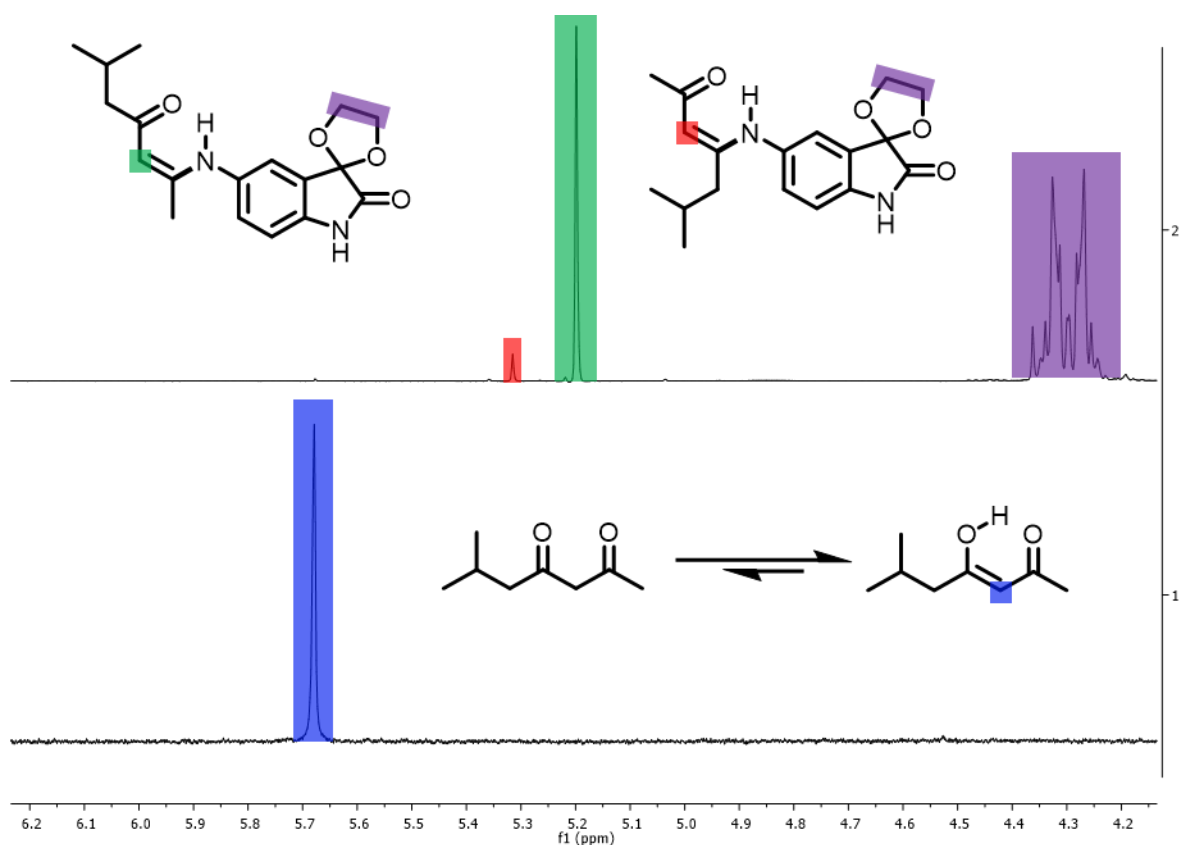
**Figura 10.** Espectro das enaminonas derivadas da AIP e da 6-metil-2,4-heptanodiona.

Ao analisar a região pouco congestionada entre 5.0 e 6.0 ppm, nota-se dois singletos em proporções 1:14.82 (Figura A14, na sessão de anexos), que possivelmente são correspondentes aos hidrogênios vinílicos, um para cada enaminona regioisomérica. Com o objetivo de confirmar que os singletos correspondem aos produtos e não ao reagente, este espectro foi comparado em mesma escala horizontal com o do reagente (Figura 11). Nesta comparação, a falta de coincidência entre sinais do reagente com os dois singletos do material isolado comprovou a hipótese. Adicionalmente, na Figura 12 pode-se verificar no espectro do produto em maior expansão um pequeno singleto 5.679 ppm coincidente com o deslocamento químico do reagente, mostrando que pequena quantidade dele remanesce na mistura. Assim, novamente, excluído este sinal do reagente, cada um dos singletos corresponde a um hidrogênio vinílico de um dos isômeros. Embora estes sinais vinílicos estejam numa região pouco congestionada do espectro, as integrais destes sinais não foram utilizadas para o cálculo da proporção exata entre os regioisômeros, pois estes hidrogênios podem sofrer troca química com o solvente deuterado da análise. No lugar destes foram utilizados os sinais das metilas das porções isobutil (sinais em torno de 1 ppm na Figura 10) obtendo-se uma proporção de 1.00:14.34 (Figura A15, na sessão de anexos), ou em termos normalizados, 93:7.

Para maiores detalhes, no anexo A estão disponíveis os espectros completos e suas devidas expansões.



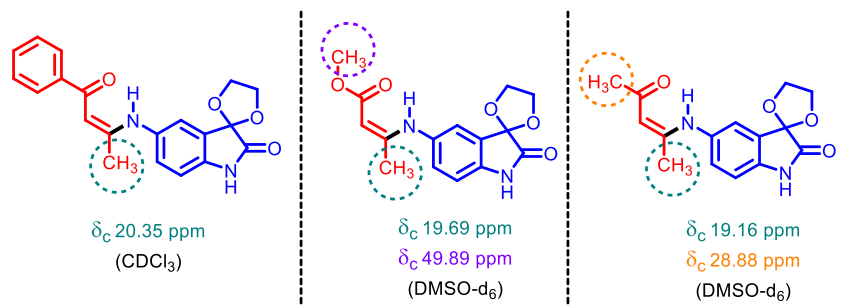
**Figura 11.** Espectro da enaminona comparada com o do reagente. Embora o espectro de cima seja da mistura de enaminonas, apenas a enaminona majoritária foi representada.



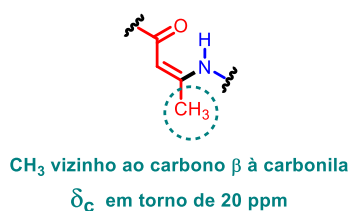
**Figura 12.** Espectro da enaminona comparada com reagente, expansão.

Para atestar qual dos dois isômeros é o majoritário, tomou-se como base o espectro de carbono 13 que é mais simples de analisar, principalmente na região alifática para esta classe de compostos. Além disto, devido à baixa proporção do isômero minoritário, praticamente são detectados apenas os sinais do majoritário neste espectro, o que torna mais simples a análise. Os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  nesta região para a mistura de enaminonas e para três outras enaminonas já elucidadas que foram utilizadas como modelo estão disponíveis na Figura 13. Além disso, dados de RMN de compostos similares já sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa reforçam a regioquímica do isômero majoritário aqui apresentado (Silva, E. E., 2018).

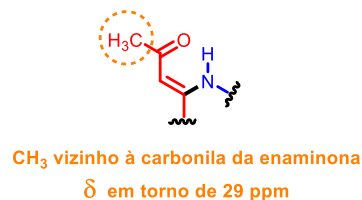
### Enaminonas modelo para o $\delta_c$ :



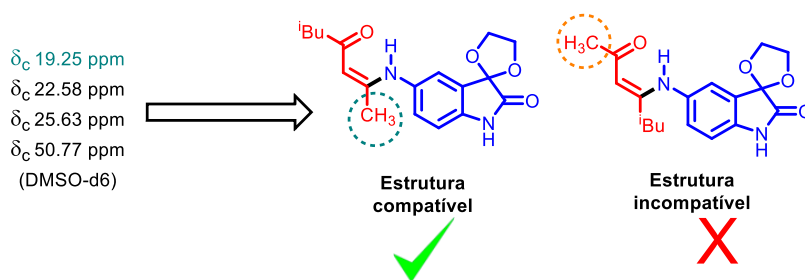
#### Padrão:



#### Padrão:



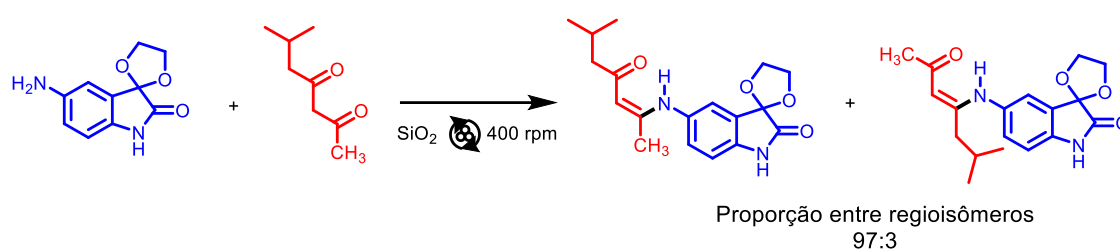
### Dados de $\delta_c$ para a enaminona majoritária:



**Figura 13.** Comparação dos deslocamentos químicos de carbonos alifáticos das enaminonas elucidadas para determinação do composto majoritário numa mistura de enaminonas.

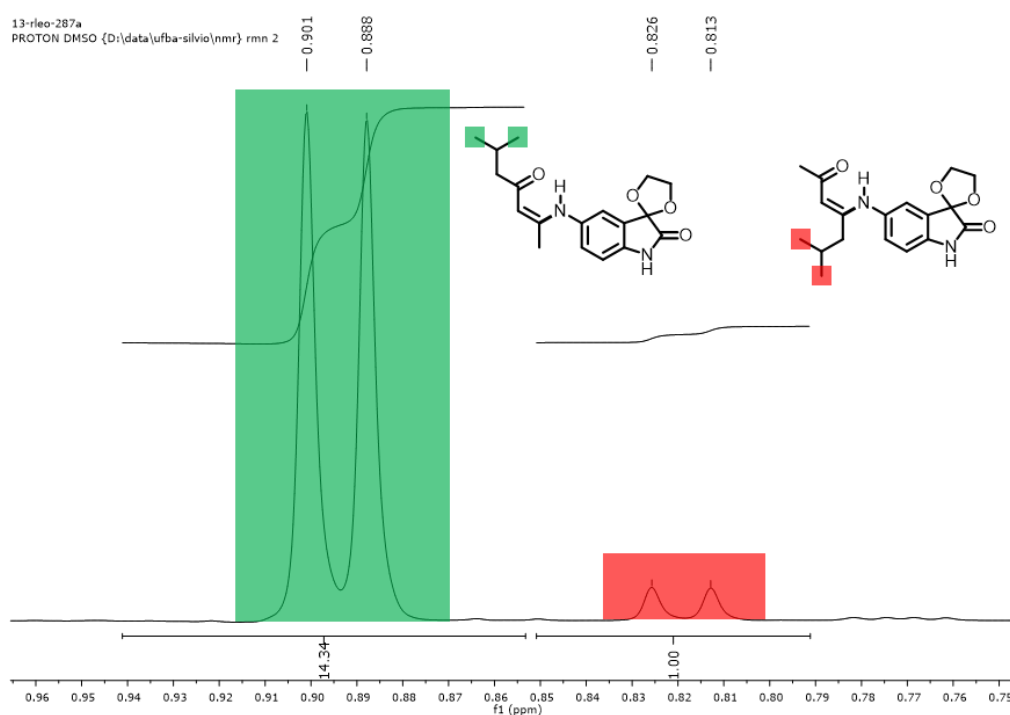
Analisando as enaminonas da região superior da Figura 13, a primeira destas é um bom modelo pois apresenta apenas uma metila e esta é vizinha ao carbono beta da carbonila da porção enaminona. Embora seu espectro tenha sido adquirido em CDCl<sub>3</sub> (e a mistura de enaminonas em análise em DMSO-d<sub>6</sub>), seu deslocamento químico é similar ao de uma das metilas da segunda enaminona modelo (em DMSO-d<sub>6</sub>), ambos em torno de 20 ppm, após descartado o sinal em 49.89 ppm, característico do grupo metoxil. Assim, a referência para o deslocamento químico de metilas vizinhas ao carbono beta à carbonila de enaminonas foi estabelecido. Como uma informação extra, a terceira enaminona modelo que apresenta duas metilas, tem uma em cada posição possível para os isômeros da enaminona da heptanodiona, assim, já conhecendo o deslocamento químico de uma destas, nota-se que o deslocamento em 28.88 ppm corresponde à metila vizinha à carbonila da enaminona.

Com base nos dados acima e analisando o conjunto de sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  da enaminona majoritária, percebe-se que há um sinal em torno de 20 ppm (19.25 ppm), que é condizente apenas com uma das possíveis enaminonas, a que tem uma metila vizinha em beta à carbonila da enaminona. Adicionalmente não existe o sinal em torno de 29 ppm referente à metila vizinha à carbonila, que comprova que o produto majoritário é a enaminona anteriormente citada, que é a única que tem os deslocamentos químicos compatíveis com os dados observados, indicando o ataque nucleofílico diretamente na carbonila menos impedida. (Esquema 36).



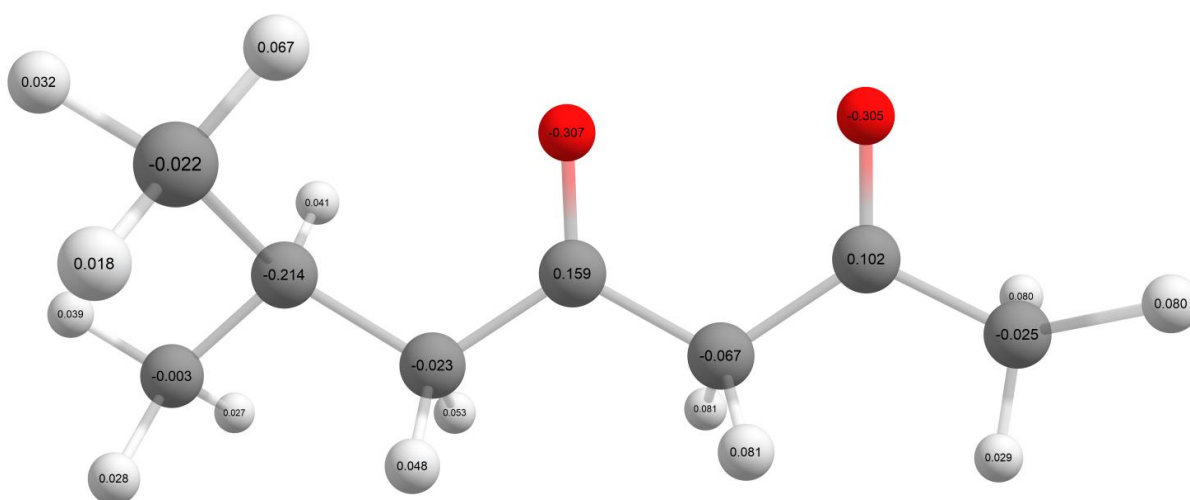
**Esquema 36.** Proporção obtida entre as enaminonas na reação da AIP com o 1,3-dicarbonílico não simétrico empregado.

A proporção entre as enaminonas regioisoméricas foi calculada por integração direta dos sinais das metilas da porção isobutílica no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 14), como citado anteriormente, sendo obtida como 1.00:14.34, ou, em valores normalizados, 93:7.



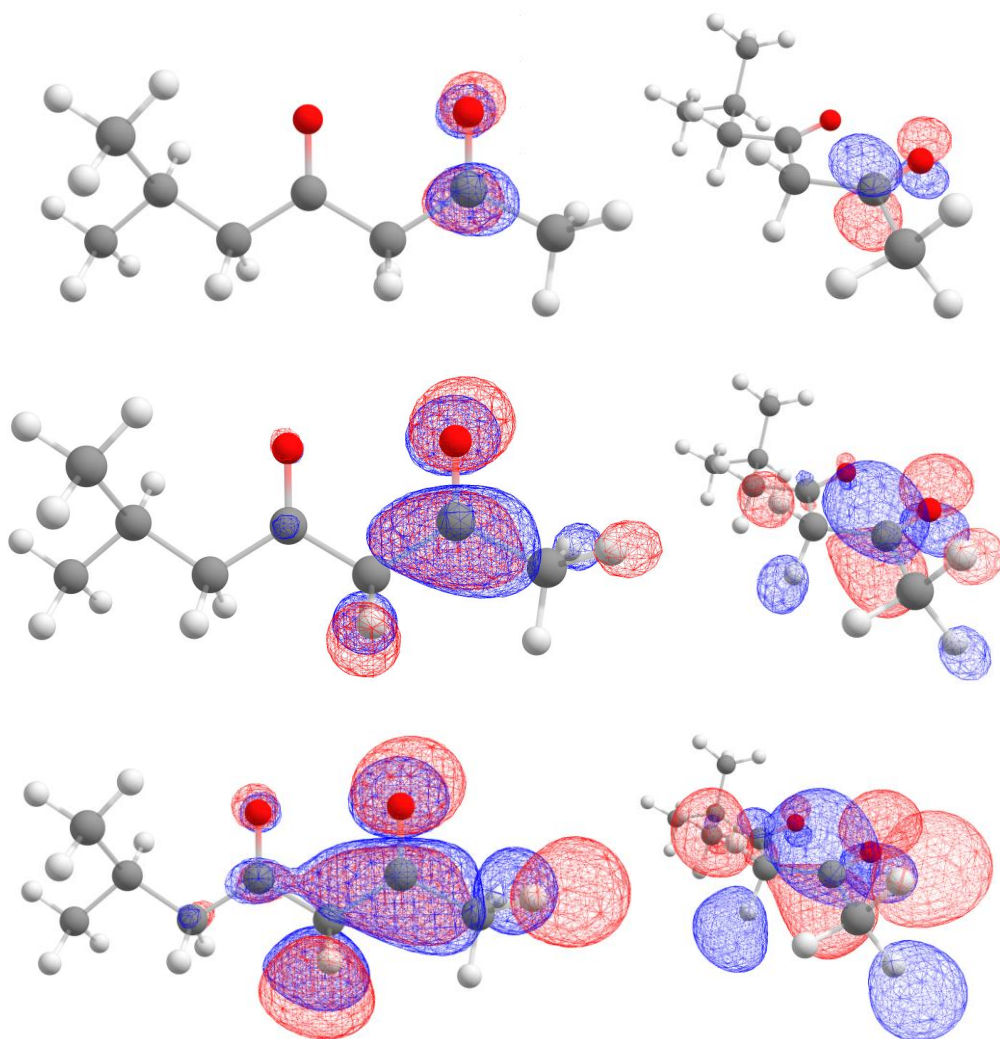
**Figura 14.** Expansão dos espectros na região das metilas do grupo isobutílica.

Com o objetivo de justificar a alta seletividade para um produto em relação ao outro, além do fator estérico que reduz a probabilidade de uma aproximação da amina para a carbonila, uma simulação computacional foi executada, visando verificar se existem fatores extras que não podem ser avaliados sem modelos. A primeira simulação computacional executada foi um cálculo do tipo “single point” no software Orca® numa geometria pré-otimizada via software Avogadro® para o composto dicarbonílico com um campo de força UFF e a configuração steepest descent. realizado num nível de teoria CCSD(T) cc-pvdz. Neste foi possível se obter as cargas de Mulliken nos átomos da estrutura (Figura 15).



**Figura 15.** Cargas de Mulliken nos átomos do reagente dicarbonílico 6-metil-2,4-heptanodiona, simulados num nível de teoria CCSD(T) cc-pvdz.

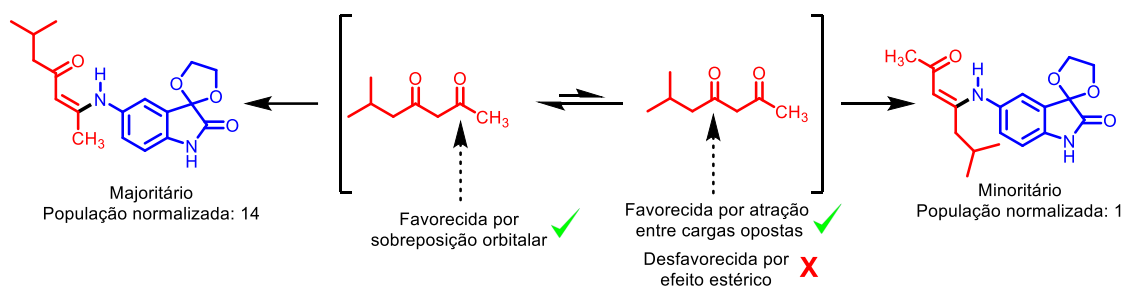
Entre os centros eletrofílicos do reagente, segundo o cálculo realizado, o carbono carbonílico ligado à isobutila apresenta uma carga positiva de 0.159 unidades de carga elementar, que é superior à do carbono carbonílico ligado à metila, de 0,102 unidades. Por este resultado, seria de se esperar que o reagente aceitasse elétrons da amina preferencialmente na carbonila mais impedida, que não é observado nos dados experimentais. Já que a distribuição de cargas no eletrófilo não sustenta o dado experimental, foi decidido avaliar a superfície de contorno do orbital LUMO desse reagente, que é o orbital de fronteira que está participando da reação ao aceitar elétrons do nucleófilo. Esta distribuição, ao mesmo nível de teoria empregado para o cálculo das cargas está na Figura 16 com superfícies de 97%, 95%, 90% de probabilidade.



**Figura 16.** Plot do orbital LUMO do reagente dicarbonílico 6-metil-2,4-heptanodiona, simulados num nível de teoria CCSD(T) cc-pvdz, com 90%, 95% e 97% de probabilidade.

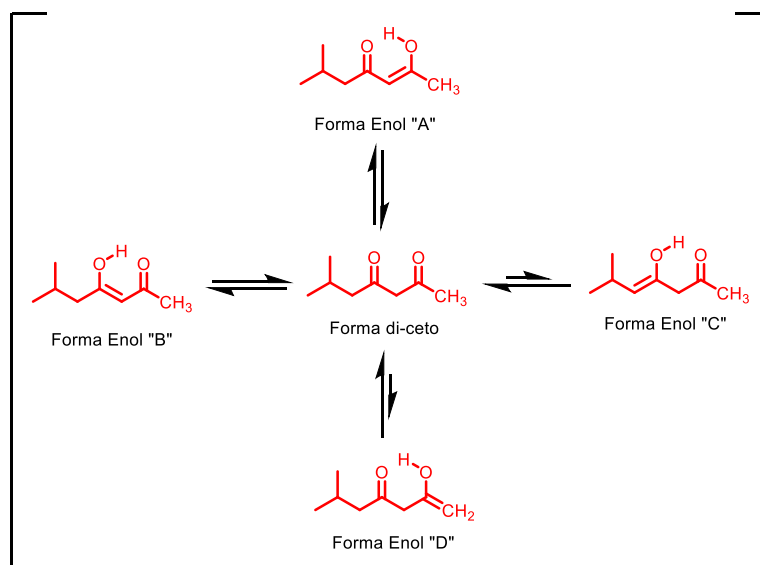
Com o orbital molecular LUMO plotado, através da superfície de contorno em torno dos carbonos eletrofílicos da estrutura, é possível verificar que o átomo que mais contribui para este orbital de fronteira é o carbono da carbonila vizinha à metila. Este dado indica que o controle da reação é orbitalar e não por cargas. Além disso, este efeito orbitalar é sinérgico ao efeito estérico, pois ao se aproximar o HOMO do nucleófilo com a carbonila que mais contribui para o LUMO, a interação terá um maior caráter ligante e, portanto, levará a uma velocidade maior para esta reação. Embora o controle de cargas favoreça a aproximação do reagente pela carbonila mais impedida, o efeito estérico e a sobreposição mais efetiva do nucleófilo na carbonila menos impedida direcionam a reação para o produto majoritário com uma seletividade quase que total (Esquema 37).





**Esquema 37.** Possíveis aproximações do nucleófilo ao reagente dicarbonílico.

Outra possibilidade que pode justificar a preferência pela enaminona formada pela ligação da amina com a carbonila menos impedida é que a reação ocorra por ataque direto a uma das formas enol do dicarbonílico, visto que este pode apresentar-se em proporção razoável nestas formas devido à presença de uma ligação de hidrogênio intermolecular, sustentada por argumentos similares aos emitidos na discussão sobre a prevalência de enaminonas com a ligação de hidrogênio intramolecular (Clayden *et al.*, 2012). Para verificar se a presença das formas enol favorecem a formação da enaminona observada, deve-se analisar as quatro possibilidades de enol (Esquema 38).



**Esquema 38.** Possíveis enóis presentes no meio reacional e que podem ser atacados pelo nucleófilo além da forma di-ceto.

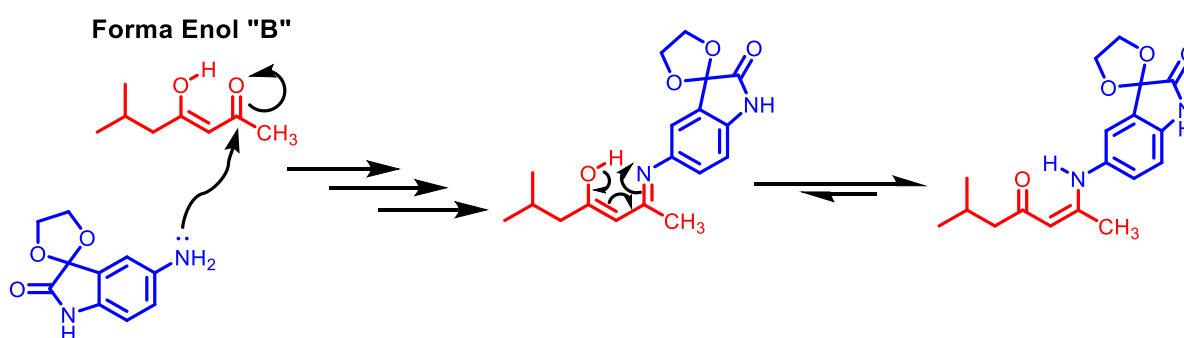
Embora todas possam apresentar a ligação de hidrogênio intramolecular, as formas “C” e “D” apresentam energias substancialmente mais altas que as outras duas, pois nestas as duplas ligações carbono-carbono são dissustituídas e não conjugadas com a segunda carbonila enquanto nos tautômeros “A” e “B”, são trissustituídas e conjugadas, sendo a maior substituição e a conjugação dois fatores estabilizantes que

podem torná-las mais prováveis de existirem no meio reacional. Dentre os dois últimos possíveis enóis, que apresentam substituintes de mesma natureza, alquila, para tentar avaliar a mais provável estrutura, uma simulação computacional do tipo “single point” numa conformação restrita, com nível de teoria simples, apenas para avaliar semi-quantitativamente qual dos dois é o mais estável. Esta simulação no nível HF 3-21G gerou os resultados apresentados na Figura 17.

	Forma Enol "A"	Forma Enol "B"
Single Energy Point	-458.239724402174 Eh	-458.244969719698 Eh
Single Energy Point (Relativo)	0.005245317524043 Eh	0.00 Eh
Single Energy Point (Relativo)	3.29 kcal/mol	0,00 kcal/mol

**Figura 17.** Energias relativas das formas enólicas da 6-metil-2,4-heptanodiona, simulados num nível de teoria HF 3-21G.

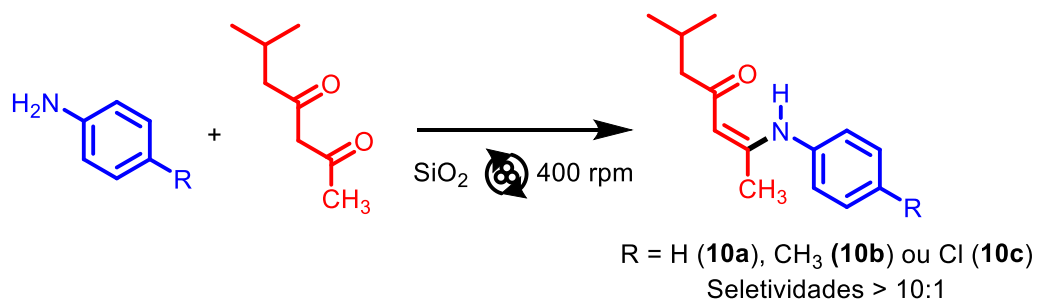
Considerando que a simulação seja válida para o sistema reacional, a estrutura enólica B é a mais estável, e, quando atacada pelo nucleófilo diretamente na carbonila, conduzirá ao produto majoritário observado via RMN (Esquema 39). A suposição do ataque ao carbono beta do enol foi descartada devido ao impedimento estérico existente na aproximação do nucleófilo pelo mesmo lado do substituinte volumoso.



**Esquema 39.** Possível caminho reacional com ataque direto da amina no enol mais populoso no meio reacional.

Sendo assim, essa é outra possibilidade plausível que pode justificar a alta seletividade observada para a enaminona.

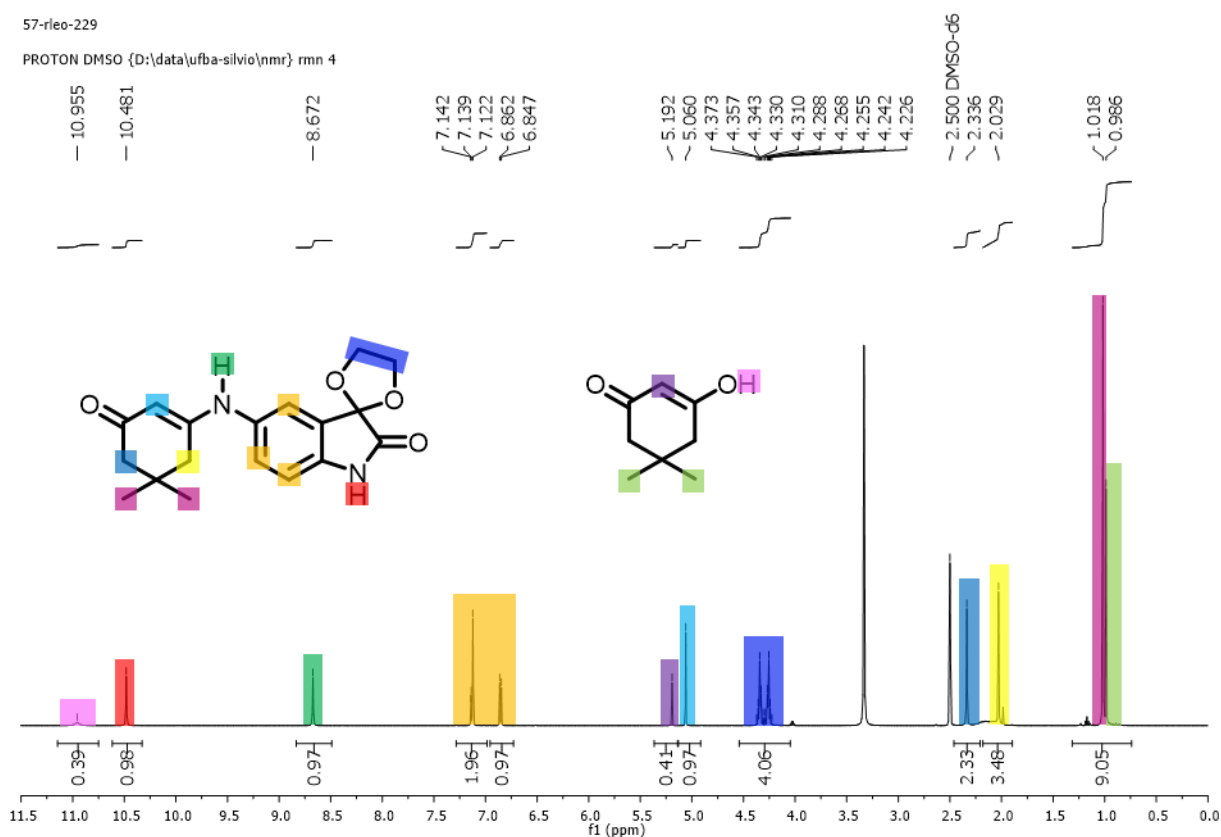
Com o objetivo de verificar se o fenômeno da alta regioseletividade se repete para outras aminas além da AIP, enaminonas com o mesmo dicarbonílico e três anilinas com substituintes distintos foram sintetizadas por uma estudante de iniciação científica em período de treinamento. Para todas as enaminonas sintetizadas, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  mostram uma alta seletividade para os isômeros equivalentes ao majoritário para a enaminona da AIP, mostrando que este não é um caso isolado (Esquema 40).



**Esquema 40.** Isômeros majoritários formados na reação de anilinas com a 6-metil-2,4-heptanodiona.

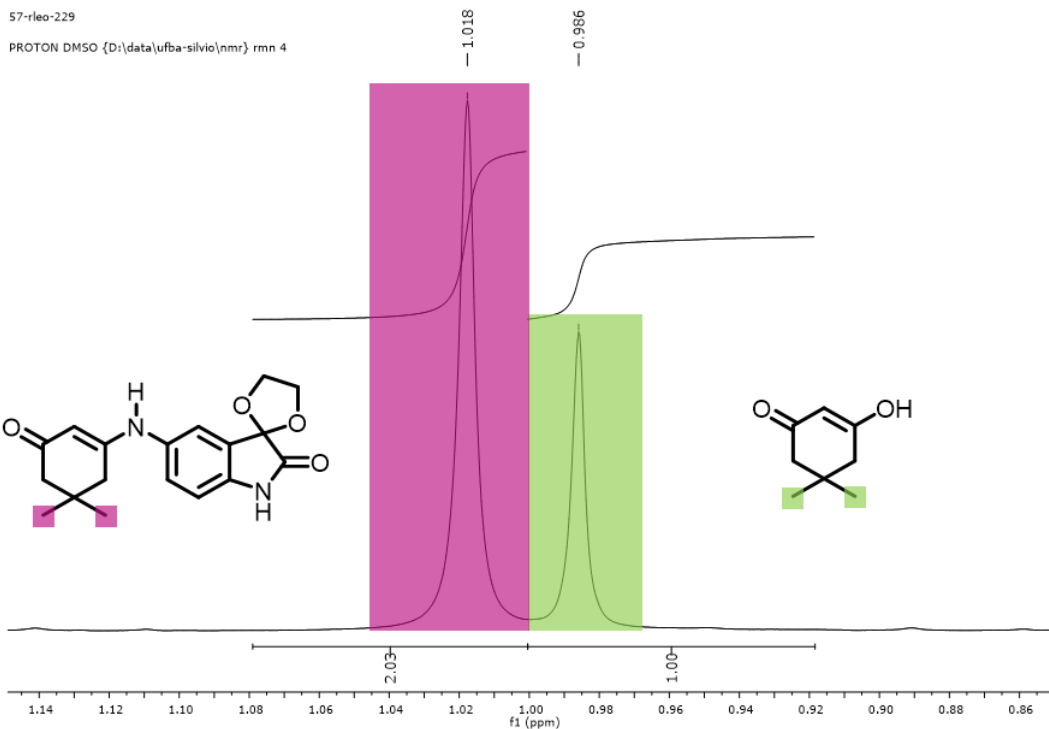
### 3.2.4 Análise da mistura reacional na síntese da enaminona da dimedona

Para o caso da enaminona derivada da dimedona, como citado anteriormente foi obtida como uma mistura com o reagente dicarbonílico. A detecção deste fato ocorreu ao se notar que o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 18) da amostra apresenta sinais correspondentes ao produto e ao reagente, cada conjunto de sinais guardando individualmente as devidas proporções internas das estruturas correspondentes.



**Figura 18.** Espectro da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

Neste espectro se detecta para ambas as moléculas os sinais dos hidrogênios vinílicos em torno de 5 ppm e das metilas em torno de 1 ppm. Como ambos pares de sinais estão bem resolvidos, permitem a obtenção da proporção da mistura, entretanto, o par de sinais mais confiável para isso é o das metilas, pois os hidrogênios vinílicos podem sofrer troca química e fazem com que os sinais não guardem a proporção molar entre os compostos. Assim, a razão entre os dois compostos obtido pela comparação das integrais entre as metilas foi feita como na Figura 19, obtendo-se o valor da razão 2.03:1 entre enaminona e dimedona, que normalizada equivale a uma proporção 67:33 entre os compostos acima citados.



**Figura 19:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

Com a razão molar entre os reagentes determinada, procedeu-se ao cálculo da massa efetiva de cada componente na amostra e do rendimento real da reação, descontada a massa do reagente. Assim, realizou-se o cálculo como segue na Figura 20.

**Constantes:**

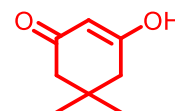
$m$  = Massa total da mistura  
 $R$  = Razão em quantidade de matéria entre Enaminona e Dimedona (obtida via RMN  $^1\text{H}$ )  
 $MM_D$  = Massa molar da Dimedona  
 $MM_E$  = Massa molar da Enaminona

**Incógnitas:**

$m_D$  = Massa da Dimedona na mistura  
 $m_E$  = Massa da Enaminona na mistura  
 $n_D$  = Quantidade de matéria de Dimedona  
 $n_E$  = Quantidade de matéria da Enaminona

**Equações:**

- (I)  $m = m_D + m_E$
- (II)  $m_D = MM_D \cdot n_D$
- (III)  $m_E = MM_E \cdot n_E$
- (IV)  $R = n_E/n_D \rightarrow n_D = n_E/R$



**Resolução:**

- Substituindo (II) e (III) em (I)  $\rightarrow$  (V)  $m = MM_D \cdot n_D + MM_E \cdot n_E$
- Substituindo (IV) em (V)  $\rightarrow$  (VI)  $m = MM_D \cdot n_E/R + MM_E \cdot n_E$
- Simplificação de (VI)  $\rightarrow$  (VII)  $m = n_E \cdot (MM_D/R + MM_E)$
- Simplificação de (VII)  $\rightarrow$  (VIII)  $n_E = m/(MM_D/R + MM_E)$
- Substituindo (VIII) em (III)  $\rightarrow$

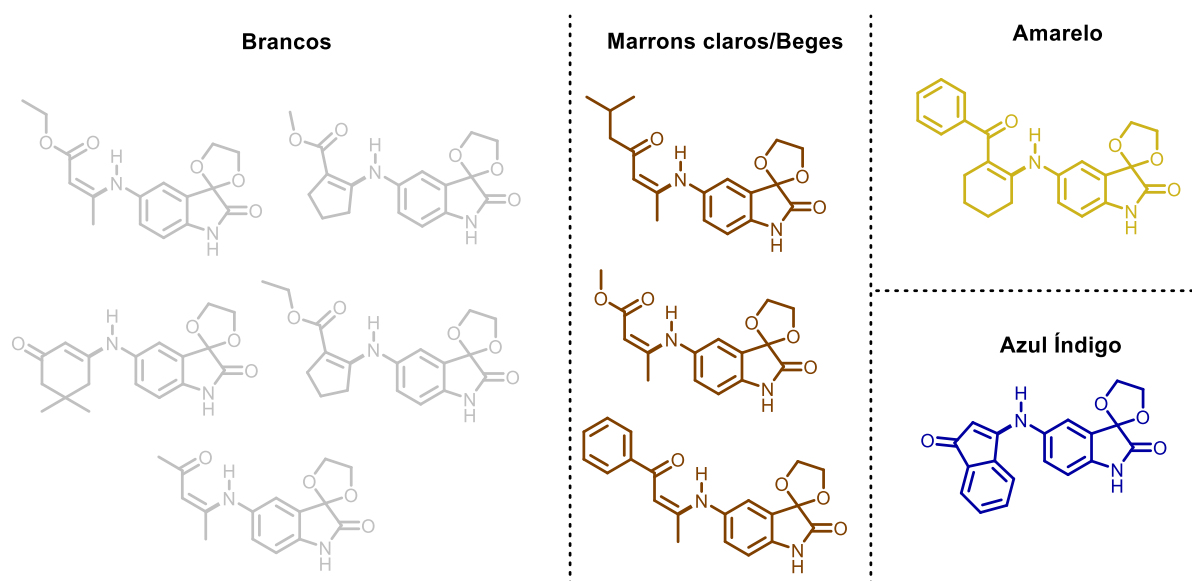
$$m_E = \frac{MM_E \cdot m}{(MM_D/R + MM_E)}$$

**Figura 20.** Cálculo da massa de produto numa mistura de dois compostos sendo conhecida a razão molar entre estes.

E com a massa de produto efetiva na mistura, foi calculado o rendimento real da reação, 51%.

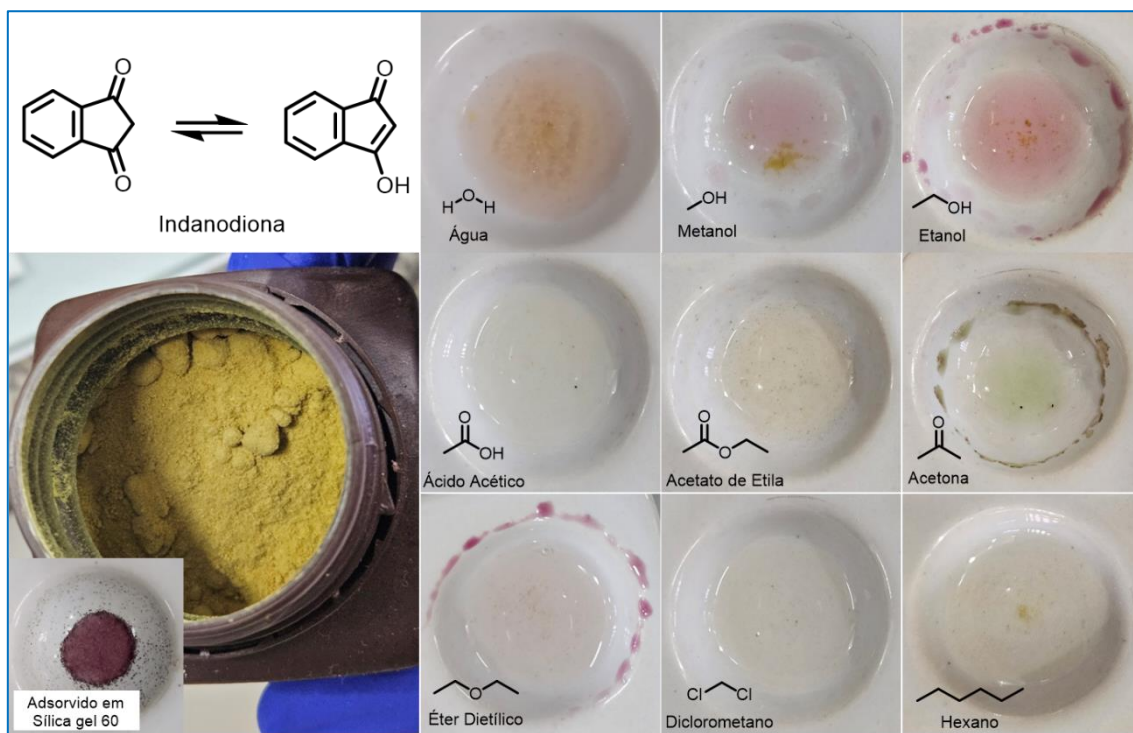
### 3.2.5 Comportamento da enaminona derivada da indanodiona

Enquanto todos os produtos apresentam-se como sólidos brancos ou cores pouco intensas como cinza, amarela ou marrom clara, a enaminona da indanodiona é distinta das demais por apresentar cor azul índigo. Essa diferença é esperada devido à conjugação altamente estendida desta enaminona, quando comparada com as demais (Figura 21).



**Figura 21.** Estruturas e cores das enaminonas sintetizadas.

O comportamento do próprio reagente, a 1,3-indanodiona já é interessante, onde apresenta-se com a coloração amarela-esverdeada em estado sólido, mantém esta coloração quando dissolvida em certos solventes, mas em outros adquire coloração violeta (Figura 22).



**Figura 22.** Aspecto da indanodiona em fase sólida e dissolvida (ou suspensa) em diversos solventes.

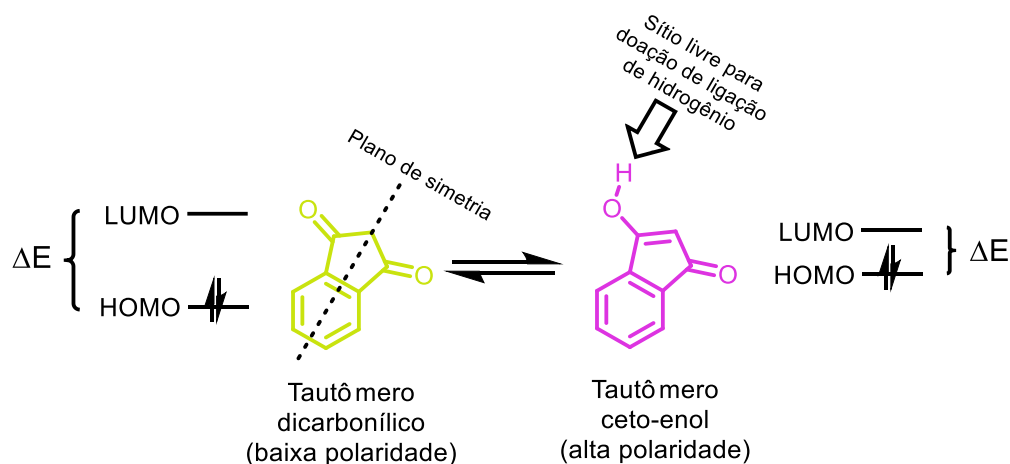
Além disto, ao entrar em contato com a sílica de placas de CCD, adquire também esta coloração (Figura 23).



**Figura 23.** Aspecto da indanodiona em placa de sílica para CCD. A imagem mais à direita corresponde à placa de CCD após ser mergulhada em banho de etanol para limpeza.

O fenômeno observado de mudança de coloração foi avaliado tentando detectar um padrão entre os solventes em que se observa cada cor. Generalizações como a de que solventes próticos levam à predominância da cor violeta não funcionam, pois embora englobe os solventes água, etanol, metanol e a sílica (pela presença de grupos silanóis), este modelo não funciona para explicar o solvente ácido acético. A suposição de solventes de alta constante dielétrica como água, metanol e etanol, também deixa de fora o ácido acético, por exemplo. A observação dos fatos sugere que há uma mudança estrutural e portanto, eletrônica da indanodiona, que é

dependente do meio, podendo estar relacionado a um favorecimento da formação de um tautômero em certos ambientes químicos e de outro em ambientes distintos. Devido às diferentes estruturas nos tautômeros, cada um absorve em uma região distinta e portanto, as colorações são diferentes. No Esquema 41 está uma associação lógica para a coloração observada quando predomina cada tautômero, com base na extensão da conjugação e na diferença de energia entre os orbitais de fronteira.



**Esquema 41:** Comparativo das energias dos orbitais de fronteira para os tautômeros da 1,3-indanodiona.

Como o tautômero polar apresenta um sistema conjugado mais longo, as transições eletrônicas HOMO-LUMO ocorrem com menor aporte energético, correspondendo a uma absorção de radiação num maior comprimento de onda (próximo ao amarelo) cuja cor complementar observada se aproxima do violeta. Já o tautômero dicetona devido à menor conjugação apresenta transições com maior aporte energético, que leva a uma absorção num menor comprimento de onda, (aproximando-se do violeta), cuja cor complementar observada se aproxima do amarelo.

Não foi possível estabelecer um modelo que racionalize a característica fundamental que justifica o efeito de cada conjunto de solventes com a estrutura favorecida, explicando completamente os resultados.

Na síntese da enaminona deste dicarbonílico, em apenas 30 minutos de moagem dos reagentes se detecta, via inspeção visual, que houve transformação. Pois o meio reacional adquire uma coloração esverdeada (Figura 24), sendo que a amina reagente apresenta coloração marrom e o dicarbonílico correspondente, a 1,3-indanodiona, apresenta-se como um pó amarelo como visto na Figura 22 anterior.





**Figura 24:** Aspecto do meio reacional após 30 minutos de moagem dos reagentes (mecanoquímica).

Ao fazer CCD do material, se observa a separação da mancha correspondente ao produto (azulada), da amina (levemente amarelada) e da indanodiona (coloração rosada). Possivelmente a coloração esverdeada devia-se à mistura destas três cores nas proporções na mistura (Figura 25).



**Figura 25.** CCD da mistura reacional na síntese da enaminona da indanodiona.

Como o consumo do reagente limitante não é observado com tempos maiores de reação, e a purificação convencional não funcionou como para as demais enaminonas, a separação foi avaliada via cromatografia em coluna clássica (Figura 26). Utilizando esta técnica, a separação foi completa, o solvente foi evaporado e obteve-se um sólido azul, que ao ser adquirido por RMN mostrou ser uma mistura complexa.



**Figura 26.** Etapa de isolamento da enaminona da indanodiona por coluna cromatográfica clássica.

Com a impossibilidade de obter o produto na forma pura, decidiu-se não seguir tentando o isolamento, visto que por se tratar de uma enaminona sem a possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular, sua decomposição era esperada, similarmente ao sistema da dimedona.

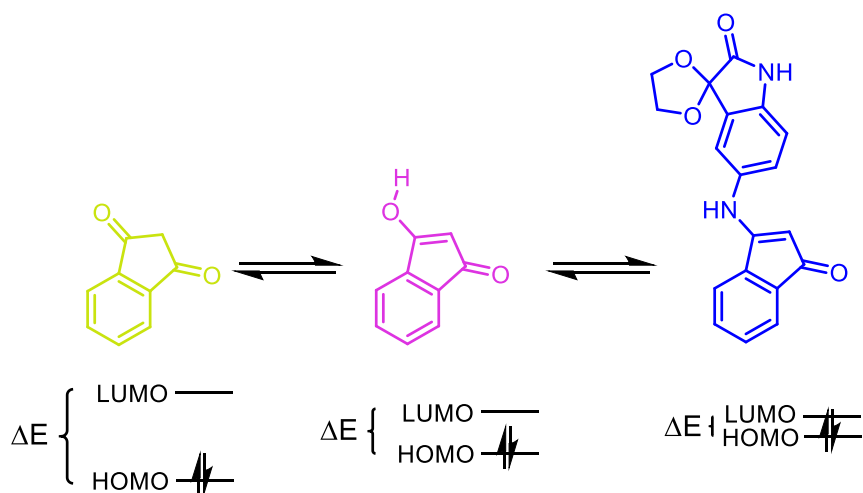
Com o objetivo de verificar se a hidrólise do reagente é rápida a ponto do produto se decompor nos reagentes no tempo entre o isolamento e a aquisição dos espectros de RMN, um experimento qualitativo foi executado. Neste, pequenas amostras do produto foram dissolvidas em acetato de etila, formando uma solução azul-índigo e em seguida foi adicionada água sobre a solução, formando um sistema bifásico, em que gradativamente a fase aquosa (inicialmente incolor) foi adquirindo cor rosada (Figura 27), a cor da indanodiona reagente, indicando que a hidrólise é rápida e ocorre

inclusive à temperatura ambiente. Infelizmente não foram obtidas fotografias da aparência inicial (fase aquosa incolor) e de pontos intermediários em que as linhas de difusão dos compostos da fase orgânica para a aquosa são visíveis.



**Figura 27.** Mistura bifásica formada ao adicionar água sobre a solução da enaminona produto em acetato de etila.

Em relação à coloração, a observação pode ser racionalizada estruturalmente, pois ao se formar a enaminona, a extensão da conjugação aumenta consideravelmente, levando as transições HOMO-LUMO a serem ainda menores, que leva à coloração azul observada, incomum nos demais integrantes da família de enaminonas sintetizadas (Esquema 42).

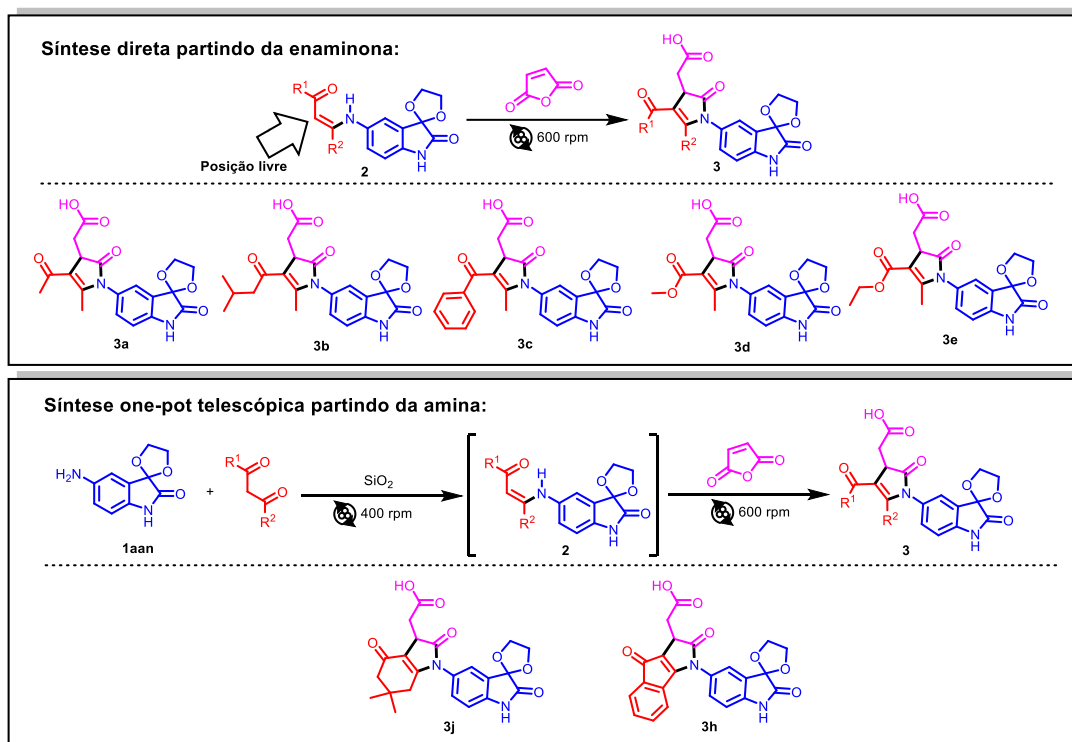


**Esquema 42:** Comparativo das energias dos orbitais de fronteira para os tautômeros da 1,3-indanodiona e da sua enaminona correspondente.

Assim, com a caracterização concluída, foi possível isolar 9 enaminonas inéditas da AIP e detectar uma distinta que foi formada, mas não pôde ser isolada devido à sua hidrólise rápida.

### 3.2.6 Aplicação das enaminonas derivadas da AIP na síntese de 2-pirrolinonas

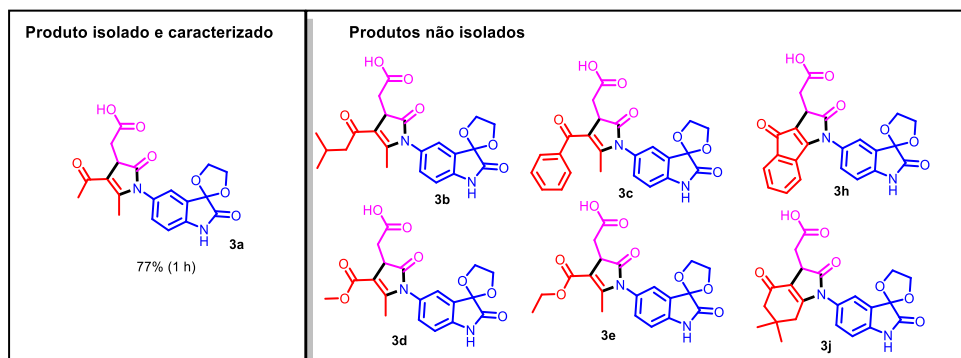
Com o objetivo de formar heterociclos nitrogenados unidos ao anel aromático da AIP, foi decidido testar a metodologia de síntese de 2-pirrolinonas (descrita por SILVA, Evangelista, Mestrado) nas enaminonas sintetizadas e descritas no tópico anterior. Para este teste, 7 das 10 enaminonas formadas anteriormente foram selecionadas, devido ao fato de ser necessária a posição livre no carbono central do sistema enaminona para ser possível a reação acontecer. Para 5 enaminonas, as associadas às cinco 2-pirrolinonas da porção superior no esquema 43, a reação foi realizada adicionando o anidrido maleico e a enaminona anteriormente preparada ao reator mecanoquímico. Já para as demais, em que não foi possível isolar a enaminona na etapa anterior porque ele se decompõe, foram testadas via reação *one-pot* telescópica.



**Esquema 43.** Enaminonas passíveis de síntese de 2-pirrolinonas pela reação com anidrido maleico.

O procedimento de purificação das misturas foi bastante trabalhoso, devido à baixíssima solubilidade destes em solventes comuns. Utilizando química ácido-base, adicionando solução saturada de carbonato de sódio ao material para desprotonar o produto e dissolvê-lo e depois de uma decantação adicionando uma solução ácida para precipitá-lo novamente, dentre todas as 7 reações executadas, em apenas uma

destas foi possível se isolar o produto, o proveniente da enaminona da acetilacetona (Esquema 44).

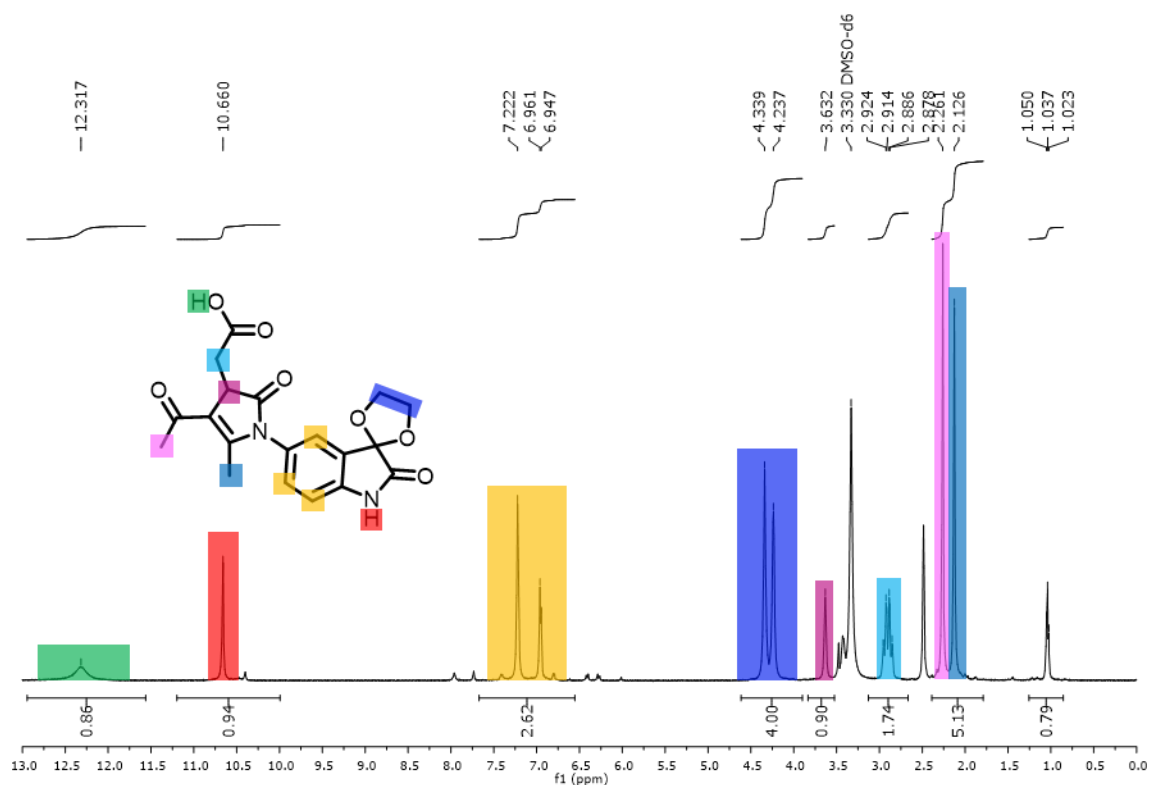


**Esquema 44:** 2-pirrolinonas que foram sintetizadas neste trabalho

Os espectros do produto no infravermelho são distintos de todos os reagentes, além disso, via RMN se caracterizou estruturalmente o mesmo, revelando que a reação realmente aconteceu, possivelmente levando a um gargalo para as demais reações na etapa de purificação. As misturas obtidas para as demais 2-pirrolinonas, solúveis apenas parcialmente em DMSO- $d_6$ , foram obtidas misturas complexas mesmo após precipitação ácido-base.

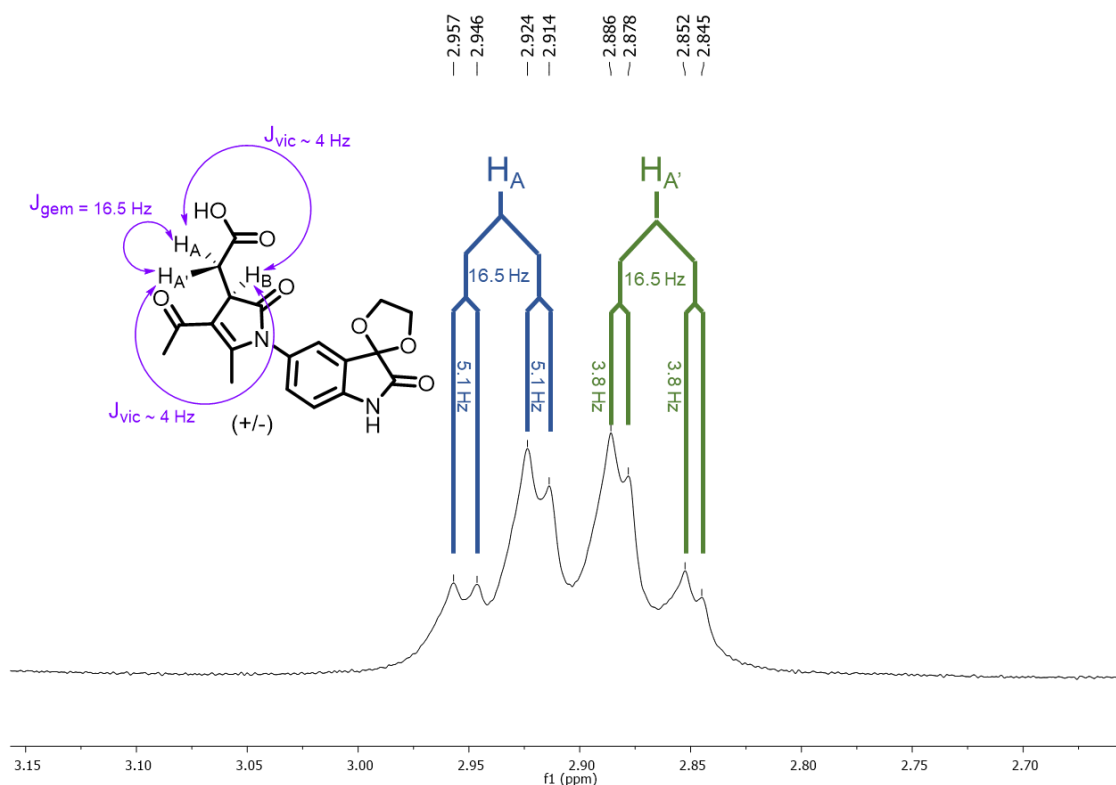
### 3.2.7 Caracterização da 2-pirrolinona derivada da AIP

Para a única 2-pirrolinona que foi possível se isolar, a caracterização foi feita via RMN de  $^1H$  (Figura 28) e confirmada via RMN de  $^{13}C$ .



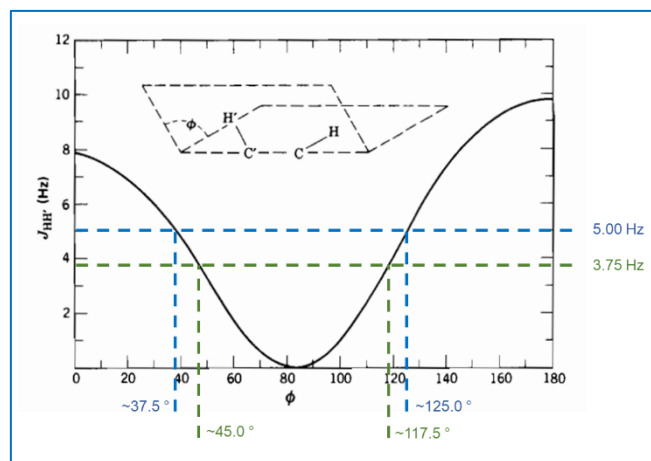
**Figura 28:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da 2-pirrolinona 3a sintetizada.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, o multipletto correspondente ao grupo dioxolano está presentes entre 4 e 5 ppm, integrado para quatro hidrogênios. Acima de 10 ppm, o sinal em 10.5 ppm referente ao hidrogênio N-H da porção isatina está presente e um segundo sinal em 12.3 ppm correspondente ao grupo ácido carboxílico incorporado também, sendo este sinal inclusive mais largo devido à maior acidez que permite uma maior extensão de troca química, por ser mais rápida. Na região em torno de 7 ppm os sinais integrados totalmente para 3 hidrogênios revelam a incorporação da porção isatina na estrutura. Em 3.6 ppm o singletto integrado para um hidrogênio corresponde ao hidrogênio metínico vizinho à carbonila no anel heterocíclico formado. Os dois singletos em torno de 2 ppm correspondem às duas metilas da estrutura formada, ambas provenientes da enaminona, uma em 2.26 ppm, vizinha à carbonila e, portanto, mais desblindada, e o outro em 2.13 ppm, vizinha ao anel heterocíclico. Os dois hidrogênios diastereotópicos do grupo CH<sub>2</sub> têm seus sinais distintos como dois duplos dubletos no espectro de hidrogênio na região em torno de 2.9 ppm, cada um com constantes de 16.5 Hz (acoplamento geminal <sup>2</sup>J de um com o outro) e constantes menores, de 5.1 Hz e 3.8 Hz (referentes ao acoplamento <sup>3</sup>J vicinal entre cada um deste e o hidrogênio metínico no carbono vizinho (Figura 29).



**Figura 29:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto  $3^a$  na região dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos.

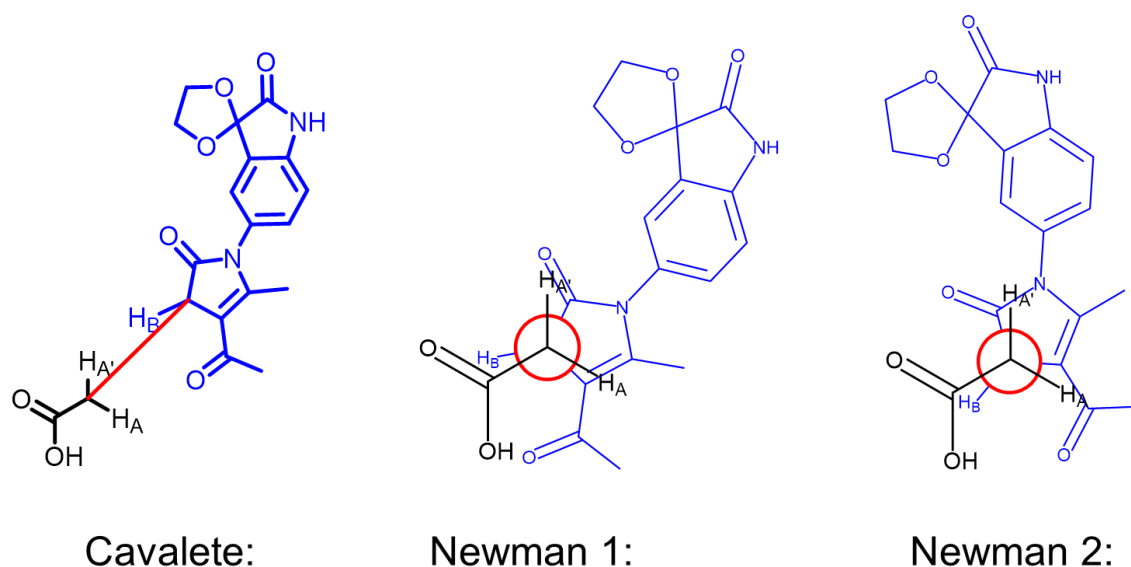
Para este sistema de spin  $\text{AA}'\text{B}$ , como as constantes de acoplamento dos hidrogênios metilênicos com o metínico são distintas, embora o acoplamento seja do mesmo tipo,  $^3\text{J}$ , o ângulo diedro médio entre cada par de hidrogênios que se acoplam é distinto e passível de estimativa via curva de correlação de Karplus (Figura 30).



**Figura 30.** Curva de correlação de Karplus entre o ângulo diedro e a constante de acoplamento  $^3\text{J}$  (vicinal) entre hidrogênios. Fonte: Adaptada de Silverstein *et al.*, 2007.

Utilizando uma interpolação da curva de Karplus, como mostrado acima, dois valores aproximados dos ângulos diedros entre cada um dos hidrogênios metilênicos e o

metínico puderam ser obtidos. Os valores possíveis de ângulo diedro são  $37.5^\circ$  ou  $125.0^\circ$  (entre  $H_A$  e  $H_B$ ) e  $45.0^\circ$  ou  $117.5^\circ$  (entre  $H_{A'}$  e  $H_B$ ). Utilizando modelos moleculares e projeções de Newman é possível perceber que dentre as quatro combinações possíveis de ângulos, as três que envolvem os menores ângulos ( $37.5^\circ$  e  $45.0^\circ$ ) não são possíveis. A única consistente é a que envolve os ângulos maiores, de  $117.5^\circ$  e  $125.0^\circ$ , cuja soma resulta em  $242.5^\circ$ , que é quase igual ao dobro do ângulo de  $120^\circ$  entre dois hidrogênios ligados ao mesmo carbono numa projeção de Newman, portanto, sendo a única combinação de ângulos possível (deixamos a demonstração para o leitor). A representação aproximada utilizando projeção tipo cavalete e projeções de Newman, ajustadas para os ângulos encontrados é apresentada a seguir (Figura 31).

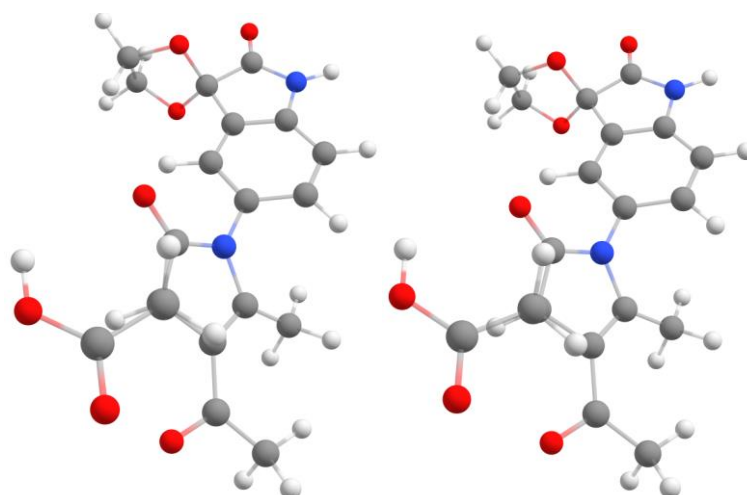


**Figura 31:** Representação em cavalete e projeção de Newman das conformações possíveis (para um dos enantiômeros) com os ângulos encontrados via curva de correlação de Karplus.

Nestas conformações apresentadas, há duas conformações possíveis que concordam com os ângulos obtidos.

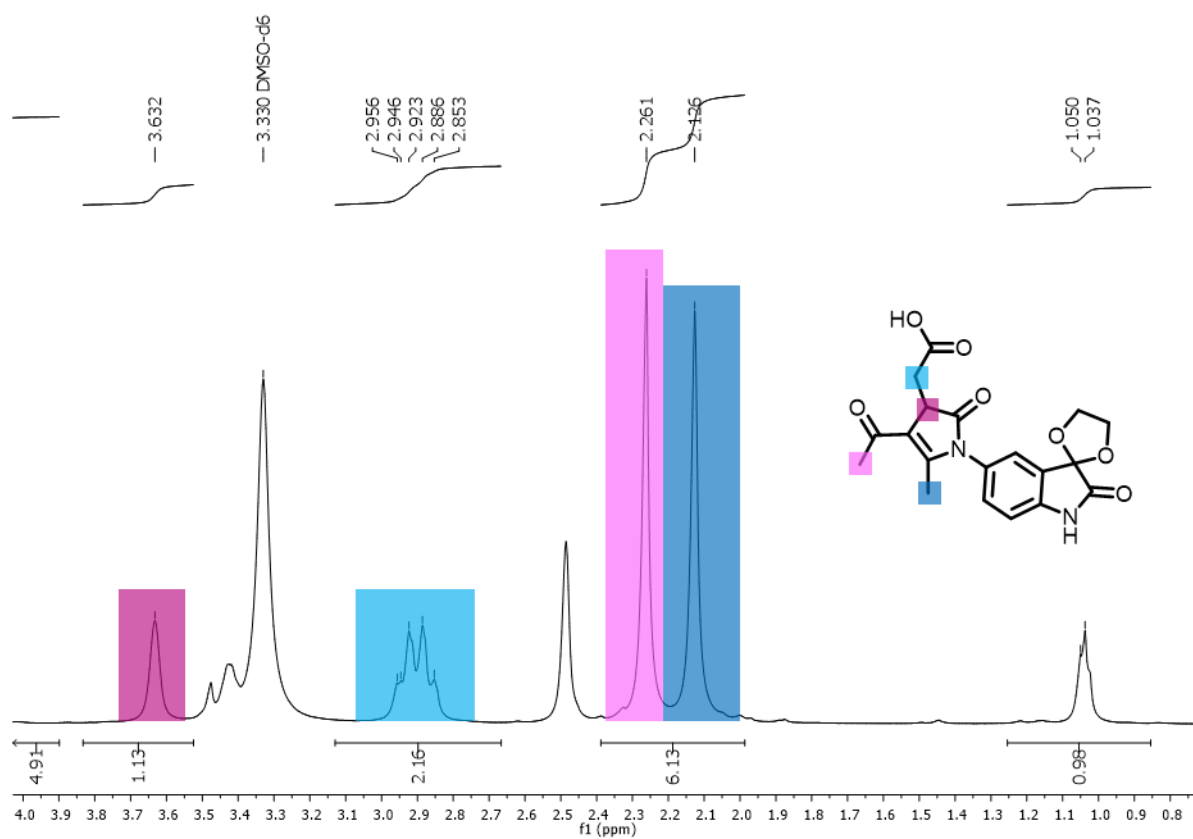
Assim, as constantes de acoplamento que levaram à discussão acerca dos ângulos diedros indicam que a molécula adota na maior parte do tempo uma conformação similar à dos modelos tridimensionais representados a seguir, onde os ângulos diedros foram ajustados (Figura 32).





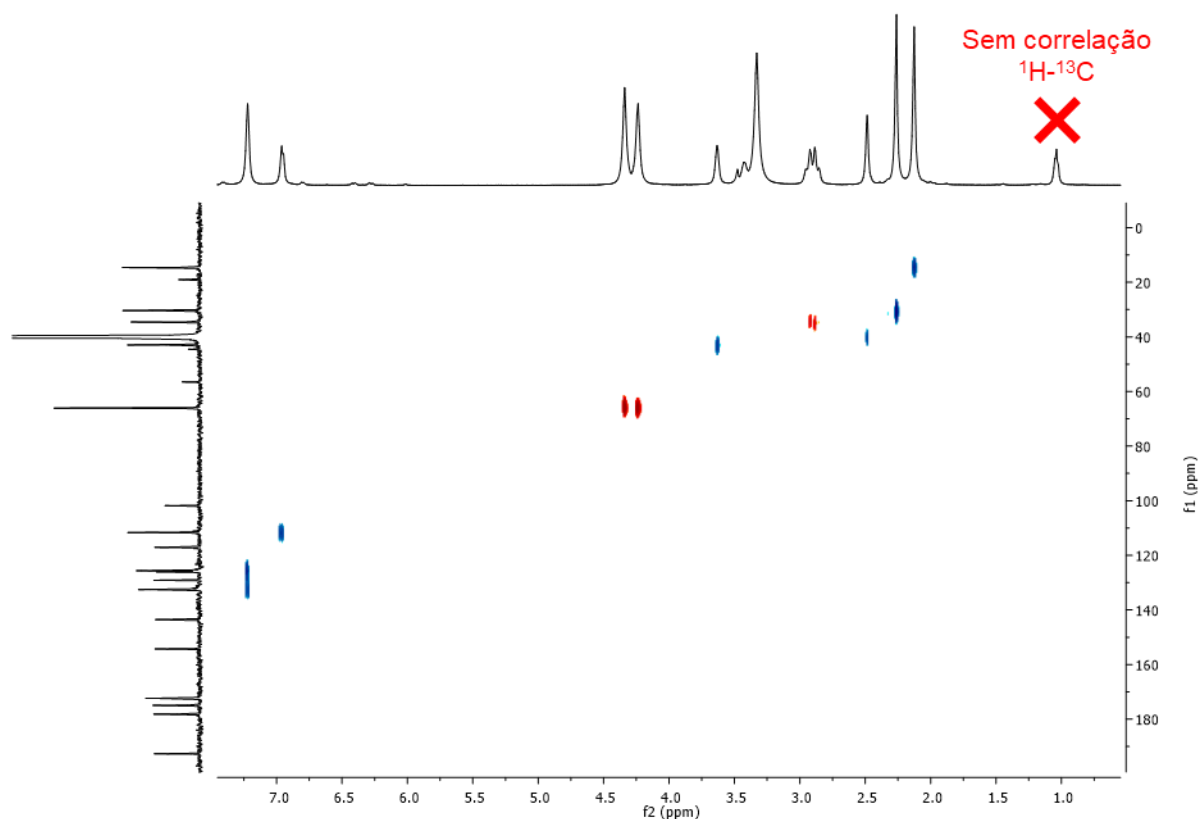
**Figura 32.** Modelo tridimensional para as conformações mais prováveis da 2-pirrolinona, com ângulos diedro obtidos via correlação de Karplus.

Além dos hidrogênios metilênicos que acoplam com o hidrogênio metínico vizinho, este último também tem um acoplamento homoalílico com os hidrogênios da metila próxima ao nitrogênio, como reportado por Silva, E. E., (dissertação), entretanto, devido à baixa resolução dos sinais, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  isto não é observado, apenas se nota o sinal alargado do hidrogênio metínico em 3.6 ppm e também o alargamento do sinal da metila (2.1 ppm), que encontra-se com uma altura mais baixa no espectro, comparada com o sinal da outra metila que não tem esse acoplamento e o sinal mostra-se mais estreito (Figura 33).



**Figura 33:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.

No espectro de hidrogênio, um sinal em 1.037 ppm que aparenta não ser condizente com a estrutura está presente. Para determinar se é realmente uma impureza, um espectro bidimensional do tipo  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC foi adquirido (Figura 34).



**Figura 34:** Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.

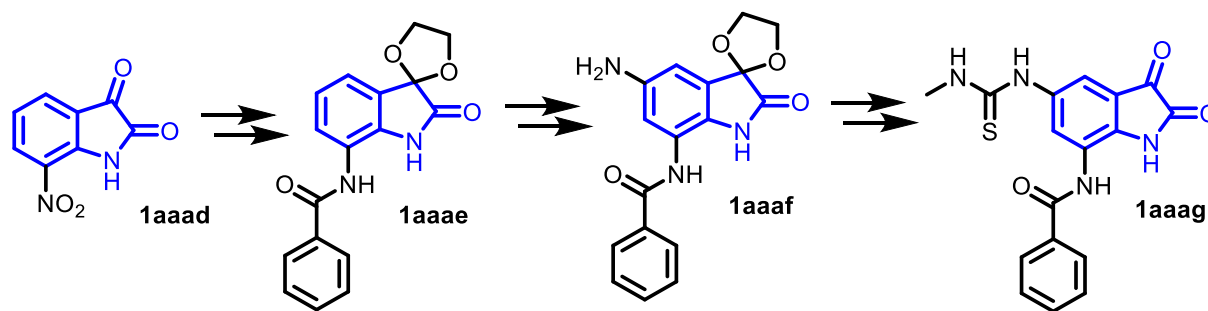
Neste espectro bidimensional, não se detecta correlação desse hidrogênio com sinal algum de carbono da estrutura do composto principal, sugerindo que se trata de uma impureza em baixa concentração. Além disto, este sinal com deslocamento químico próximo de 1 ppm sugere que seja algum sinal alifático de alguma impureza do tipo hidrocarboneto, possivelmente algum componente residual dos solventes utilizados. A natureza desta impureza não foi descoberta.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresenta a quantidade de carbonos esperada para a estrutura, sendo mais um indício da sua formação. Com o auxílio do  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC foi feita a atribuição dos sinais e esta tabela de atribuições se encontra na sessão de anexos.

### 3.3 SÍNTESE DE TIURÉIAS DERIVADAS DE ISATINA

A existência na literatura de apenas uma tiouréia derivada de isatina (Esquema 45), e o fato desta ser sintetizada a partir de uma isatina já inicialmente substituída nos motivou a explorar a síntese dessa classe de substâncias, com o objetivo de obter

uma biblioteca de tiouréias inéditas que futuramente podem ser aplicadas na síntese de heterociclos sulfurados contendo o núcleo isatínico.



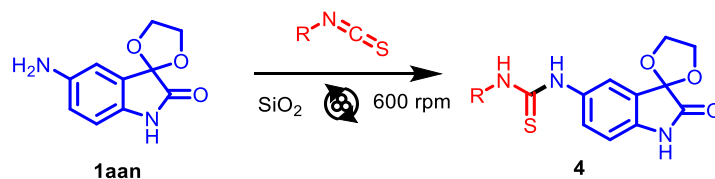
RU2685501 C1 2019-04-19

**Esquema 45.** Única tiouréia derivada de isatina reportada na literatura.

Assim, a síntese de tiouréias foi investigada a partir da reação destas com isotiocianatos variados.

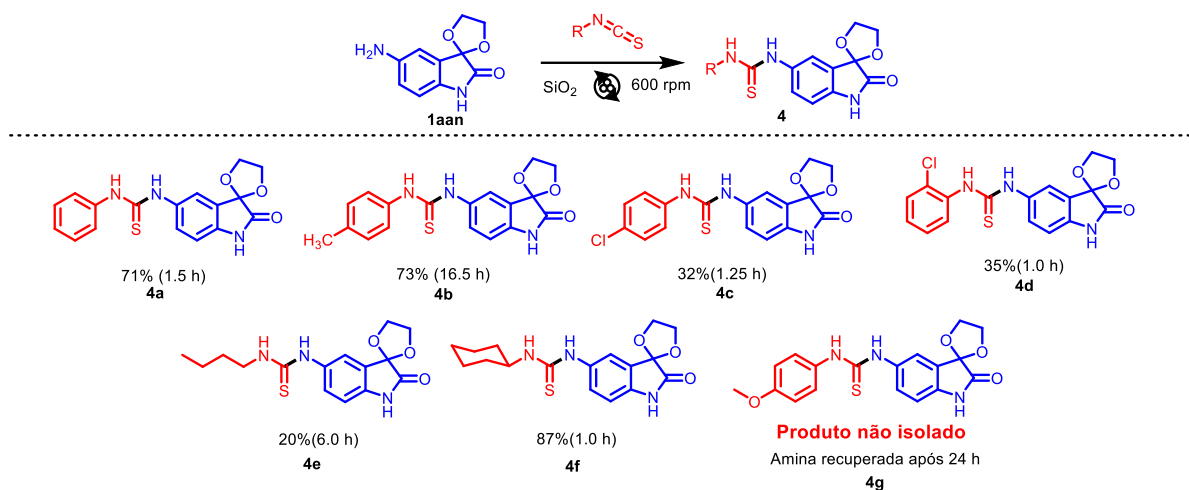
### 3.3.1 Síntese de tiouréias derivadas da AIP

Visando a síntese de heterociclos contendo enxofre, isotiocianatos preparados pelo método de Nath *et al.*, 2009 foram reagidos com a AIP, para fornecer tiouréias como intermediários sintéticos. A reação foi adaptada da síntese de tiouréias proposta por Zhu *et al.*, 2021, entretanto, empregando a mecanoquímica em reações sem solvente como forma de contornar a baixa solubilidade da aminoisatina protegida nos solventes convencionais (Esquema 46).



**Esquema 46.** Síntese mecanoquímica de tiouréias via reação da AIP com isotiocianatos.

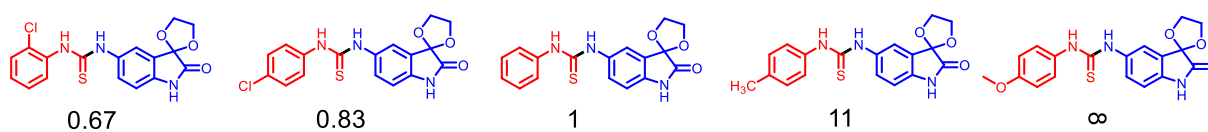
Devido à formação de misturas pastosas no meio reacional, nesta metodologia foi utilizada sílica como sólido auxiliar de moagem para garantir a ocorrência de reação. Foram avaliadas as quantidades 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg de sílica por milimol de reagente limitante, alcançando nesta última misturas reacionais com aspecto pulverizado e que levaram ao consumo do reagente limitante em poucos ciclos de 30 minutos de moagem. O método rendeu 6 tiouréias com rendimentos moderados (Esquema 47).



**Esquema 47:** Biblioteca de tiouréias preparadas via ativação mecanoquímica pela reação da AIP com isotiocianatos.

Para as reações com isotiocianatos aromáticos pode-se notar que o tempo de consumo seguiu a ordem esperada, onde quanto mais pobre em densidade eletrônica o anel aromático for (e portanto, mais pobre o carbono eletrofílico do isotiocianato), mais rapidamente a reação ocorre (Esquema 48).

**Tempos de reação normalizados:**

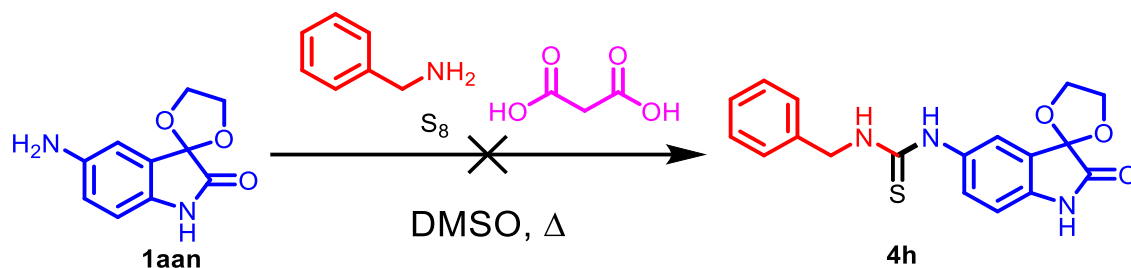


**Esquema 48.** Tempo de reação relativo para a formação dos produtos pela reação da AIP com isotiocianatos. Tempos normalizados para a tiouréia com o substituinte fenila não substituído.

Os isotiocianatos mais reativos foram os que têm um substituinte cloro, seguidos pelo isotiocianato não substituído no anel aromático. Verifica-se que ao adicionar um grupo metila em para no anel aromático, a reatividade cai surpreendentemente, sendo necessárias mais de 15 horas extras para que a reação seja finalizada, ao comparar com o isotiocianato não substituído. Como para um grupo metila, que é um grupo doador por efeito indutivo, a reação já se torna extremamente lenta, o resultado da não reatividade do isotiocianato substituído com o grupo metóxi, grupo fortemente doador por ressonância, é mais que esperado.

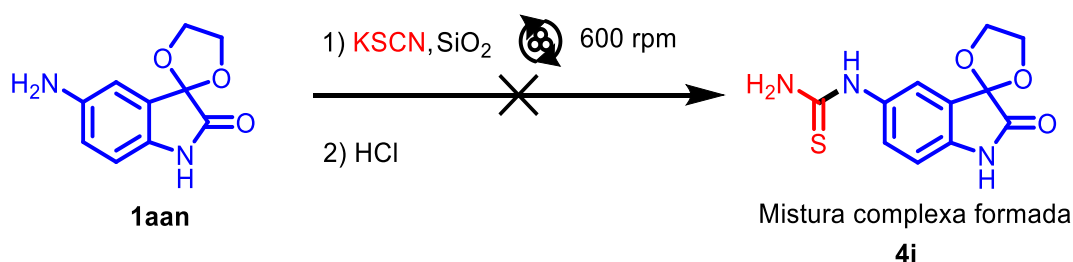
Com o objetivo de ampliar o escopo de tiouréias alifáticas, foi avaliada a síntese de isotiocianato de benzila, entretanto, este isotiocianato não foi obtido. Devido ao insucesso, testou-se uma metodologia direta para a síntese deste tipo de tiouréia (Nguyen *et al.*, 2023), agora contornando o isotiocianato e empregando ácido

malônico, enxofre elementar e DMSO na reação. Nestas condições, a benzilamina foi recuperada e não houve formação da tiouréia no meio reacional (Esquema 49).



**Esquema 49.** Tentativa de síntese da benziltiouréia derivada da AIP (Baseada em metodologia de Nguyen *et al.*, 2023).

Com o objetivo de sintetizar tiouréias com o grupo NH<sub>2</sub>, baseando-se em uma metodologia que utiliza KSCN ao invés de isotiocianatos, foi avaliada a reação em mecanoquímica (Esquema 50).



**Esquema 50.** Tentativa de síntese da tiouréia com o grupo NH<sub>2</sub> livre derivada da AIP.

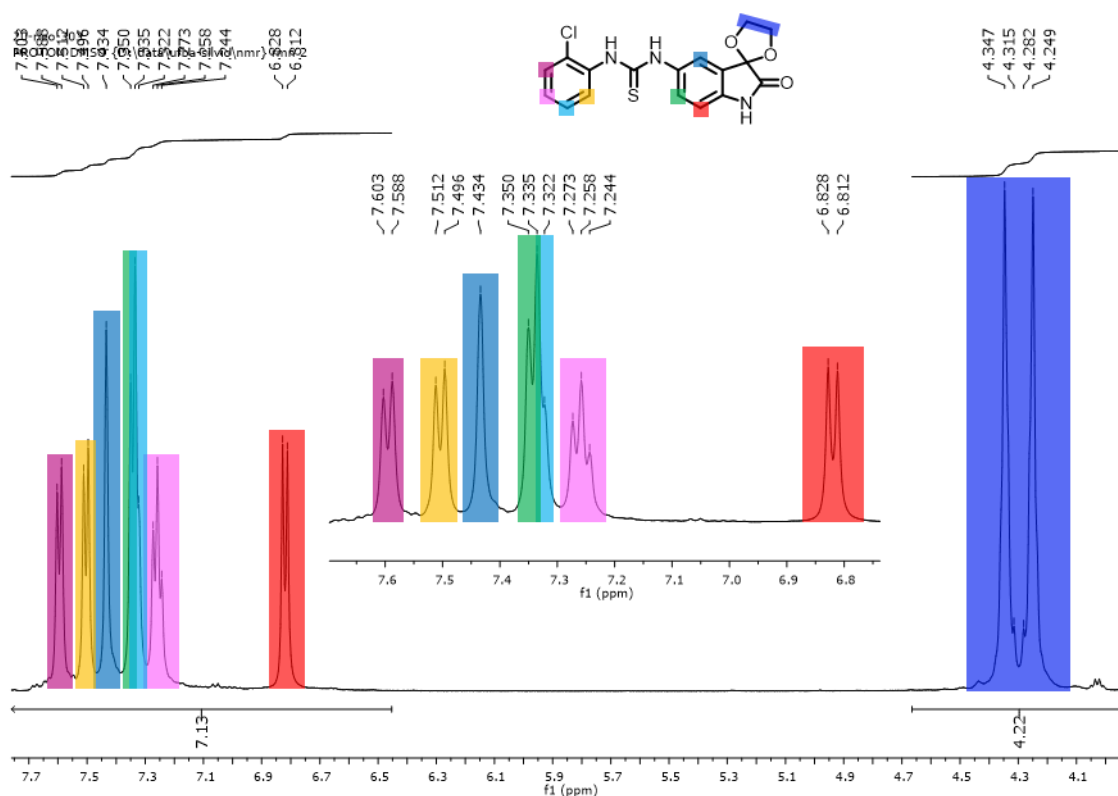
Ao longo do tempo se verificou a formação de uma mistura acinzentada que via CCD mesmo após 38 h de reação ainda não se observou o consumo total da amina limitante, apenas uma mistura complexa via CCD. A busca por otimização da reação não continuou sendo investigada.

### 3.3.2 Caracterização estrutural das tiouréias derivadas da AIP

A caracterização das tiouréias sintetizadas foi inicialmente avaliada buscando na região do infravermelho a banda característica do estiramento C=S de compostos tiocarbônicos que aparece entre na região entre 1020 a 1250 cm<sup>-1</sup> (Silverstein et al, 2007), entretanto, como não foi identificada com exatidão entre as demais bandas na região, a caracterização foi realizada inequivocamente atestando primeiramente a sua formação devido ao surgimento de um sinal em torno de 180 ppm no RMN de <sup>13</sup>C, característico do carbono da tiocarbonila de tiouréias e em seguida pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, que mostra os sinais provenientes da amina, como os

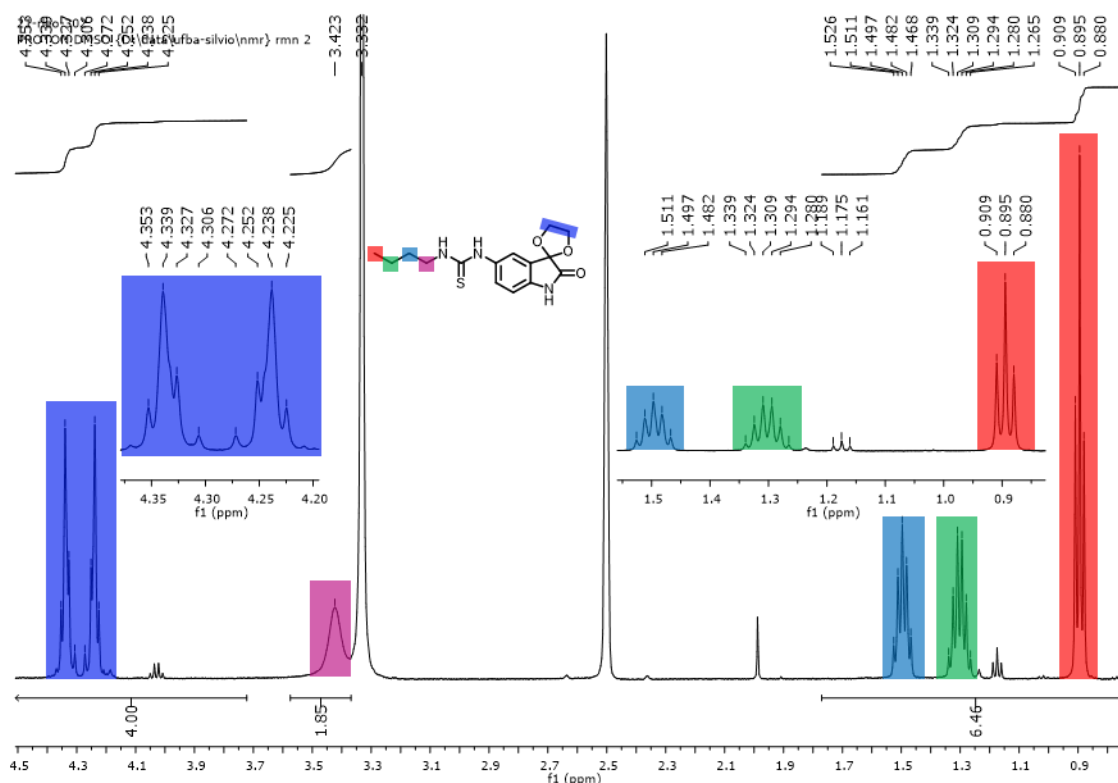
metilenos do grupo cetil, os três sinais do anel aromático e o hidrogênio do N-H da lactama. Os sinais extras correspondem corretamente aos esperados para o substituinte proveniente do isotiocianato. As integrais dos sinais em RMN de  $^1\text{H}$  e a quantidade de sinais no RMN de  $^{13}\text{C}$  são coerentes com a incorporação de uma unidade de isotiocianato e uma da amina. Os espectros no infravermelho e as tabelas de atribuição de sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  para as tioureias estão disponíveis nos anexos A.

Para as tiouréias provenientes de isotiocianatos aromáticos, os sinais destes anéis em alguns casos aparecem sobrepostos aos do anel aromático da isatina, sendo possível detectar as regiões onde os sinais coincidem através das integrais ou o formato dos sinais combinados. As atribuições de sinais para estes compostos foram feitas dessa maneira. Na Figura 35 está o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a tiouréia derivada do isotiocianato que apresenta um cloro em posição orto, para ilustrar a caracterização.



**Figura 35:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4d.

Para uma das duas tiouréias provenientes de isotiocianatos alifáticos, a derivada de n-butilamina, os sinais correspondentes foram atribuídos diretamente pelas multiplicidades, integrais e deslocamentos químicos esperados (Figura 36).



**Figura 36:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4e.

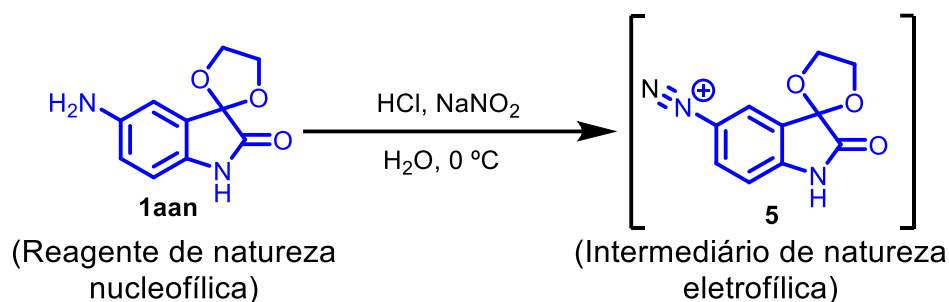
Em relação à outra tioureia, derivada da cicloexilamina, os deslocamentos químicos, as integrais no  $^1\text{H}$  e a quantidade de sinais em RMN de  $^{13}\text{C}$  revelam a incorporação do anel ciclohexila na estrutura, entretanto, os sinais não saíram resolvidos o suficiente para que se pudesse associar um sinal a cada tipo de hidrogênio, incluindo a diferenciação entre os hidrogênios equatoriais e axiais de um mesmo carbono. Isto possivelmente ocorreu devido à inversão de conformação cadeira no anel cicloexânico ser muito rápida à temperatura ambiente, que resulta no espectro ser uma média das conformações, justificando a baixa resolução (Silverstein *et al*, 2007).

### 3.4 SÍNTESE DE DIAZOCOMPOSTOS DERIVADOS DE ISATINA

#### 3.4.1 Síntese de diazocompostos derivados da AIP

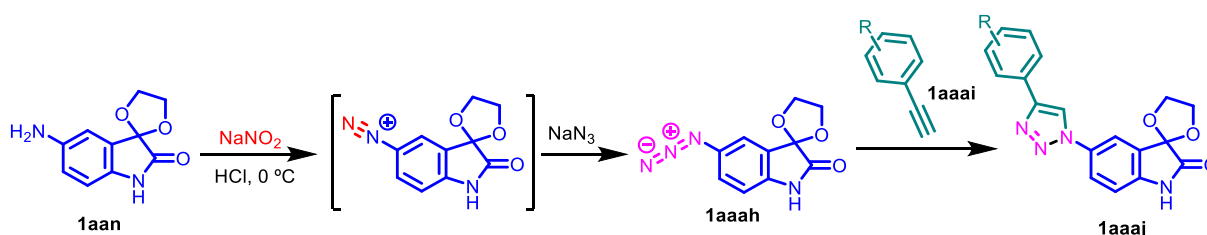
A aminoisatina protegida se revelou um bom nucleófilo que permitiu o acesso a novos derivados via reação com eletrófilos. Com o objetivo de explorar este substrato em transformações de natureza distinta, decidiu-se convertê-la ao seu cátion diazônio, em que agora o esqueleto do substrato está incorporado num eletrófilo. Esta inversão de natureza eletrônica, um *umpolung*, inverte o comportamento químico e permite a reação deste com nucleófilo (Esquema 51).





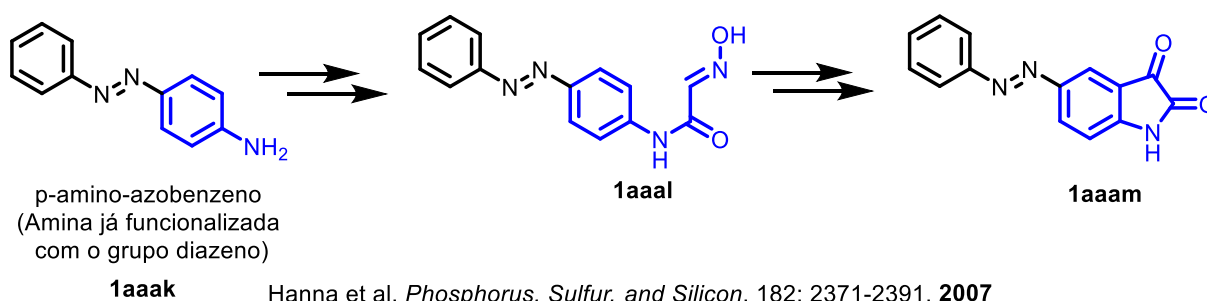
**Esquema 51:** Preparo do cloreto de diazônio da AIP via adição de HCl e Nitrito de sódio.

Este sal de diazônio já foi gerado *in situ* por Pinto e colaboradores (2013) para a síntese de arilazidas para uso na síntese de triazóis via click-chemistry (Esquema 52).



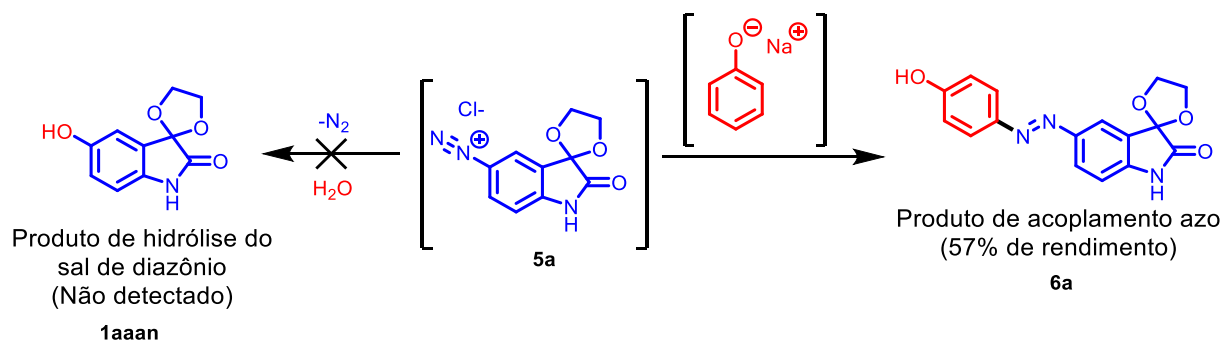
**Esquema 52:** Emprego de um sal de diazônio da AIP para a síntese de triazóis. Fonte: Pinto et al, 2013.

Desta vez, em vez de formar a azida, com o objetivo de sintetizar derivados híbridos de isatina com outras funções químicas bioativas, uma alternativa simples é empregar o sal de diazônio em reações de acoplamento azo, utilizando o grupo diazeno (N=N) como *linker* (espaçador) para unir diferentes tipos de substância. Além disso, como na literatura há apenas um exemplo de diazocomposto da isatina (ou dos cetais) relatado (Esquema 53), e este é produzido via reação de Sandmeyer a partir de amina já funcionalizada, será possível criar uma biblioteca inédita de diazocompostos híbridos de isatina.



**Esquema 53:** Único exemplo de diazocomposto contendo o substituinte isatina na literatura. Fonte: Hanna et al, 2007.

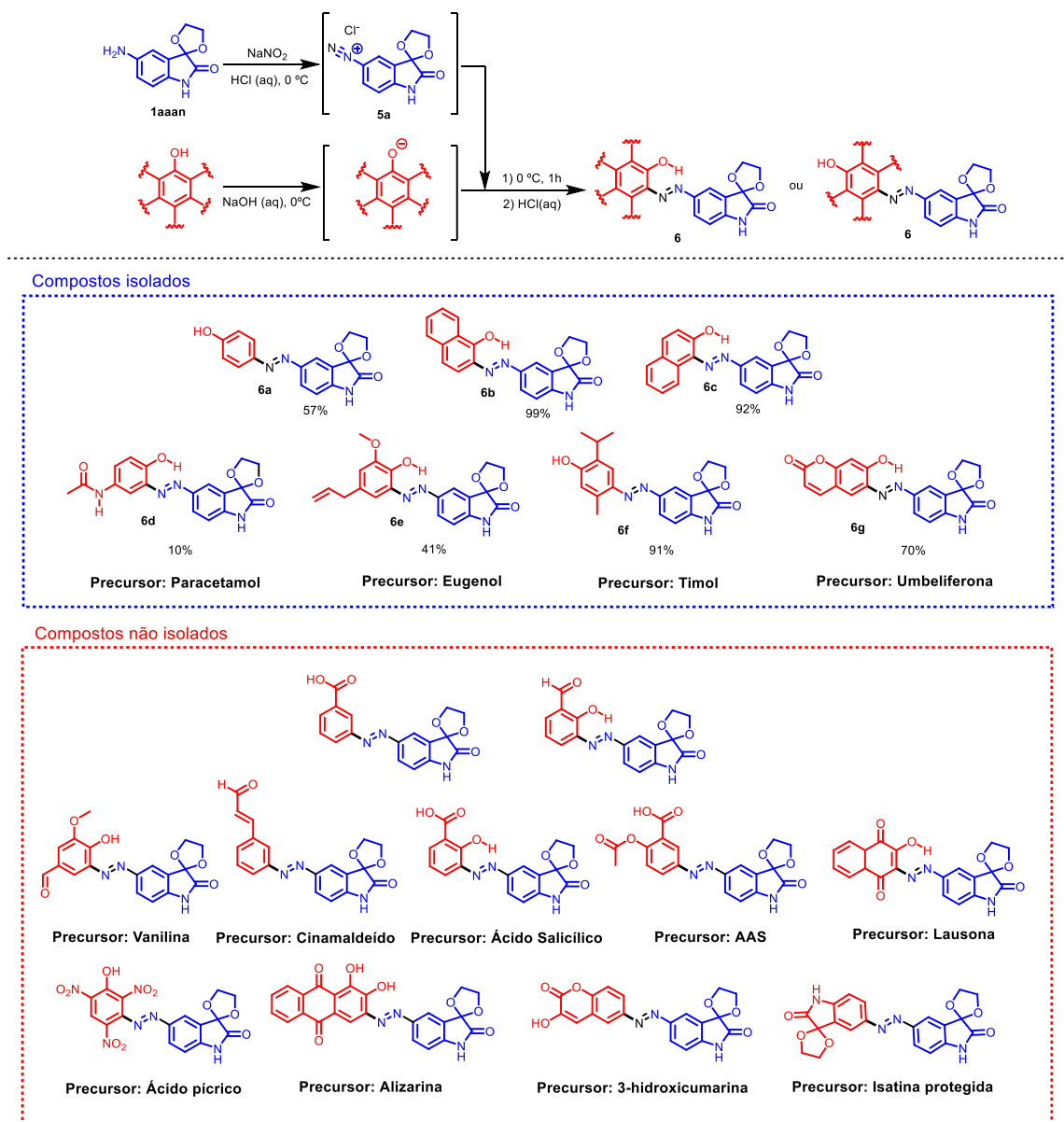
Para o emprego neste projeto, o cloreto de diazônio foi preparado *in situ* via metodologia adaptada de Chen, 2021 e avaliada inicialmente frente ao fenolato estruturalmente mais simples, como forma de avaliar a viabilidade deste método. (Esquema 54).



**Esquema 54:** Formação do produto de acoplamento azo em detrimento à decomposição do cloreto de diazônio da AIP.

Ao fim de uma hora de reação, o produto de acoplamento foi obtido em rendimento moderado de 57% como único produto, que foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Nesta reação não se detectou a formação do produto fenólico derivado da hidrólise do sal de diazônio.

Devido ao sucesso da reação, e ao procedimento ser simples, rápido e eficiente, fenóis estruturalmente mais complexos foram avaliados nas mesmas condições de acoplamento, visando testar o escopo e possíveis limitações do procedimento, além de gerar uma biblioteca de híbridos moleculares contendo a porção isatina protegida (Esquema 55).

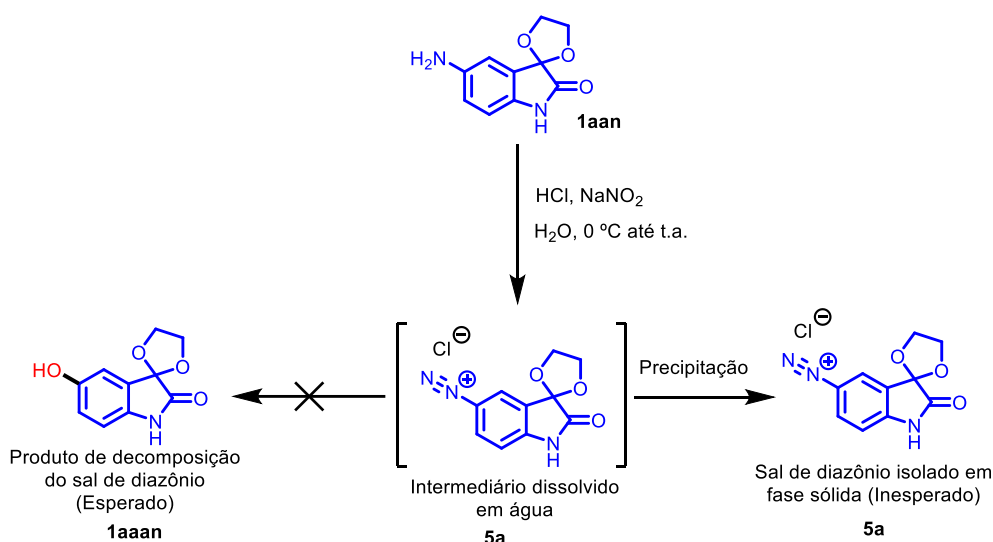


**Esquema 55:** Biblioteca de azocompostos preparados via acoplamento de fenóis com cloreto de diazônio.

Dentre todos os substratos empregados para a síntese dos híbridos em que se teve sucesso, três deles foram formados pela reação do cloreto de diazônio com fenóis estruturalmente simples (fenol, alfa e beta naftóis) e quatro deles com fenóis mais complexos e reconhecidamente bioativos (paracetamol, eugenol, timol e umbeliferona). Para os compostos não isolados que estão no box vermelho do esquema anterior, há evidências de formação dos produtos via análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , mas a totalidade dos espectros revelam a presença de uma mistura complexa, assim, a impossibilidade de obtenção de amostras com pureza adequada impediu o cálculo dos rendimentos. Para os compostos sintetizados, as tentativas de racionalizar a diferença de rendimentos entre os produtos das dezoito reações

realizadas foram feitas, mas não se obteve uma forma única de generalizar os resultados observados, possivelmente devido à grande variedade estrutural dos substratos envolvidos, que altera substancialmente a massa molar, a solubilidade e outras propriedades físicas, além da velocidade de reação destes com o diazônio.

Com o intuito de forçar a hidrólise do sal de diazônio para obtenção do fenol derivado da AIP, para utilizá-lo como molécula base para a síntese de demais derivados como cumarinas e quinonas, a mistura contendo o sal de diazônio foi preparada em banho de gelo e mantida por um longo período de tempo à temperatura ambiente, acompanhando o gradativo cessar da formação de espuma. Após o cessar do borbulhamento, um precipitado foi isolado e ao ser caracterizado por ponto de fusão e espectroscopia no IV, apresentando uma banda muito intensa em  $2260\text{ cm}^{-1}$ , que revelou ser não o fenol, mas surpreendentemente o cloreto de diazônio na forma sólida (Esquema 56).



**Esquema 56:** Isolamento inesperado do cloreto de arenodiazônio em tentativa de decomposição ao fenol correspondente.

A banda em  $2260\text{ cm}^{-1}$  é característica do estiramento da ligação tripla do grupo diazônio, que revelou que não houve a eliminação deste grupo. Após o surgimento dessa banda, a amostra foi armazenada em *freezer*, devido à possibilidade de decomposição rápida e ao risco de explosão, embora já tivesse passado pela moagem mecânica em pastilha de  $\text{KBr}$  (prévio ao descobrimento da banda do grupo diazônio) e não haver ocorrido detonação.

Com o intuito de avaliar a possibilidade de utilizar outros ácidos como formadores de sais de diazônio, adaptando uma metodologia que emprega ácido sulfúrico ao invés

do clorídrico e tentando novamente a decomposição, foi obtido um sólido cristalino (Figura 37).

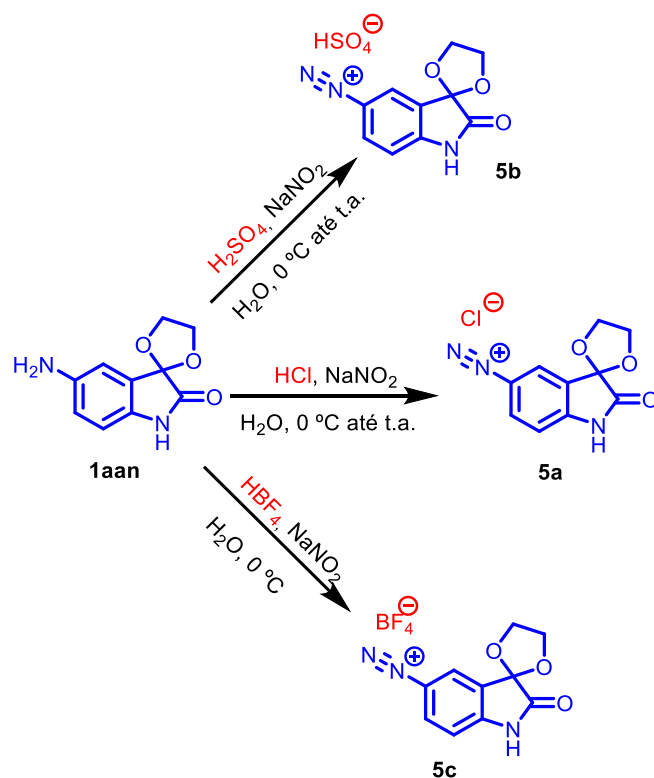


**Figura 37.** Cristais do bissulfato de diazônio isolado.

O espectro na região do infravermelho para este sólido apresenta uma banda em  $2261\text{ cm}^{-1}$ , característica do estiramento do grupo diazônio, que sugere que novamente foi obtido um sal ao invés do fenol resultante da decomposição. Via análise por RMN, os deslocamentos químicos em RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  são similares aos do cloreto de diazônio, sendo mais uma evidência da formação do cátion diazônio associado a um contra-íon inorgânico.

Os espectros de RMN foram adquiridos em  $\text{D}_2\text{O}$ , que impossibilita diferenciar o contra-íon entre o sulfato e o bissulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$  e  $\text{HSO}_4^-$ , respectivamente), entretanto, devido à diferença grande de  $\text{pK}_{a1}$  e  $\text{pK}_{a2}$  para o ácido sulfúrico (-7 e 2, respectivamente), considerando apenas as concentrações das espécies no meio, o bissulfato de diazônio é o ânion mais provável em meio aquoso ácido. Dessa forma, estes indícios levam à proposta mais plausível para o sal seja o bissulfato de diazônio. Para ter uma caracterização mais completa do material, amostras cristalinas deste composto foram encaminhadas para a UFG (Universidade Federal de Goiás) para análise via difração de raios-x de monocristal, entretanto, até o momento a análise não foi realizada.

Para permitir a fácil caracterização dos sais de diazônio e permitir formar outros produtos de acoplamento em meios não aquosos (fator que limita o escopo pela necessidade de garantir a solubilidade do parceiro de acoplamento), tetrafluorboratos de diazônio foram sintetizados segundo a metodologia de Sivendran *et al* (2022), como mostrado no Esquema 57 juntamente dos demais sais de diazônio formados.



**Esquema 57:** Biblioteca de sais de diazônio preparados neste trabalho.

Assim, neste estudo foi possível sintetizar 7 produtos de acoplamento azo entre a isatina protegida e compostos fenólicos, além de 3 sais de diazônio que se revelaram estáveis à temperatura ambiente, incluindo nestes um cloreto e um bissulfato, não comuns devido à decomposição destes ser relativamente rápida (Bruckner & Harmata, 2010).

### 3.4.2 Caracterização estrutural de diazocompostos derivados da AIP

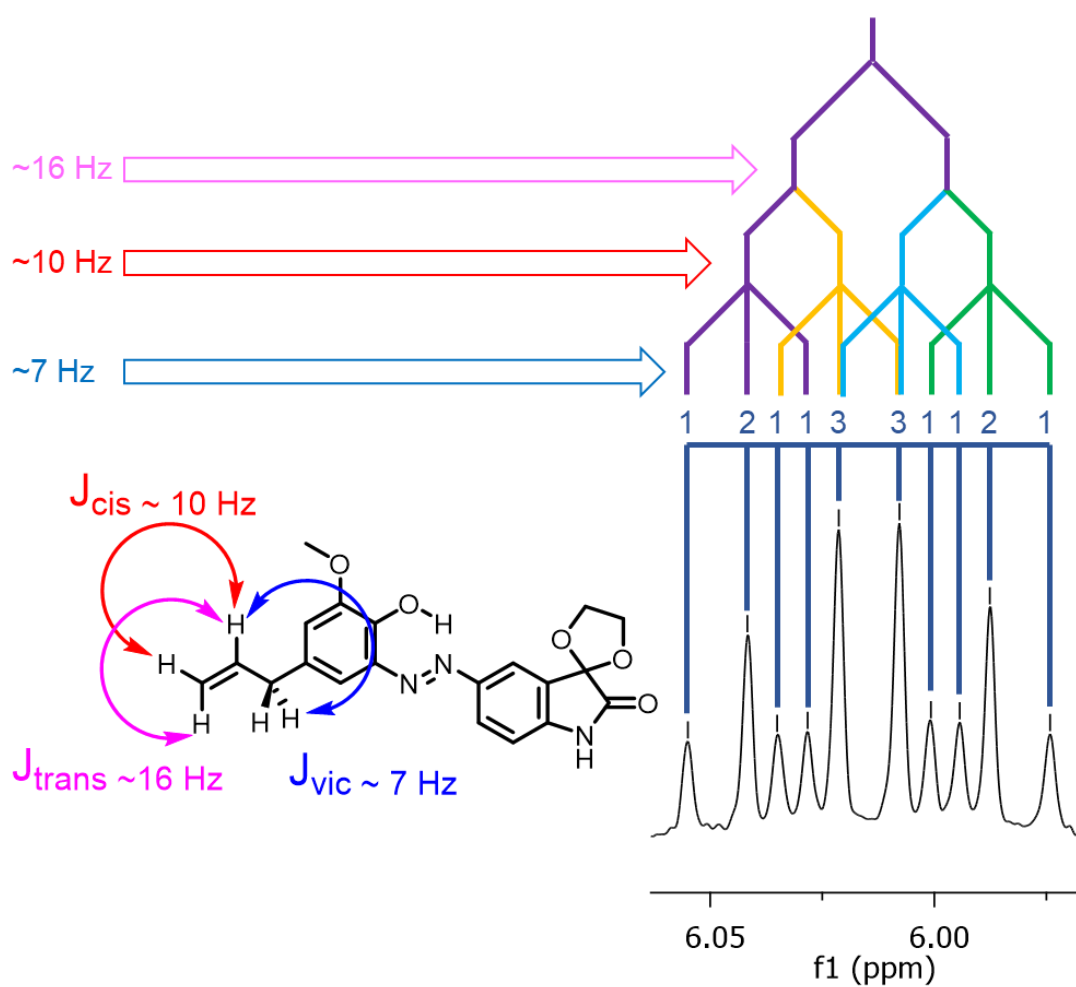
Para os sais de diazônio, a banda de estiramento da ligação tripla entre os nitrogênios em torno de  $2260\text{ cm}^{-1}$  no infravermelho permitiu a detecção clara deste grupo funcional nos sólidos obtidos. Para os diazocompostos, a banda do estiramento da ligação dupla  $\text{N}=\text{N}$  pouco contribui para a caracterização, pois a ligação tem baixa polaridade (mesmo para compostos não simétricos em torno deste grupo) e, portanto, trata-se de uma absorção de intensidade baixa e que dificilmente é detectada no espectro de compostos com estrutura complexa (Silverstein *et al*, 2007). Dessa forma, a caracterização estrutural dos sais de diazônio e dos diazocompostos foi concluída via RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ .

A coloração para quase todos os diazocompostos é violeta ou vermelha e bastante intensa, o que permitiu atestar a formação dos compostos quase que imediatamente ao adicionar as duas soluções durante a execução da reação.

Via RMN de  $^{13}\text{C}$ , a quantidade de carbonos esperada para as estruturas com base na simetria dos compostos está condizente com o esperado. As tabelas de atribuição de sinais em RMN de  $^{13}\text{C}$  e de  $^1\text{H}$  estão disponíveis nos anexos A para todos os compostos sintetizados. Como citado no tópico anterior, não houve a formação dos produtos de decomposição dos sais de diazônio.

Via RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais de ambas as porções incorporadas nos híbridos estão presentes na proporção esperada, além disso, os sinais dos hidrogênios da porção aromática proveniente da AIP encontram-se deslocados para campo alto, devido à modificação estrutural ocorrida, em que um grupo doador de elétrons ( $\text{NH}_2$ ) foi substituído por um grupo retirador de elétrons ( $\text{N}=\text{N}$ ).

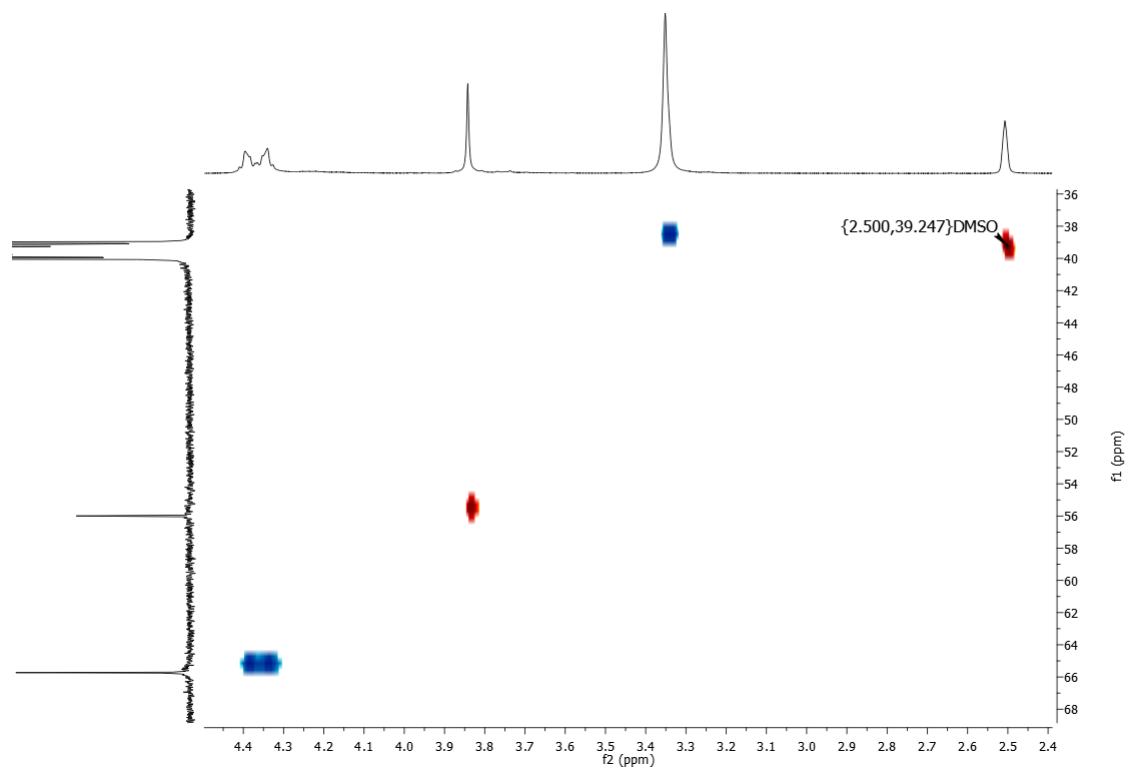
Para o híbrido da AIP com eugenol, o padrão duplo duplo tripleto (ddt) de um dos hidrogênios vinílicos da olefina terminal é detectado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e permite a confirmação da incorporação da estrutura no produto (Figura 38).



**Figura 38.** Padrão de multiplicidade ddt do sinal vinílico da porção eugenol do produto de acoplamento azo 6e.

Para este mesmo híbrido, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  não apresenta o sinal do grupo metilênico alifático. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , por coincidência, o carbono metilênico correspondente também não é detectado. Uma possibilidade para esta não detecção dos sinais é a coincidência do sinal dos hidrogênios metilênicos do produto com os da água em 3.3 ppm e da coincidência do sinal do carbono metilênico do produto com o sinal do  $\text{DMSO-d}_6$  em 39.5 ppm. Esta hipótese foi confirmada por dois experimentos realizados em paralelo, mas que levam à mesma conclusão. O primeiro experimento foi a solicitação de um  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC para a amostra, que revelou a presença de duas correlações para o sinal do carbono em 39.52 ppm (era esperada apenas uma, correspondente apenas ao  $\text{DMSO-d}_6$  em 2.5 ppm), sendo a outra correlacionada com um sinal de hidrogênio em 3.3 ppm, não esperada, já que a água não apresenta carbonos (Figura 39).

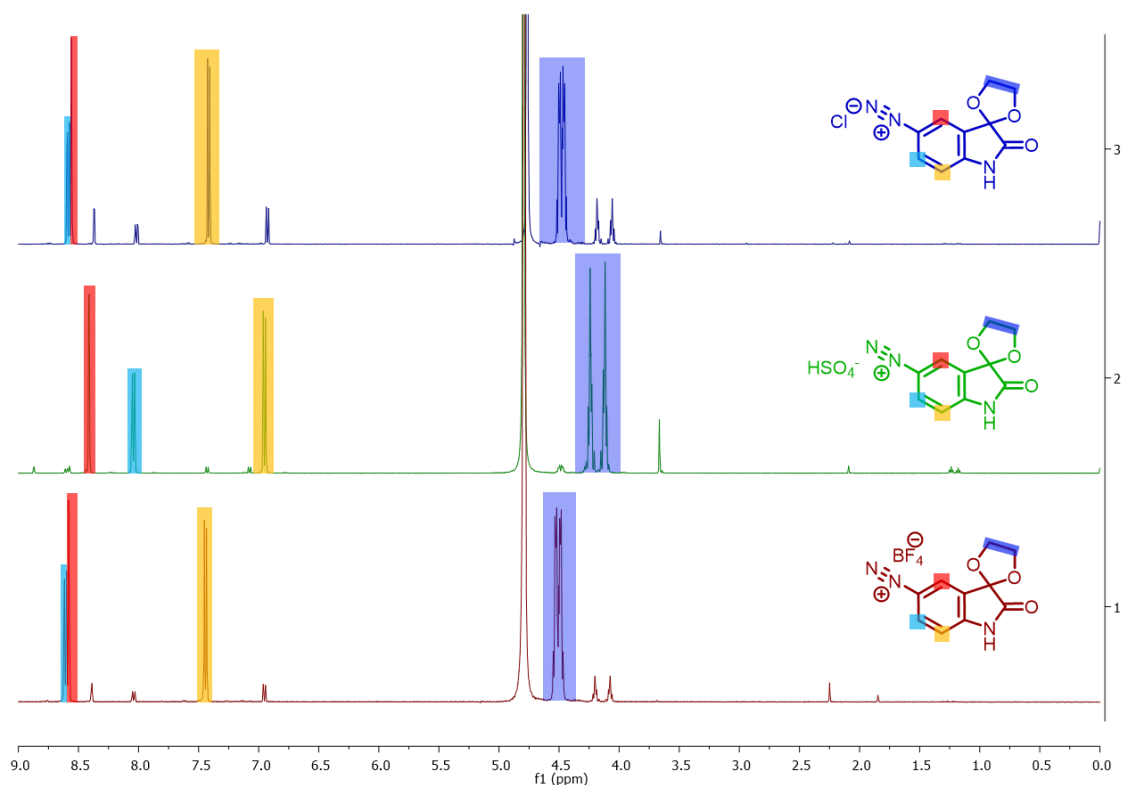




**Figura 39:** Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6e.

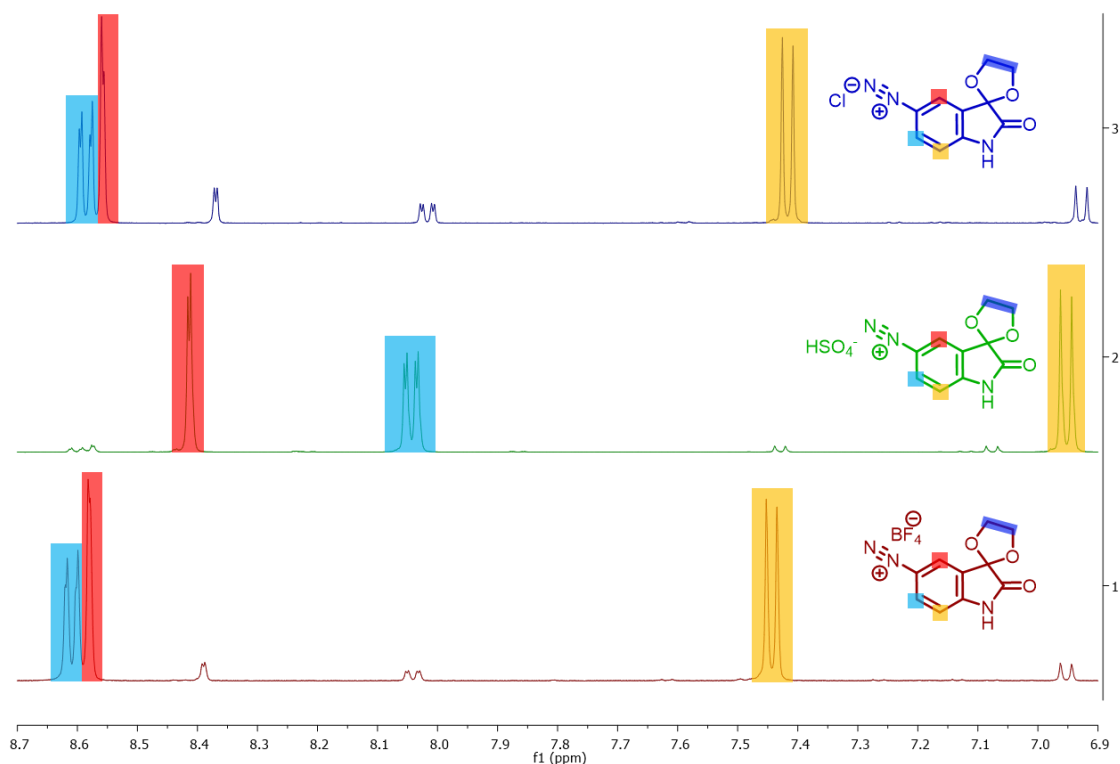
O segundo experimento foi a reaquisição do espectro do produto, porém dessa vez em  $\text{CDCl}_3$ , e percebeu-se que o sinal dos hidrogênios metilênicos são aparentes, já que o sinal da água não aparece na mesma região que no outro solvente, e, portanto, não há agora a coincidência. As atribuições dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  da molécula estão disponíveis nos anexos A.

Em relação aos três sais de diazônio isolados, era de se esperar três espectros idênticos em  $\text{D}_2\text{O}$ , pois os três cátions diazônio solvatados são idênticos, entretanto, ao sobrepor os três espectros se verifica que não coincidem (Figura 40).



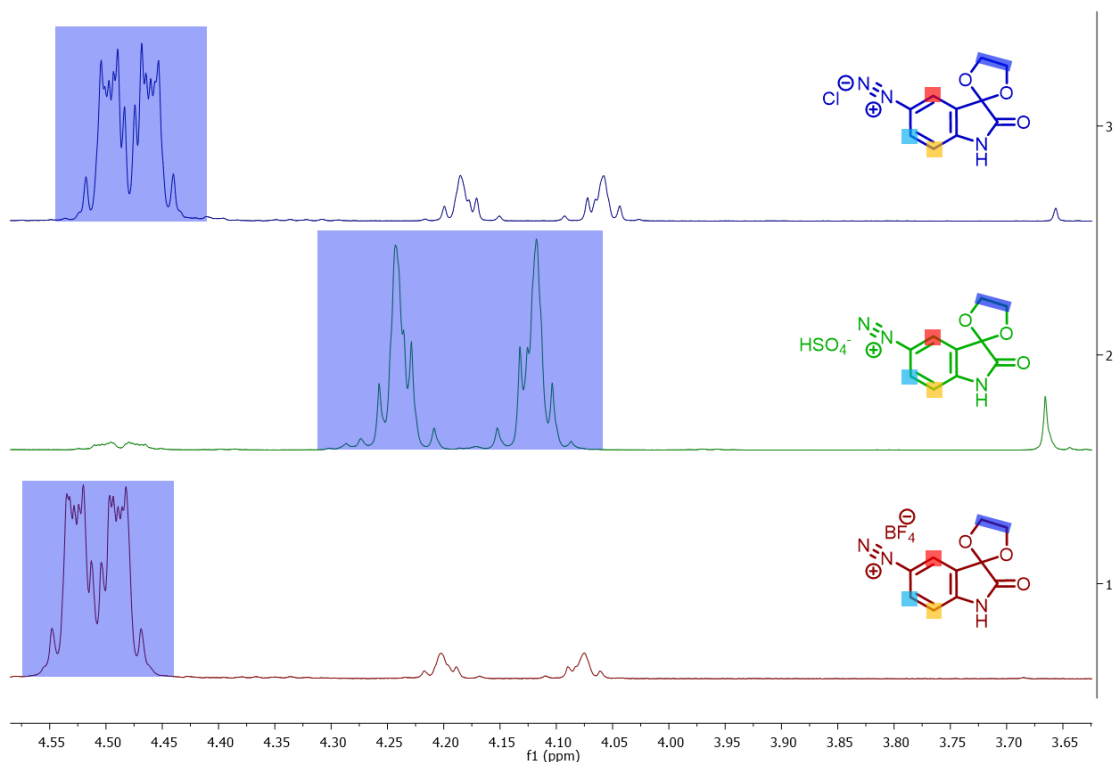
**Figura 40.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos sais de diazônio em  $\text{D}_2\text{O}$  (500 MHz).

Analisando as regiões separadamente, a região dos hidrogênios ligados a anel aromático apresenta sinais com deslocamentos químicos condizentes um anel ligado ao grupo diazônio, grupo com carga e extremamente retirador de elétrons, com sinais bastante desprotegidos inclusive com sinais acima de 8.5 ppm. Além disso, a multiplicidade dos sinais desta região, um dubleto com constante de acoplamento em torno de 2.5 Hz, um dubleto com constante em torno de 7.5 Hz e um duplo dubleto com ambas as constantes é condizente com a presença do anel trissubstituído como esperado. Para um dos espectros, inclusive há a inversão de posição relativa de dois sinais (Figura 41).



**Figura 41.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos sais de diazônio em  $\text{D}_2\text{O}$  (500 MHz), expansão em torno da região de hidrogênios ligados a anel aromático.

A região mais afastada espacialmente do grupo diazônio, e correspondente aos metilenos do grupo dioxolano da porção AIP em torno de 4 ppm também não são coincidentes para os sais de diazônio, sugerindo que o ânion correspondente a cada sal, única distinção entre os sais, ainda está de alguma forma associado à estrutura do cátion, influenciando sua distribuição de densidade eletrônica em toda a estrutura e, portanto, resultando em espectros de RMN de  $^1\text{H}$  não coincidentes para cada um dos pares iônicos (Figura 42).

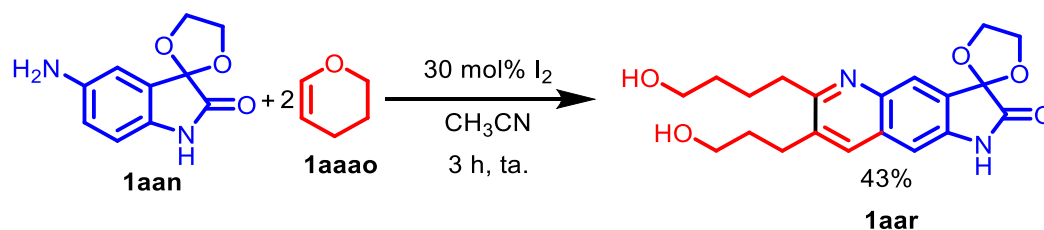


**Figura 42.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos sais de diazônio em  $\text{D}_2\text{O}$  (500 MHz), expansão em torno da região do cetal da porção isatina.

### 3.5 TENTATIVAS DE SÍNTESE DE HÍBRIDOS ADICIONAIS DERIVADOS DA AIP

#### 3.5.1 Síntese de quinolinas substituídas via catálise de iodo molecular

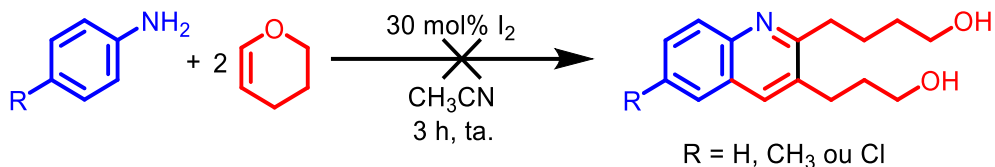
Recentemente no grupo de pesquisa GPSQ foi descoberta a possibilidade de produção de quinolinas a partir da reação entre uma amina derivada da AIP e dois equivalentes de 3,4-dihidro-2H-pirano (Silva, E. E., 2022), sob catálise de iodo molecular (Esquema 58).



**Esquema 58:** Síntese de quinolina a partir da 5-aminoisatina protegida sob catálise de iodo molecular. Fonte: Silva, E. E. (2022).

A partir deste resultado, a metodologia foi reproduzida, obtendo-se o produto com apenas 11% de rendimento. Com o objetivo de investigar a possibilidade de síntese de quinolinas análogas utilizando outras anilinas, e, futuramente otimizar a

metodologia, outras reações foram executadas sob as mesmas condições descritas no procedimento original. Utilizando a anilina, a *p*-toluidina e a *p*-cloroanilina nas condições empregadas para a 5-aminoisatina protegida, misturas complexas foram obtidas nos três casos (Esquema 59).



**Esquema 59:** Tentativa de síntese de quinolinas a partir de anilinas pelo procedimento anteriormente estabelecido por Silva, E. E. (2022) para a AIP.

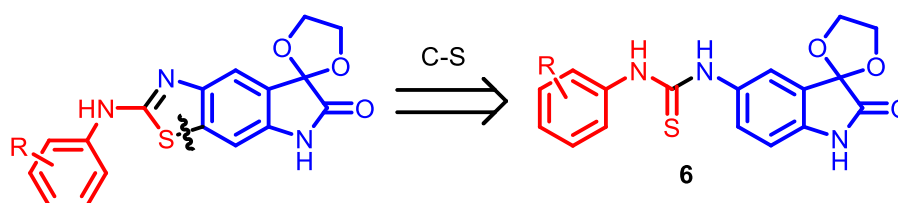
Com o objetivo de compreender melhor os detalhes da reação, tomando a *p*-toluidina como modelo foram realizadas duas reações em paralelo. A primeira com todos os reagentes e na presença de 30 mol% de iodo e a segunda uma reação controle em que todos os reagentes foram adicionados, porém sem a presença do iodo. Devido a se verificar que o consumo do reagente limitante pode ser percebido após 1 hora na reação com iodo e, mesmo após 24 horas, o perfil da reação sem catalisador não se altera, permanecendo o reagente limitante detectável via CCD, foi confirmada a necessidade do iodo como catalisador no meio reacional para que a reação avance.

A despeito do procedimento original de purificação para a quinolina derivada da 5-aminoisatina protegida, em que o produto era facilmente isolado por precipitação devido à sua baixa solubilidade em acetato de etila, para o sistema modelo aqui analisado, esta estratégia não funciona. Dessa forma, com o objetivo de investigar que produtos foram formados na mistura complexa da reação com a *p*-toluidina, a purificação após consumo desta foi realizada por *quench* da reação com solução saturada em NaHSO<sub>3</sub> para redução do iodo e extração sequencial, prosseguida por cromatografia em coluna. Nessas condições, três amostras contendo apenas uma mancha em CCD foram isoladas como óleos viscosos, diferentemente do reportado na literatura para a quinolina correspondente para a *p*-toluidina, que é sólida. Devido a não serem disponíveis os espectros na região do infravermelho para estas quinolinas na literatura e também devido à impossibilidade de se medir o ponto de fusão destes, as amostras foram enviadas para análise via RMN. Ao retornarem os espectros, percebeu-se que as amostras enviadas eram compostas por misturas ainda muito complexas, e além disso, não havia presença dos sinais correspondentes

à quinolina, quando comparado aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  da literatura. Desta forma, o projeto foi abandonado.

### 3.5.2 Síntese de benzotiazóis derivados da AIP

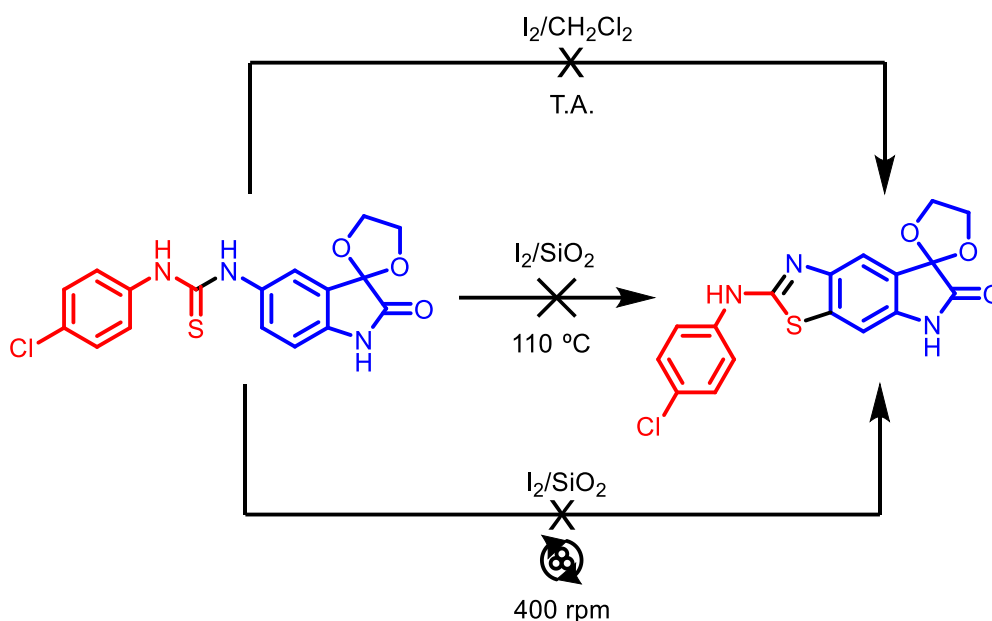
Com o objetivo de dar aplicação sintética aos seis híbridos de isatina com tiouréias produzidos neste trabalho, se decidiu explorá-los em reações de ciclização para a formação de 2-aminobenzotiazóis (Esquema 60).



**Esquema 60:** Retrossíntese para a formação de 2-aminobenzotiazóis a partir de tiouréias. Em destaque a desconexão C-S visada.

Dentre as possíveis metodologias para a ciclização das tiouréias disponíveis na literatura, a mais ambientalmente limpa envolve o uso de peróxido de hidrogênio e iodeto de potássio (Katiya *et al.*, 2022), entretanto, a parte experimental deste trabalho não está bem descrita, havendo falta de informações acerca de concentração das soluções de peróxido e inconsistências nas tabelas de otimização, que sugerem a não confiabilidade dos dados ali reportados.

Devido ao iodeto de potássio na presença de peróxido de hidrogênio gerar iodo molecular, metodologias que envolvem este reagente foram selecionadas. Dentre elas, a de Nahakpam e colaboradores (2022) envolve a adsorção de iodo em alumina e o aquecimento da tiouréia nesta mistura. O procedimento foi adaptado empregando sílica no lugar da alumina e executado para a tiouréia contendo um átomo de cloro retirador numa das porções arila, com o objetivo de direcionar a ciclização para o anel aromático da porção isatina, evitando a formação de misturas de isômeros constitucionais. Embora o consumo da tiouréia tenha sido detectado, o isolamento do produto não foi possível, havendo a formação de uma mistura complexa durante a purificação. Duas tentativas adicionais empregando iodo foram realizadas, uma delas foi o emprego de ativação mecanoquímica, devido ao meio reacional contendo sílica ser sólido, e a outra, com iodo em diclorometano. Em ambas as situações dificuldades durante a purificação impediram o isolamento do produto (Esquema 61).

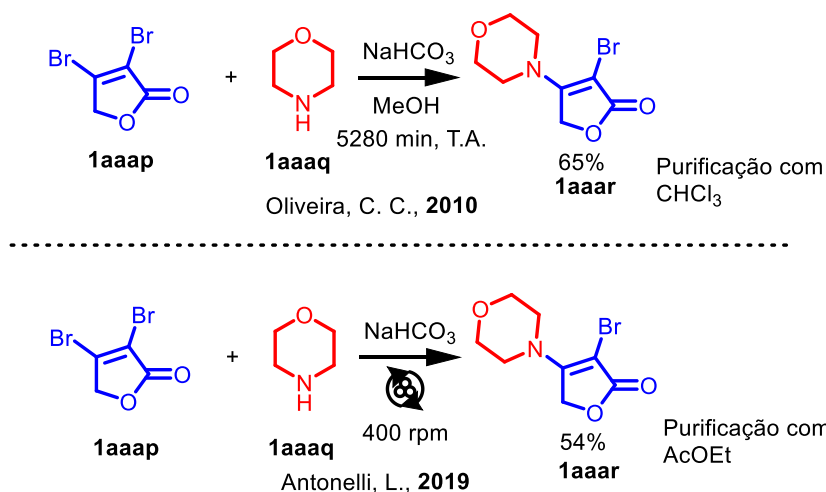


**Esquema 61:** Tentativas de ciclização de tiouréia via emprego de iodo molecular.

Buscando novas metodologias para a síntese dos 2-aminobenzotiazóis, foi avaliada uma reação envolvendo bromo em ácido acético, reportada por Chakrabarty e colaboradores (2010). Novamente nesta situação a tiouréia foi consumida e uma nova mancha em CCD foi detectada, entretanto, o óleo obtido após purificação mostrou-se como uma mistura complexa após análise via RMN. Tentativas sucessivas de fracionar o óleo para obtenção de uma amostra pura foram realizadas, entretanto, as novas amostras após análise via RMN ainda apresentavam espectros revelando serem misturas complexas. Dessa forma, as tentativas de ciclização foram suspensas.

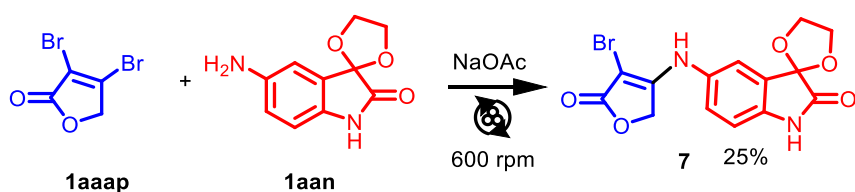
### 3.5.3 Síntese de tetronamida do ácido mucobromico

Em 2019 foi estabelecido um método mecanoquímico para síntese de tetronamidas derivadas do ácido mucobromico via reação deste com aminas (Antonelli, L., 2019). Embora os produtos com diversas aminas já sejam conhecidos (Oliveira, C. C., 2010), via mecanoquímica a formação destes se mostrou promissora, já que para o exemplar analisado apresenta rendimento comparável (54% via mecanoquímica contra 65% pelo método original em solução), porém com tempos de reação extremamente reduzidos (30 minutos via mecanoquímica contra 5280 minutos pelo método original), além de usar solventes mais limpos, como mostrado no esquema 62.



**Esquema 62:** Síntese de tetronamida do ácido mucobromônico via método em solução e método mecanoquímico.

Através dos métodos reportados nas referências acima, não há tetronamidas formadas pela reação do reagente dibromado com substratos mais complexos, assim, decidiu-se avaliar se era possível realizar a reação com a 5-aminoisatina. Para isto, duas reações mecanoquímicas foram executadas em paralelo. Uma delas envolvendo o uso de NaHCO<sub>3</sub> como originalmente descrito e outra envolvendo o acetato de sódio, visto que uma das problemáticas descritas por ambas as referências na síntese destes compostos é que o reagente dibromado se decompõe em meio básico, assim, o uso de uma base mais fraca como acetato de sódio poderia ser benéfico. Na reação em NaHCO<sub>3</sub> houve a formação de uma emulsão durante a purificação e esta não foi concluída. Já na reação empregando o NaOAc, após longos tempos reacionais não se verificou o consumo dos reagentes via CCD, assim, a frequência de rotação do moinho foi aumentada para 600 rpm, que permitiu o consumo dos reagentes e o produto foi isolado, caracterizado e obtido em 25% de rendimento (Esquema 63).



**Esquema 63:** Síntese de tetronamida derivada da AIP.

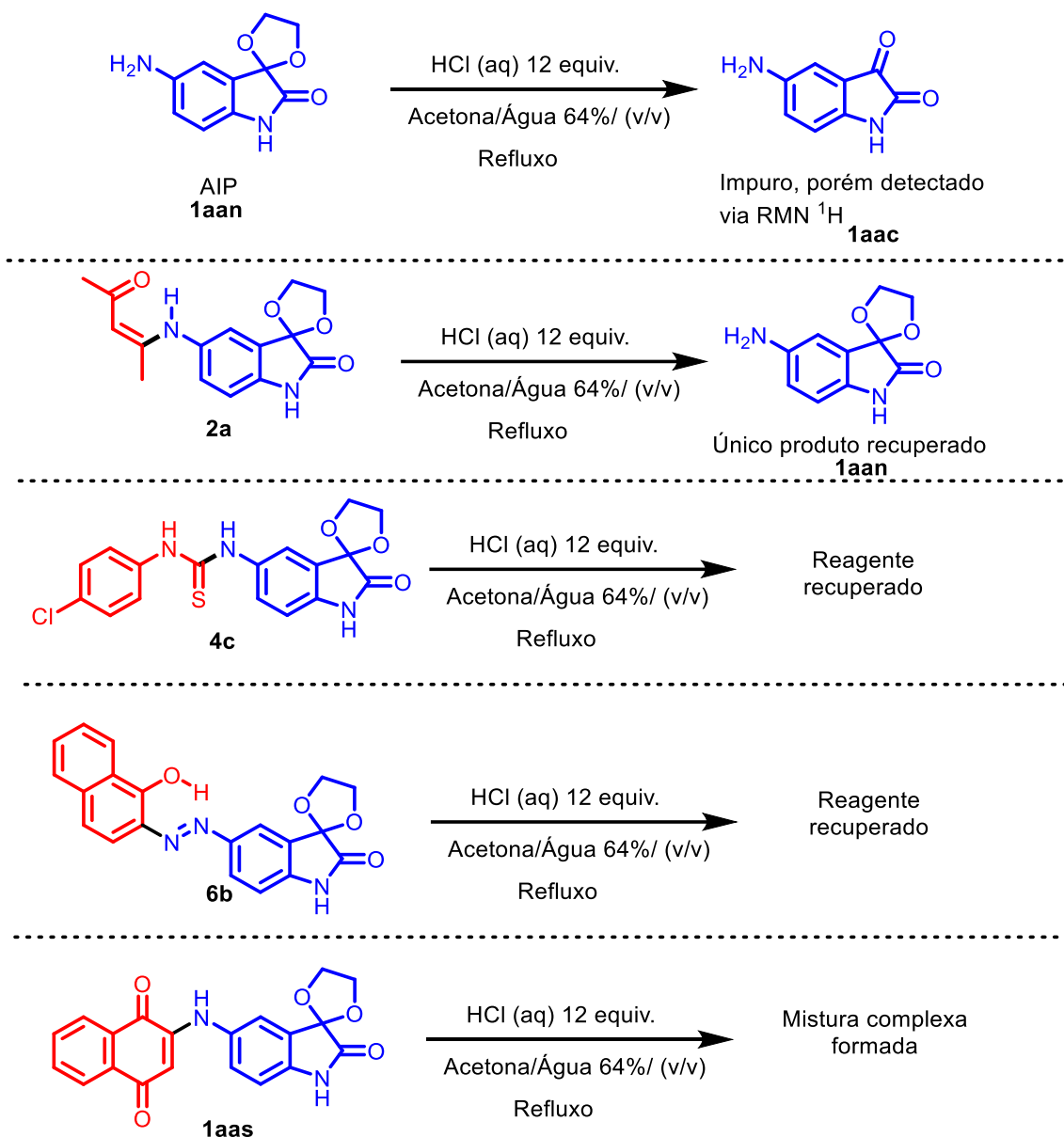
Devido a um dos objetivos principais deste trabalho serem a síntese de híbridos da AIP, a repetição do método original com comparação de rendimento não foi realizada, tendo sido cessada esta vertente do trabalho após a caracterização do produto via



RMN, cujos espectros estão disponíveis nos anexos juntamente da tabela de atribuição de sinais deste.

### **3.6 TENTATIVAS DE DESPROTEÇÃO DO GRUPO CARBONILA DOS DERIVADOS DE ISATINA**

Com o objetivo de regenerar a carbonila da porção isatina nos compostos híbridos sintetizados, para algumas classes de compostos, um exemplar foi selecionado e submetido a condições de hidrólise ácida. A escolha dos exemplares dentro de cada classe foi feita com base na quantidade disponível destes que deriva da disponibilidade dos reagentes necessários para sintetizá-los e do rendimento da reação que os forma. Os compostos foram submetidos à condição adaptada de Zaryanova e colaboradores (2017). Os resultados estão representados no esquema 64.

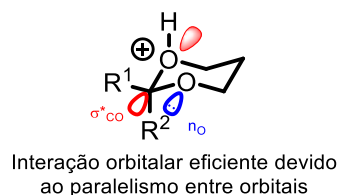
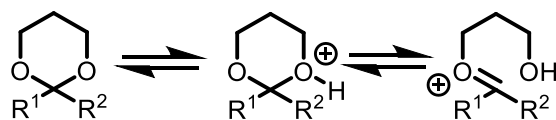


**Esquema 64:** Tentativa de hidrólise dos derivados sintetizados da AIP.

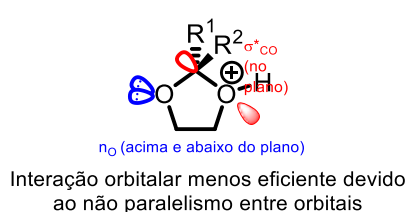
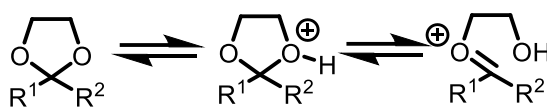
Para a AIP, cujo produto de hidrólise foi o único em que se pôde observar a desproteção da carbonila, mesmo após a purificação o produto ainda se encontra contaminado, entretanto, ainda foi possível detectá-lo via RMN e seus espectros encontram-se na sessão de anexos. Para os demais substratos testados, o grupo cetal se mostrou resistente à hidrólise. Em busca de uma razão para esta dificuldade, foi encontrado num livro de grupos protetores em química orgânica (Greene & Wutz, 1999) que a velocidade de desproteção para cetais cíclicos de cetonas é maior para anéis de 6 membros do que para os de 5. Este fato sugere que como o mecanismo de abertura do cetal é assistido pela interação entre um par de elétrons não ligante de um oxigênio e o orbital antiligante da ligação C-O do outro oxigênio, nos cetais cíclicos de 6 membros esta interação já está plenamente estabelecida (efeito anomérico) na

conformação principal da molécula (conformação cadeira) e, portanto, a reação de abertura é algo mais facilitada do que nos cetais cíclicos de 5 membros em que as conformações tipo envelope (próximas à planaridade) não apresentam paralelos os orbitais que necessitam interagir e assim, a abertura é dificultada (Esquema 65).

Abertura de cetais cíclicos de 6 membros:



Abertura de cetais cíclicos de 5 membros:



**Esquema 65:** Abertura de cetais de 5 e 6 membros no plano e representação tridimensional dos orbitais envolvidos na abertura.

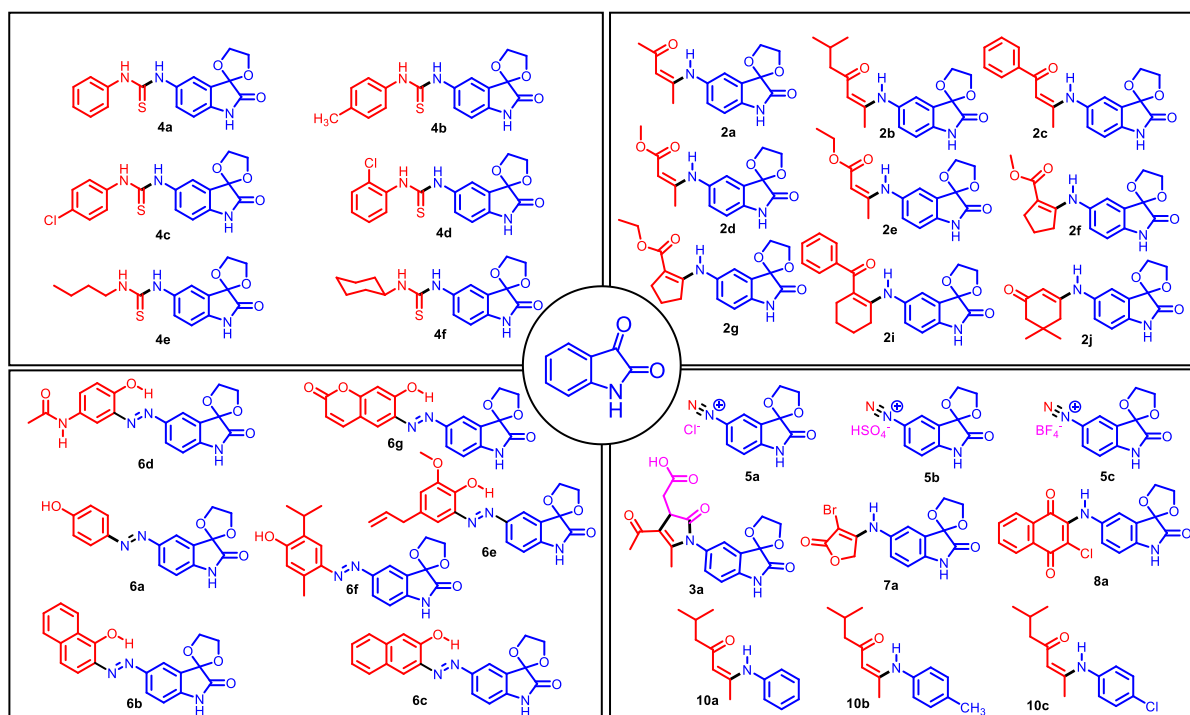
Pelo princípio da reversibilidade microscópica, as etapas de abertura dos anéis têm o mesmo estado de transição das etapas inversas de fechamento, sendo assim, é uma opção extra que pode auxiliar na justificativa da dificuldade na abertura de ciclos de 5 membros quando comparados aos de 6 (Johnson, C. D., 1993). Segundo estas, as ciclizações dos tipos em análise são denominadas 5-endo-trig e 6-exo-trig, respectivamente para o ciclo de 5 e o de 6 membros. Ao consultar a tabela empírica de Baldwin, nota-se que a primeira reação se encontra como desfavorecida e a segunda como favorecida. Embora estas regras não sejam inequívocas, servem como argumento extra para entender que a ciclização de anéis mais tensionados como os de 5 membros quando comparados com os de 6 numa ciclização (ou abertura) do tipo endo-trig apresentam uma dificuldade maior para ocorrerem, passando por um estado de transição mais energético e, portanto, justifica que aberturas de cetais de 5 membros são mais lentas que as dos de 6.

Assim, novas condições de hidrólise mais enérgicas, com catalisadores distintos ou condições de tempo mais prolongado deverão ser estudadas para alcançar a hidrólise destes tipos de compostos em trabalhos futuros. Uma opção recente é o emprego de calixarenos contendo grupos ácido sulfônico como catalisadores recicláveis e

aquecimento via microondas, que foram aplicados para uma série de cetais de cinco membros derivados de isatina com sucesso (Barbosa *et al.*, 2022).

### 3.7 PREDIÇÃO *IN SÍLICO* DE BIOATIVIDADE DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Um sumário das substâncias sintetizadas neste trabalho com os códigos empregados nas análises *in silico* estão no esquema 66 a seguir.



**Esquema 66:** Substâncias derivadas de isatina obtidas e caracterizadas neste trabalho.

### 3.7.1 Análise via Molinspiration<sup>®</sup> e Osiris<sup>®</sup>

Para que um fármaco tenha efeito, deve-se ligar a um receptor. O Molinspiration<sup>®</sup> fornece uma predição da afinidade que um composto pode ter com receptores com base na regra de Lipinski (regra dos 5), produzindo valores numéricos para distintos receptores, que são correlacionados com a possibilidade de um fármaco ser bem absorvido ou não via oral, sendo que quanto mais positivo, maior a afinidade. Os valores preditos para Capacidade Ligante GPCR, Modulador de Canal Iônico, Inibidor de Kinase, Inibidor de Receptores Nucleares, Inibidor de Protease e Inibidor de Enzimas para todos os compostos foram pronunciadamente negativos, mostrando que para o tipo de administração oral estes compostos não sugerem seu uso (Tabelas 4 a 7).

Quanto ao software Osiris<sup>®</sup>, este utiliza um banco de dados de fármacos conhecidos e por similaridade estrutural fornece índices sobre a possibilidade de um composto ser mutagênico, tumorgênico, irritante e apresentar efeitos reprodutivos. Além disso, fornece os índices *Druglikeness* que representa quão parecido com fármacos conhecidos o composto representado é, e o *Drug-Score*, que fornece um valor numérico de quão provável é o composto avaliado de se tornar um fármaco. Após a avaliação para todos os compostos sintetizados, percebeu-se que nenhum dos compostos apresenta valores satisfatórios e seguros simultaneamente para tornar-se um fármaco (Tabelas 4 a 7).

Parâmetros	2a	2b	2c	2d	2e
miLogP	1.16	2.43	2.76	1.47	1.85
TPSA	76.66	76.66	76.66	85.90	85.90
n Átomos	21	24	26	22	23
MM	288.30	330.38	350.37	304.30	318.33
nO,N	6	6	6	7	7
nOH,NH	2	2	2	2	2
n Violações	0	0	0	0	0
nrotb	3	5	4	4	5
Volume	253.75	303.94	308.60	262.73	279.53
GPCR ligand	-0.46	-0.29	-0.31	-0.28	-0.30
Ion channel modulator	-0.58	-0.46	-0.41	-0.57	-0.56
Kinase inhibitor	-1.14	-1.11	-0.81	-0.93	-0.91
Nuclear receptor ligand	-0.69	-0.38	-0.45	-0.50	-0.48
Protease inhibitor	-0.93	-0.60	-0.75	-0.81	-0.78
Enzyme inhibitor	-0.45	-0.34	-0.44	-0.55	-0.56
Mutagênica	Não	Não	Não	Não	Não
Tumorgênica	Sim	Não	Não	Não	Não
Irritante	Não	Não	Sim	Sim	Não
Efeitos reprodutivo	Não	Não	Não	Não	Sim
Druglikeness	-12.08	-7.61	-6.12	-12.42	-15.09
Drug-Score	0.28	0.44	0.25	0.28	0.27

**Tabela 4:** Parâmetros de bioatividade obtidos via software Osiris<sup>®</sup> e Molinspiration<sup>®</sup> para os compostos 2a a 2e.

Parâmetros	2f	2g	2i	2j	3a (R/S)
miLogP	1.71	2.08	3.73	1.97	0.41
TPSA	85.90	85.90	76.66	76.66	122.25
n Átomos	24	25	29	24	28
MM	330.34	344.37	390.44	328.37	386.36
nO,N	7	7	6	6	9
nOH,NH	2	2	2	2	2
n Violações	0	0	0	0	0
nrotb	4	5	4	2	4
Volume	285.73	302.54	348.40	293.01	322.90
GPCR ligand	-0.06	-0.10	-0.24	-0.37	-0.08
Ion channel modulator	-0.41	-0.40	-0.52	-0.67	-0.24
Kinase inhibitor	-0.76	-0.78	-0.78	-1.23	-0.65
Nuclear receptor ligand	-0.31	-0.31	-0.46	-0.57	-0.05
Protease inhibitor	-0.64	-0.63	-0.75	-0.79	-0.45
Enzyme inhibitor	-0.35	-0.37	-0.34	-0.40	-0.28
Mutagênica	Não	Não	Não	Não	Não
Tumorgênica	Não	Não	Não	Não	Não
Irritante	Não	Não	Mediano	Não	Não
Efeitos reprodutivo	Não	Não	Não	Não	Sim
Druglikeness	-9.74	-11.22	-9.41	-5.57	-3.05
Drug-Score	0.45	0.44	0.29	0.44	0.27

**Tabela 5:** Parâmetros de bioatividade obtidos via software Osiris<sup>®</sup> e Molinspiration<sup>®</sup> para os compostos 2f a 3a.

<b>Parâmetros</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>	<b>4d</b>	<b>4e</b>	<b>4f</b>
miLogP	1.22	1.67	1.90	1.85	1.60	2.07
TPSA	71.62	71.62	71.62	71.62	71.62	71.62
n Átomos	24	25	25	25	22	24
MM	341.39	355.42	375.84	375.84	321.40	347.44
nO,N	6	6	6	6	6	6
nOH,NH	3	3	3	3	3	3
n Violações	0	0	0	0	0	0
nrotb	4	4	4	4	6	4
Volume	285.90	302.46	299.43	299.43	281.45	304.48
GPCR ligand	-0.26	-0.29	-0.25	-0.29	-0.25	-0.22
Ion channel modulator	-0.51	-0.57	-0.50	-0.52	-0.51	-0.45
Kinase inhibitor	-0.52	-0.55	-0.52	-0.49	-0.74	-0.63
Nuclear receptor ligand	-0.49	-0.50	-0.49	-0.56	-0.57	-0.59
Protease inhibitor	-0.66	-0.69	-0.67	-0.73	-0.67	-0.51
Enzyme inhibitor	-0.35	-0.40	-0.37	-0.42	-0.33	-0.32
Mutagênica	Não	Não	Não	Não	Mediano	Não
Tumorgênica	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Irritante	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Efeitos reprodutivo	Não	Não	Mediano	Sim	Não	Não
Druglikeness	-7.03	-6.90	-4.79	-5.08	-6.89	-10.8
Drug-Score	0.43	0.41	0.31	0.23	0.36	0.42

**Tabela 6:** Parâmetros de bioatividade obtidos via software Osiris<sup>®</sup> e Molinspiration<sup>®</sup> para os compostos 4a a 4f.

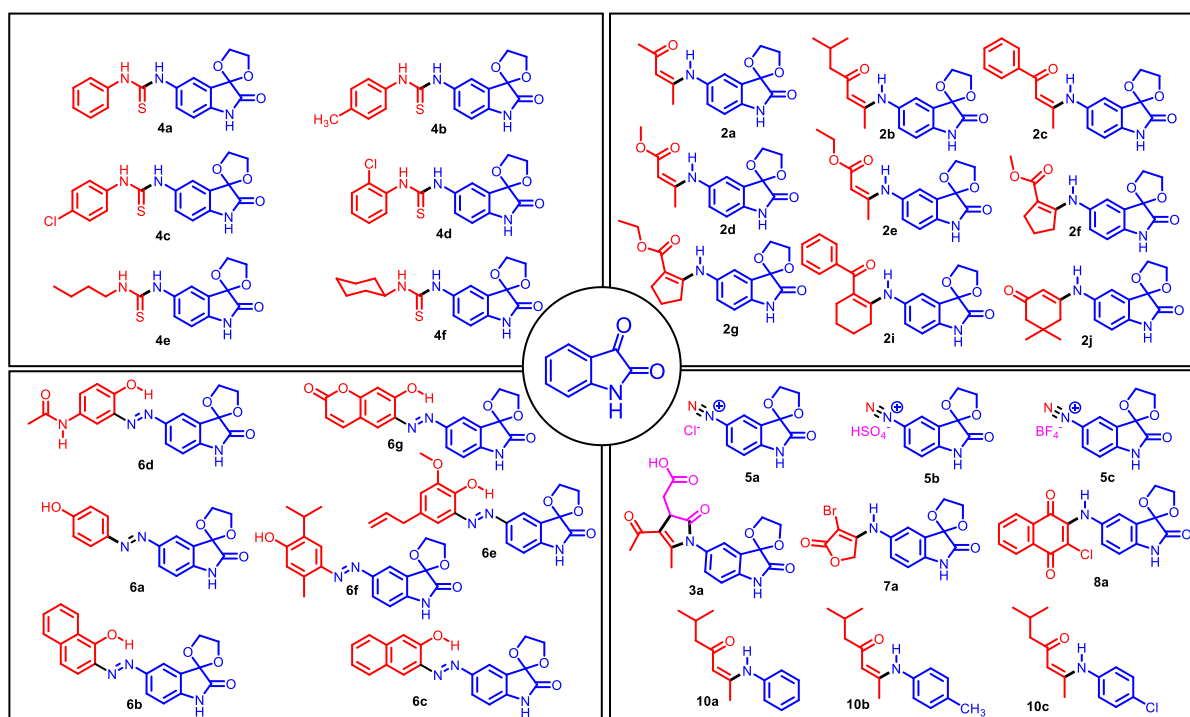


<b>Parâmetros</b>	<b>6a</b>	<b>6b</b>	<b>6c</b>	<b>6d</b>	<b>6e</b>	<b>6f</b>	<b>6g</b>
miLogP	2.46	3.83	3.83	1.87	3.26	4.07	2.70
TPSA	92.52	92.52	92.52	121.62	101.76	92.52	122.73
n Átomos	23	27	27	27	28	27	28
MM	311.30	361.36	361.36	368.35	381.39	367.40	379.33
nO,N	7	7	7	9	8	7	9
nOH,NH	2	2	2	3	2	2	2
n Violações	0	0	0	0	0	0	0
nrotb	2	2	2	3	5	3	2
Volume	260.35	304.34	304.34	308.30	330.43	326.86	304.90
GPCR ligand	0.00	0.01	0.05	-0.07	-0.15	-0.04	-0.21
Ion channel modulator	-0.19	-0.20	-0.30	-0.42	-0.36	-0.33	-0.54
Kinase inhibitor	-0.27	-0.26	-0.16	-0.28	-0.46	-0.42	-0.44
Nuclear receptor ligand	-0.37	-0.42	-0.36	-0.56	-0.49	-0.42	-0.51
Protease inhibitor	-0.41	-0.35	-0.38	-0.49	-0.58	-0.41	-0.55
Enzyme inhibitor	-0.19	-0.11	-0.10	-0.23	-0.19	-0.25	-0.15
Mutagênica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Tumorgênica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Irritante	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
Efeitos reprodutivo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Druglikeness	-12.85	-12.02	-15.75	-8.73	-11.76	-10.22	-13.5
Drug-Score	0.09	0.04	0.07	0.05	0.08	0.07	0,08

**Tabela 7:** Parâmetros de bioatividade obtidos via software Osiris<sup>®</sup> e Molinspiration<sup>®</sup> para os compostos 6a a 6g.

## 4 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados 27 híbridos inéditos de isatina com classes de compostos orgânicos de interesse sintético, distribuídos em 6 bibliotecas de substâncias. Entre estas foram preparados através de reações mecanoquímicas ou em meio aquoso nove híbridos de isatina contendo o sistema enaminona, um híbrido com 2-pirrolinona, seis híbridos contendo o sistema tiouréia, um híbrido com a função tetronamida, três sais de diazônio estáveis derivados da isatina e sete diazocompostos, sendo estes últimos em sua maioria compostos híbridos formados pelo acoplamento azo direto do cetel da aminoisatina com produtos naturais ou fármacos, pela primeira vez preparados desta forma na literatura científica.



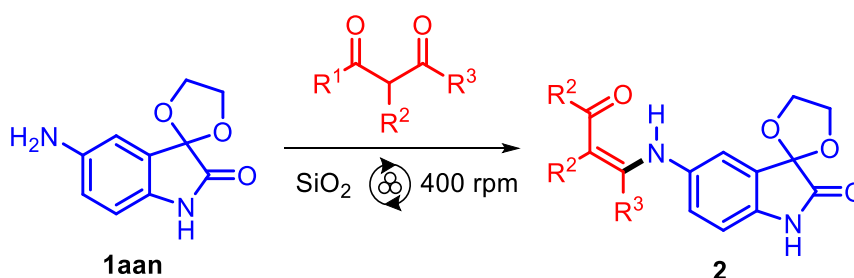
**Esquema 67:** Substâncias inéditas derivadas de isatina obtidas e caracterizadas neste trabalho.

## 5 EXPERIMENTAL

### 5.1 ASPECTOS GERAIS

- As temperaturas de fusão foram medidas num aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidas.
- As reações realizadas neste projeto foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de sílica gel 60 F254 da Merck, visualizadas sob radiação UV de 254 nm e 380 nm.
- As reações mecanoquímicas foram conduzidas utilizando um moinho de bolas planetário modelo PM100 da fabricante Retsch, reatores de aço inoxidável de capacidade 12 mL e esferas de mesmo material com diâmetro de 10 mm.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados num espectrômetro Bruker Avance III de 500 MHz e Varian Gemini de 500 MHz e 125 MHz respectivamente, utilizando como referência de deslocamento químico 0,00 ppm o tetrametilsilano.
- Os espectros na região do infravermelho (IV) foram registrados num espectrofotômetro Shimadzu Affinity-1 FT-IR utilizando pastilhas de KBr.
- Os espectros na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram registrados num espectrofotômetro Varian 50 Conc UV-VIS utilizando cubetas de quartzo.
- Todos os reagentes foram utilizados sem purificação prévia.

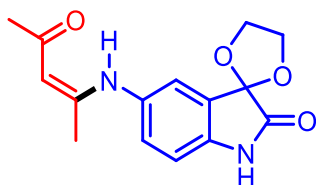
### 5.2 SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE ENAMINONA E ISATINA



Em um reator mecanoquímico de aço inoxidável com capacidade de 12 mL contendo 4 esferas de 10 mm de diâmetro e do mesmo material, foram adicionados 200 mg de Sílica gel 60, a aminoisatina protegida (1.0 mmol) e o reagente dicarbonílico (1.2 mmol). Em seguida, o reator foi acoplado ao moinho de bolas planetário e a moagem foi realizada a 400 rpm com pausas a cada 30 minutos para inversão do sentido de rotação até o consumo total do reagente limitante. Posteriormente o material foi

removido do reator com auxílio de uma espátula e extraído com acetato de etila, procedendo-se uma filtração para reter a sílica residual. O extrato filtrado foi evaporado sob vácuo rendendo uma mistura de um sólido e um óleo. A mistura foi lavada com acetato de etila a frio sucessivas vezes para retirar o óleo, mantendo curto o tempo de contato deste solvente com o material durante cada lavagem. Por fim, o solvente residual no sólido remanescente foi removido sob vácuo, rendendo como um sólido pulverizado. O sobrenadante das lavagens com acetato de etila a frio teve seu solvente evaporado rendendo uma segunda porção do sólido contaminado com o óleo. Este foi lavado novamente com acetato de etila a frio, rendendo novamente o sólido puro e pulverizado após remoção do solvente residual a vácuo.

**(Z)-5-((4-oxopent-2-en-2-yl)amino)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 2a**



**Tempo de reação:** 30 min.

**Rendimento:** 229.2 mg (81%).

**Temperatura de fusão:** 202.0 - 203.0 °C.

**Aparência:** Pó de coloração branca.

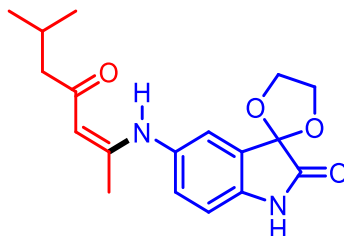
**Fator de Retenção em CCD:** 0.20 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  1740, 1593, 1562, 1519, 1489, 1361, 1288, 1200, 1126, 1076, 1022, 995, 945, 926, 825, 768, 636, 594, 544  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  12.328 (sl, 1H), 10.500 (sl, 1H), 7.222 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.168 (dd,  $J = 1.5$  Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.834 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.218 (s, 1H), 4.2 - 4.4 (m, 4H), 1.982 (s, 3H), 1.932 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  194.78 (C), 174.39 (C), 160.26 (C), 140.27 (C), 133.09 (C), 127.98 (CH), 125.79 (C), 121.65 (CH), 110.94 (CH), 101.49 (C), 97.04 (CH), 65.61 ( $\text{CH}_2$ ), 28.88 ( $\text{CH}_3$ ), 19.16 ( $\text{CH}_3$ ).

**(Z)-5-((6-methyl-4-oxohept-2-en-2-yl)amino)spiro[indoline-3,2'-[1,3] dioxolan]-2-one, 2b**



**Tempo de reação:** 2 h.

**Rendimento:** 233.7 mg (71%).

**Temperatura de fusão:** 141.5 - 145.5 °C.

**Aparência:** Pó de coloração marrom clara.

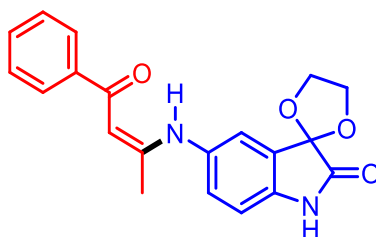
**Fator de Retenção em CCD:** 0.67 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3105, 2954, 1735, 1628, 1597, 1547, 1492, 1339, 1308, 1288, 1254, 1204, 1072, 1030, 995, 945, 837, 783, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  12.450 (s, 1H), 10.499 (sl, 1H), 7.236 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.180 (dd,  $J = 1.5$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.834 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.199 (s, 1H), 4.20 – 4.40 (m, 4H), 2.116 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.027 (m, 1H), 1.948 (sl, 3H), 0.894 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  197.29 (C), 174.31 (C), 160.19 (C), 140.20 (C), 133.18 (C), 127.86 (CH), 125.85 (C), 121.59 (CH), 110.92 (CH), 101.50 (C), 97.23 (CH), 65.63 (CH<sub>2</sub>), 50.77 (CH), 25.63 (CH), 22.58 (CH<sub>3</sub>), 19.25 (CH<sub>3</sub>).

**(Z)-5-((4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)amino)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 2c**



**Tempo de reação:** 5.5 h.

**Rendimento:** 295.2 mg (85%).

**Temperatura de fusão:** 206.8 - 208.0 °C.

**Aparência:** Pó de coloração bege.

**Fator de Retenção em CCD:** 0.56 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

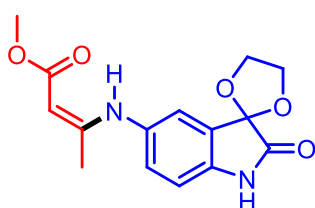
**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  1728, 1616, 1493, 1323, 1288, 1257, 1207, 1138, 1080, 1030, 999, 949, 752, 702, 687, 629  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  12.939 (sl, 1H), 8.897 (sl, 1H), 6.5 – 8.0 (m, 8H), 5.876 (sl, 1H), 4.437 (m, 4H), 2.082 (sl, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  189.03 (C), 175.49 (C), 162.594 (C), 140.39 (C), 140.00 (C), 134.06 (C), 131.09 (CH), 128.70 (CH), 128.40 (CH), 127.13 (CH), 125.65 (C), 122.63 (CH), 111.18 (CH), 102.23 (C), 94.22 (CH), 66.02 ( $\text{CH}_2$ ), 20.35 ( $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):**  $\delta$  13.014 (sl, 1H), 10.540 (sl, 1H), 6.5 - 8.0 (m, 8H), 6.055 (s, 1H), 4.0 - 4.5 (d, 4H), 2.110 (s, 3H).

**Methyl (Z)-3-((2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)amino)but-2-enoate, 2d**



**Tempo de reação:** 2 h.

**Rendimento:** 244.5 mg (81%).

**Temperatura de fusão:** aprox. 183 - 187.9 °C.

**Aparência:** Pó de coloração marrom clara.

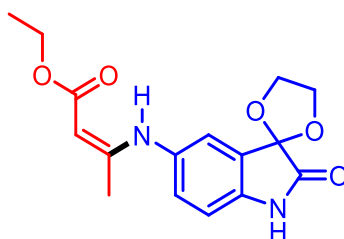
**Fator de Retenção em CCD:** 0.60 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3282, 3186, 1743, 1655, 1604, 1481, 1285, 1258, 1219, 1169, 1126, 1088, 1060, 1030, 1011, 945, 914, 894, 841, 787, 760, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.470 (s, 1H), 10.129 (s, 1H), 7.209 (sl, 1H), 7.154 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.815 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.658 (sl, 1H), 4.289 (m, 4H), 3.562 (sl, 3H), 1.897 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  174.34 (C), 169.64 (C), 159.53 (C), 140.06 (C), 133.62 (C), 128.21 (CH), 125.71 (C), 121.96 (CH), 110.85 (CH), 101.53 (C), 84.60 (CH), 65.59 (CH<sub>2</sub>), 48.89 (CH), 19.69 (CH<sub>3</sub>).

**ethyl (Z)-3-((2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)amino)but-2-enoate, 2e**



**Tempo de reação:** 2 h.

**Rendimento:** 108.9 mg (34%).

**Temperatura de fusão:** 134.6 - 135.2 °C.

**Aparência:** Sólido branco cristalino.

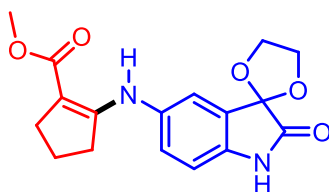
**Fator de Retenção em CCD:** 0.63 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3375, 3275, 2982, 2905, 1748, 1647, 1597, 1489, 1261, 1211, 1192, 1168, 1130, 1068, 1026, 998, 941, 914, 856, 795, 752, 702, 663, 632, 552  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 10.469 (s, 1H), 10.159 (s, 1H), 7.206 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.156 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.813 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.644 (s, 1H), 4.290 (m, 4H), 4.042 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.898 (s, 3H), 1.183 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 174.35 (C), 169.34 (C), 159.43 (C), 140.02 (C), 133.67 (C), 128.15 (CH), 125.72 (C), 121.90 (CH), 110.85 (CH), 101.54 (C), 84.97 (CH), 65.60 (CH<sub>2</sub>), 58.09 (CH<sub>2</sub>), 19.67 (CH<sub>3</sub>), 14.50 (CH<sub>3</sub>).

**methyl-2-((2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)amino)cyclopent-1-ene-1-carboxylate, 2f**



**Tempo de reação:** 3 h.

**Rendimento:** 303.4 mg (94%).

**Temperatura de fusão:** 203.0 - 204.0 °C.

**Aparência:** Pó branco.

**Fator de Retenção em CCD:** 0.71 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

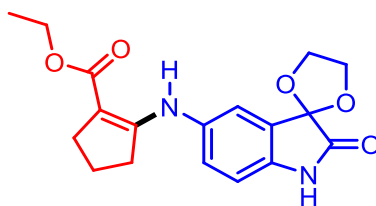
**IV (Pastilha de KBr):** ν 3318, 3205, 2951, 2897, 2858, 1744, 1659, 1601, 1493, 1454, 1381, 1269, 1211, 1188, 1123, 1084, 1045, 999, 945, 899, 772, 702, 667, 633, 575 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.362 (sl, 1H), 8.213 (sl, 1H), 7.077 (sl, 1H), 6.990 (sl, 1H), 6.753 (sl, 1H), 4.3 - 4.6 (m, 4H), 3.729 (sl, 3H), 2.665 (sl, 2H), 2.555 (sl, 2H), 1.852 (sl, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 175.46 (C), 168.91 (C), 161.13 (C), 137.98 (C), 136.61 (C), 125.50 (C), 125.37 (CH), 119.71 (CH), 111.19 (CH), 102.36 (C), 97.12 (C), 66.03 (CH<sub>2</sub>), 50.62 (CH<sub>3</sub>), 33.44 (CH<sub>2</sub>), 28.96 (CH<sub>2</sub>), 21.76 (CH<sub>2</sub>).



**ethyl-2-((2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)amino)cyclopent-1-ene-1-carboxylate, 2g**



**Tempo de reação:** 5.5 h.

**Rendimento:** 264.1 mg (77%).

**Temperatura de decomposição:** 153.2 - 155.0 °C.

**Aparência:** Pó branco.

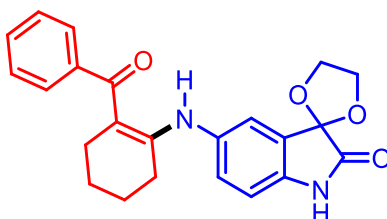
**Fator de Retenção em CCD:** 0.56 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3418, 3298, 3221, 2978, 2951, 2905, 2858, 1740, 1659, 1601, 1493, 1439, 1381, 1362, 1265, 1211, 1138, 1119, 1084, 1053, 995, 945, 894, 837, 818, 772, 748, 698, 667, 637  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.404 (sl, 1H), 9.306 (sl, 1H), 7.165 (sl, 1H), 7.116 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.777 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.291 (m, 4H), 4.106 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.648 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.464 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.772 (qui,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.211 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  174.30 (C), 167.13 (C), 160.79 (C), 138.77 (C), 135.29 (C), 125.68 (C), 125.24 (CH), 119.31 (CH), 110.85 (CH), 101.61 (C), 95.68 (C), 65.56 (CH<sub>2</sub>), 58.32 (CH<sub>2</sub>), 32.73 (CH<sub>2</sub>), 28.72 (CH<sub>2</sub>), 21.09 (CH<sub>2</sub>), 14.61 (CH<sub>3</sub>).

**5-((2-benzoylcyclohex-1-en-1-yl)amino)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 2i**



**Tempo de reação:** 4.5 h.

**Rendimento:** 298.8 mg (81%).

**Temperatura de fusão:** > 250 °C.

**Aparência:** Pó amarelo.

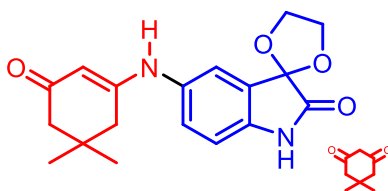
**Fator de Retenção em CCD:** 0.69 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v). Mancha de cor amarela sob luz visível.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3410, 2947, 2900, 1732, 1627, 1492, 1280, 1249, 1203, 1138, 1080, 1026, 999, 945, 826, 779, 748, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  13.304 (sl, 1H), 10.520 (sl, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 5H), 7.281 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.215 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.855 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.25 - 4.40 (m, 4H), 2.399 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.233 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.567 (qui,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.497 (qui,  $J = 6.0$  Hz, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  194.33 (C), 174.34 (C), 161.92 (C), 142.32 (C), 140.40 (C), 133.02 (C), 128.86 (CH), 128.62 (CH), 127.94 (CH), 126.26 (CH), 125.81 (C), 122.54 (CH), 110.94 (CH), 101.52 (C), 101.09 (C), 65.63 (CH<sub>2</sub>), 27.23 (CH<sub>2</sub>), 27.14 (CH<sub>2</sub>), 22.71 (CH<sub>2</sub>), 21.28 (CH<sub>2</sub>).

**5-((5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)amino)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 2j (Obtida como mistura 67:33 com dimedona)**



**Tempo de reação:** 5.5 h.

**Rendimento:** Obtido como mistura de 169.15 mg de produto (51%) + 30.35 mg de dimedona, totalizando 199.5 mg de mistura.

**Temperatura de fusão:** 267.7 - 271.6 °C.

**Aparência:** Pó branco.

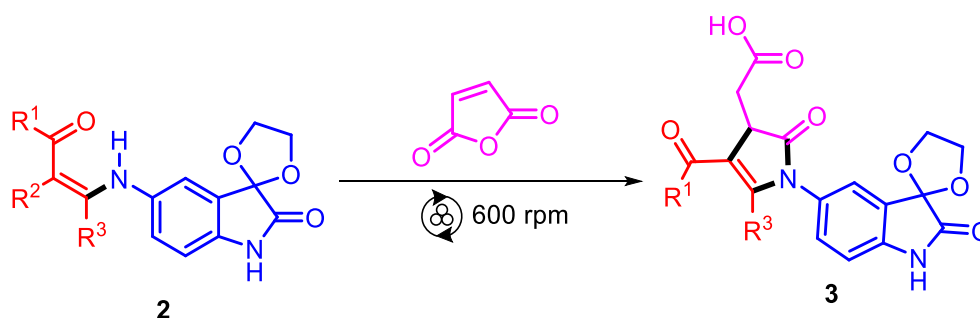
**Fator de Retenção em CCD:** 0.15 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v). A dimedona não é detectada via CCD, apenas via RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3255, 3117, 2955, 1759, 1597, 1573, 1531, 1493, 1454, 1369, 1288, 1242, 1219, 1196, 1150, 1126, 1087, 1030, 999, 948, 887, 837, 752, 682, 651, 617  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.481 (sl, 1H), 8.672 (sl, 1H), 7.122 (sl, 1H), 7.10 – 7.16 (m, 1H), 6.854 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.060 (s, 1H), 4.2 – 4.4 (m, 4H), 2.336 (sl, 2H), 2.029 (sl, 2H), 1.018 (s, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  195.08 (C), 174.43 (C), 160.96 (C), 139.70 (C), 133.75 (C), 127.37 (CH), 125.36 (C), 120.98 (CH), 111.12 (CH), 102.42 (C), 95.95 (CH), 65.52 (CH $_2$ ), 50.21 (CH $_2$ ), 41.93 (CH $_2$ ), 32.28 (C), 27.95 (CH $_3$ ).

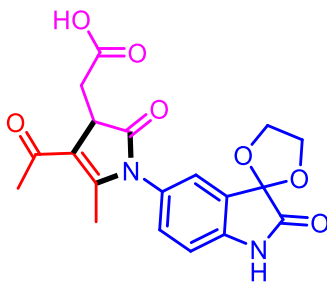
### 5.3 SÍNTESE DE HÍBRIDO DE 2-PIRROLINONA E ISATINA



Em um reator mecanoquímico de aço inoxidável com capacidade de 12 mL contendo 4 esferas de 10 mm de diâmetro e do mesmo material, foram adicionados a enaminona (0.50 mmol) e o anidrido maleico (0.75 mmol). Em seguida, o reator foi acoplado ao moinho de bolas planetário e a moagem foi realizada a 600 rpm com pausas a cada 30 minutos para inversão do sentido de rotação. A moagem foi mantida por 1 hora e 10 minutos, rendendo uma mistura pastosa. O material foi transferido do reator para um funil de separação com o auxílio de uma espátula, 15 mL de água (para remoção do anidrido maleico residual) e 2x10 mL de acetato de etila. A porção pastosa remanescente do reator foi transferida com 10 mL de etanol para um béquer (o meio reacional não se dissolve facilmente nos dois primeiros solventes). O funil de separação foi agitado, a fase orgânica amarelada foi recolhida, seca com sulfato de

sódio e unida à fração etanólica também de cor amarelada. Esta fração combinada teve seu solvente evaporado rendendo um óleo castanho que cristalizou lentamente à temperatura ambiente rendendo um sólido branco contaminado com óleo castanho. O sólido foi recristalizado com acetato de etila e hexano a quente e no freezer rendeu um sólido branco, que foi filtrado obtendo-se o produto após secagem ao ar.

**(R)-2-(4-acetyl-5-methyl-2-oxo-1-(2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)acetic acid, 3a**



**Tempo de reação:** 1.17 h (1h e 10 min).

**Rendimento:** 149.9 mg (77%).

**Temperatura de fusão:** 177.1 - 186.7 °C.

**Aparência:** Sólido branco cristalino.

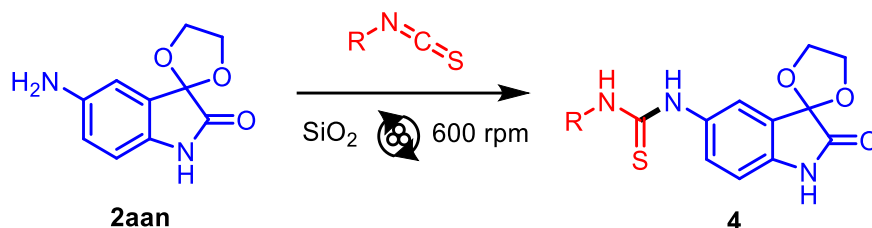
**Fator de Retenção em CCD:** 0.00 (Eluente: Hexano/Acetato de etila 1:1 v:v).

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3418, 3236, 2974, 2904, 2635, 2603, 1736, 1709, 1624, 1597, 1493, 1396, 1377, 1346, 1281, 1265, 1227, 1200, 1169, 1130, 1076, 1030, 999, 937, 891, 872, 837, 822, 783  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  12.317 (sl, 1H), 10.660 (sl, 1H), 7.222 (sl, 2H), 6.954 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.2 - 4.4 (m, 4H), 3.632 (sl, 1H), 2.935 (dd,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.875 (dd,  $J = 16.5$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.261 (sl, 3H), 2.126 (sl, 3H).

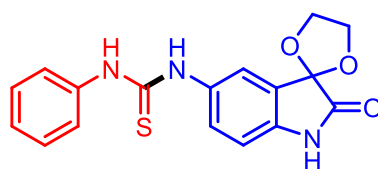
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  192.21 (C), 177.68 (C), 174.45 (C), 171.92 (C), 153.80 (C), 143.06 (C), 132.04 (CH), 128.65 (C), 125.56 (C), 125.16 (CH), 116.61 (C), 111.19 (CH), 101.35 (C), 65.59 (CH<sub>2</sub>), 42.49 (CH), 34.09 (CH<sub>2</sub>), 29.90 (CH<sub>3</sub>), 14.12 (CH<sub>3</sub>).

## 5.4 SÍNTESE DE HÍBRIDOS DE TIOURÉIA E ISATINA



Em um reator mecanoquímico de aço inoxidável com capacidade de 12 mL contendo 4 esferas de 10 mm de diâmetro e do mesmo material, foram adicionados 200 mg de Sílica gel 60 para cada mmol de amina, a aminoisatina protegida e o isotiocianato correspondente (1.25 equivalentes). Em seguida, o reator foi acoplado ao moinho de bolas planetário e a moagem foi realizada a 600 rpm com pausas a cada 30 minutos para inversão do sentido de rotação até o consumo total do reagente limitante. Posteriormente o material foi removido do reator com auxílio de uma espátula e extraído com acetato de etila, procedendo-se uma filtração para reter a sílica residual. O extrato filtrado foi evaporado sob vácuo rendendo uma mistura de um sólido e um óleo. A mistura foi lavada com acetato de etila a frio sucessivas vezes para retirar o óleo, mantendo curto o tempo de contato deste solvente com o material durante cada lavagem. Por fim, o solvente residual no sólido remanescente foi removido sob vácuo, rendendo como um sólido pulverizado. O sobrenadante das lavagens com acetato de etila a frio teve seu solvente evaporado rendendo uma segunda porção do sólido contaminado com o óleo. Este foi lavado novamente com acetato de etila a frio, rendendo novamente o sólido puro e pulverizado após remoção do solvente residual a vácuo.

### 1-(2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)-3-phenylthiourea, 4a



**Tempo de reação:** 1.5 h.

**Rendimento:** 111.4 mg (71%, escala de 0.5 mmol).

**Temperatura de fusão:** 171.0 - 173.0 °C.

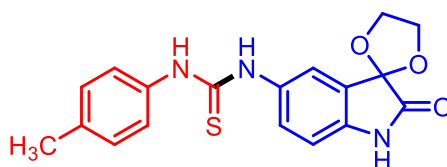
**Aparência:** Pó de coloração marrom clara.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3267, 3715, 2974, 2905, 1728, 1627, 1593, 1543, 1492, 1454, 1373, 1296, 1250, 1204, 1192, 1026, 995, 945, 887, 821, 775, 748, 696, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.437 (sl, 1H), 9.750 (sl, 1H), 9.618 (sl, 1H), 6.5 - 8.0 (m, 8H), 4.2 - 4.4 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  180.03 (C), 174.52 (C), 139.76 (C), 139.37 (C), 134.28 (C), 128.47 (CH), 128.34 (CH), 124.44 (C), 123.71 (CH), 123.63 (CH), 122.16 (CH), 110.28 (CH), 101.71 (C), 65.44 (CH<sub>2</sub>).

**1-(2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)-3-(p-tolyl)thiourea, 4b**



**Tempo de reação:** 16.5 h.

**Rendimento:** 125.8 mg (73%, escala de 0.5 mmol).

**Temperatura de fusão:** 151.0 - 154.0  $^{\circ}\text{C}$ .

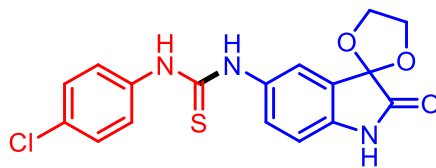
**Aparência:** Pó de coloração marrom-avermelhada.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3287, 3205, 2978, 2900, 1740, 1628, 1539, 1512, 1493, 1454, 1358, 1288, 1246, 1196, 1126, 1080, 1026, 995, 945, 883, 818, 748, 694, 648, 636  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.430 (sl, 1H), 9.642 (sl, 1H), 9.498 (sl, 1H), 7.397 (sl, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.134 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.796 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.20 - 4.40 (m, 4H), 2.276 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  180.08 (C), 174.56 (C), 139.71 (C), 136.71 (C), 134.39 (C), 133.80 (C), 128.99 (CH), 128.38 (CH), 124.43 (C), 124.02 (CH), 122.23 (CH), 110.27 (CH), 101.75 (C), 65.47 (CH<sub>2</sub>), 20.53 (CH<sub>3</sub>).

### 1-(4-chlorophenyl)-3-(2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)thiourea, 4c



**Tempo de reação:** 1.25 h.

**Rendimento:** 167.6 mg (88%, escala de 0.5 mmol).

**Temperatura de fusão:** 184.0 - 185.5 °C.

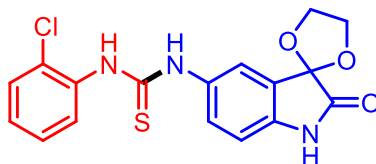
**Aparência:** Pó de coloração marrom-avermelhada.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3233, 3048, 2897, 1751, 1720, 1627, 1601, 1531, 1489, 1454, 1404, 1315, 1273, 1246, 1196, 1126, 1088, 1126, 1087, 1030, 999, 945, 887, 826, 725, 698, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.527 (sl, 1H), 9.804 (sl, 1H), 9.695 (sl, 1H), 7.485 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.325 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.872 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.20 - 4.40 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  180.74 (C), 175.15 (C), 140.28 (C), 138.63 (C), 134.50 (C), 129.11 (CH), 128.80 (CH), 126.17 (CH), 125.04 (C), 122.81 (CH), 115.83 (C), 110.95 (CH), 102.13 (C), 65.99 (CH<sub>2</sub>).

### 1-(2-chlorophenyl)-3-(2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)thiourea, 4d



**Tempo de reação:** 1 h.

**Rendimento:** 147.7 mg (35%, escala de 1 mmol).

**Temperatura de fusão:** 196.0 - 201.0 °C.

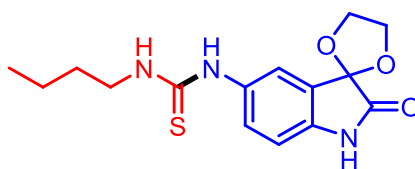
**Aparência:** Pó de coloração bege.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3314, 3179, 3040, 2981, 2900, 2847, 1740, 1628, 1539, 1501, 1481, 1454, 1439, 1358, 1292, 1215, 1188, 1080, 1030, 995, 945, 899, 826, 756, 721, 702, 656  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.451 (sl, 1H), 9.795 (sl, 1H), 9.401 (sl, 1H), 7.596 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.504 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.434 (sl, 1H), 7.335 (m, 1H), 7.322 (m, 1H), 7.258 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.820 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.2 - 4.4 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  180.72 (C), 174.52 (C), 139.95 (C), 136.31 (C), 134.02 (C), 130.05 (C), 129.70 (CH), 129.47 (CH), 128.44 (CH), 127.53 (CH), 127.22 (CH), 124.55 (C), 122.19 (CH), 110.38 (CH), 101.69 (C), 65.48 (CH<sub>2</sub>).

#### 1-butyl-3-(2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)thiourea, 4e



**Tempo de reação:** 6 h.

**Rendimento:** 18 mg (20%, escala de 0.25 mmol).

**Temperatura de fusão:** 155.2 - 157.0  $^{\circ}\text{C}$ .

**Aparência:** Pó de coloração bege.

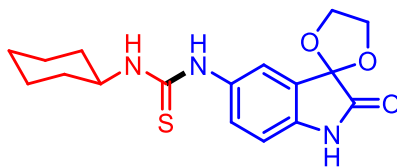
**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3318, 3186, 2978, 2959, 2916, 2889, 2843, 1740, 1628, 1543, 1489, 1458, 1396, 1362, 1242, 1200, 1176, 1026, 991, 945, 899, 876, 883, 818, 783, 745, 702, 648  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.412 (sl, 1H), 9.251 (s, 1H), 7.609 (sl, 1H), 7.333 (sl, 1H), 7.213 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.784 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.14 - 4.42 (m, 4H), 3.423 (sl, 2H), 1.497 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.302 (sext,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.895 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  180.86 (C), 174.53 (C), 139.52 (C), 134.16 (C), 127.87 (CH), 124.65 (C), 121.71 (CH), 110.43 (CH), 101.73 (C), 65.46 (CH<sub>2</sub>), 43.54 (CH<sub>2</sub>), 30.65 (CH<sub>2</sub>), 19.59 (CH<sub>2</sub>), 13.74 (CH<sub>3</sub>).



## 1-cyclohexyl-3-(2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)thiourea, 4f



**Tempo de reação:** 1 h.

**Rendimento:** 149.3 mg (87%, escala de 0.5 mmol).

**Temperatura de fusão:** 217.0 - 220.0 °C.

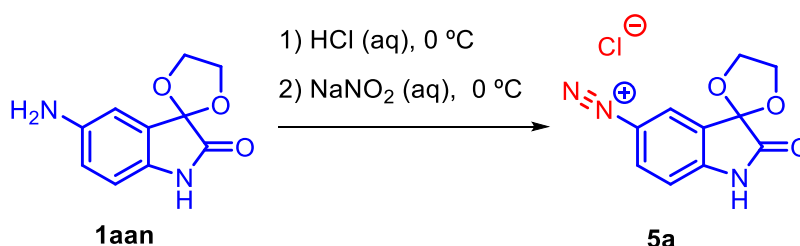
**Aparência:** Pó de coloração cinza.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3368, 3256, 2932, 2851, 1751, 1720, 1632, 1539, 1497, 1458, 1396, 1339, 1315, 1269, 1246, 1204, 1134, 1083, 1030, 1003, 945, 883, 868, 837, 822, 779, 737, 710, 667, 640  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.402 (sl, 1H), 9.156 (sl, 1H), 7.540 (sl, 1H), 7.407 (sl, 1H), 7.240 (sl, 1H), 6.781 (sl, 1H), 4.066 (sl, 1H), 3.75 - 4.50 (m, 4H), 1.0 - 2.0 (m, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  180.25 (C), 175.00 (C), 139.75 (C), 134.94 (C), 128.04 (CH), 124.95 (C), 122.04 (CH), 110.74 (CH), 102.22 (C), 65.92 (CH<sub>2</sub>), 52.64 (CH), 32.39 (CH<sub>2</sub>), 25.61 (CH<sub>2</sub>), 25.00 (CH<sub>2</sub>).

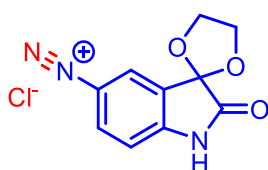
### 5.5 PREPARO DO CLORETO DE ARENODIAZÔNIO DO ETILENOGLICOLCETAL DA ISATINA



Num balão de 10 mL foram adicionados 0.261 mmol de aminoisatina protegida, 2.0 mL de água, 100  $\mu\text{L}$  de HCl concentrado e uma barra magnética. O balão foi posto em banho de gelo por 10 minutos sob agitação magnética. Em seguida, ao balão

foram adicionados em gotejamento lento 200  $\mu\text{L}$  de solução 0.100 g/mL (1.45 mol/L) de  $\text{NaNO}_2$  (totalizando 0.290 mmol). A mistura foi mantida em agitação por 40 min em banho de gelo, resultando numa mistura de um líquido castanho com uma espuma de coloração marrom clara. A mistura foi levada a um funil de separação onde foi lavada por três vezes com 10 mL de acetato de etila e em seguida a fase aquosa foi levada à geladeira (5  $^\circ\text{C}$ ) por uma noite, rendendo um sólido marrom que foi filtrado a vácuo, seco ao ar e caracterizado.

### 5-(diazonium)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one chloride, 5a



**Rendimento bruto:** 27.5 mg (41%, escala de 0.261 mmol). Rendimento real não calculado, composto obtido na forma impura ao ser avaliado por RMN  $^1\text{H}$ .

**Temperatura de fusão:** Não medida.

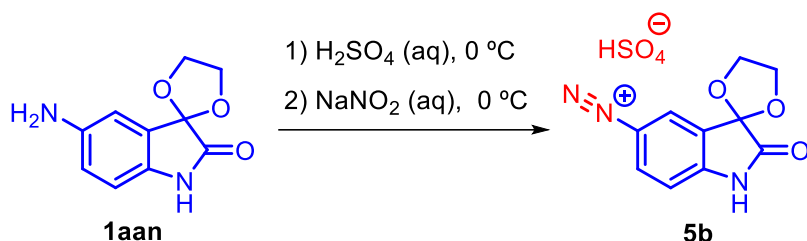
**Aparência:** Pó de coloração marrom.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3325, 3086, 3009, 2261, 1751, 1609, 1470, 1285, 1204, 1146, 1096, 1045, 995, 945, 907, 895, 856, 748, 702, 637  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta$  8.586 (dd,  $J = 2.0, 9.0$  Hz, 1H), 8.558 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.417 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.42 - 4.54 (m, 4H).

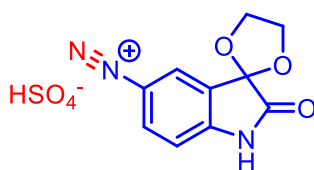
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta$  174.23 (C), 154.64 (C), 138.97 (CH), 129.02 (CH), 127.76 (C), 114.40 (CH), 104.69 (C), 89.18 (C), 66.86 ( $\text{CH}_2$ ).

## 5.6 PREPARO DO BISSULFATO DE ARENODIAZÔNIO DO ETILENOGLICOLCETAL DA ISATINA, 5b



Num balão de 10 mL foram adicionados 0.995 mmol de aminoisatina protegida e uma barra magnética. O conjunto foi resfriado em banho de gelo e foi adicionada lentamente sobre ele uma solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  previamente preparada (1.380 mL de água em 690  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  95% m/m, rendendo aproximadamente 2 mL de solução 6.4 mol/L de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) e resfriada. A agitação magnética foi mantida até a formação de uma suspensão de cor preta. Em seguida, ao balão foram adicionados em gotejamento lento uma solução de  $\text{NaNO}_2$  previamente preparada (76.0 mg de  $\text{NaNO}_2$  em 690  $\mu\text{L}$  de água, resultando numa solução de aproximadamente 1.59 mol/L contendo 1.10 mmol de  $\text{NaNO}_2$ ). Durante a adição desta solução se verifica a formação de uma espuma. A mistura foi deixada sob agitação por 1 hora e 16 minutos ainda em banho de gelo, onde durante este tempo a espuma do meio reacional se desfez e este se tornou uma solução castanha escura. A mistura foi levada à geladeira (5 °C) por uma noite. Após este período, a mistura foi lavada três vezes com 10 mL de acetato de etila. À fase aquosa foi adicionado cloreto de sódio até a obtenção de uma solução saturada (massa não medida) e esta fase foi lavada novamente três vezes com 10 mL de acetato de etila, sendo levada à geladeira novamente por uma noite. Após este período, cristais pretos em formato de agulhas precipitaram na solução. Estes foram filtrados e secos ao ar, rendendo o produto que foi caracterizado.

### 5-(diazonium)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one bisulfate, 5b



**Tempo de reação:** 25 h.

**Rendimento bruto:** 157.4 mg (50%, escala de 1 mmol). Rendimento real não calculado, composto obtido na forma impura ao ser avaliado por RMN  $^1\text{H}$ .

**Temperatura de fusão:** 200.5 - 201.8 °C.

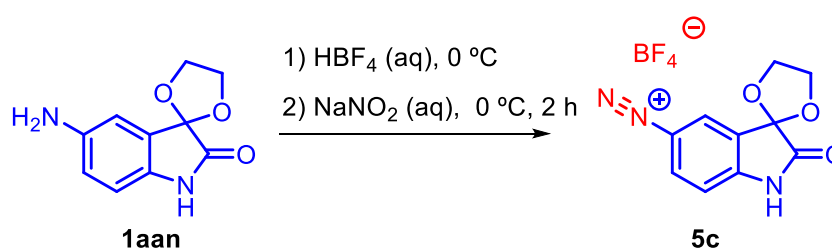
**Aparência:** Cristais pretos com formato de agulhas.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3345, 3086, 3005, 2261, 1751, 1609, 1481, 1466, 1285, 1219, 1204, 1146, 1096, 1049, 991, 941, 903, 853, 795, 748, 702, 637  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta$  8.414 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.044 (dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.953 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.0 - 4.3 (m, 4H).

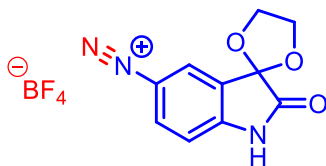
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):**  $\delta$  171.41 (C), 156.68 (C), 133.76 (CH), 133.41 (CH), 129.02 (C), 118.09 (CH), 104.07 (C), 90.20 (C), 65.81 ( $\text{CH}_2$ ).

## 5.7 PREPARO DO TETRAFLUORBORATO DE ARENODIAZÔNIO DO ETILENOGLICOLCETAL DA ISATINA



Num balão de 10 mL em banho de gelo foram adicionados 0.668 mmol de aminoisatina protegida, uma barra magnética e 700  $\mu\text{L}$  de solução 48% (m/m) de  $\text{HBF}_4$  (totalizando 5.36 mmol de  $\text{HBF}_4$ ). A mistura foi agitada e para facilitar a dispersão da amina não dissolvida, mais 2.0 mL de água foram adicionados. A mistura foi mantida em agitação por alguns minutos e em seguida foi adicionada uma solução de  $\text{NaNO}_2$  previamente preparada (57.0 mg de  $\text{NaNO}_2$  em 150  $\mu\text{L}$  de água, resultando numa solução contendo 0.826 mmol de  $\text{NaNO}_2$ ). Para auxiliar na transferência quantitativa da solução do nitrito foram utilizados mais 300  $\mu\text{L}$  de água. A mistura foi mantida sob agitação por 1.5 h, o sólido formado foi filtrado a vácuo, dissolvido na mínima quantidade de acetona e precipitado novamente com a adição de éter etílico. Após uma nova filtração e secagem ao ar, o produto foi obtido como um pó de coloração marrom clara.

## 5-(diazonium)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one tetrafluorborate, 5c



**Tempo de reação:** 2 h.

**Rendimento:** 137.8 mg (68%, escala de 0.668 mmol).

**Temperatura de fusão:** 145.2 - 147.3 °C.

**Aparência:** Pó com coloração marrom clara.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3345, 3086, 3005, 2261, 1751, 1609, 1481, 1465, 1284, 1219, 1204, 1146, 1096, 1049, 991, 941, 903, 853, 748, 702, 637  $\text{cm}^{-1}$ .

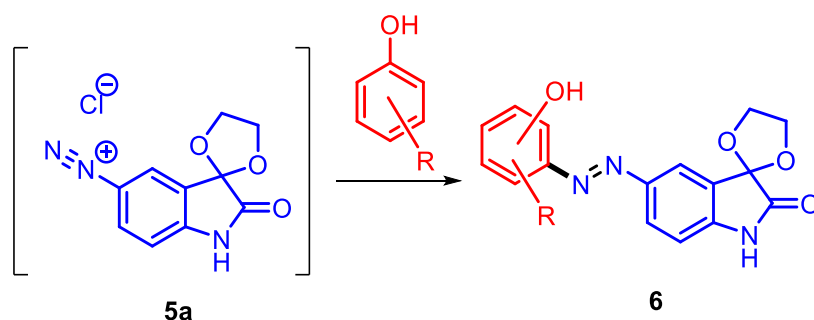
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  11.959 (sl, 1H), 8.652 (sl, 1H), 8.643 (dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.353 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.3 - 4.5 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  174.05 (C), 154.07 (C), 139.32 (CH), 129.75 (CH), 126.74 (C), 113.34 (CH), 105.56 (C), 99.68 (C), 66.33 (CH<sub>2</sub>).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  8.609 (dd,  $J = 1.5, 9.0$  Hz, 1H), 8.580 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.443 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.4 - 4.6 (m, 4H).

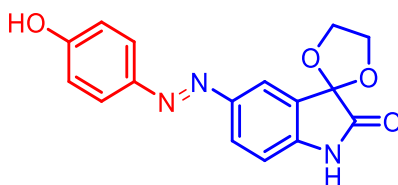
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta$  175.52 (C), 157.70 (C), 154.65 (C), 138.96 (CH), 129.02 (CH), 127.76 (C), 114.40 (CH), 104.69 (C), 66.87 (CH<sub>2</sub>).

## 5.8 PREPARO DE HÍBRIDOS DE ISATINA CONTENDO O GRUPO DIAZENO



Num balão de 25 mL contendo uma barra magnética foram adicionados 1.0 mL de água e 250 µL de solução aquosa de HCl 37% (m/m). O balão foi mergulhado em um banho de gelo e após 5 minutos foi adicionado 0.5 mmol da aminoisatina protegida. A mistura foi mantida sob agitação magnética por mais 10 minutos e em seguida foi adicionada em gotejamento lento a solução de NaNO<sub>2</sub> (0.640 mmol de NaNO<sub>2</sub> em 250 µL de água), formando uma suspensão marrom clara. Num segundo balão contendo uma barra magnética foi preparada uma solução contendo 0.5 mmol do fenol correspondente em 1.0 mL de NaOH 5.0 mol/L (5 mmol de NaOH). Esta segunda solução foi resfriada em banho de gelo por 20 minutos. Após este tempo, a suspensão do sal de diazônio foi transferida em gotejamento lento para o balão contendo a solução básica do fenol. De imediato o meio reacional adquire coloração vermelha/violeta, dependente do fenol empregado. Para auxiliar na transferência quantitativa da suspensão para o segundo balão, 1.0 mL de água foi utilizado para lavagem. Após 1 h da adição total do sal de diazônio sobre o fenol, 10 mL de solução 1.0 mol/L de HCl foram adicionados sobre a mistura reacional, que precipita um sólido escuro. O sólido foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol, rendendo o produto como um pó fino após secagem ao ar.

**(E)-5-((4-hydroxyphenyl)diazenyl)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 6a**



**Rendimento:** 88.7 mg (57%).

**Temperatura de fusão:** 200.4 - 202.3 °C.

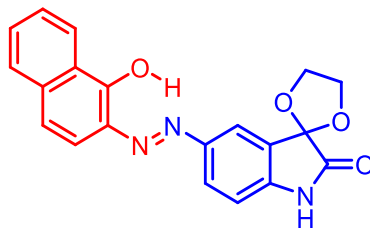
**Aparência:** Pó de coloração branca.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3441, 1736, 1620, 1589, 1504, 1474, 1450, 1350, 1265, 1215, 1204, 1119, 1099, 1072, 1015, 995, 945, 903, 841, 822, 768, 667, 633, 610 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  10.819 (sl, 1H), 10.254 (sl, 1H), 7.904 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.793 (sl, 1H), 7.784 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.037 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.948 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.2 - 4.4 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 174.68 (C), 160.63 (C), 148.06 (C), 145.14 (C), 144.77 (C), 128.80 (CH), 125.76 (C), 124.61 (CH), 116.76 (CH), 115.92 (CH), 111.07 (CH), 101.37 (C), 65.71 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-5-((1-hydroxynaphthalen-2-yl)diazenyl)spiro[indoline-3,2'-[1,3] dioxolan]-2-one, 6b**



**Rendimento:** 173.1 mg (99%).

**Temperatura de decomposição:** 168 °C.

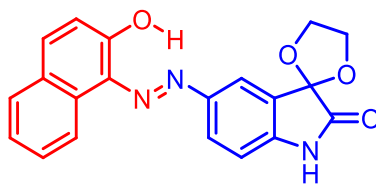
**Aparência:** Sólido violeta.

**IV (Pastilha de KBr):** ν 1717, 1616, 1593, 1543, 1474, 1458, 1412, 1354, 1315, 1288, 1250, 1207, 1177, 1126, 1069, 1045, 1011, 995, 941, 860, 840, 806, 768, 702, 683, 637 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 11.058 (sl, 1H), 10.819 (sl, 1H), 8.882 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.237 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.026 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.928 (s, 1H), 7.840 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.708 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.594 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.068 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.019 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.48 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 174.66 (C), 157.22 (C), 148.74 (C), 144.74 (C), 139.56 (C), 132.36 (C), 128.69 (CH), 127.63 (CH), 125.81 (C), 125.39 (CH), 124.34 (C), 122.63 (CH), 122.32 (CH), 117.32 (CH), 113.80 (CH), 111.15 (CH), 108.36 (CH), 101.39 (C), 65.69 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-5-((3-hydroxynaphthalen-2-yl)diazenyl)spiro[indoline-3,2'-[1,3] dioxolan]-2-one, 6c**



**Rendimento:** 163.7 mg (92%).

**Temperatura de decomposição:** 278 °C.

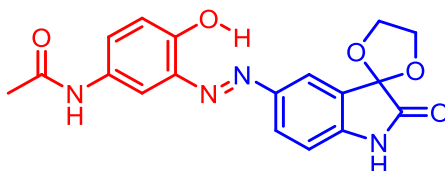
**Aparência:** Pó de coloração vermelho-vinho.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3418, 2897, 1729, 1624, 1558, 1543, 1508, 1493, 1454, 1420, 1396, 1377, 1338, 1292, 1253, 1207, 1149, 1123, 1069, 1030, 991, 945, 868, 822, 756, 687, 667, 644  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  14.920 (sl, 1H), 10.843 (sl, 1H), 8.720 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.040 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.033 (sl, 1H), 8.010 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.890 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.663 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.494 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.151 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.060 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  174.51 (C), 160.09 (CH), 157.82 (C), 144.40 (C), 144.16 (C), 136.75 (C), 132.30 (CH), 128.78 (C), 128.51 (CH), 127.93 (CH), 126.26 (C), 125.81 (C), 125.01 (CH), 121.32 (CH), 121.21 (CH), 117.27 (CH), 111.54 (CH), 101.30 (C), 65.74 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-N-(4-hydroxy-3-((2-oxospiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl) diazenyl) phenyl) acetamide, 6d**



**Rendimento:** 18.7 mg (10%).

**Temperatura de fusão:** > 250 °C.



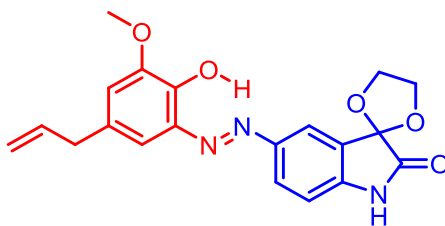
**Aparência:** Pó de coloração marrom escura.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3356, 1732, 1651, 1624, 1558, 1543, 1497, 1474, 1416, 1377, 1339, 1319, 1277, 1250, 1200, 1119, 1072, 1026, 995, 945, 880, 810, 779, 741, 686, 633  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.870 (sl, 1H), 10.526 (sl, 1H), 9.911 (sl, 1H), 7.9 - 8.1 (m, 1H), 7.518 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.033 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.997 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.3 - 4.4 (m, 4H), 2.024 (sl, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  174.63 (C), 167.97 (C), 150.91 (C), 147.76 (C), 145.39 (C), 137.82 (C), 131.82 (C), 130.09 (CH), 125.96 (C), 124.85 (CH), 118.02 (CH), 117.16 (CH), 111.04 (CH), 110.84 (CH), 101.31 (C), 65.74 (CH<sub>2</sub>), 23.81 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-5-((5-allyl-2-hydroxy-3-methoxyphenyl)diazenyl)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 6e**



**Rendimento:** 79.9 mg (41%).

**Temperatura de fusão:** 208 - 213  $^{\circ}\text{C}$ .

**Aparência:** Sólido de coloração marrom.

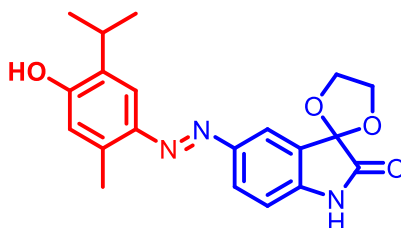
**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  2974, 2900, 2832, 1740, 1624, 1489, 1416, 1381, 1265, 1200, 1122, 1076, 1030, 999, 945, 906, 833, 748, 702, 640.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 10.900 (sl, 1H), 10.519 (sl, 1H), 8.051 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.032 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.145 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.042 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.942 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.985 (ddt,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.126 (dd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.074 (dl,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.3 - 4.5 (m, 4H), 3.842 (s, 1H).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 12.799 (s, 1H), 7.954 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.882 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.534 (sl, 1H), 7.380 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.808 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.014 (ddt, J = 6.5 Hz, J = 10.5 Hz, J = 17.0 Hz, 1H), 5.168 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.12 - 5.15 (m, 1H), 4.3 - 4.7 (m, 4H), 3.937 (s, 1H), 3.422 (d, J = 7.0 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 174.63 (C), 148.98 (C), 147.66 (C), 145.37 (C), 143.49 (C), 138.27 (C), 137.60 (CH), 130.25 (C), 129.93 (CH), 125.93 (C), 117.24 (CH), 115.94 (CH<sub>2</sub>), 115.27 (CH), 112.02 (CH), 111.02 (CH), 101.32 (C), 65.73 (CH<sub>2</sub>), 55.99 (CH), 39.52 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-5-((2-hydroxy-3-isopropyl-5-methylphenyl)diazenyl)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 6f**



**Rendimento:** 160.3 mg (91%).

**Temperatura de decomposição:** 224 °C.

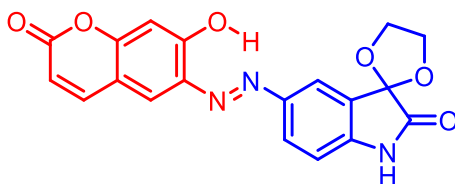
**Aparência:** Pó de coloração violeta.

**IV (Pastilha de KBr):** v 3364, 3321, 3082, 2963, 1732, 1624, 1601, 1555, 1508, 1466, 1423, 1366, 1327, 1308, 1258, 1234, 1196, 1184, 1130, 1076, 1034, 995, 945, 891, 876, 826, 779, 741, 702, 632 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 10.832 (s, 1H), 7.896 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.777 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.550 (s, 1H), 7.028 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.825 (s, 1H), 5.107 (sl, 1H), 4.3 - 4.4 (m, 4H), 3.175 (sept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.576 (s, 3H), 1.180 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 174.65 (C), 158.10 (C), 148.57 (C), 144.43 (C), 142.91 (C), 137.52 (C), 133.05 (CH), 127.93 (CH), 125.68 (C), 117.51 (C), 116.64 (CH), 113.04 (CH), 111.08 (CH), 101.43 (C), 65.68 (CH<sub>2</sub>), 26.42 (CH), 22.37 (CH<sub>3</sub>), 16.87 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-5-((7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-6-yl)diazenyl)spiro[indoline-3,2'-[1,3]dioxolan]-2-one, 6g**



**Rendimento:** 132.4 mg (70%).

**Temperatura de fusão:** >250 °C.

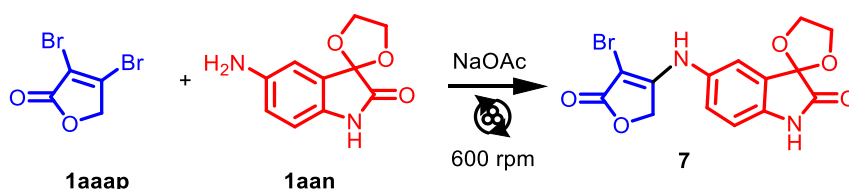
**Aparência:** Pó de coloração vermelha.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3445, 1736, 1620, 1477, 1389, 1327, 1281, 1258, 1196, 1180, 1146, 1123, 1072, 1026, 991, 941, 899, 826, 748, 733, 698, 644, 606  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  11.536 (sl, 1H), 10.910 (s, 1H), 8.080 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.050 (dd, J = 2.0 Hz, J = N.D., 1H), 8.041\* (s, 1H), 8.013\* (s, 1H), 7.062 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.002 (s, 1H), 6.344 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.45 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  174.63 (C), 159.75 (C), 158.30 (C), 156.70 (C), 147.72 (C), 145.73 (C), 144.69 (CH), 136.32 (C), 130.36 (CH), 125.93 (C), 119.87 (CH), 117.22 (CH), 113.21 (CH), 111.94 (C), 111.11 (CH), 104.42 (CH), 101.27 (C), 65.75 (CH<sub>2</sub>).

**5.9 SÍNTESE DA 5-((4-BROMO-5-OXO-2,5-DIHYDROFURAN-3-YL)AMINO)SPIRO [INDOLINE-3,2'-[1,3]DIOXOLAN]-2-ONE**



Em um reator mecanoquímico de aço inoxidável com capacidade de 12 mL contendo 4 esferas de 10 mm de diâmetro e do mesmo material, foram adicionados 3.73 mmol de NaOAc, a aminoisatina protegida (1.18 mmol) e a dibromofuranona (0.989 mmol). O reator foi levado ao moinho de bolas planetário e a moagem foi executada por 3 h a 600 rpm. Após este tempo, o conteúdo do reator foi transferido para um funil de

separação utilizando 40 mL de água. A mistura foi extraída quatro vezes com 10 mL de acetato de etila, a fase orgânica foi separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, em seguida teve seu solvente evaporado rendendo um sólido avermelhado. O sólido foi lavado com acetato de etila gelado rendendo o produto como um pó marrom escuro.

**Rendimento:** 91.7 mg (25%).

**Temperatura de fusão:** > 250 °C

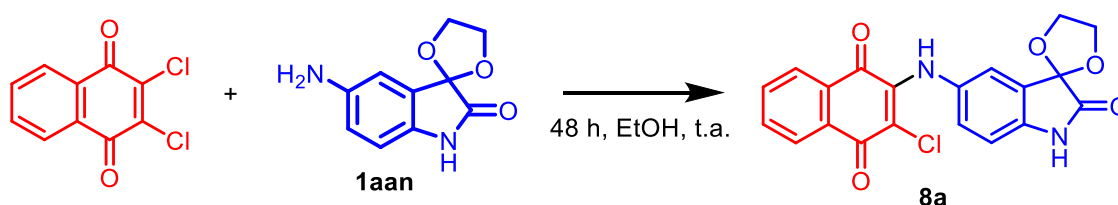
**Aparência:** Pó de coloração marrom escura.

**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3287, 3055, 2974, 2900, 1740, 1720, 1639, 1497, 1481, 1439, 1412, 1339, 1288, 1242, 1200, 1134, 1088, 1030, 995, 976, 945, 895, 845, 818, 783, 745, 656, 625 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  10.498 (sl, 1H), 9.439 (sl, 1H), 7.286 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.238 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 6.823 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.959 (s, 2H), 4.2 - 4.4 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  174.30 (C), 169.72 (C), 161.91 (C), 140.31 (C), 132.73 (C), 126.84 (CH), 125.67 (C), 120.86 (CH), 110.88 (CH), 101.48 (C), 73.11 (C), 67.07 (CH<sub>2</sub>), 65.62 (CH<sub>2</sub>).

#### 5.10 SÍNTESE DA 2-CHLORO-3-((2-OXOSPIRO[INDOLINE-3,2'-[1,3]DIOXOLAN]-5-YL) AMINO) NAPHTHALENE-1,4-DIONE, 8a



Num balão de 10 mL contendo uma bagueta magnética foram adicionados 0.056 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, 1.0 mL de etanol e 0.090 mmol de aminoisatina protegida. A mistura foi mantida sob agitação por 48 h, onde não foi detectada a mancha da dicloroquinona e o meio reacional adquiriu coloração violeta. A mistura teve seu solvente evaporado e o material remanescente foi passado por uma coluna cromatográfica de sílica, com eluente com proporção 3:1 hexano:acetato de etila para

eluição do resíduo amarelado da dicloroquinona e eluente com proporção 1:1 entre os mesmos solventes para eluição do produto. Após a separação e evaporação do solvente, o produto foi obtido como um sólido de cor violeta.

**Rendimento:** 15.8 mg (<71%, produto obtido na forma impura. Escala de 0.056 mmol).

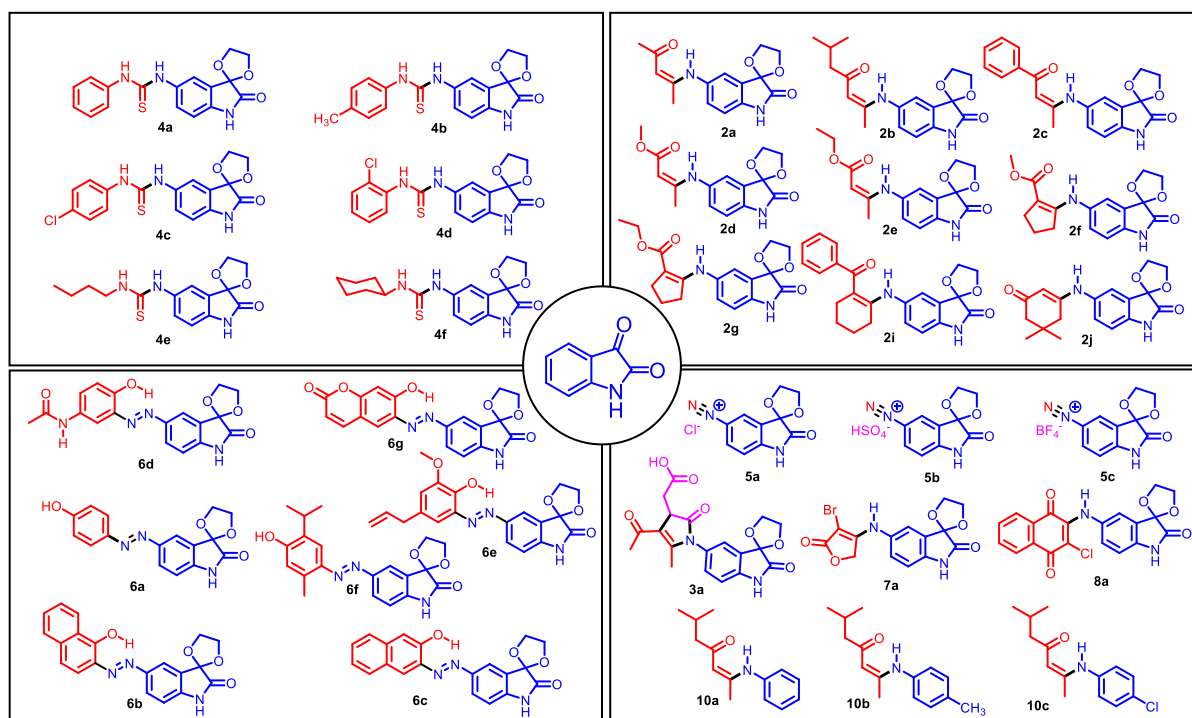
**IV (Pastilha de KBr):**  $\nu$  3399, 3321, 3271, 3233, 2970, 2909, 1751, 1724, 1666, 1643, 1632, 1597, 1570, 1528, 1504, 1489, 1458, 1404, 1389, 1331, 1288, 1246, 1196, 1138, 1076, 1030, 1015, 991, 945, 918, 895, 883, 849, 833, 791, 752, 702, 683, 663, 629, 606  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.512 (s, 1H), 9.251 (s, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 7.858 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.795 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.150 (sl, 1H), 7.138 (sl, 1H), 6.809 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.2 - 4.4 (m, 4H).

**Aparência:** Sólido de coloração violeta.

## 6 ESPECTROS

### 6.1 Sumário de compostos sintetizados



### 6.2 Espectros dos compostos sintetizados

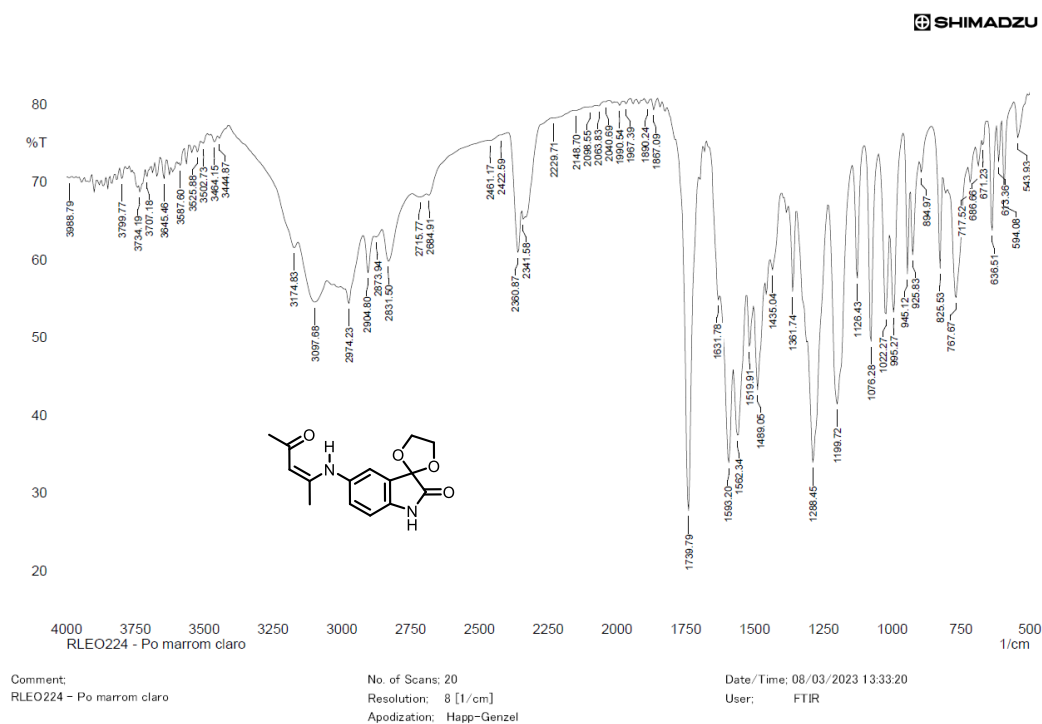


Figura A1: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2a.

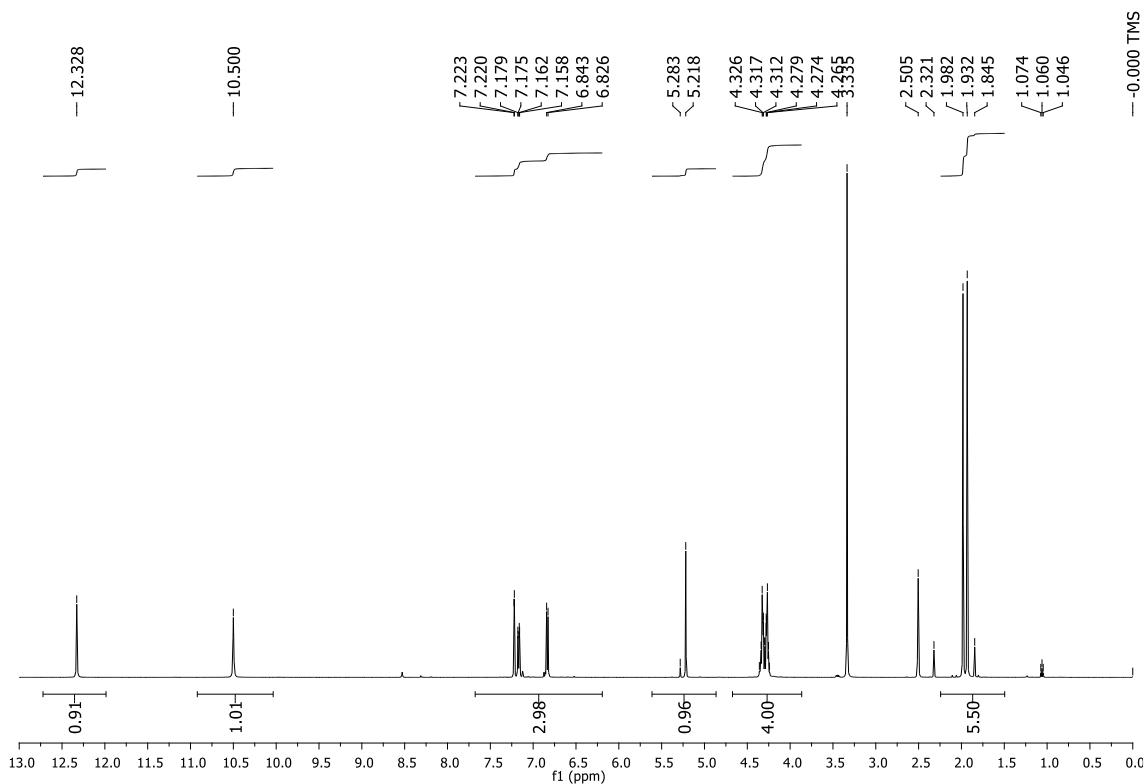


Figura A2: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2a.

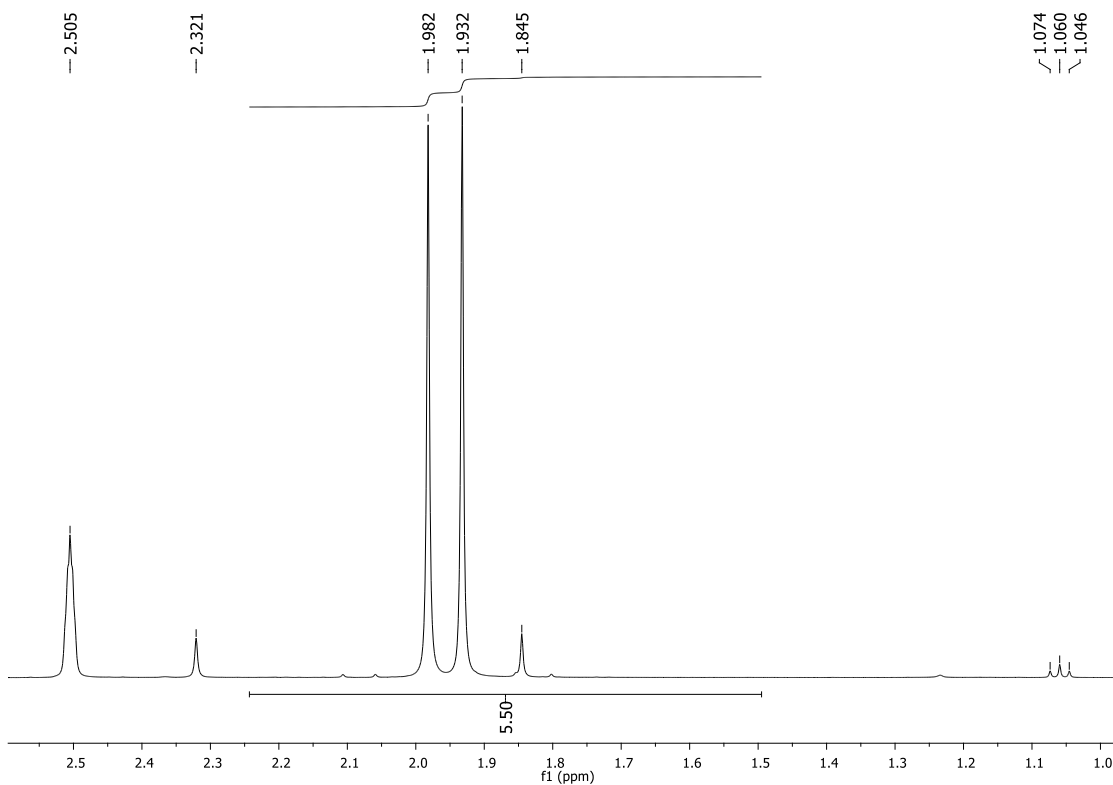


Figura A3: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2a.

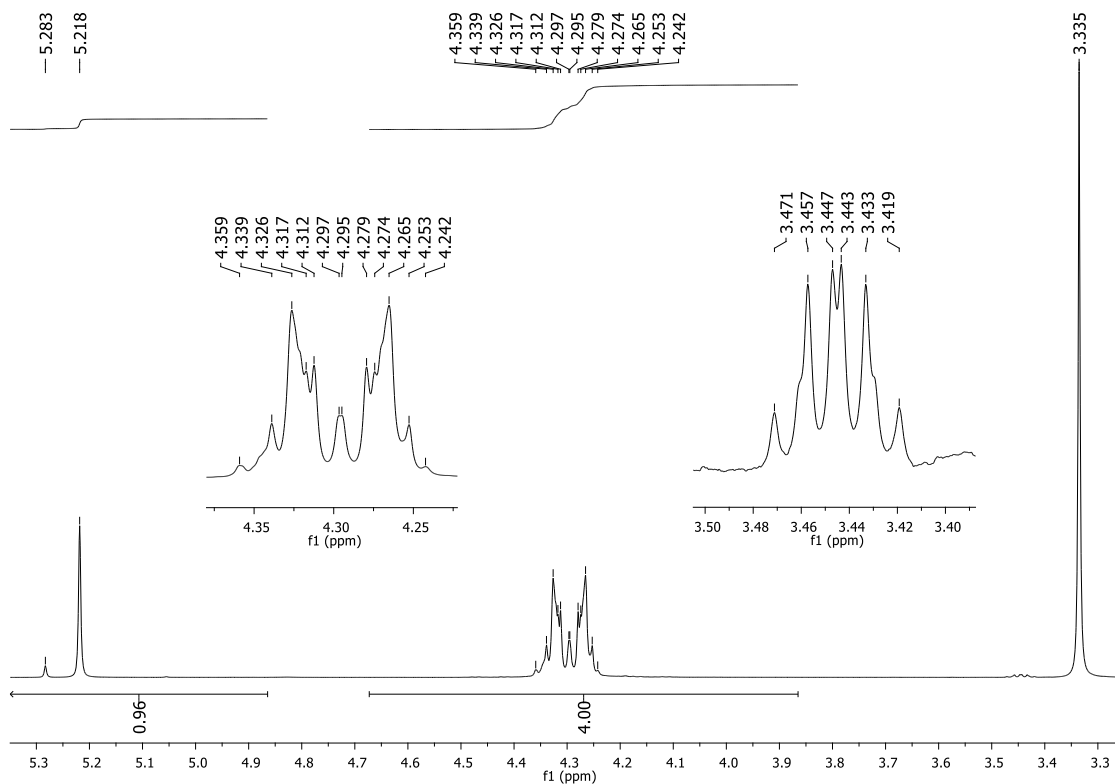


Figura A4: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2a.

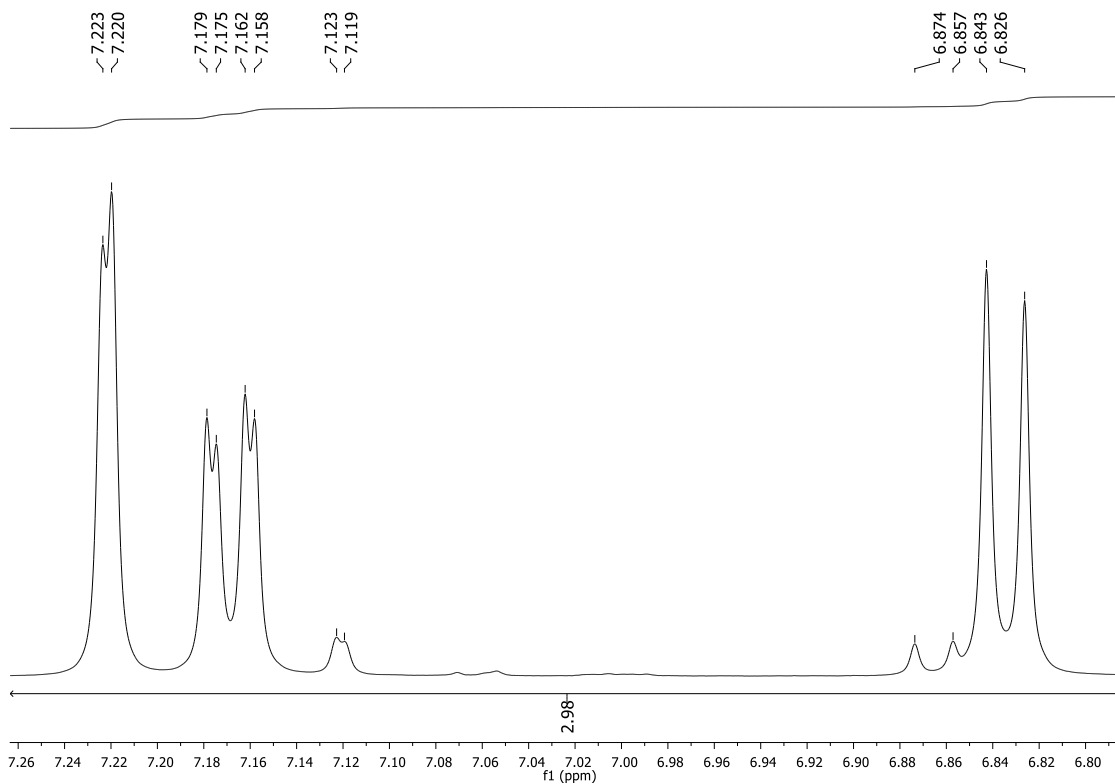


Figura A5: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2a.



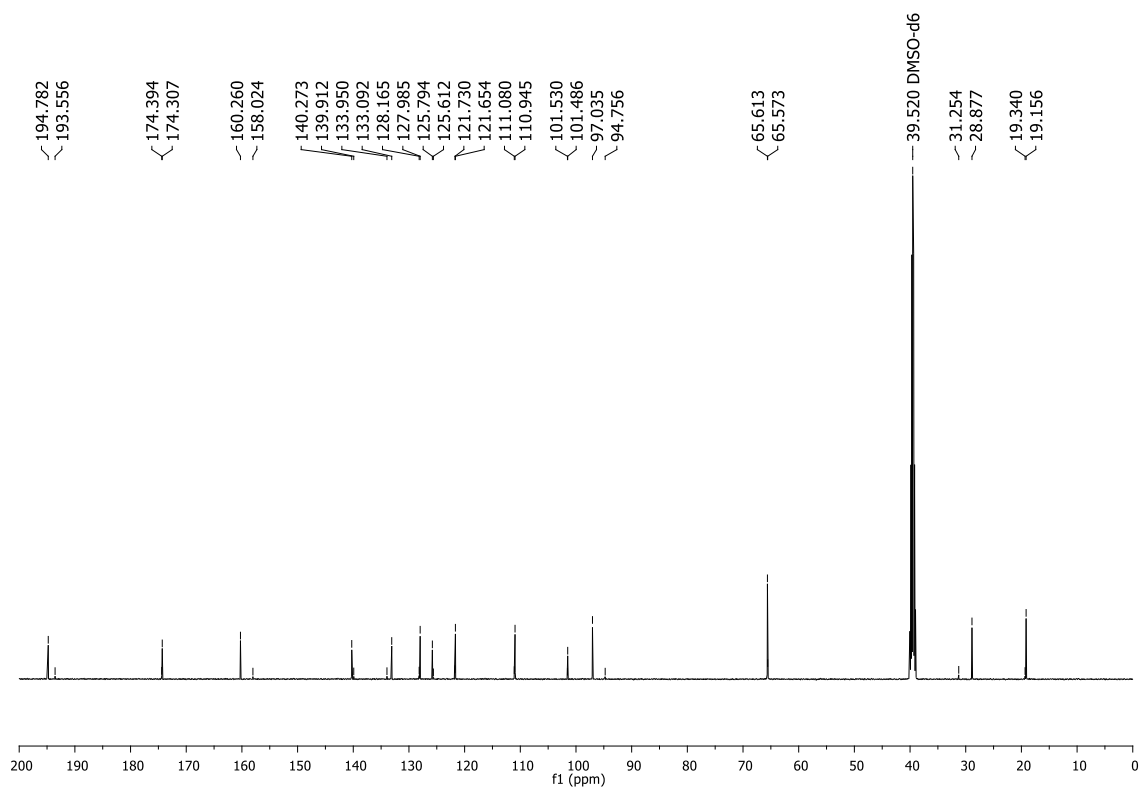


Figura A6: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2a.

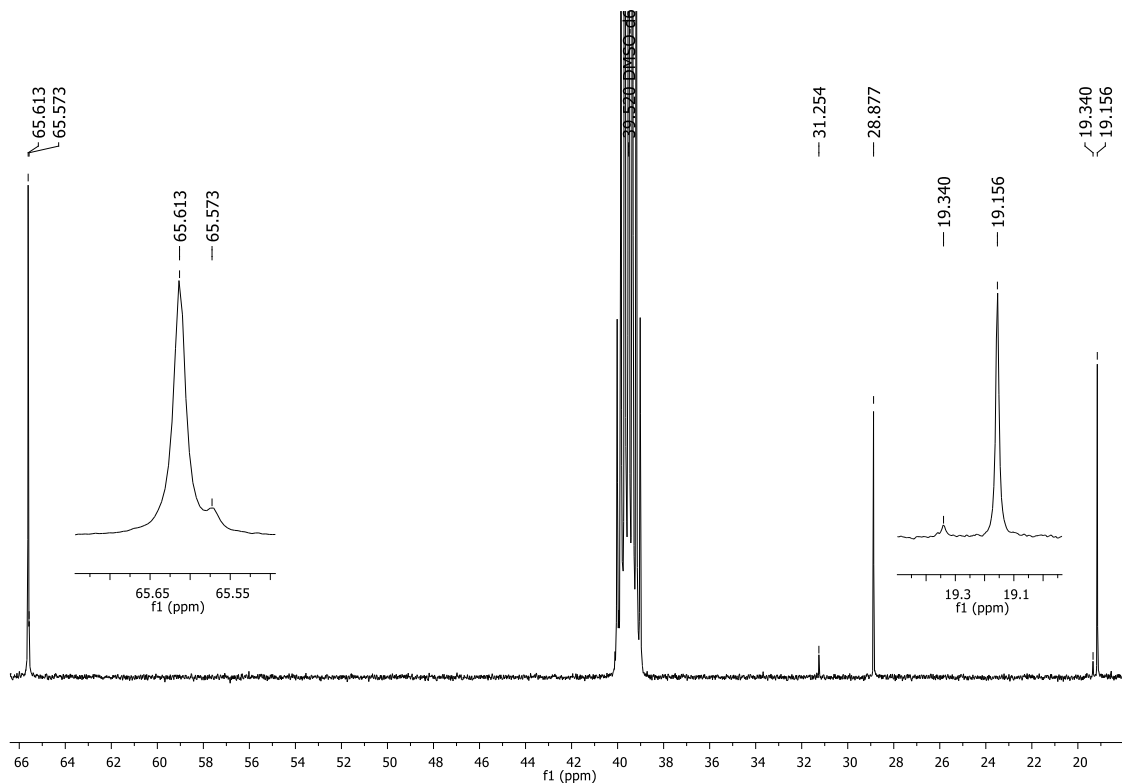


Figura A7: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2a.

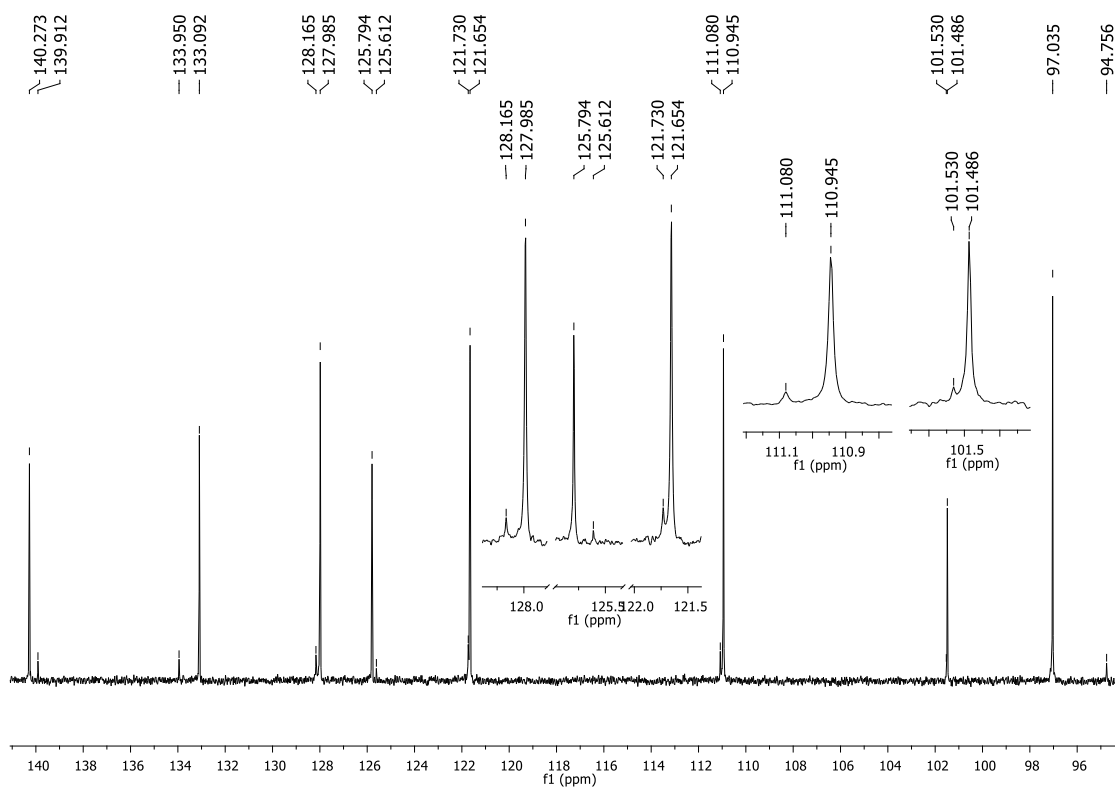
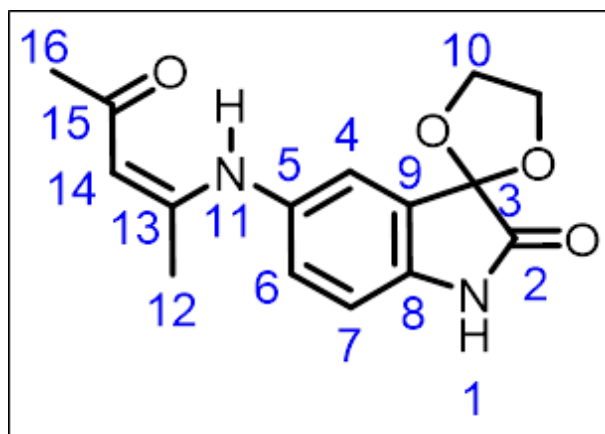


Figura A8: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2a.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.500 (sl, 1H)
2	174.39	-
3	101.49	-
4	127.98	7.222 (d, J = 1.5 Hz, 1H)
5	140.27	-
6	121.65	7.168 (dd, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 1H)
7	110.94	6.834 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
8	133.09	-
9	125.79	-
10	65.61	4.296 (m, 4H)
11	-	12,328 (sl, 1H)
12	19.16	1.932 (s, 3H)
13	160.26	-
14	97.04	5.218 (s, 1H)
15	194.78	-
16	28.88	1.982 (s, 3H)

Figura A9: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2a.

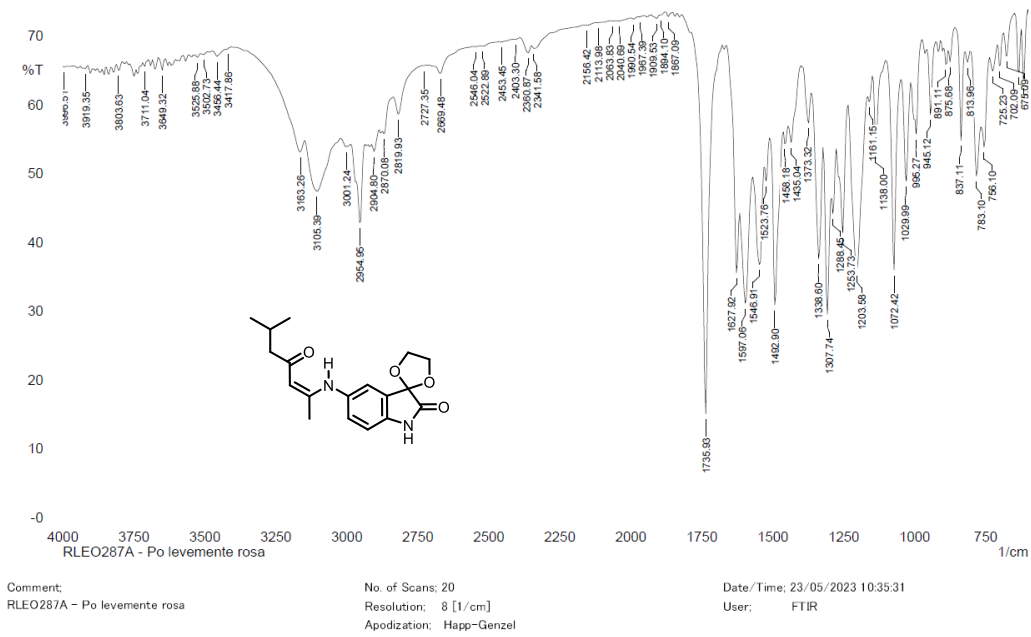


Figura A10: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2b.

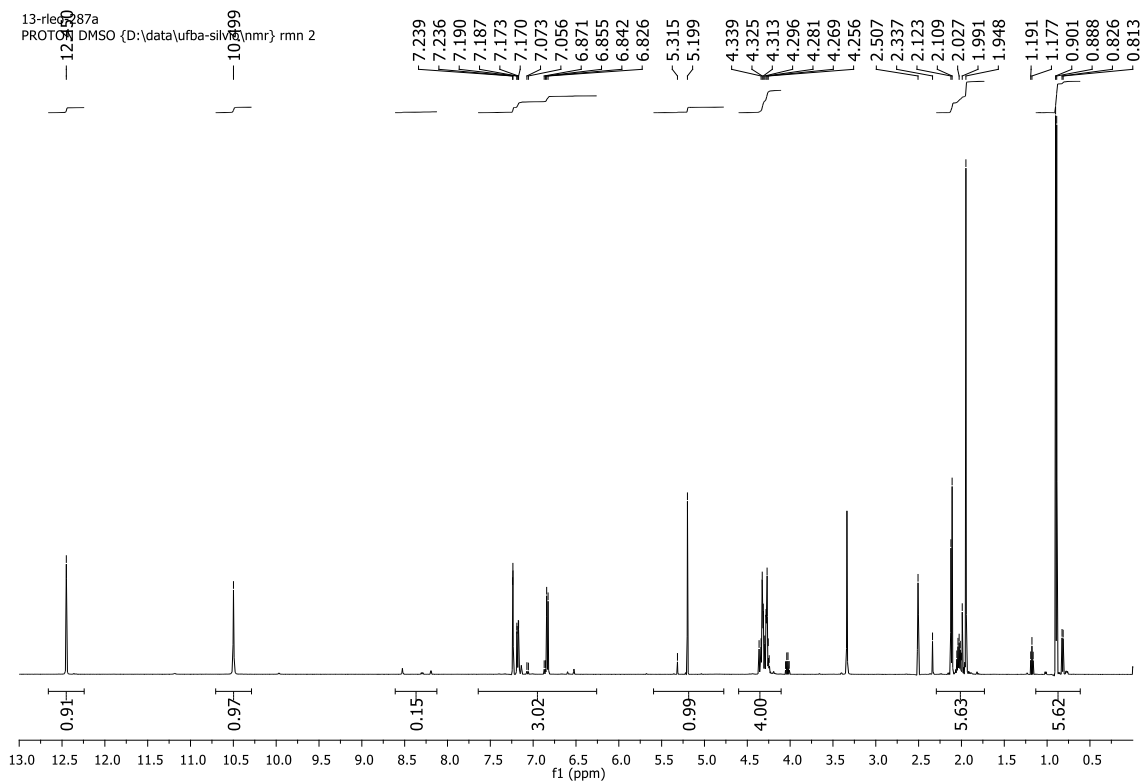


Figura A11: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 2b.

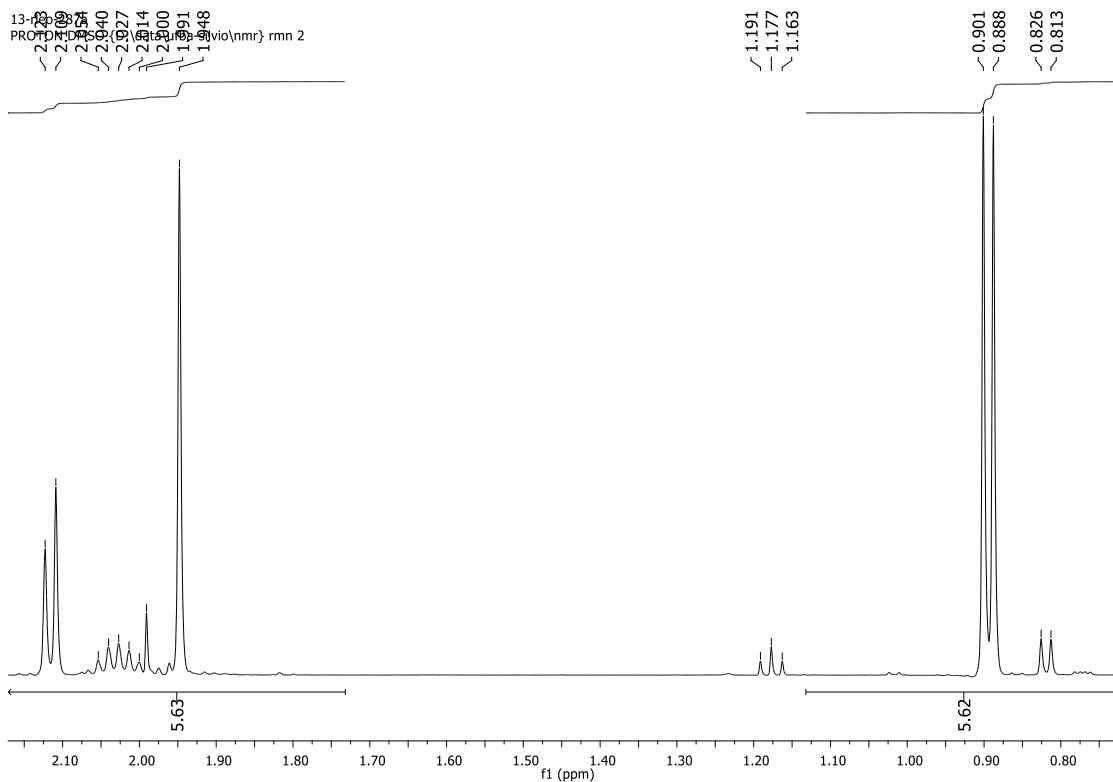


Figura A12: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2b.

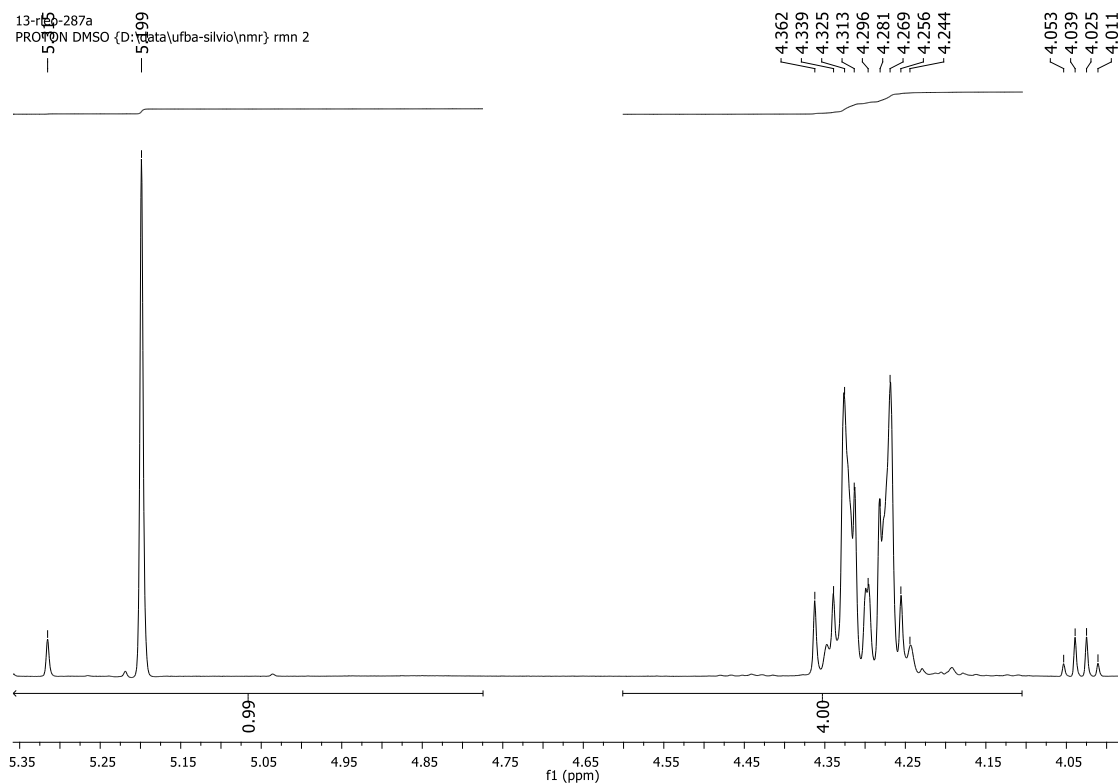


Figura A13: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2b.

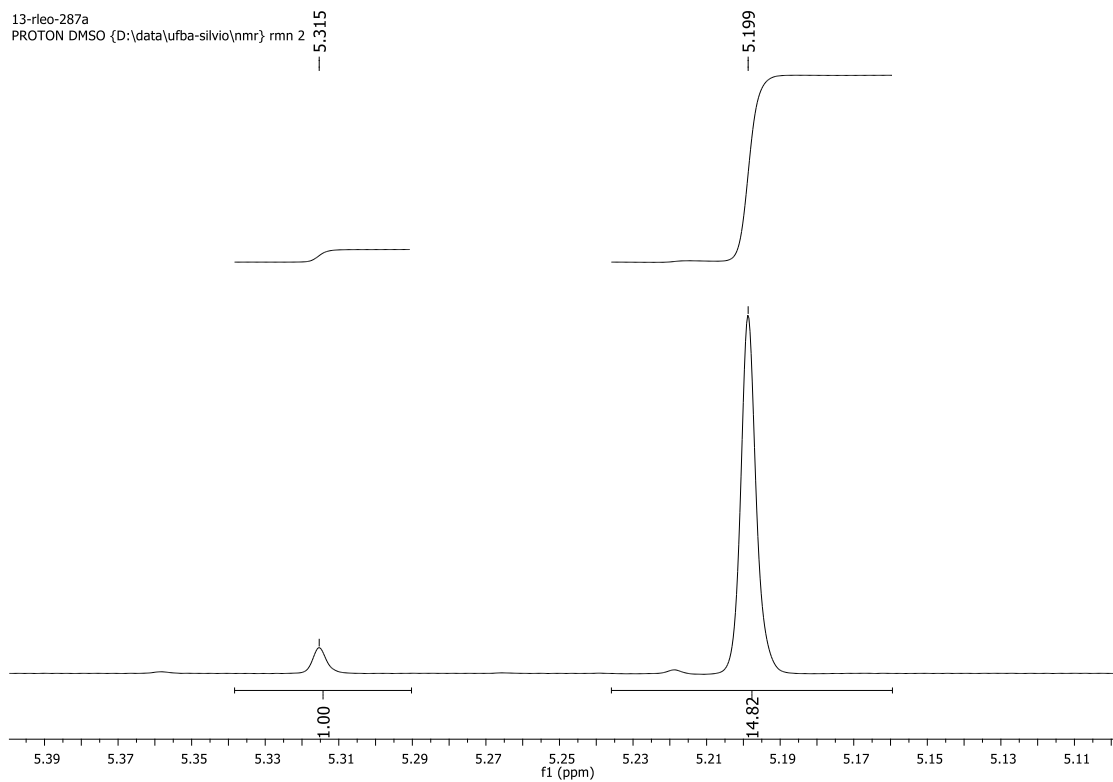


Figura A14: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2b.

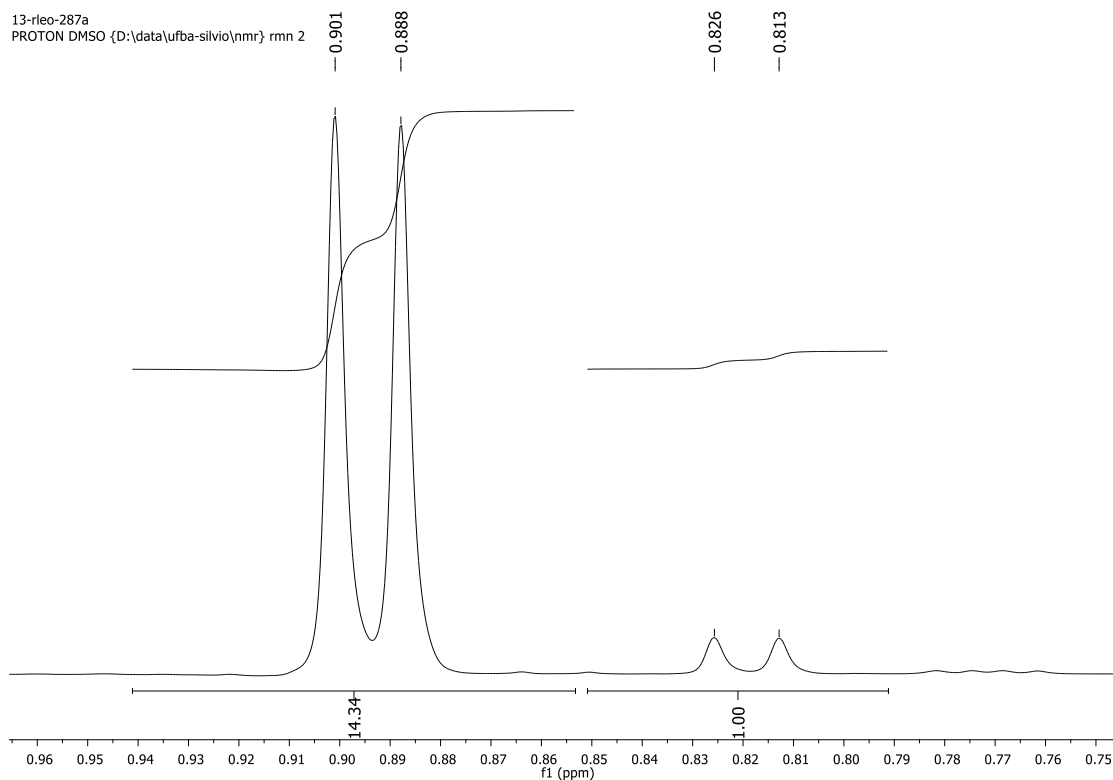


Figura A15: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2b.

13-rleo-287a  
PROTON DMSO {D:\data\ufba-silvio\nmr} rmn 2

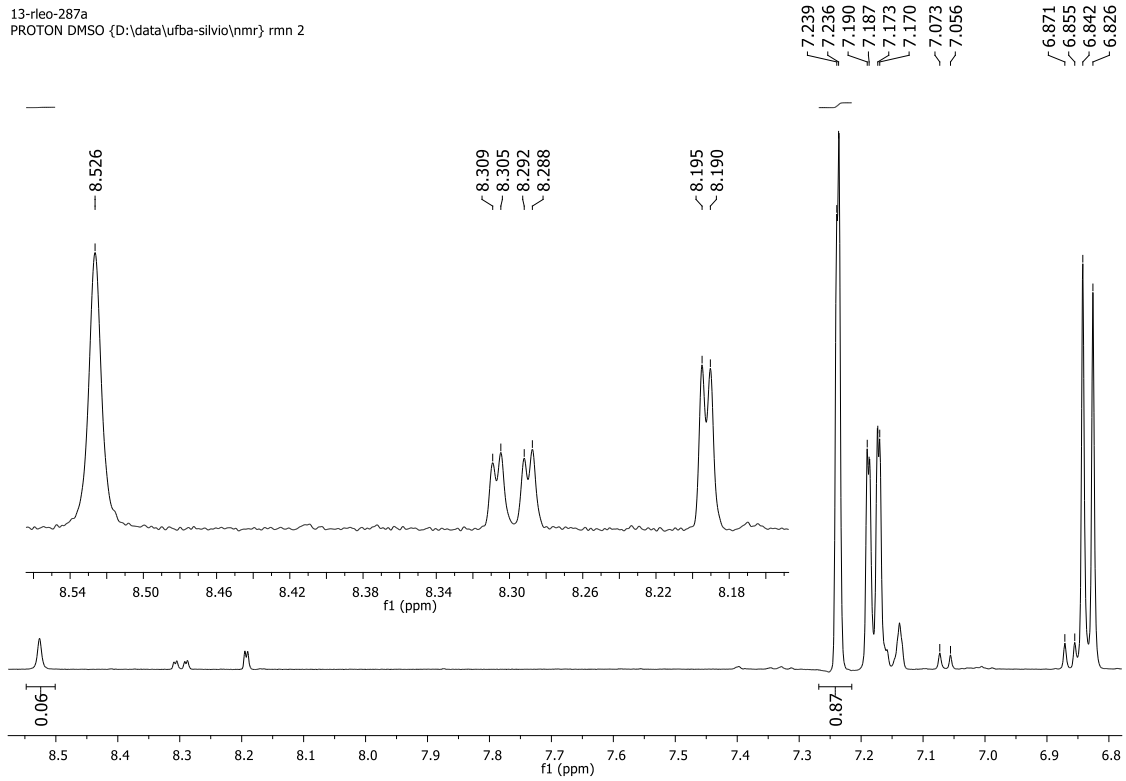


Figura A16: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2b.

13-rleo-287a

carbono2 DMSO {D:\data\ufba-silvio\nmr} rmn 9

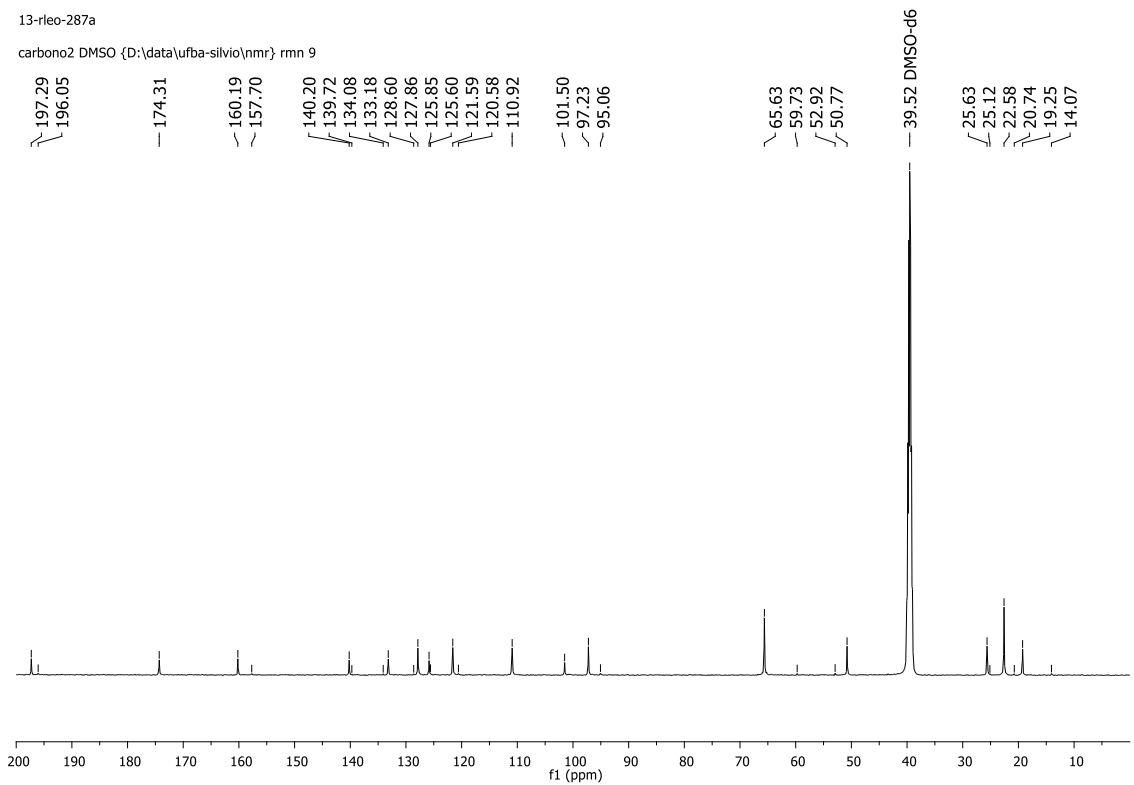


Figura A17: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2b.

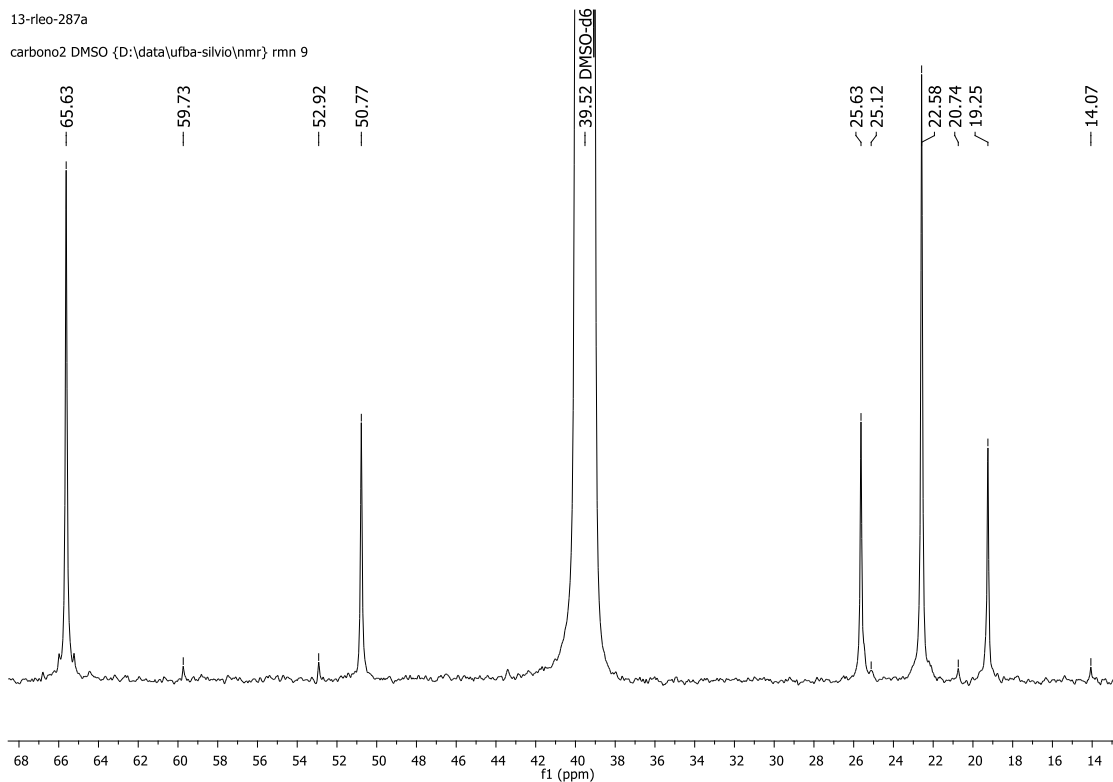


Figura A18: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2b.

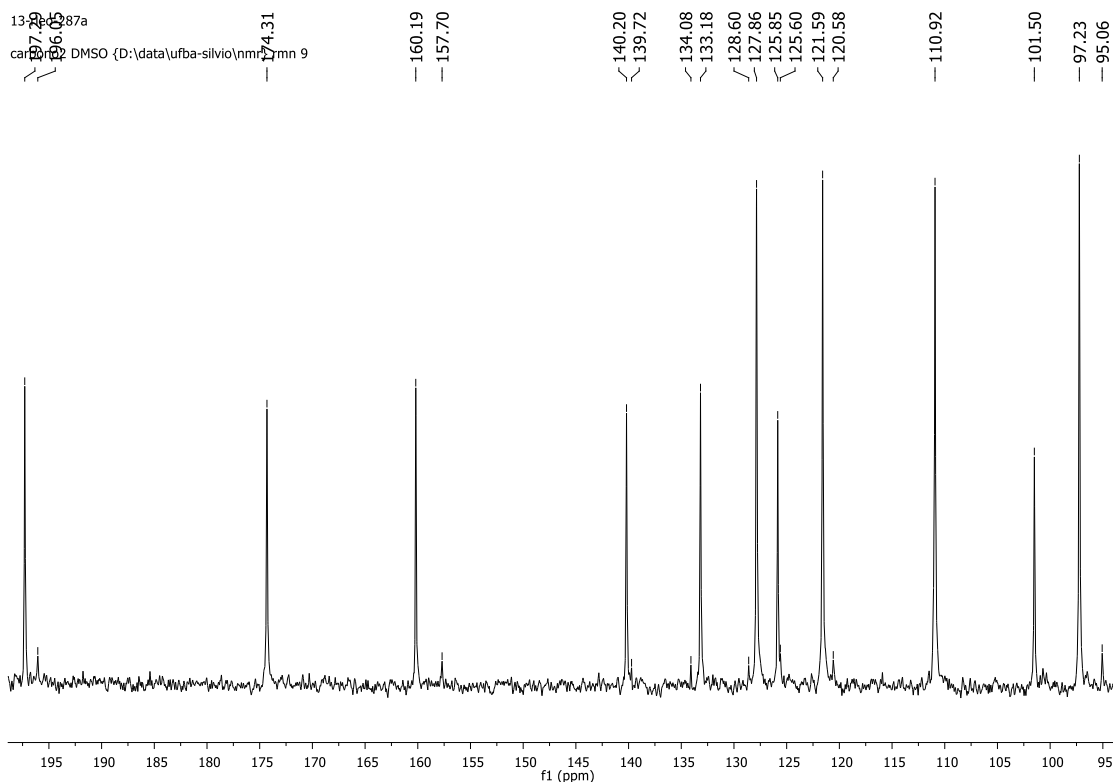
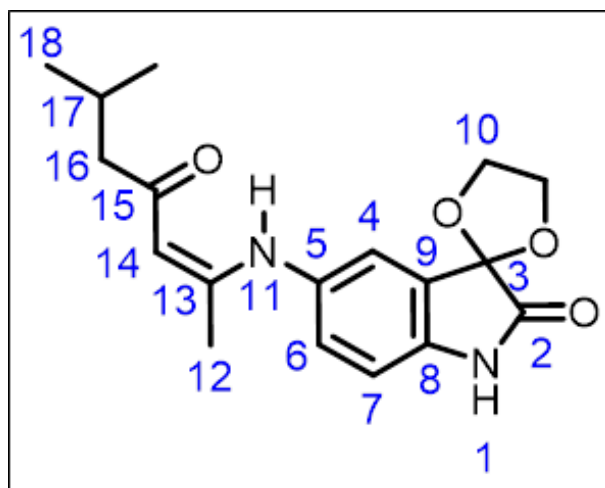


Figura A19: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2b.





Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.499 (sl, 1H)
2	174.31	-
3	101.50	-
4	127.86	7.236 (d, J = 1.5 Hz, 1H)
5	140.20	-
6	121.59	7.180 (dd, J = 1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H)
7	110.92	6.834 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	133.18	-
9	125.85	-
10	65.63	4.20 - 4.40 (m, 4H)
11	-	12.450 (sl, 1H)
12	19.25	1.948 (sl, 3H)
13	160.19	-
14	97.23	5.199 (s, 1H)
15	197.29	-
16	50.77	2.116 (d, J = 7.0 Hz, 2H)
17	25.63	2.027 (m, 1H)
18	22.58	0.894 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

Figura 20: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2b.

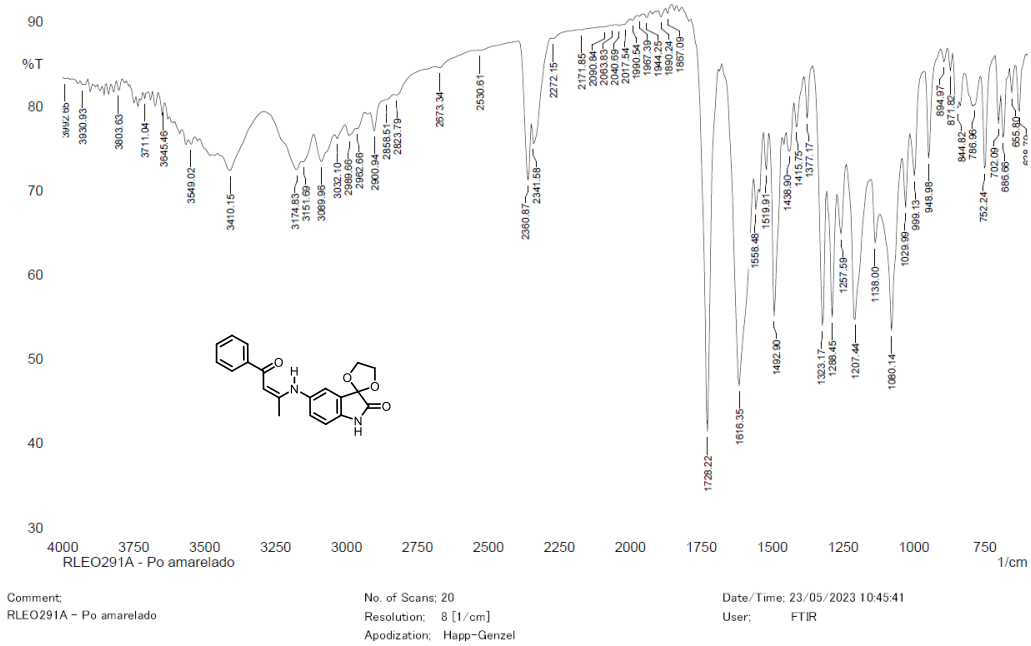


Figura A21: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2c.

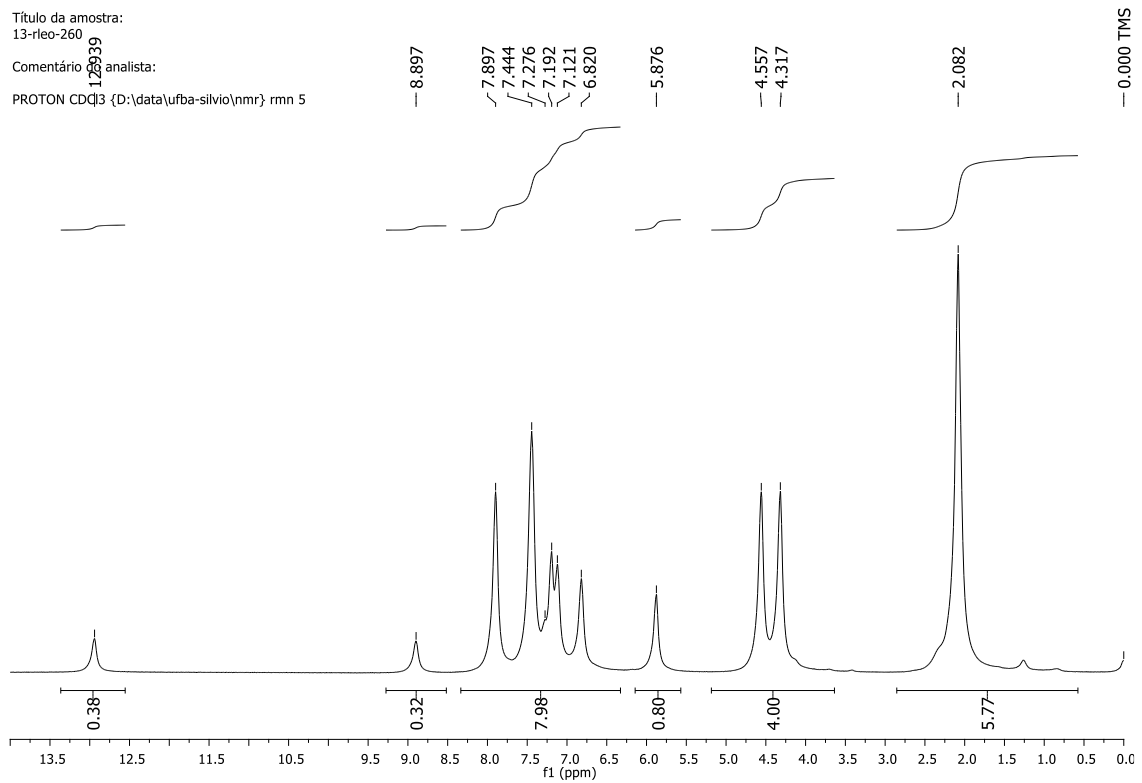


Figura A22: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 2c.

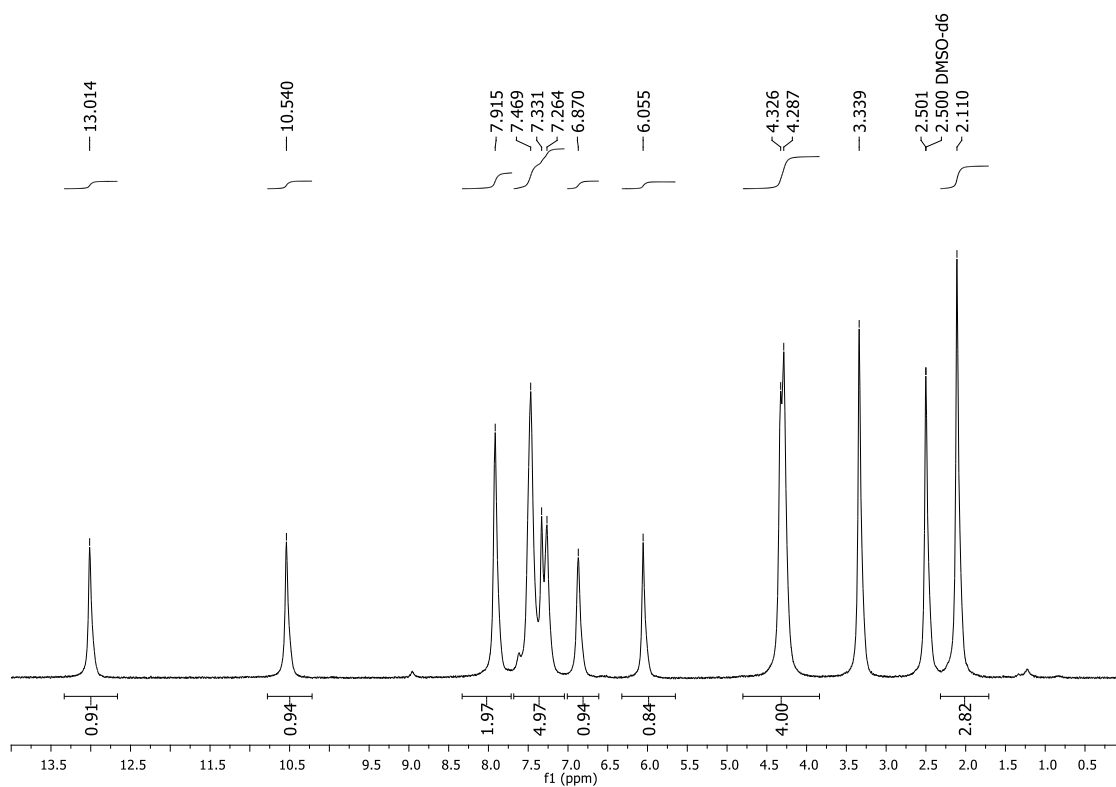


Figura A23: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2c.

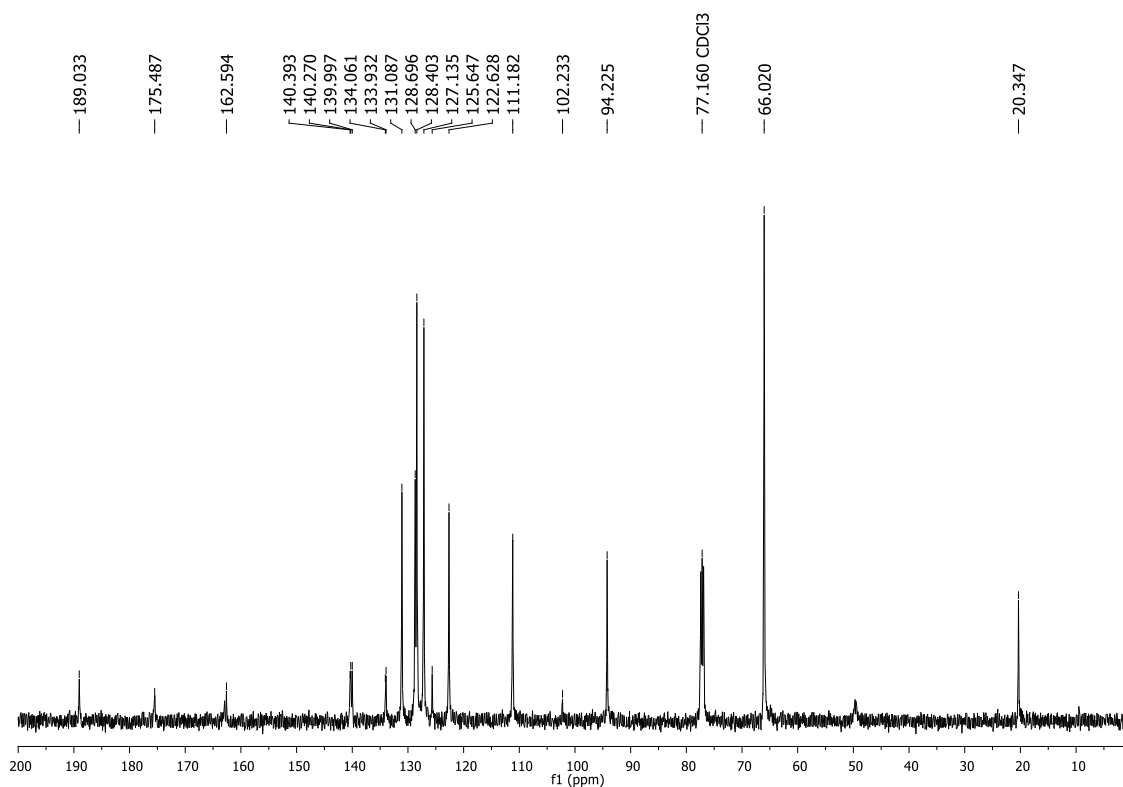


Figura A24: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2c.

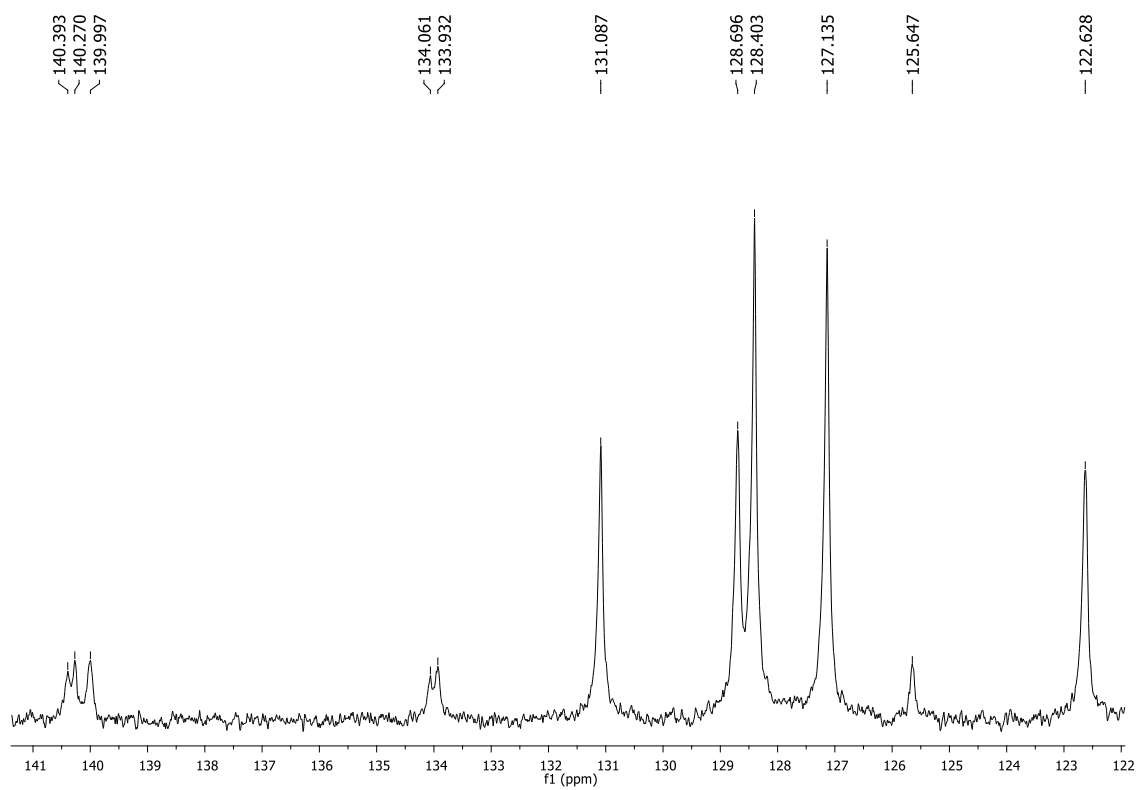
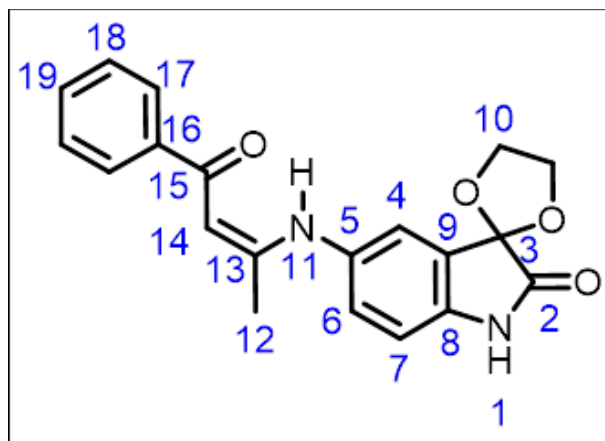


Figura A25: Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 2c.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	$\text{DMSO-d}_6$
1	-	8.897 (sl, 1H)	10.540 (sl, 1H)
2	175.49	-	-
3	102.23	-	-
4	128.70	6.5 - 8.0 (m)	6.5 - 8.0 (m)
5	140.39	-	-
6	122.63	6.5 - 8.0 (m)	6.5 - 8.0 (m)
7	111.18	6.5 - 8.0 (m)	6.5 - 8.0 (m)
8	134.06	-	-
9	125.65	-	-
10	66.02	4.437 (m, 2H)	4,306 (m, 4H)
11	-	12.939 (sl, 1H)	13.014 (sl, 1H)
12	20.35	2.082 (sl, 3H)	2.110 (sl, 3H)
13	162.59	-	-
14	94.22	5.876 (sl, 1H)	6.055 (sl, 1H)
15	189.03	-	-
16	140.00	-	-
17	128.40	6.5 - 8.0 (m)	6.5 - 8.0 (m)
18	127.13	6.5 - 8.0 (m)	6.5 - 8.0 (m)
19	131.09	6.5 - 8.0 (m)	6.5 - 8.0 (m)

Figura A26: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2c.

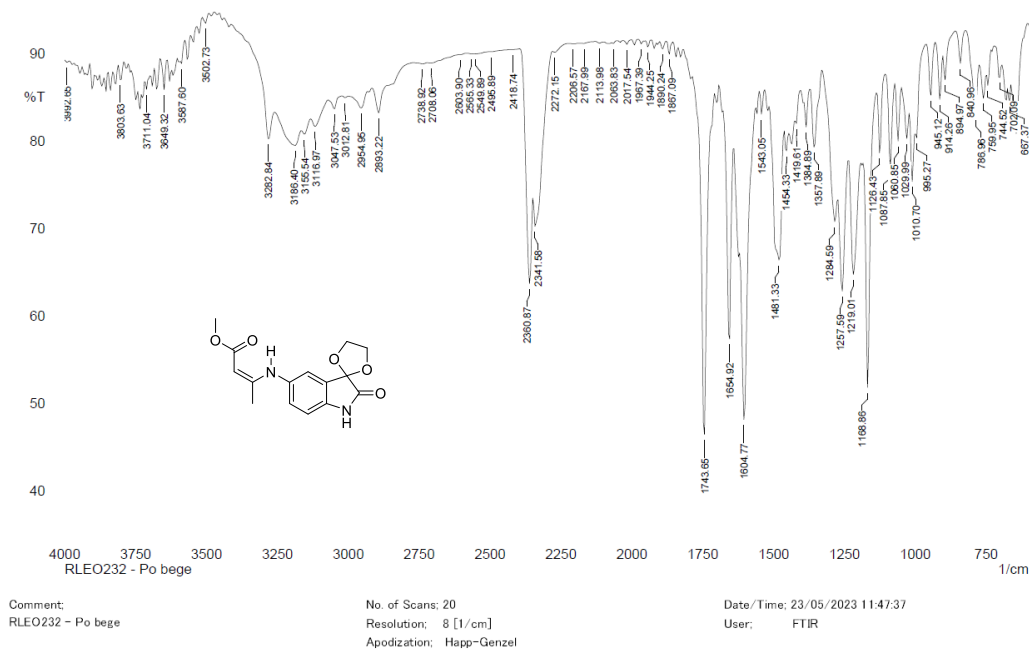


Figura A27: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2d.

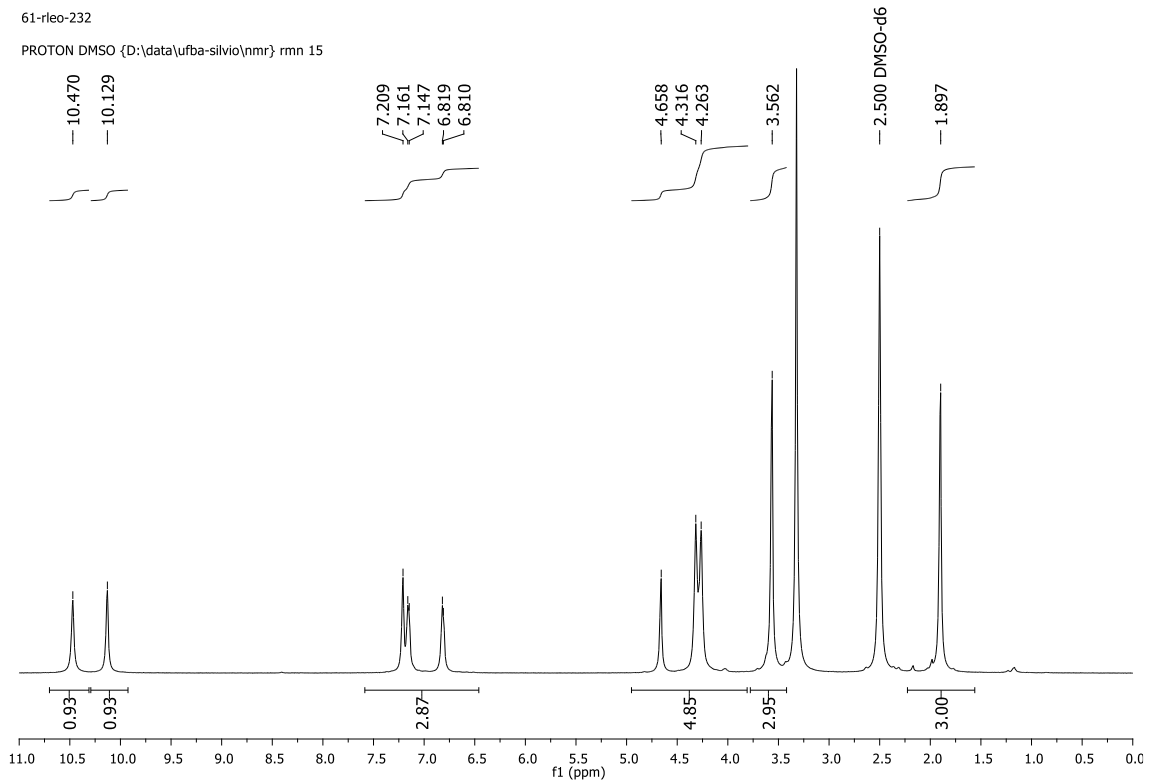


Figura A28: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2d.

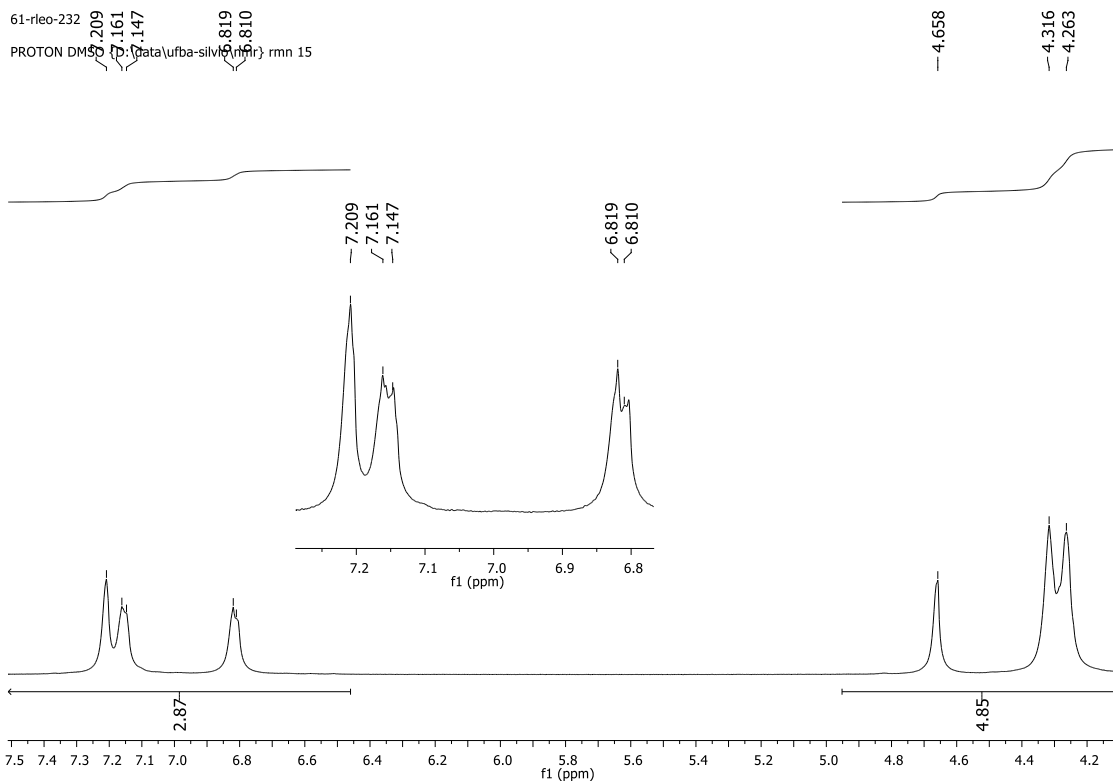


Figura A29: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2d.

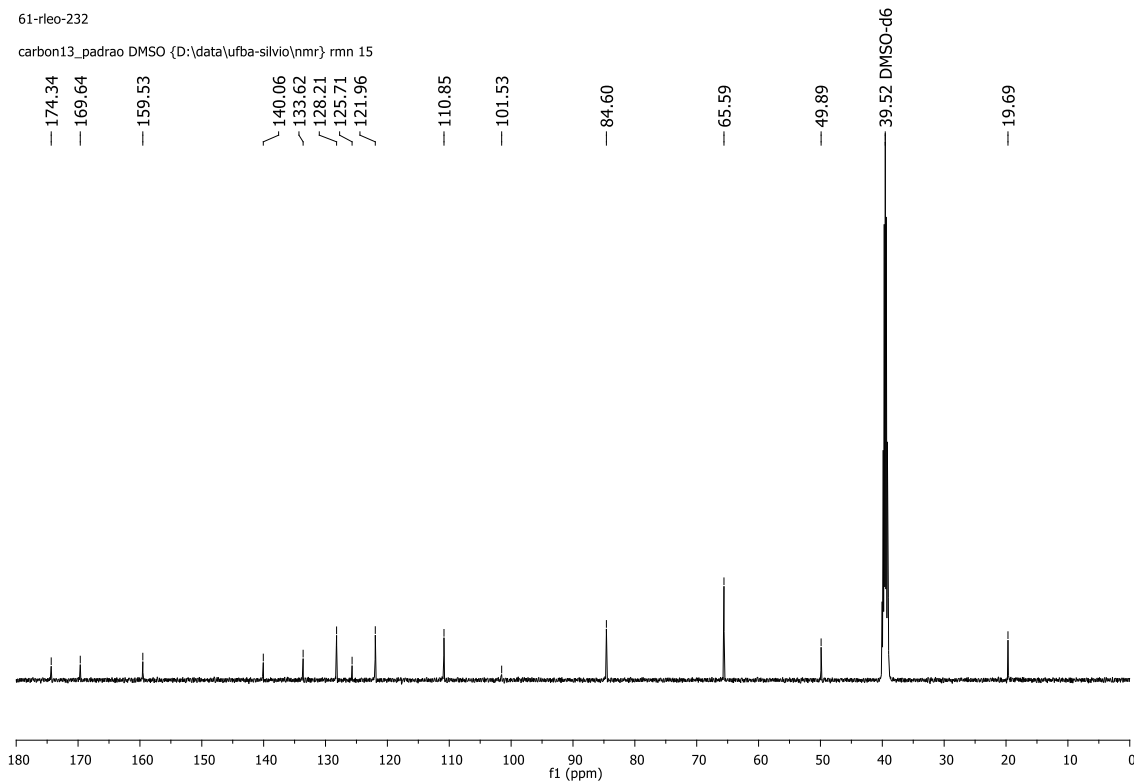
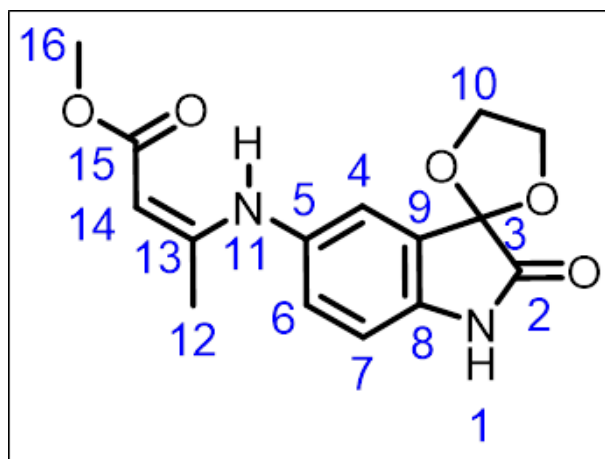


Figura A30: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2d.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.470 (sl, 1H)
2	174.34	-
3	101.53	-
4	128.21	7.209 (sl, 1H)
5	140.06	-
6	121.96	7.154 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
7	110.85	6.815 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	133.62	-
9	125.71	-
10	65.59	4.289 (m, 4H)
11	-	10.129 (sl, 1H)
12	19.69	1.897 (s, 3H)
13	159.53	-
14	84.60	4.658 (sl, 1H)
15	169.64	-
16	48.89	3.562 (sl, 1H)

Figura A31: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2d.



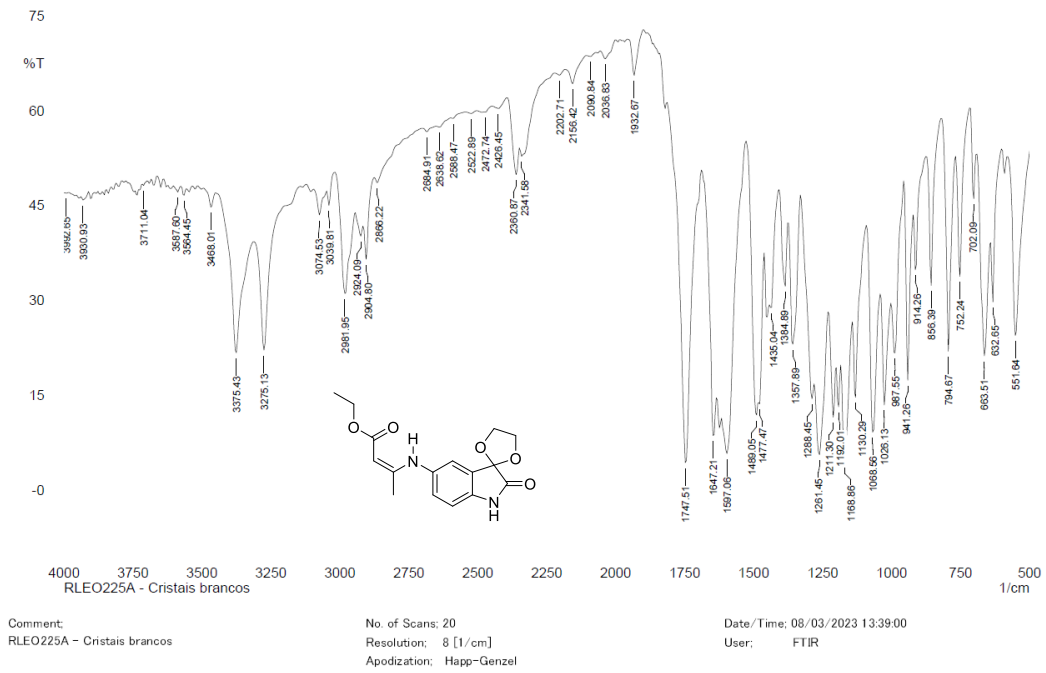


Figura A32: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2e.

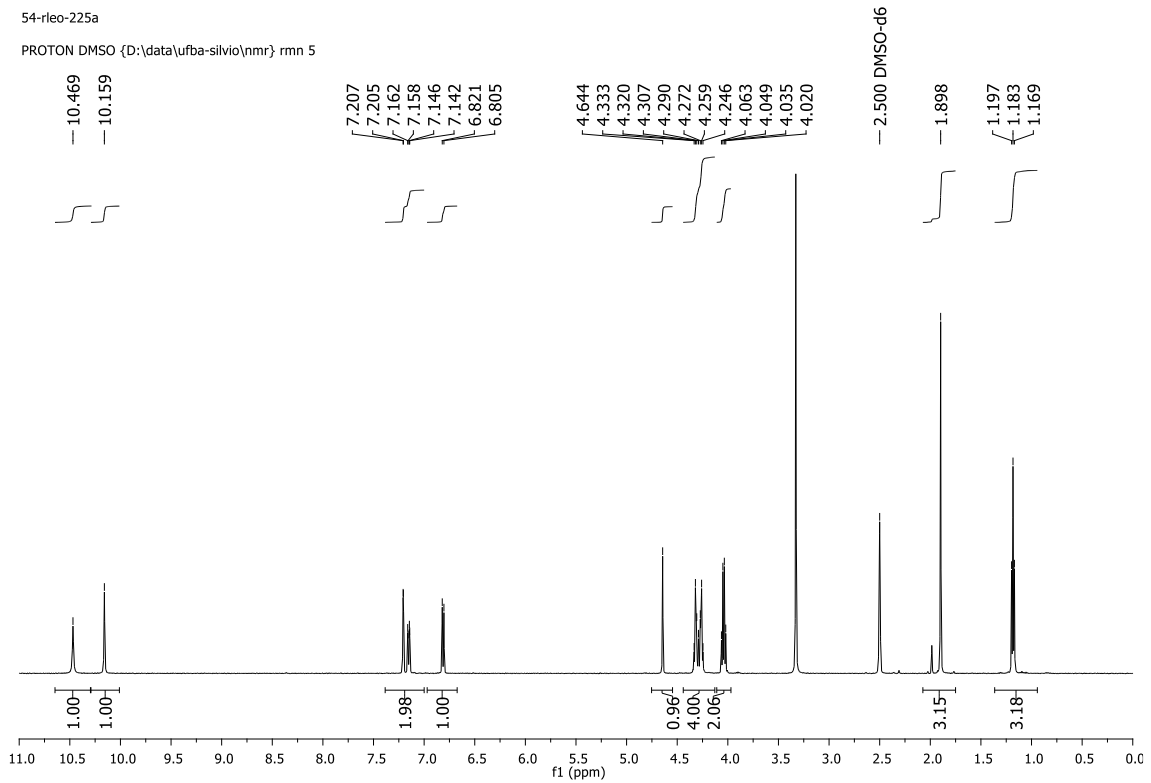


Figura A33: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2e.

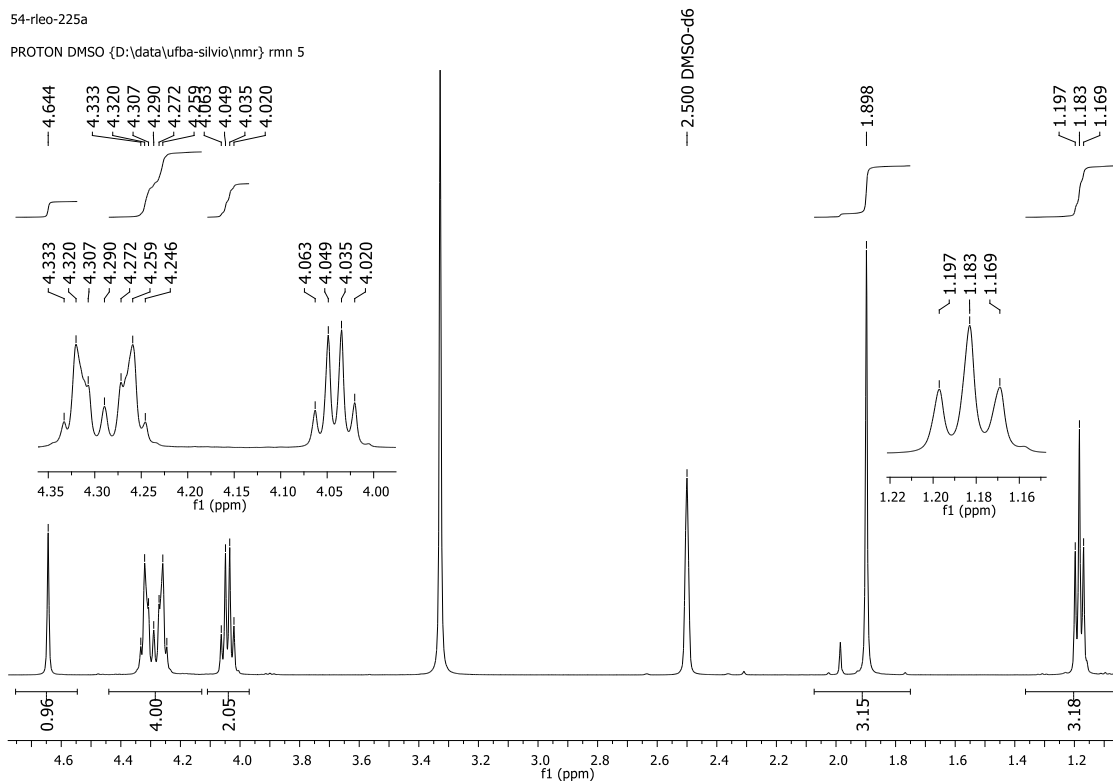


Figura A34: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2e.

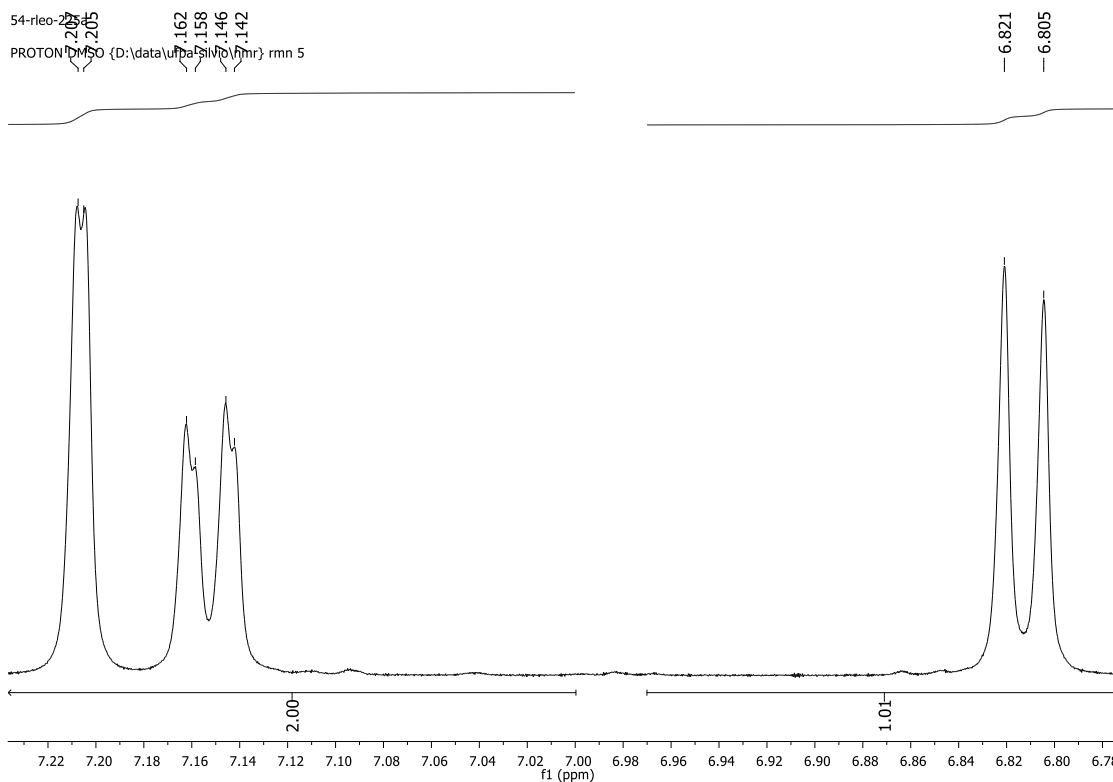


Figura A35: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2e.

54-rleo-225a

carbon13\_padrao DMSO (D:\data\ufba-silvio\nmr) rnm 5

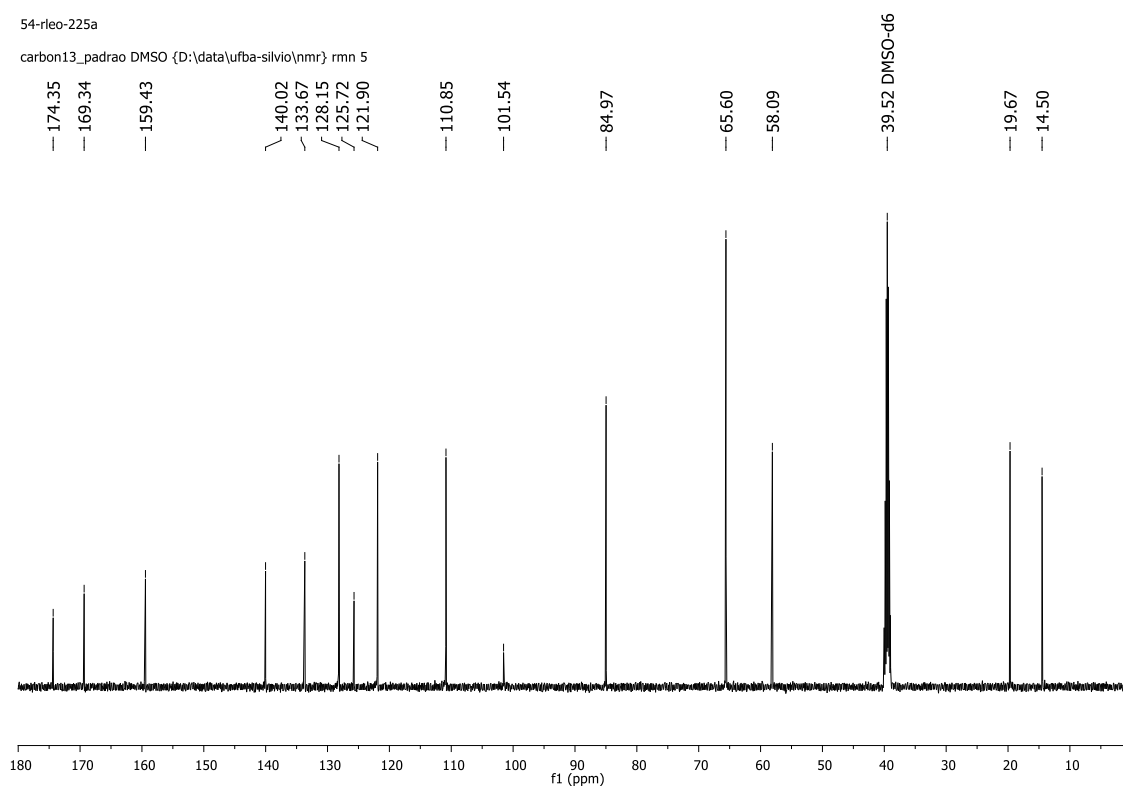
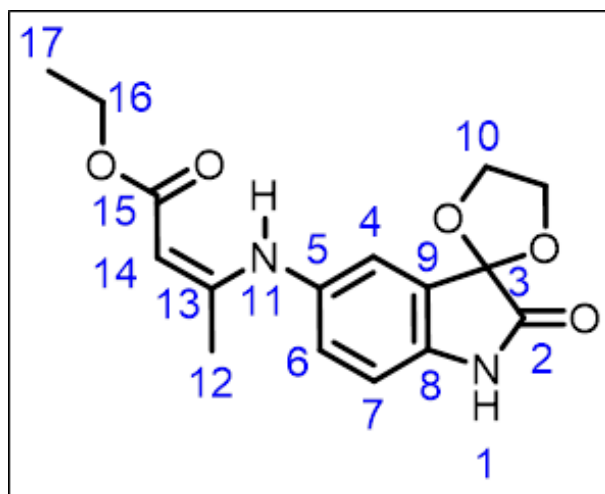


Figura A36: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2e.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.469 (sl, 1H)
2	174.35	-
3	101.54	-
4	128.15	7.206 (d, J = 1.0 Hz, 1H)
5	140.02	-
6	121.90	7.152 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H)
7	110.85	6.813 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	133.67	-
9	125.72	-
10	65.60	4.290 (m, 4H)
11	-	10.159 (sl, 1H)
12	19.67	1.898 (s, 3H)
13	159.43	-
14	84.97	4.644 (sl, 1H)
15	169.34	-
16	58.09	4.042 (q, J = 7.0 Hz, 1H)
17	14.50	1.183 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

Figura A37: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2e.

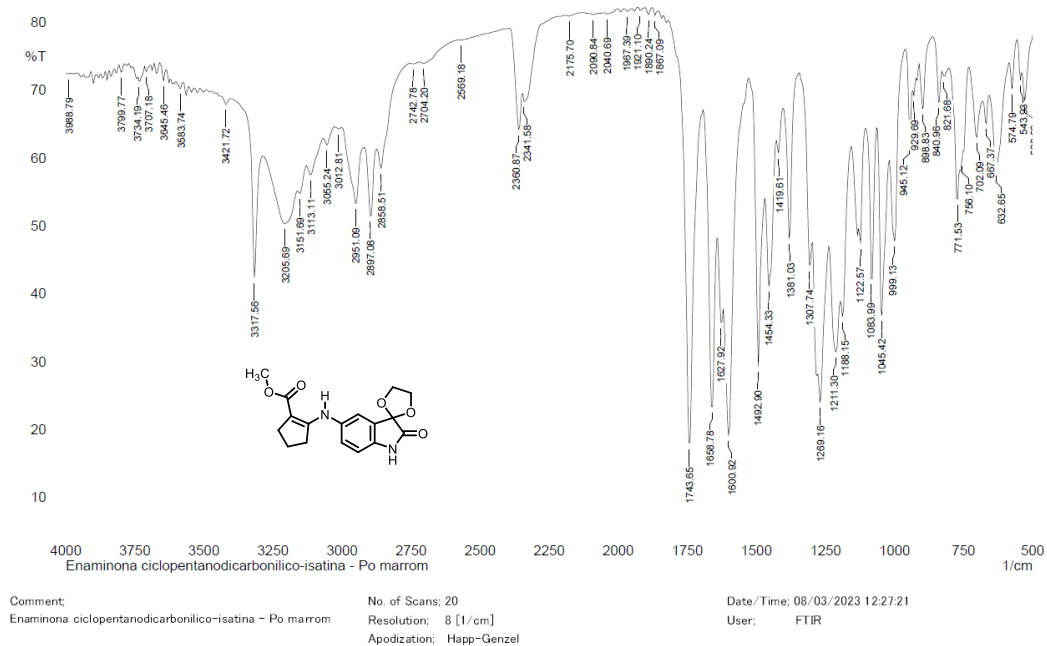


Figura A38: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2f.

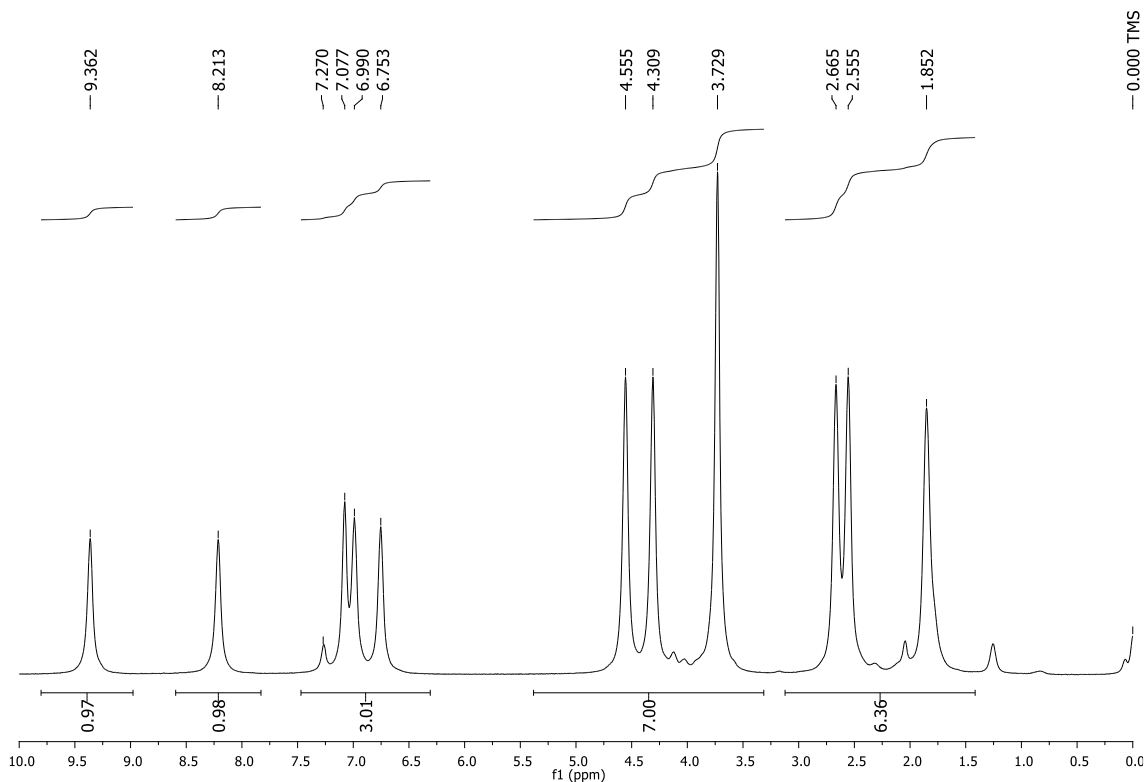


Figura A39: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2f.

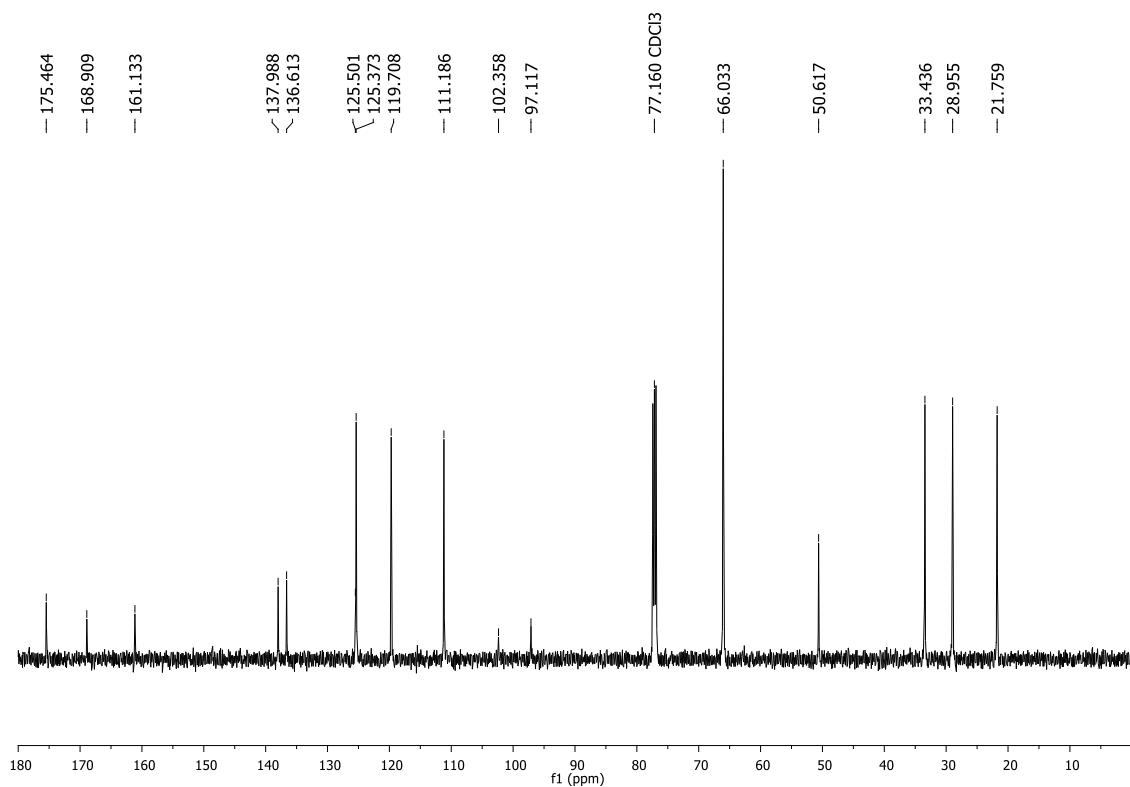


Figura A40: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 2f.

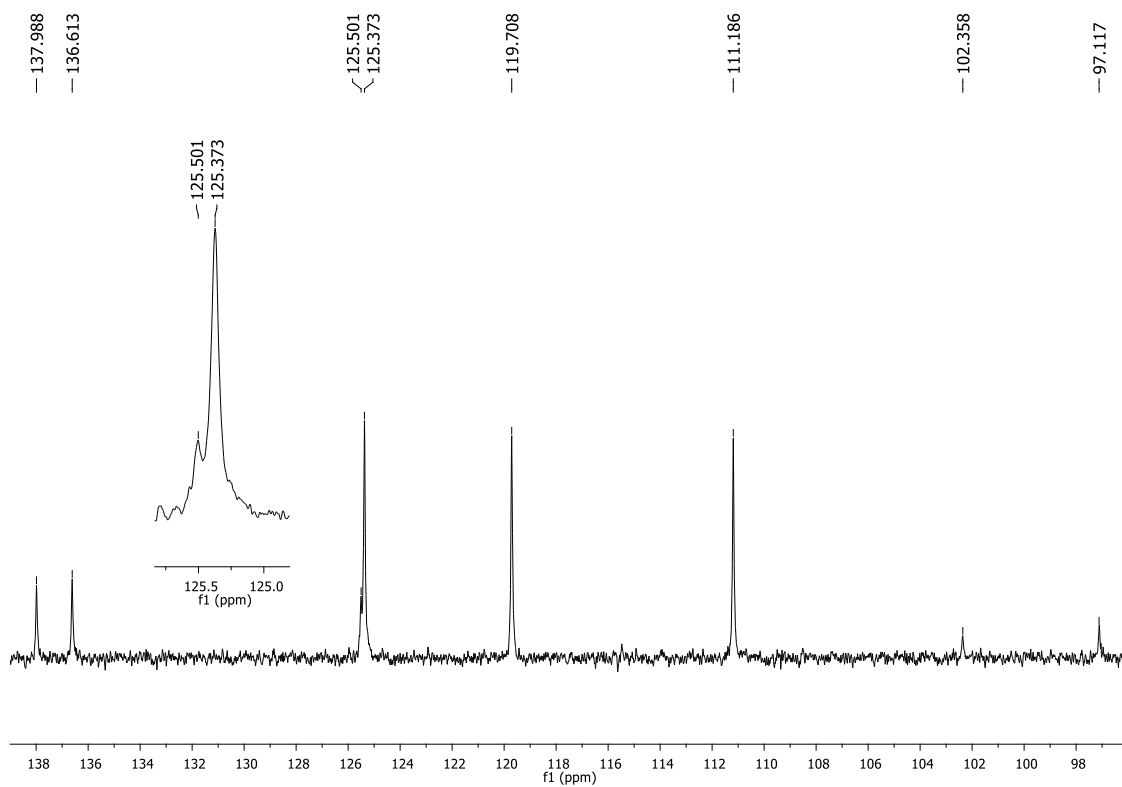
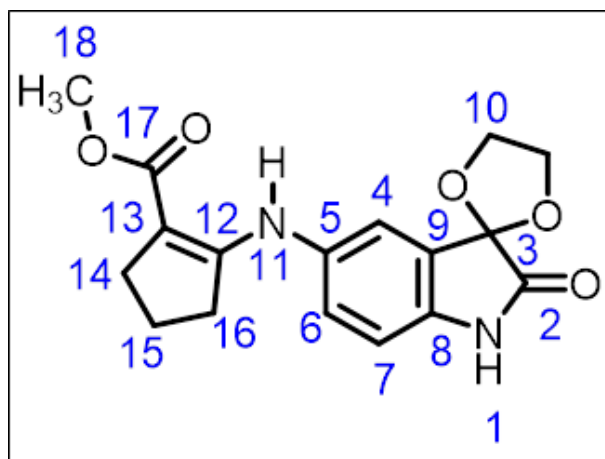


Figura A41: Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 2f.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$
1	-	9.362 (sl, 1H)
2	175.46	-
3	102.36	-
4	125.37	7.077 (sl, 1H)
5	137.98*	-
6	119.71	6.990 (sl, 1H)
7	111.19	6.753 (sl, 1H)
8	136.61*	-
9	125.50	-
10	66.03	4.3 - 4.6 (m, 4H)
11	-	8.213 (sl, 1H)
12	161.13	-
13	97.12	-
14	28.96	2.555 (sl, 2H)
15	21.76	1.852 (sl, 2H)
16	33.44	2.665 (sl, 2H)
17	168.91	-
18	50.62	3.729 (sl, 3H)

Figura A42: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2f.

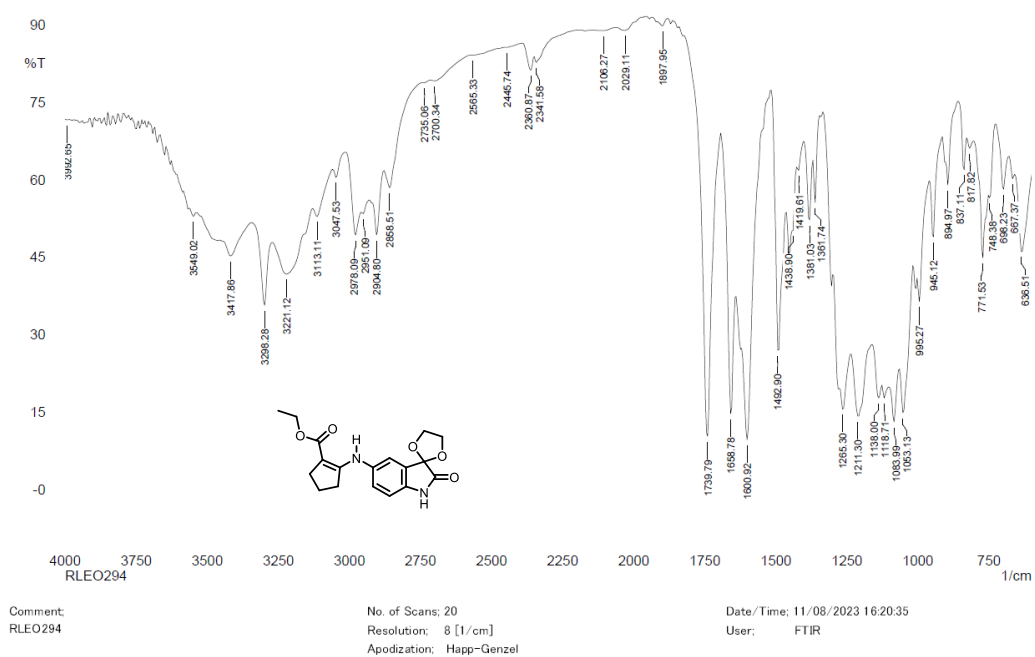


Figura A43: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2g.

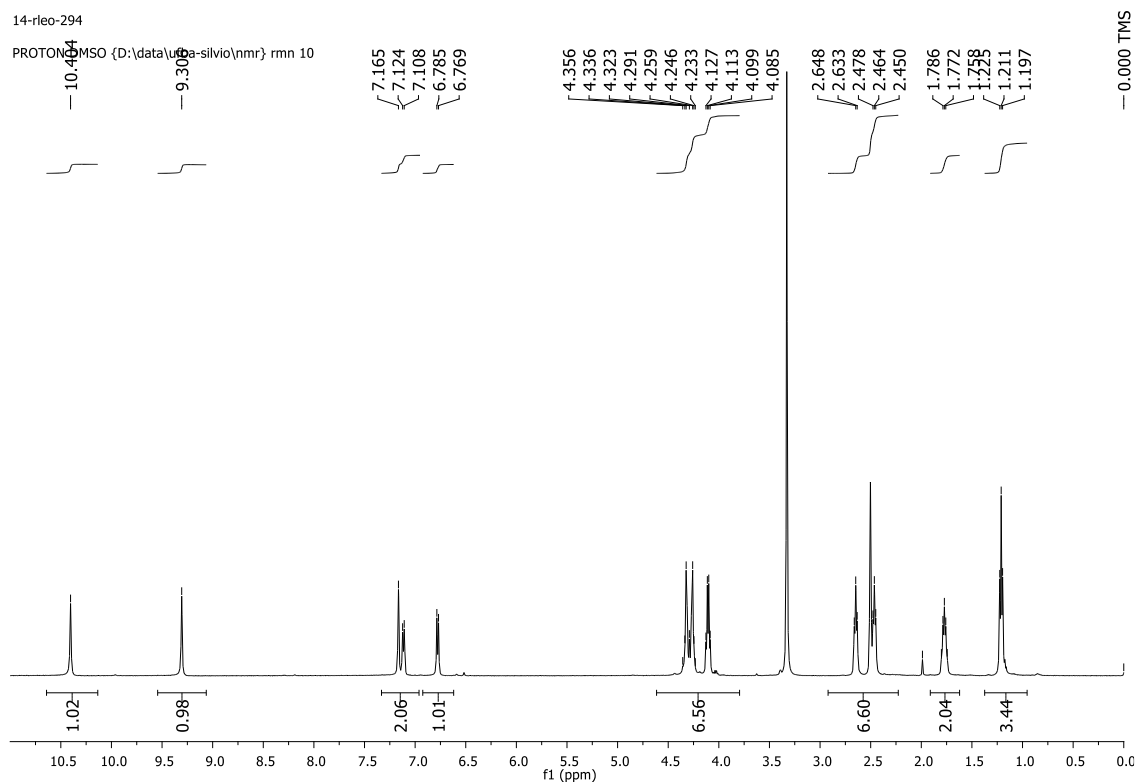


Figura A44: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 2g.



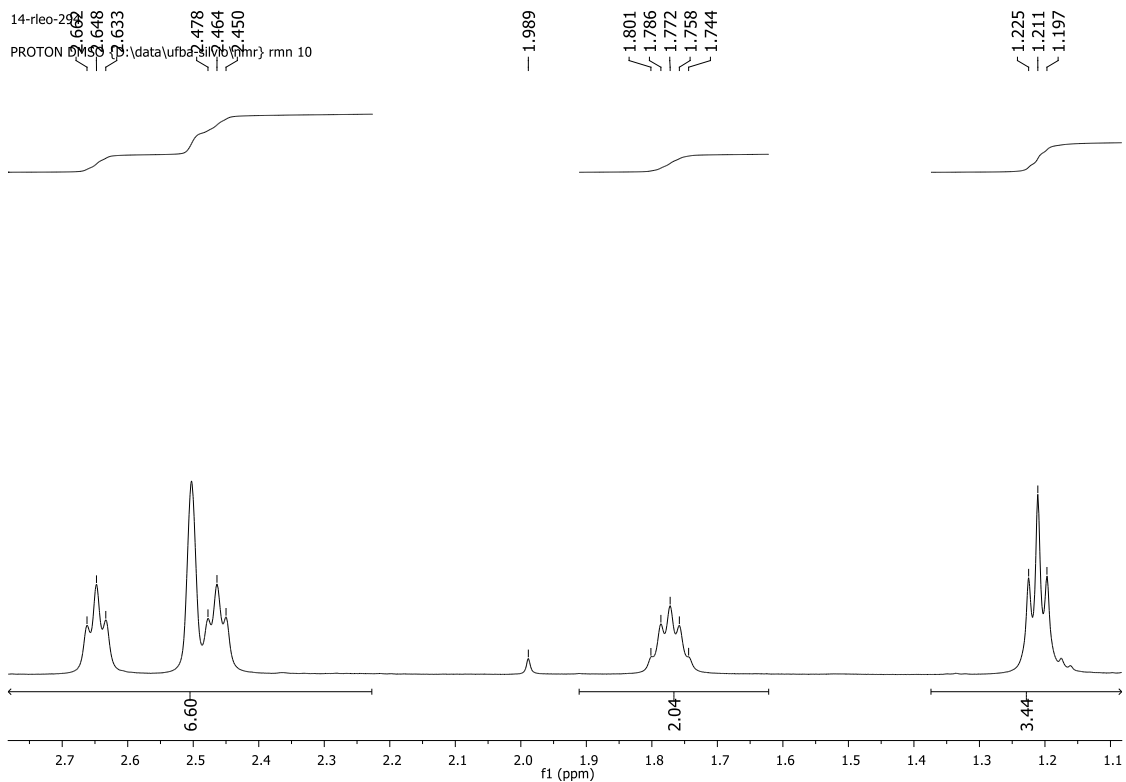


Figura A45: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2g.

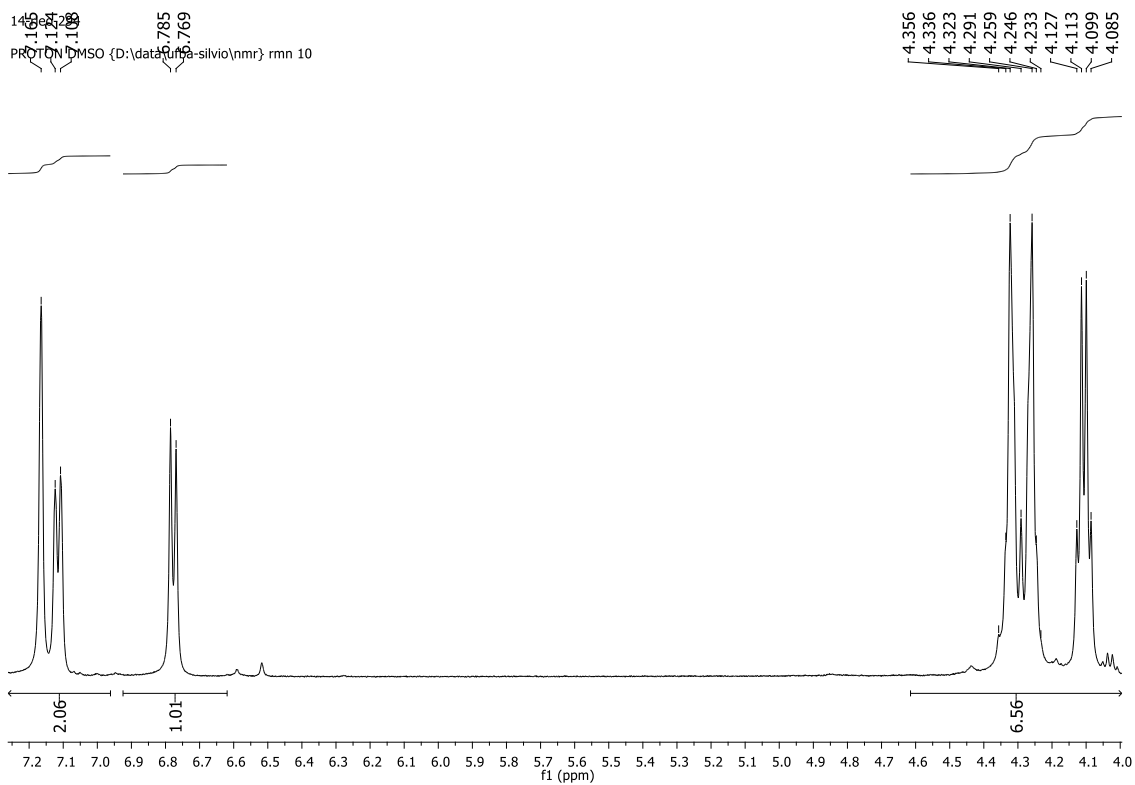


Figura A46: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2g.

14-rleo-294

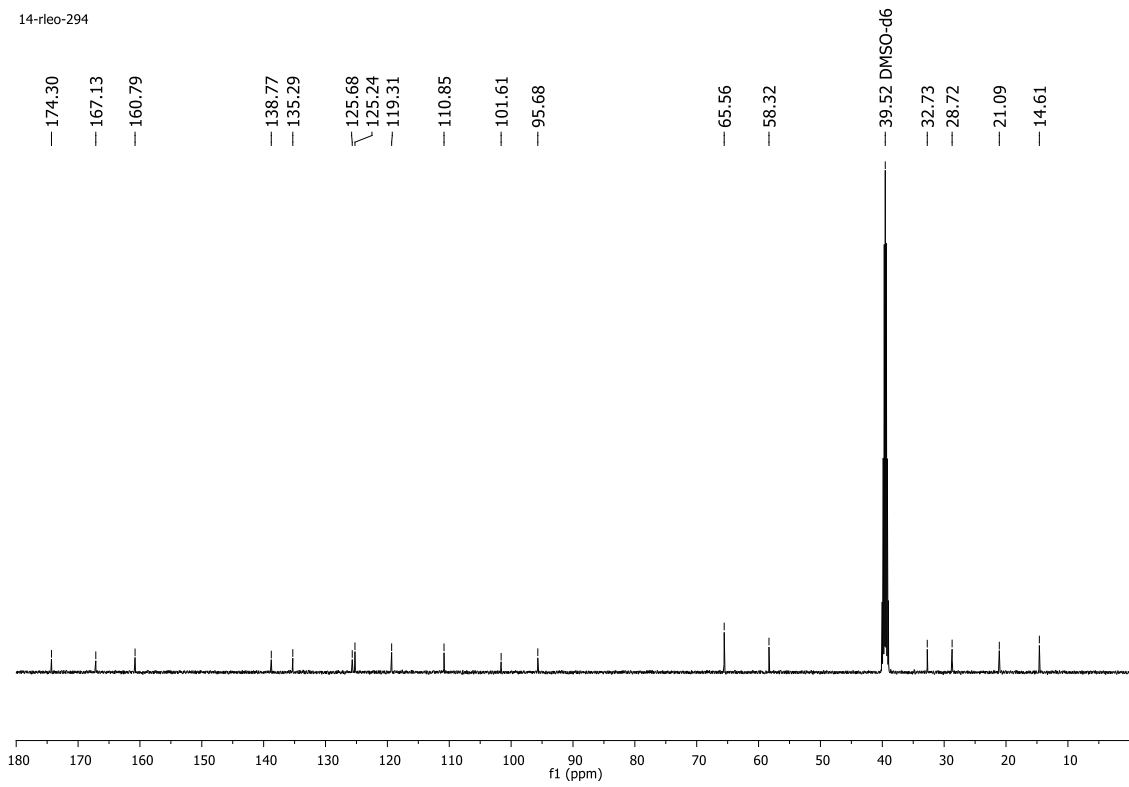


Figura A47: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2g.

14-rleo-294

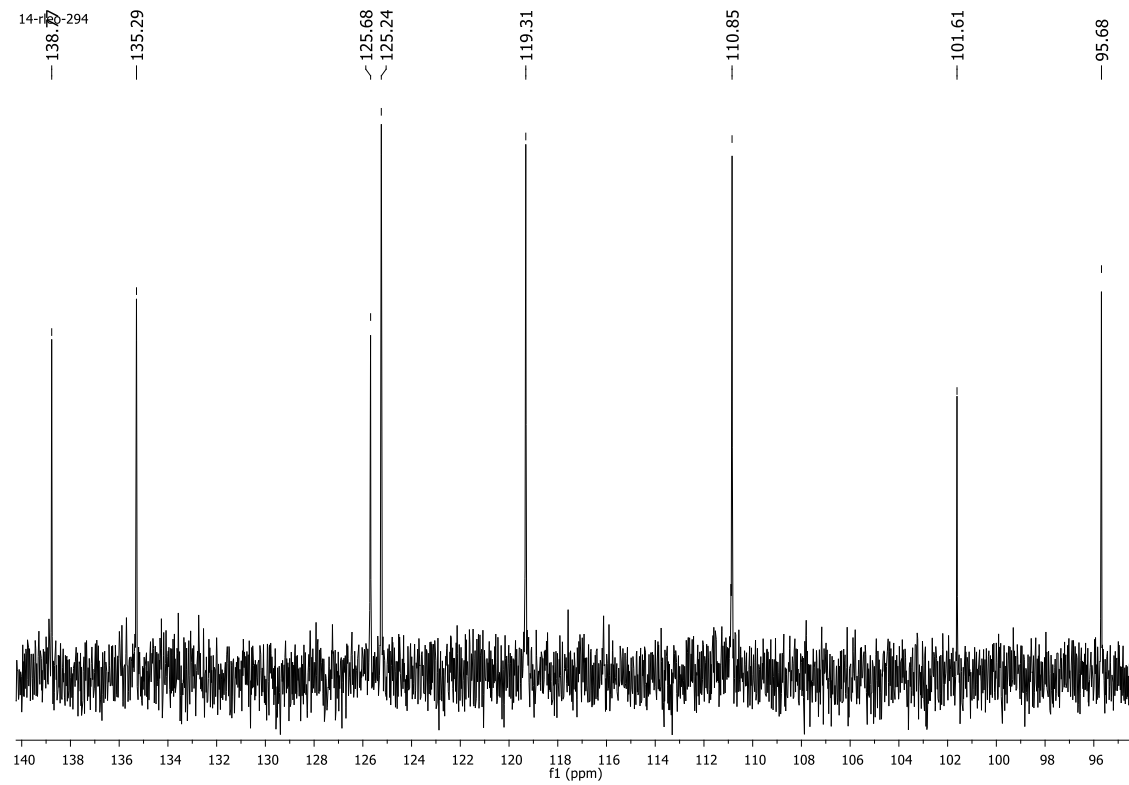
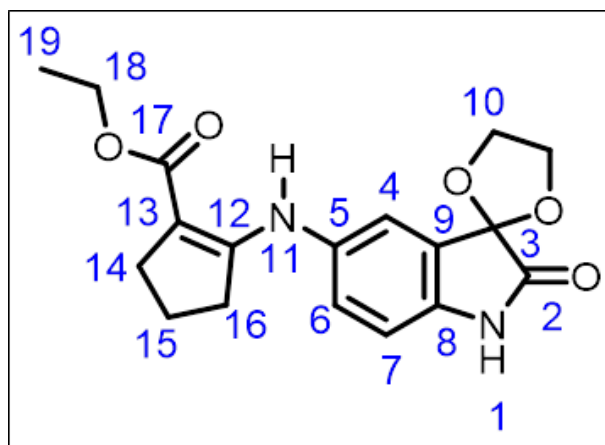


Figura A48: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2g.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.404* (sl, 1H)
2	174.30	-
3	101.61	-
4	125.24	7.165 (sl, 1H)
5	138.77	-
6	119.31	7.116 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
7	110.85	6.777 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	135.29	-
9	125.68	-
10	65.56	4.291 (m, 4H)
11	-	9.306* (sl, 1H)
12	160.79	-
13	95.68	-
14	28.72	2.464 (t, J = 7.0 Hz, 2H)
15	21.09	1.772 (qui, J = 7.5 Hz, 2H)
16	32.73	2.648 (t, J = 7.0 Hz, 2H)
17	167.13	-
18	58.32	4.106 (qua, J = 7.0 Hz, 2H)
19	14.61	1.211 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

Figura A49: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2g.

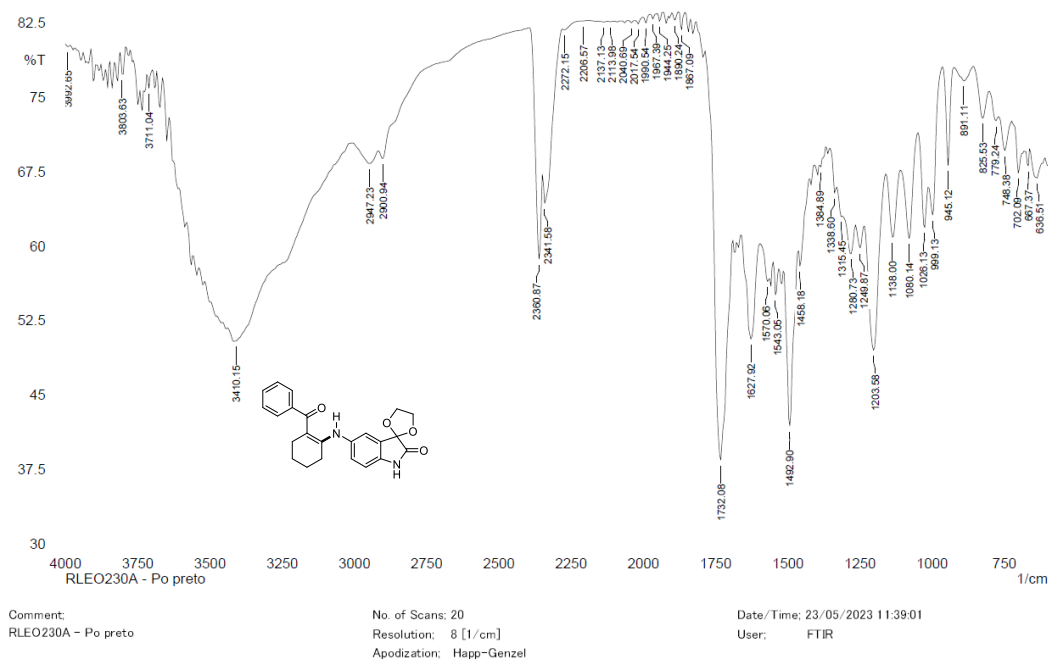


Figura A50: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 2i.

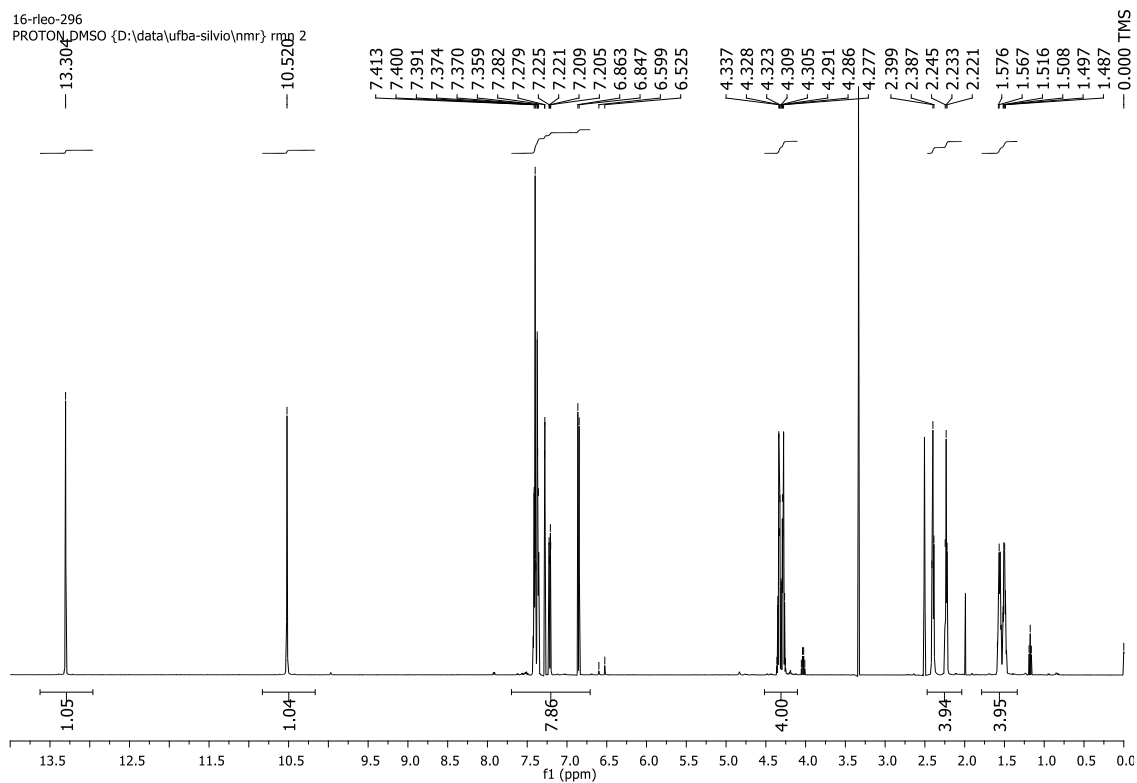


Figura A51: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 2i.

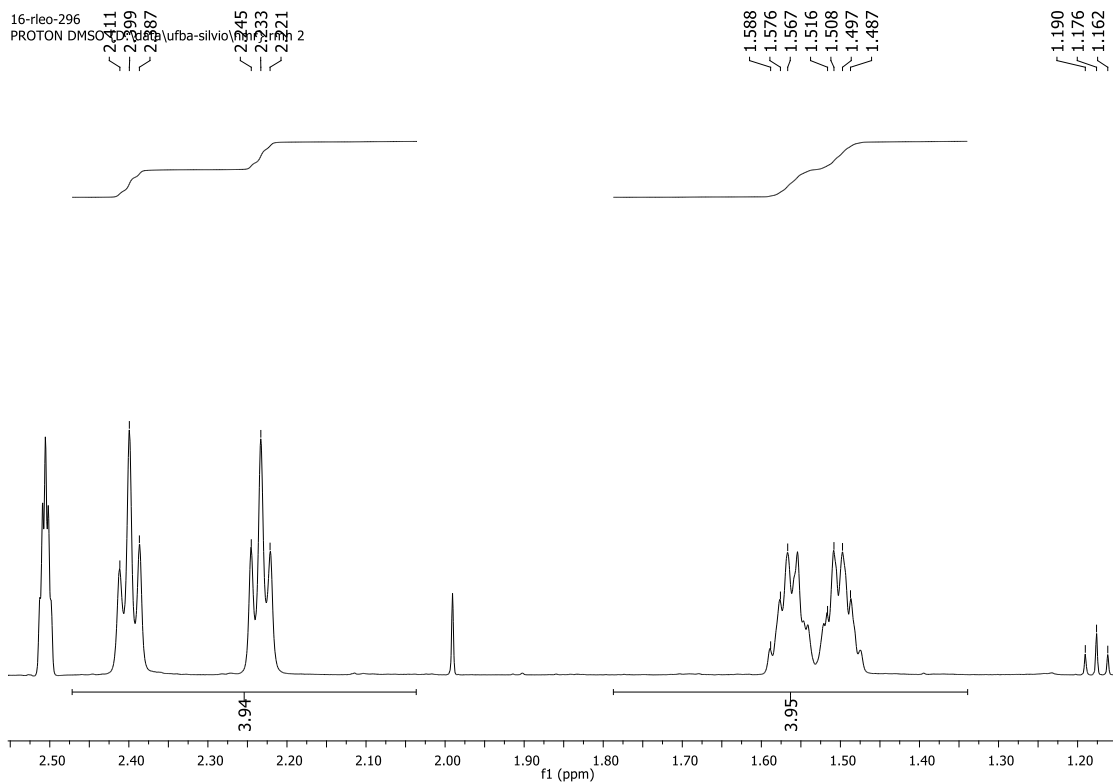


Figura A52: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2i.

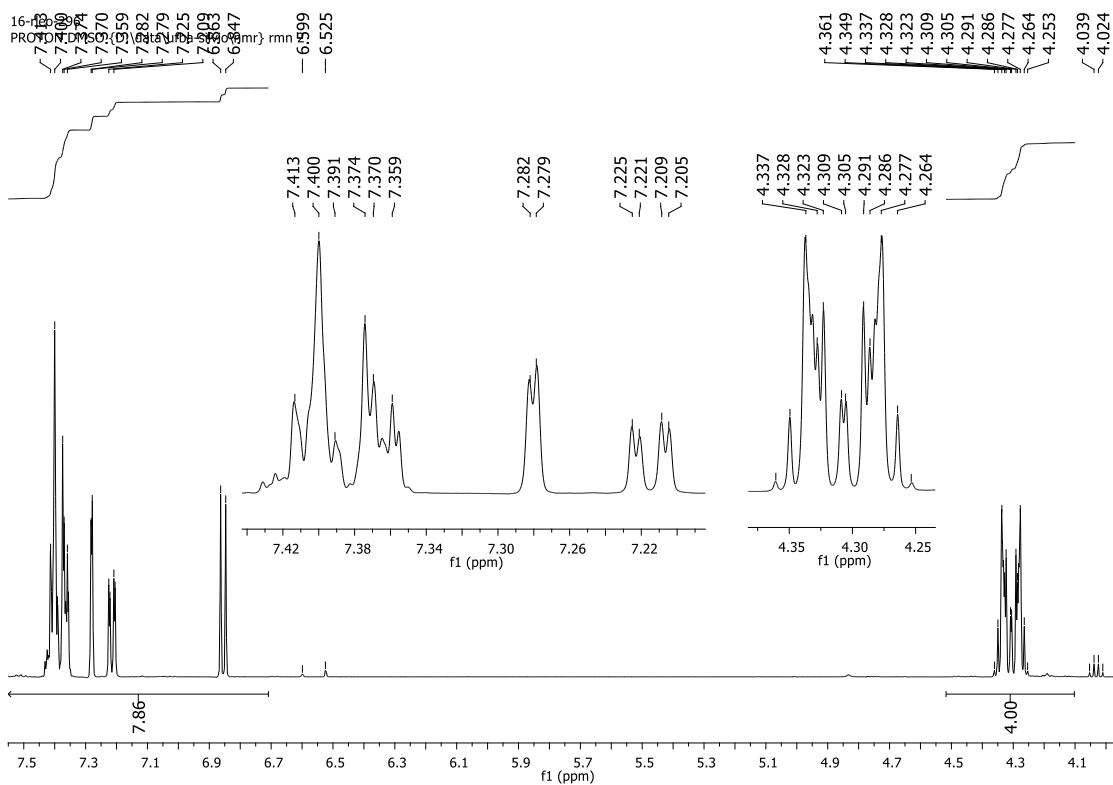


Figura A53: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2i.

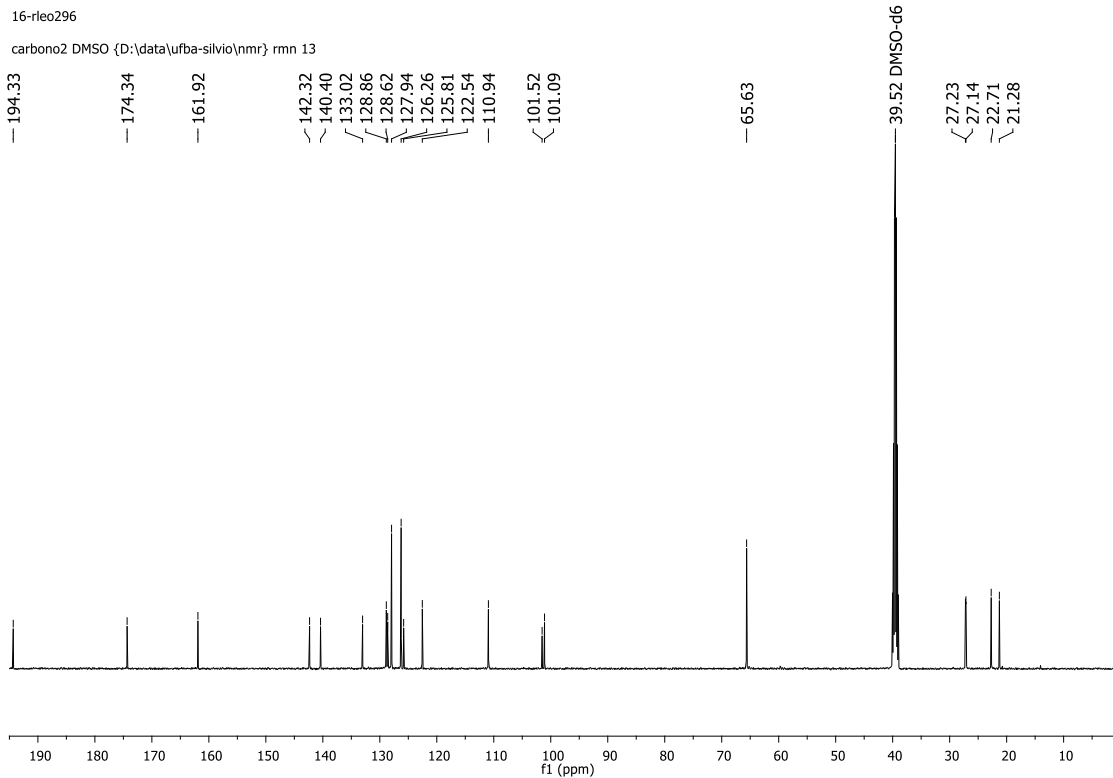


Figura A54: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2i.

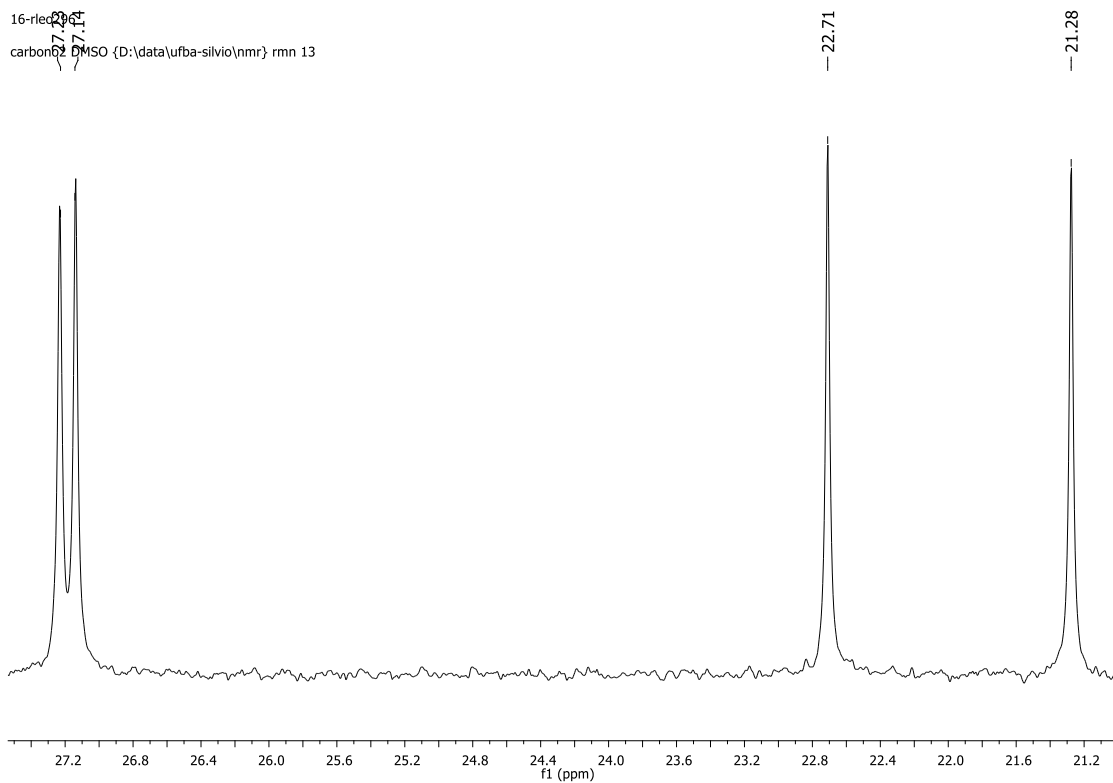


Figura A55: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 2i.

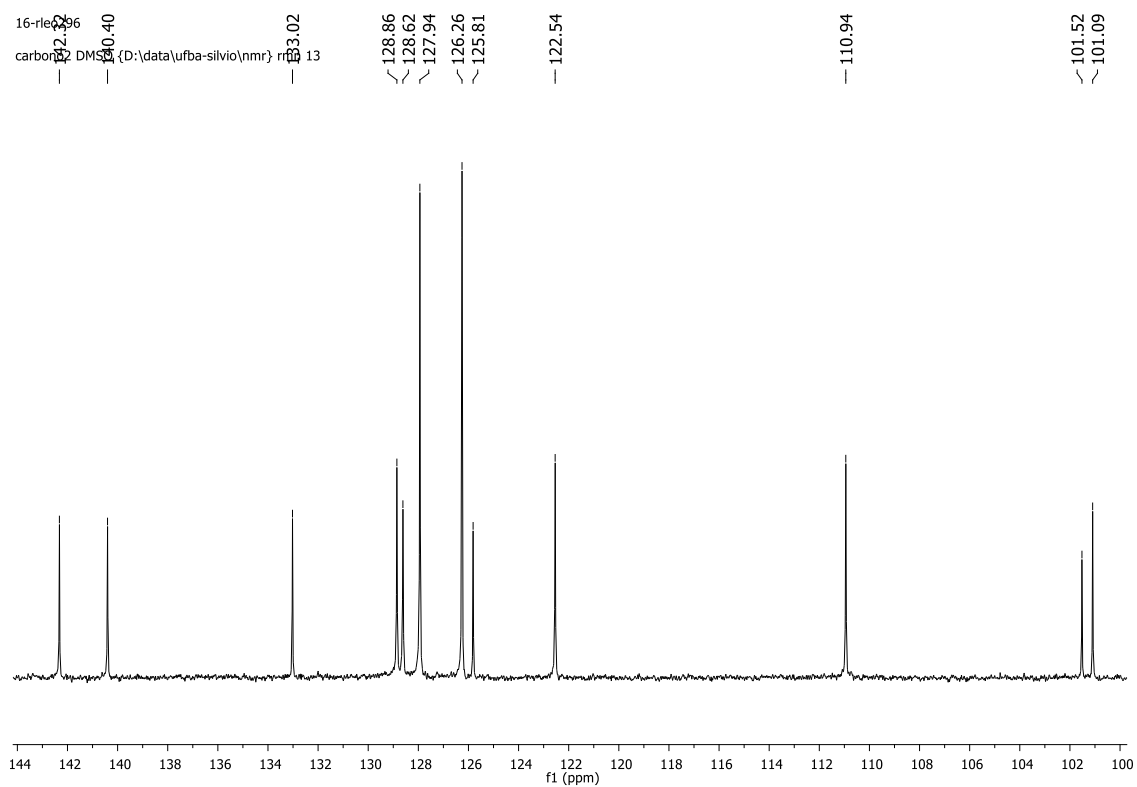
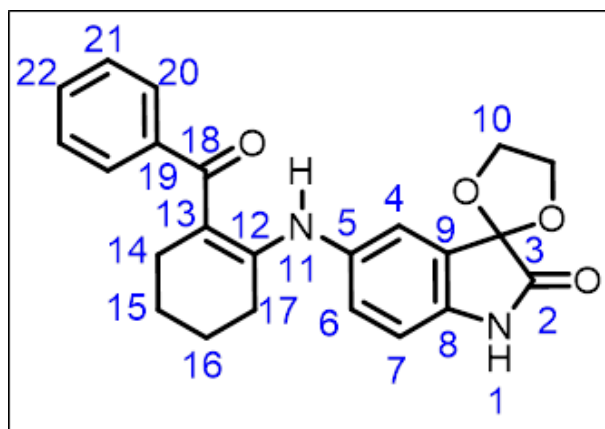


Figura A56: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 2i.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
1	-	10.520 (sl, 1H)
2	174.34	-
3	101.09	-
4	128.86	7.281 (d, J = 1.5 Hz, 1H)
5	140.40	-
6	122.54	7.215 (dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H)
7	110.94	6.855 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	133.02	-
9	125.81	-
10	65.63	4.25 - 4.40 (m, 4H)
11	-	13.304 (sl, 1H)
12	161.92	-
13	101.52	-
14	27.14*	2.233** (t, J = 6.0 Hz, 2H)
15	22.71**	1.567* (qui, J = 6.0 Hz, 2H)
16	21.28**	1.497* (qui, J = 6.0 Hz, 2H)
17	27.23*	2.399** (t, J = 6.0 Hz, 2H)
18	194.33	-
19	142.32	-
20	127.94	7.32 - 7.45 (m)
21	126.26	7.32 - 7.45 (m)
22	128.62	7.32 - 7.45 (m)

Figura A57: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2i.



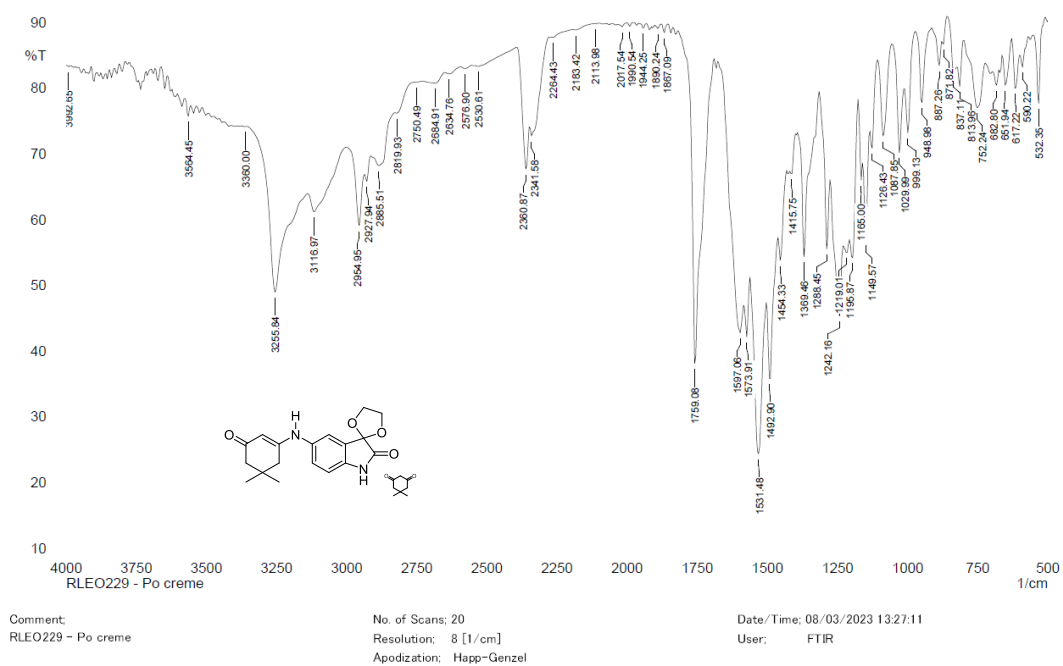


Figura A58: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

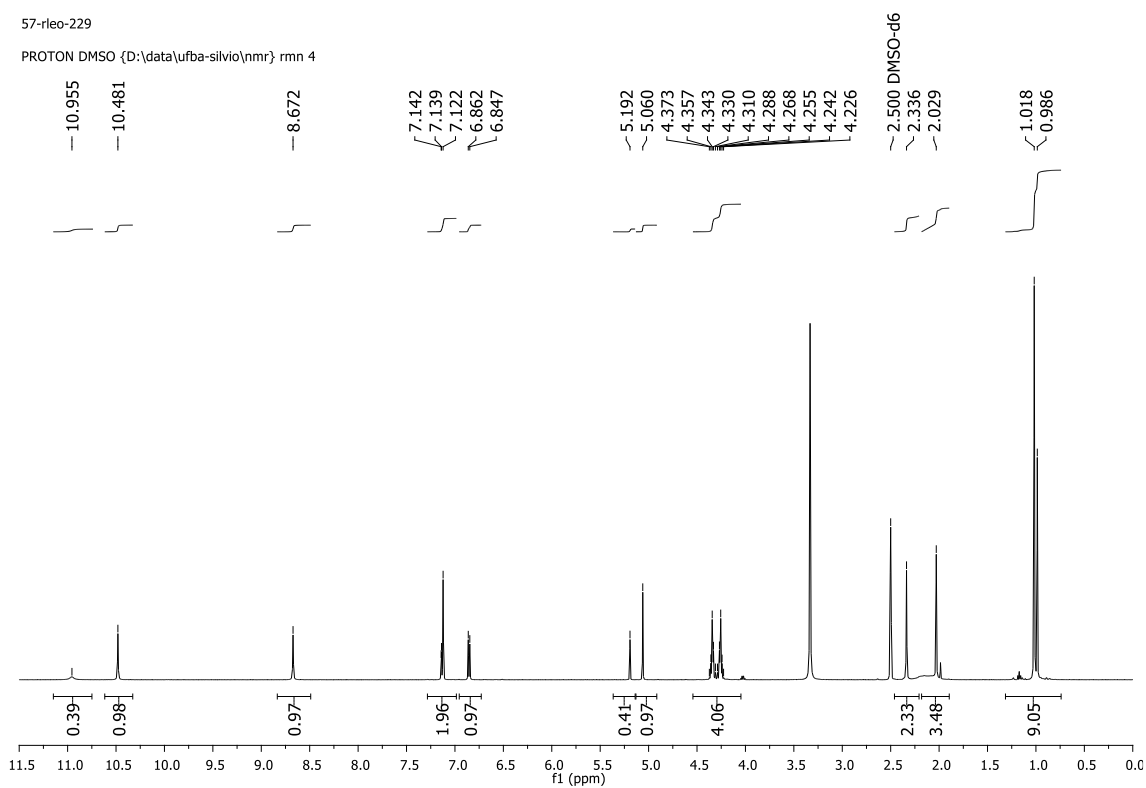


Figura A59: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

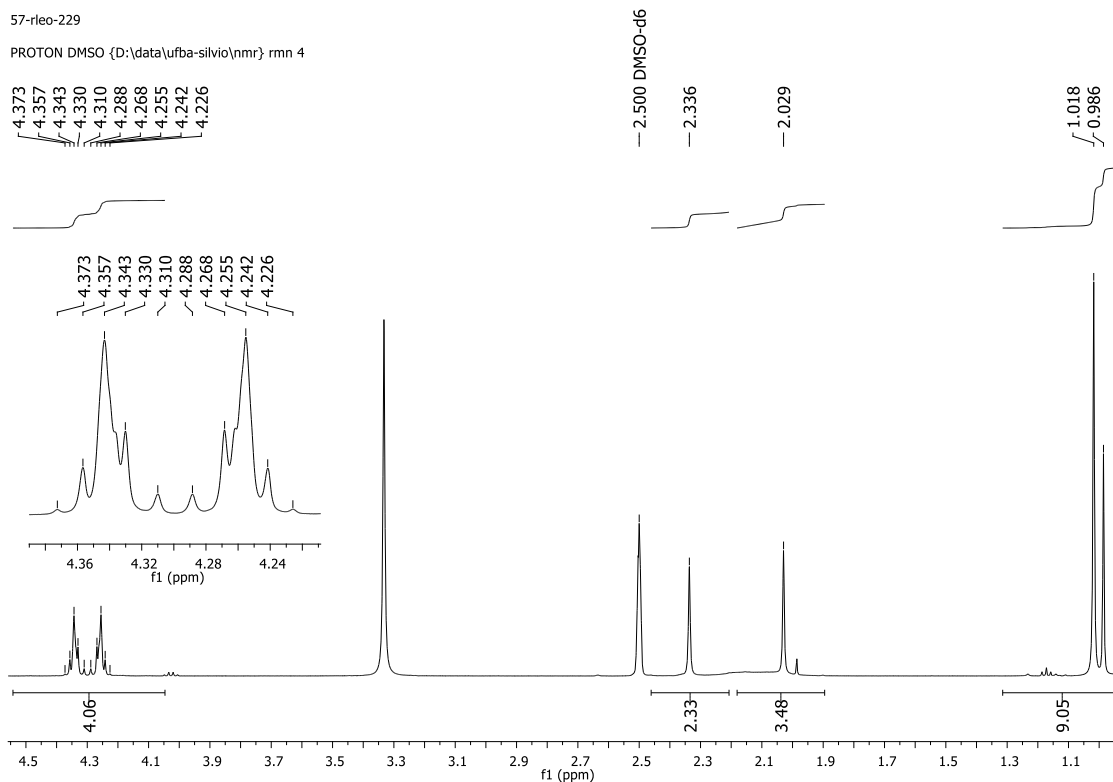


Figura A60: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

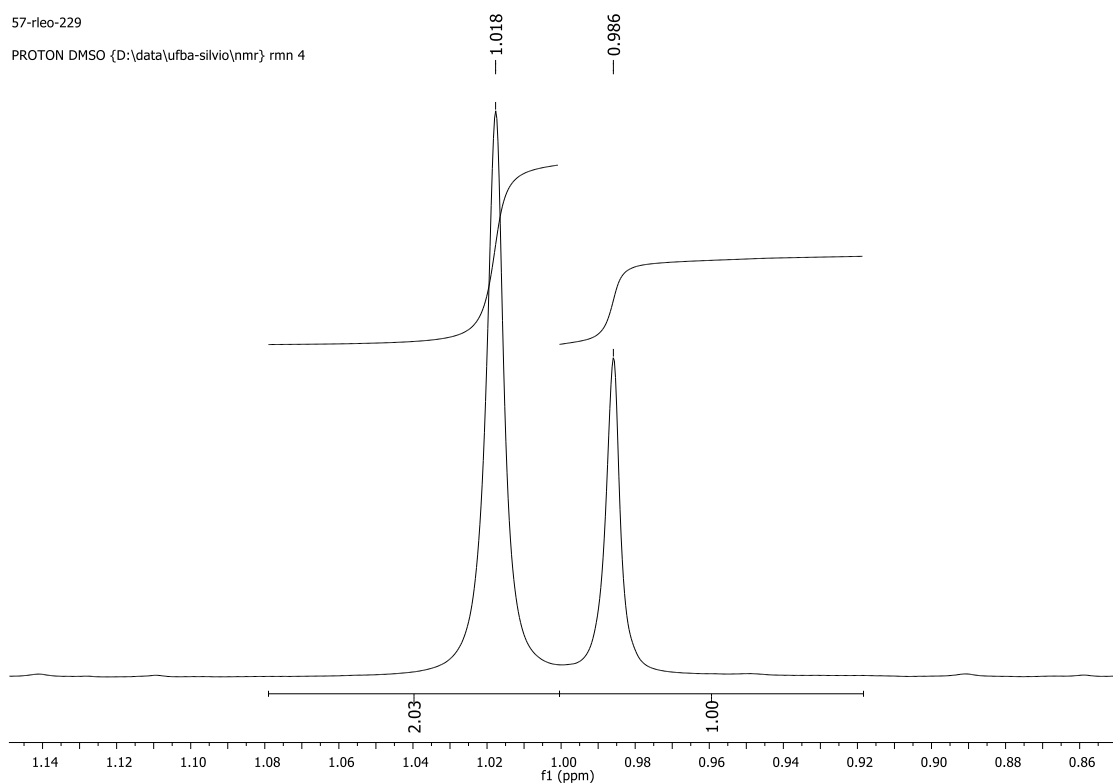


Figura A61: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

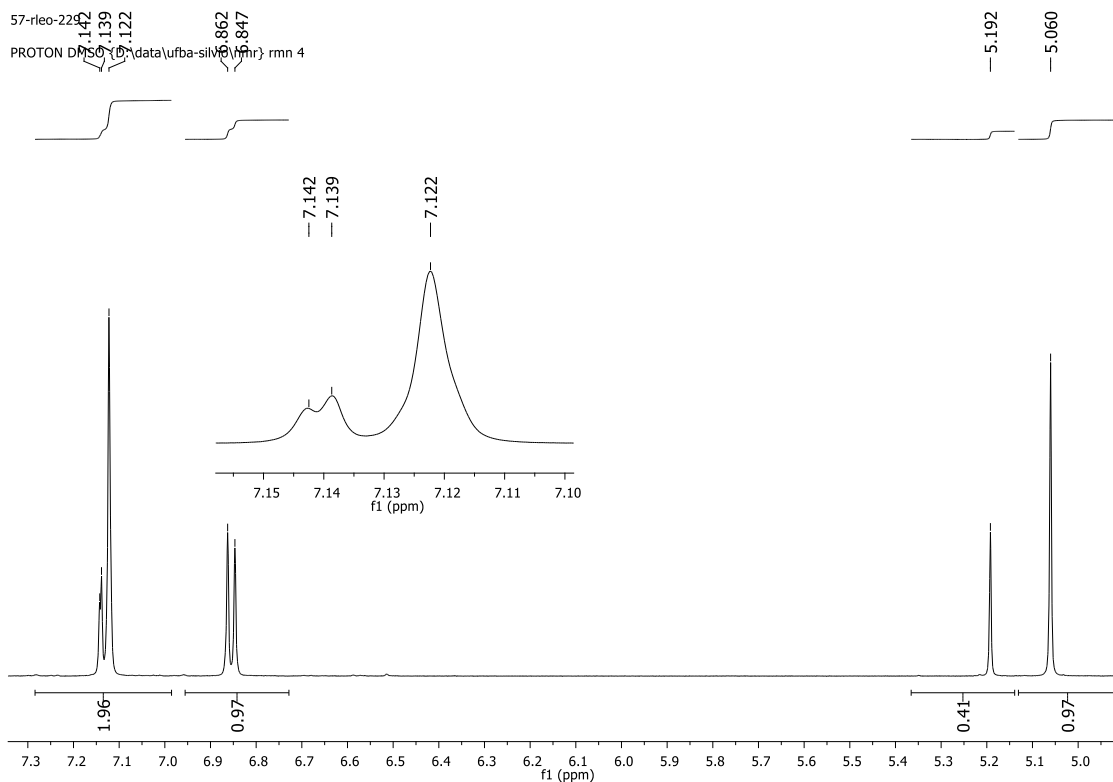


Figura A62: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

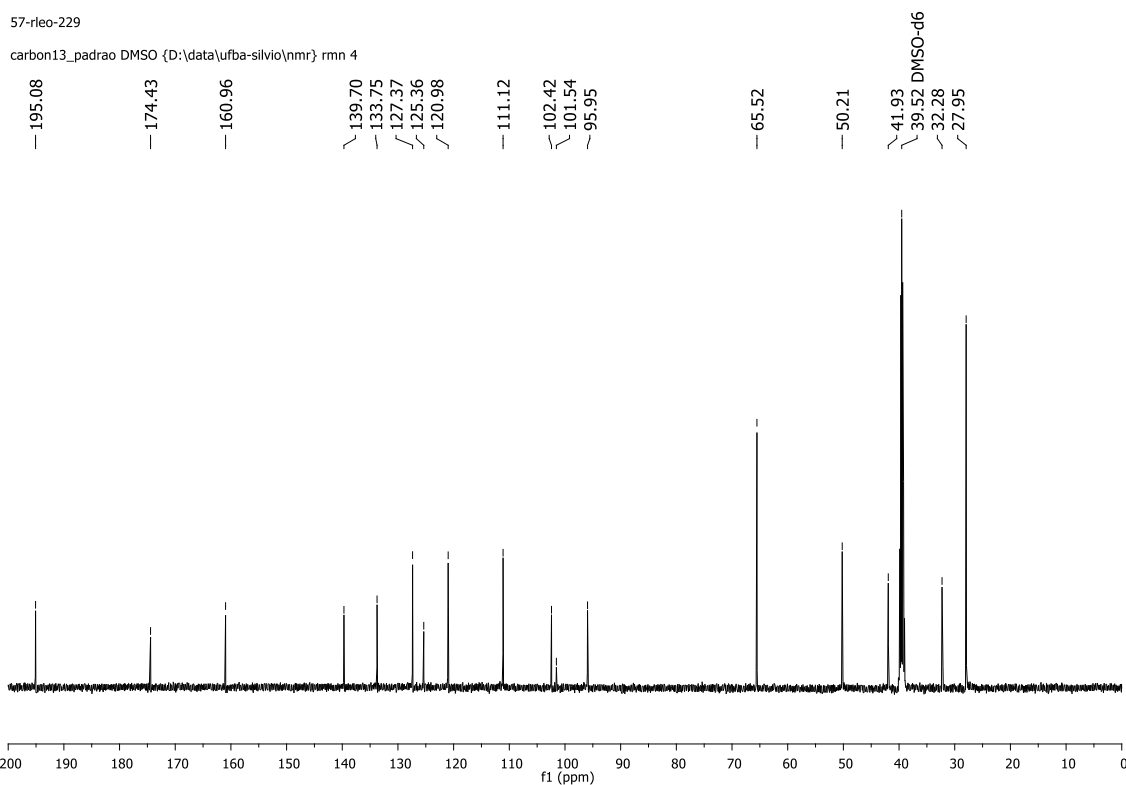


Figura A63: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.

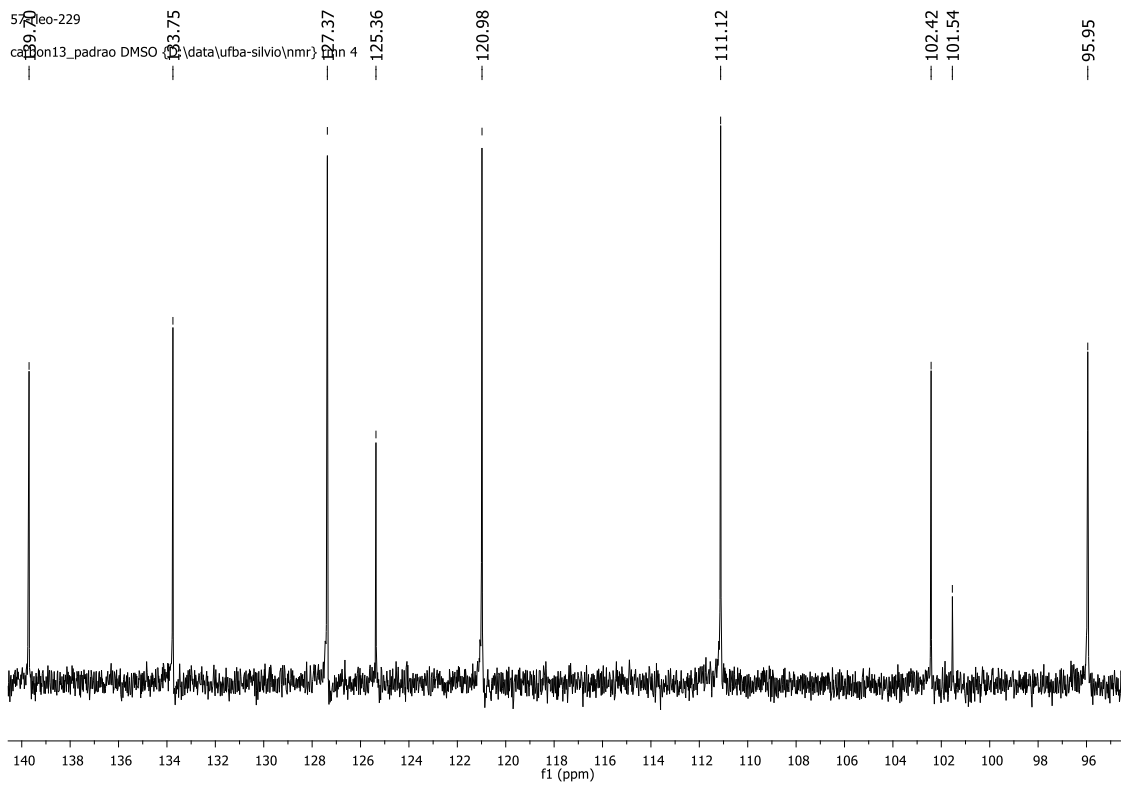
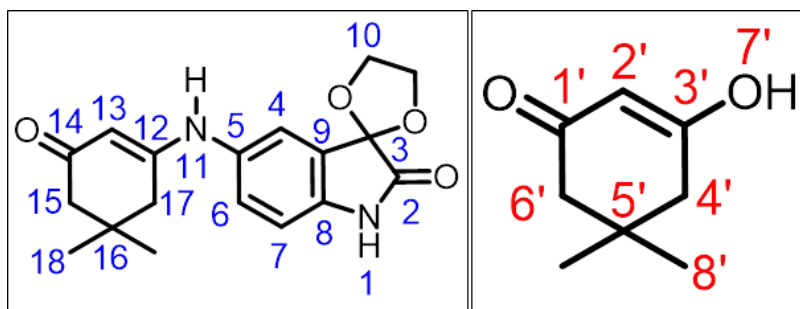


Figura A64: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da mistura do composto 2j com dimedona na proporção 67:33.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
1	-	10.481 (sl, 1H)
2	174.43	-
3	102.42	-
4	127.37	7.122 (sl, 1H)
5	139.70	-
6	120.98	7.1 - 7.2 (m, 1H)
7	111.12	6.854 (d, J = 7.5 Hz, 1H)
8	133.75	-
9	125.36	-
10	65.52	4.2 - 4.4 (m, 4H)
11	-	8.672 (sl, 1H)
12	160.96	-
13	95.95	5.060 (sl, 1H)
14	195.08	-
15	50.21	2.336 (sl, 2H)
16	32.28	-
17	41.93	2.029 (sl, 2H)
18	27.95	1.018 (s, 6H)

Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
1'	N.D.	-
2'	101.54	5.192 (s, 1H)
3'	N.D.	-
4'	N.D.	1.986 (s, 1H)
5'	N.D.	-
6'	N.D.	1.986 (s, 1H)
7'	-	10.955 (sl, 1H)
8'	N.D.	0,986 (sl, 6H)

Figura A65: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2j e da dimedona.

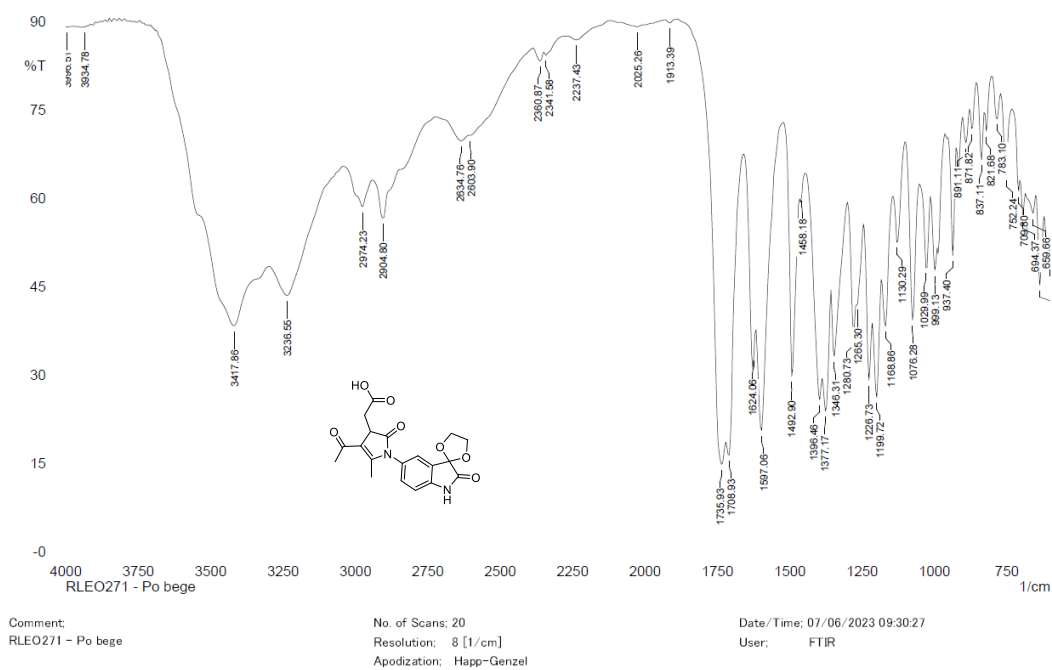


Figura A66: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 3a.

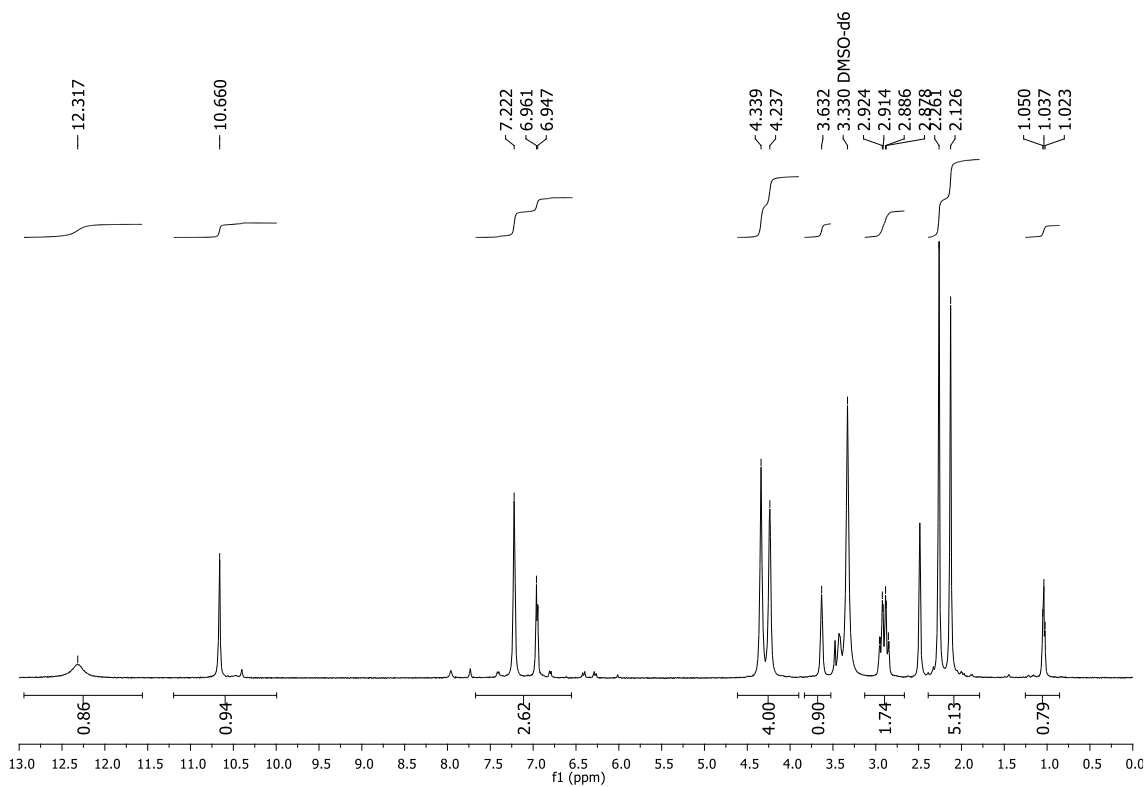


Figura A67: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 3a.

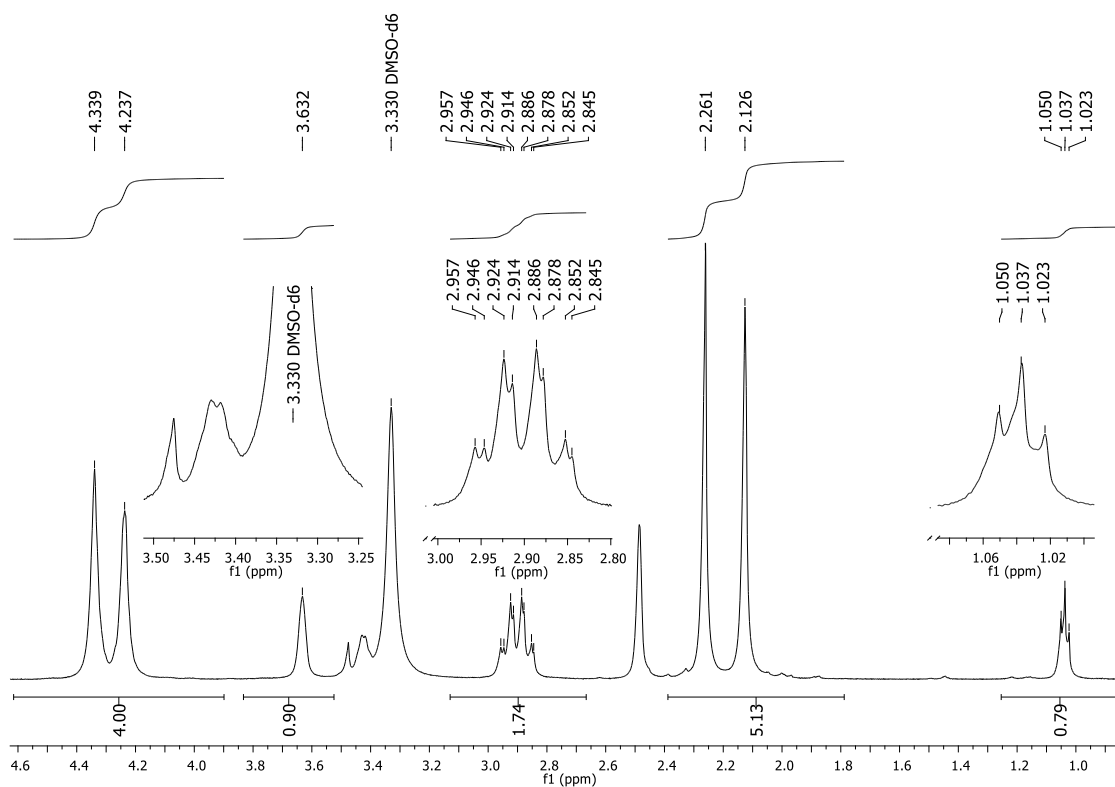


Figura A68: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.

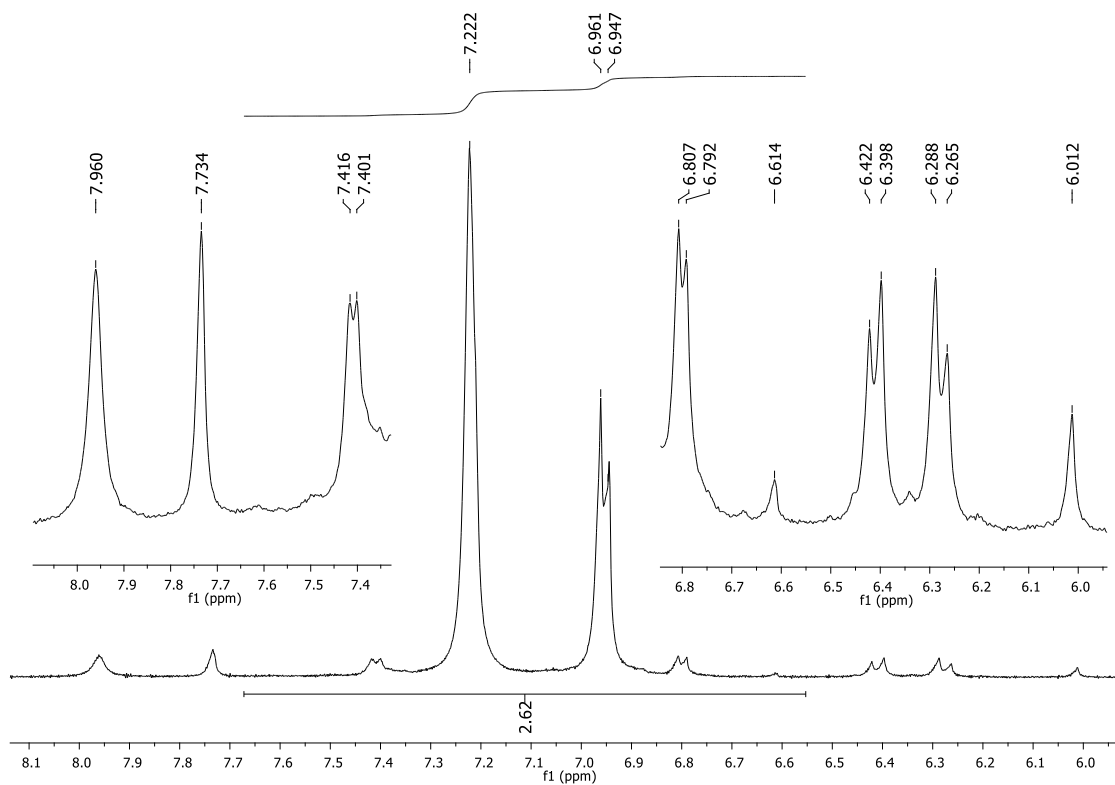


Figura A69: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.

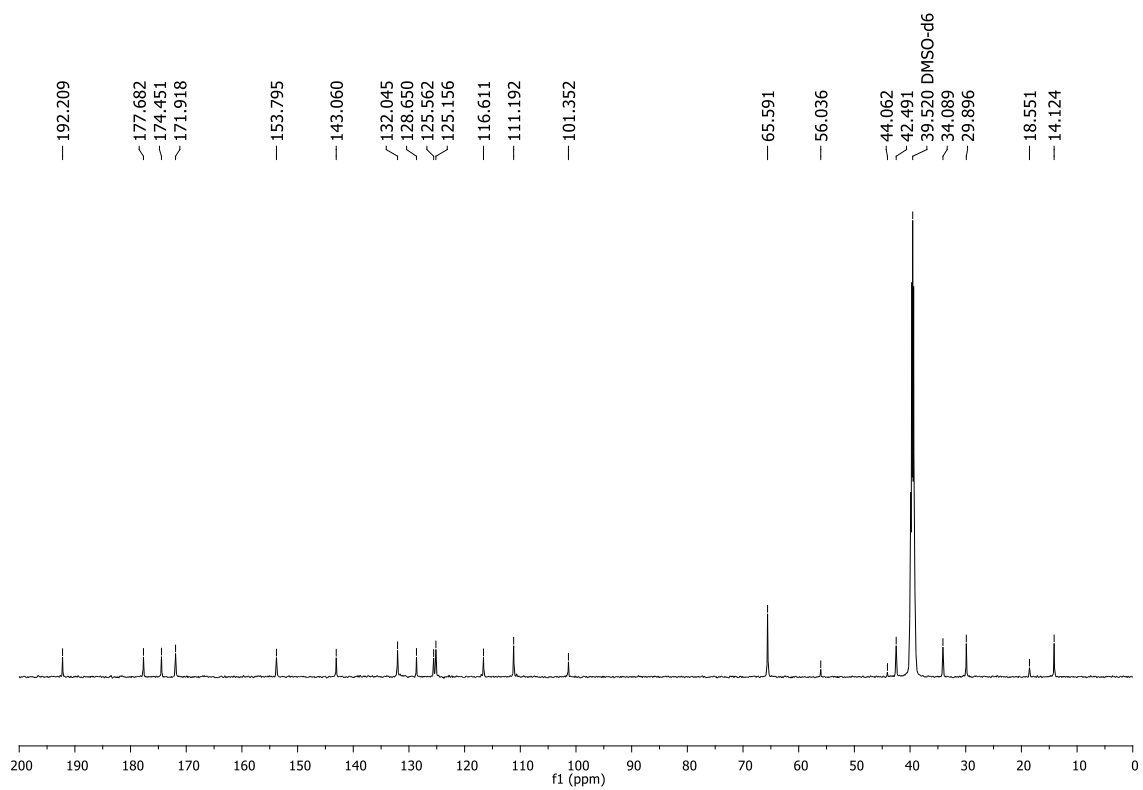


Figura A70: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.

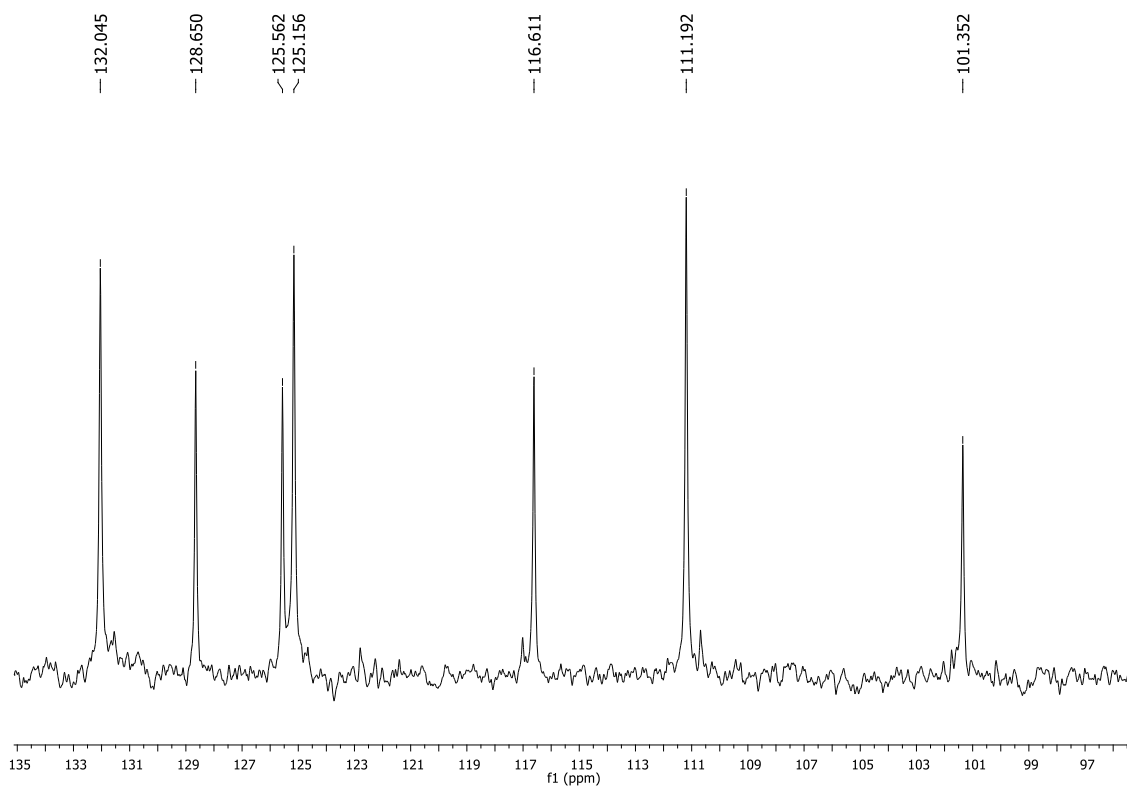


Figura A71: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.



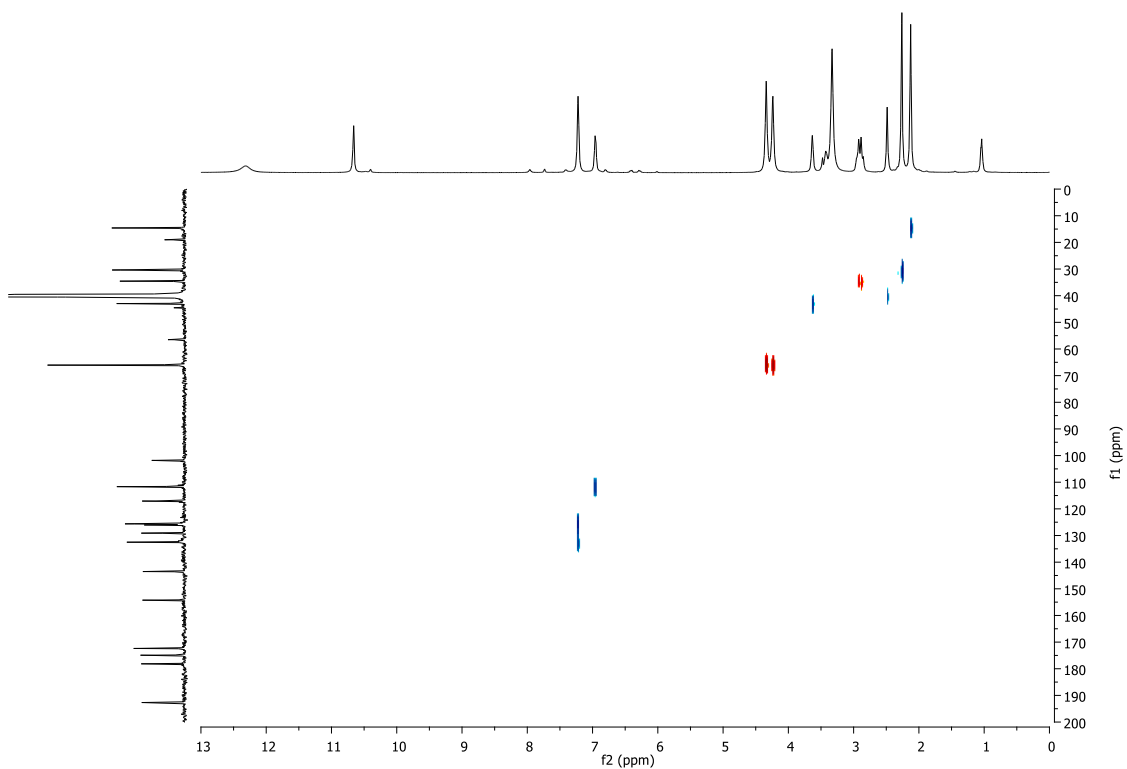


Figura A72: Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.

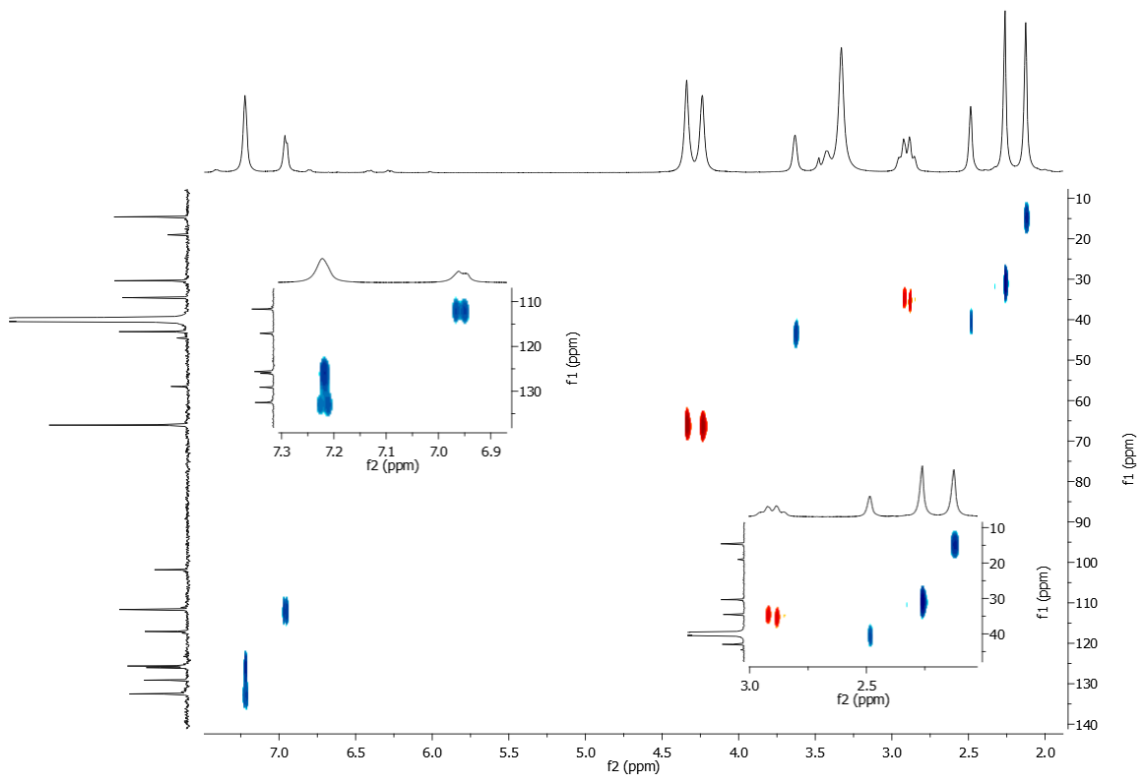
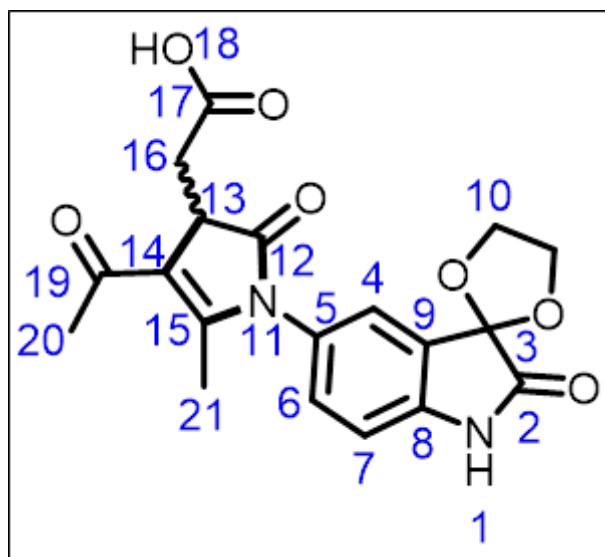


Figura A73: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 3a.



Posição °	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
1	-	10.660 (sl, 1H)
2	174.45	-
3	101.35	-
4	132.04	7.222 (sl, 1H)
5	143.06	-
6	125.16	7.222 (sl, 1H)
7	111.19	6.954 (d, J = 7,0 Hz, 1H)
8	128.65	-
9	125.56	-
10	65.59	4.2 - 4.4 (m, 4H)
11	-	-
12	171.92	-
13	42.49	3.632 (sl, 1H)
14	116.61	-
15	153.80	-
16	34.09	2.935 (dd, J = 16.5 Hz, 5.0 Hz) e 2.875 (dd, J = 16.5 Hz, 5.0 Hz)
17	177.68	-
18	-	12.317 (sl, 1H)
19	192.21	-
20	29.90	2.261 (sl, 3H)
21	14.12	2.126 (sl, 3H)

Figura A74: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 3a.

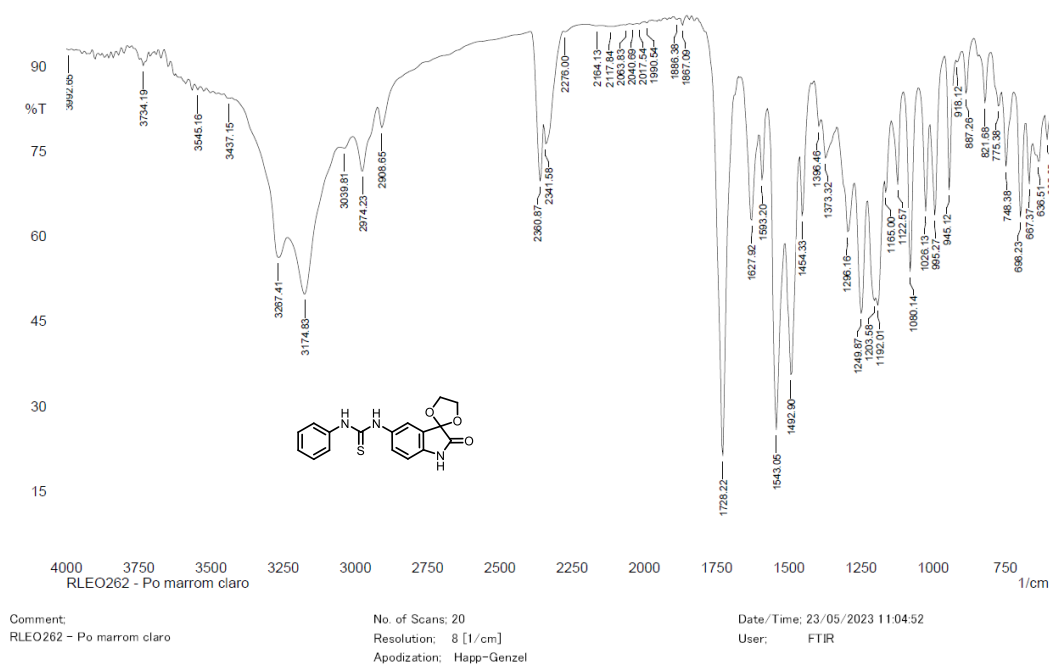


Figura A75: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 4a.

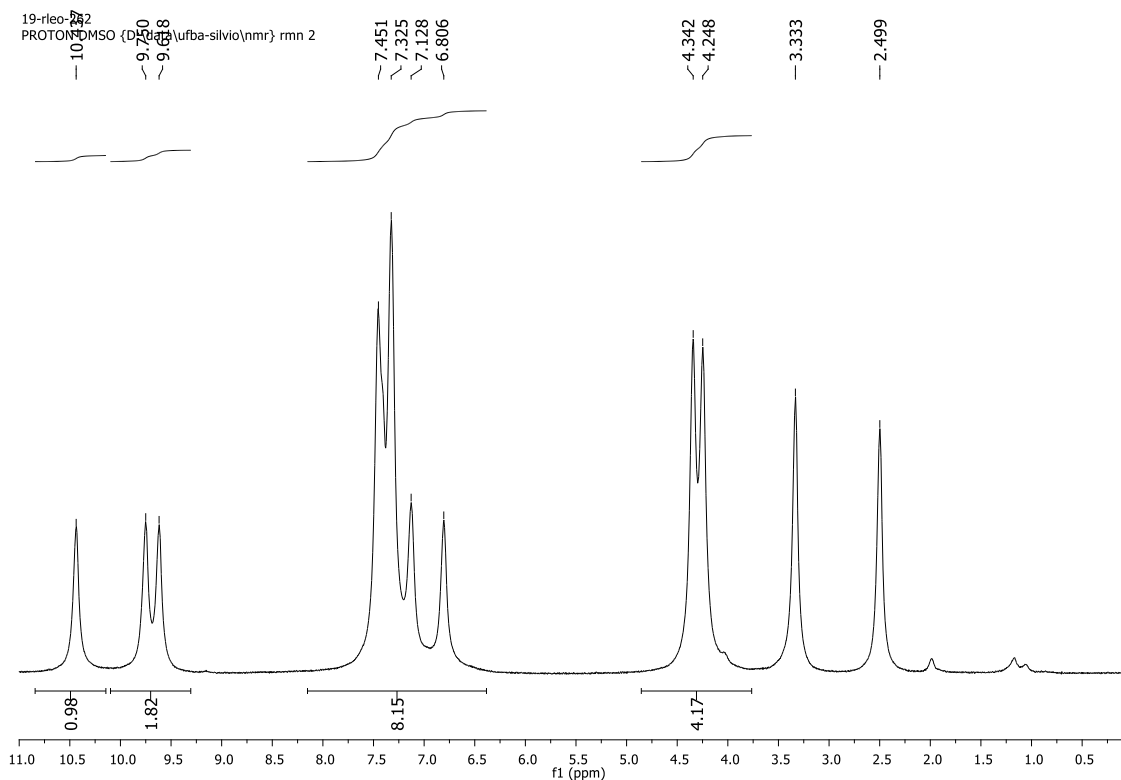


Figura A76: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 4a.

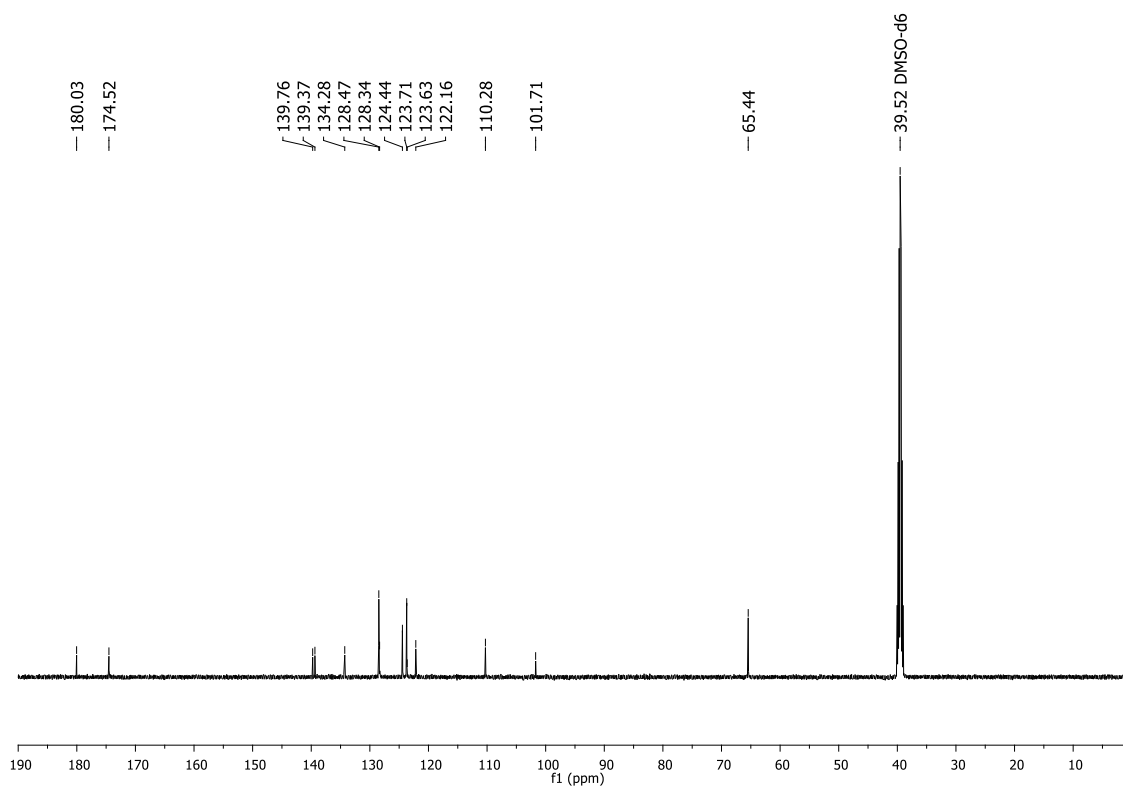


Figura A77: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 4a.

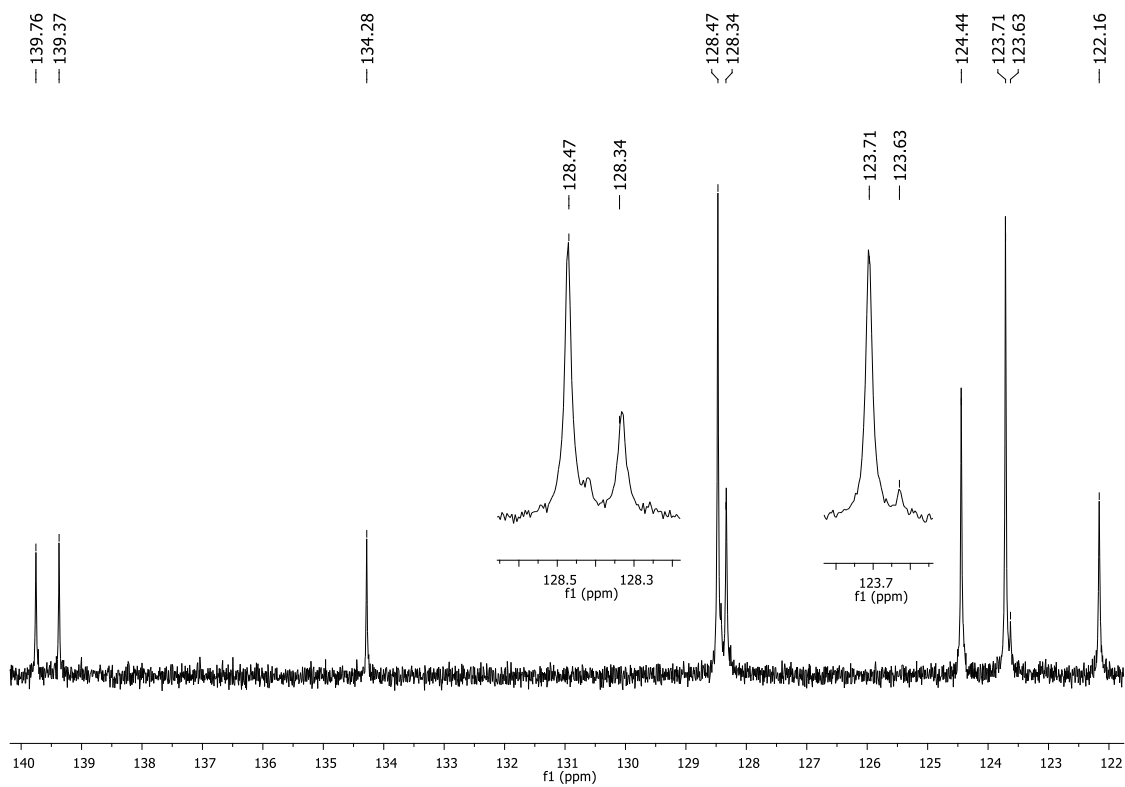
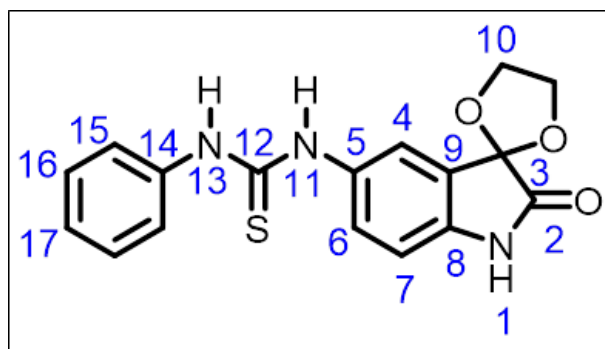


Figura A78: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 4a.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
1	-	10.437 (sl, 1H)
2	174.52	-
3	101.71	-
4	128.34	6.5 - 8.0 (m)
5	139.76*	-
6	122.16	6.5 - 8.0 (m)
7	110.28	6.5 - 8.0 (m)
8	134.28	-
9	124.44	-
10	65.44	4.2 - 4.4 (d, 4H)
11	-	9.750* (sl, 1H)
12	180.03	-
13	-	9.618* (sl, 1H)
14	139.37*	-
15	123.71	6.5 - 8.0 (m)
16	128.47	6.5 - 8.0 (m)
17	123.63	6.5 - 8.0 (m)

Figura A79: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 4a.

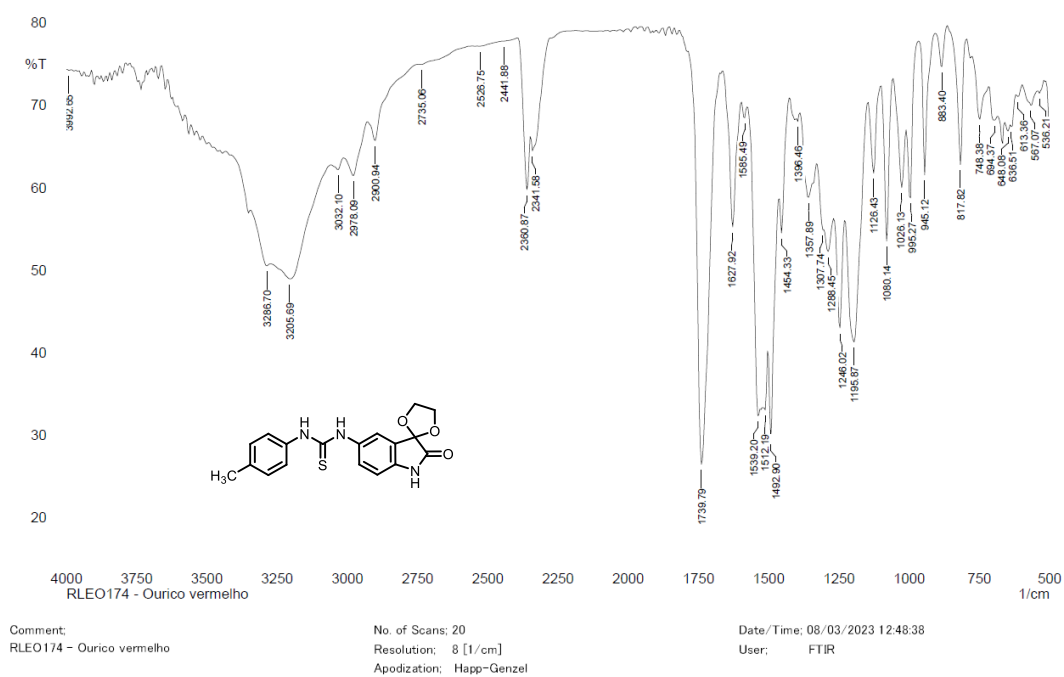


Figura A80: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 4b.

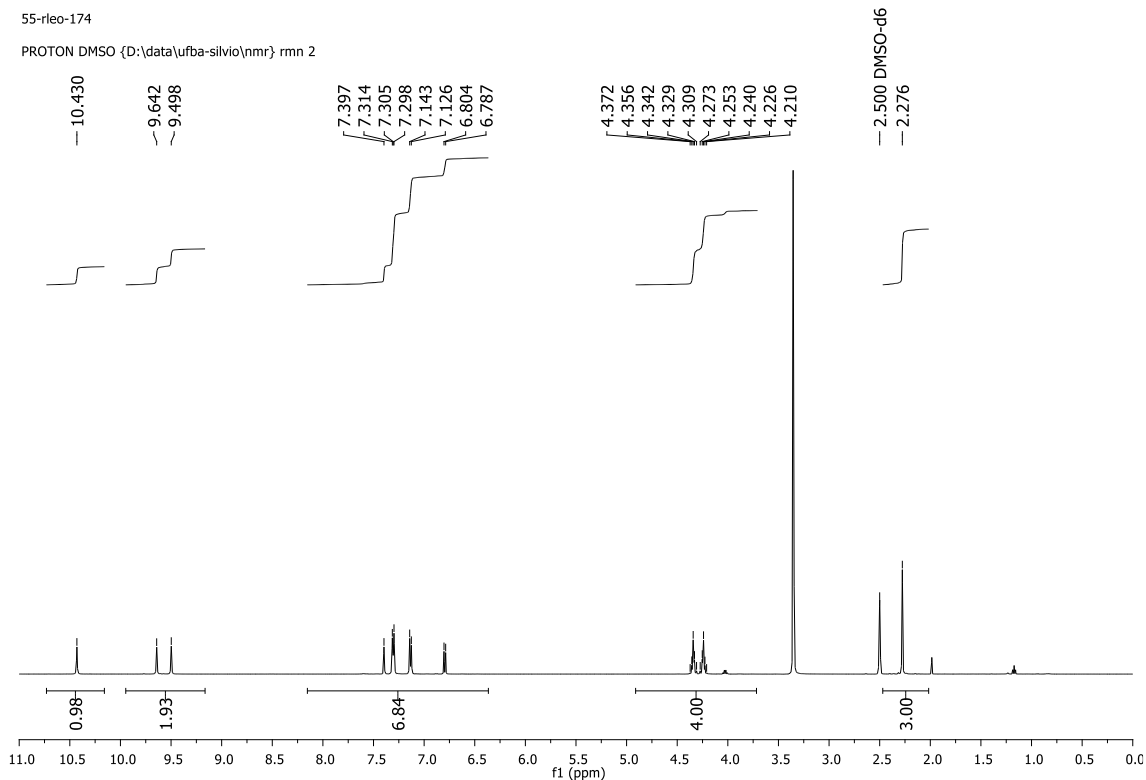


Figura A81: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 4b.

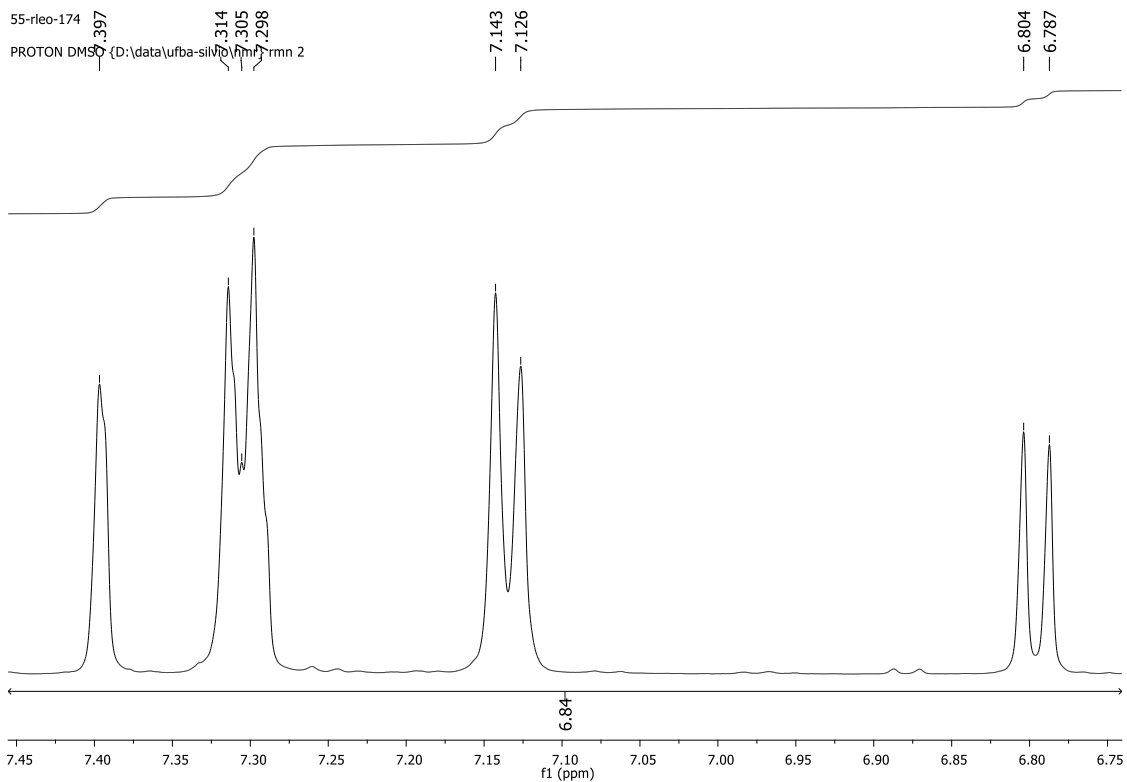


Figura A82: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4b.

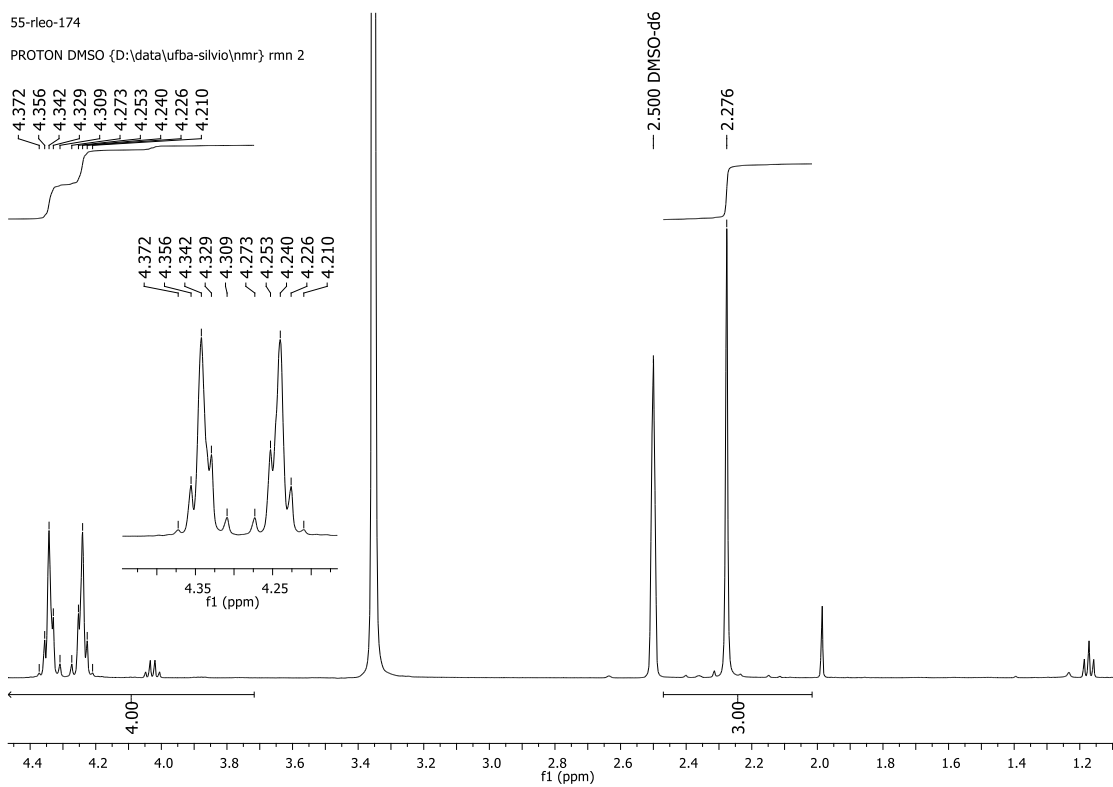


Figura A83: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4b.

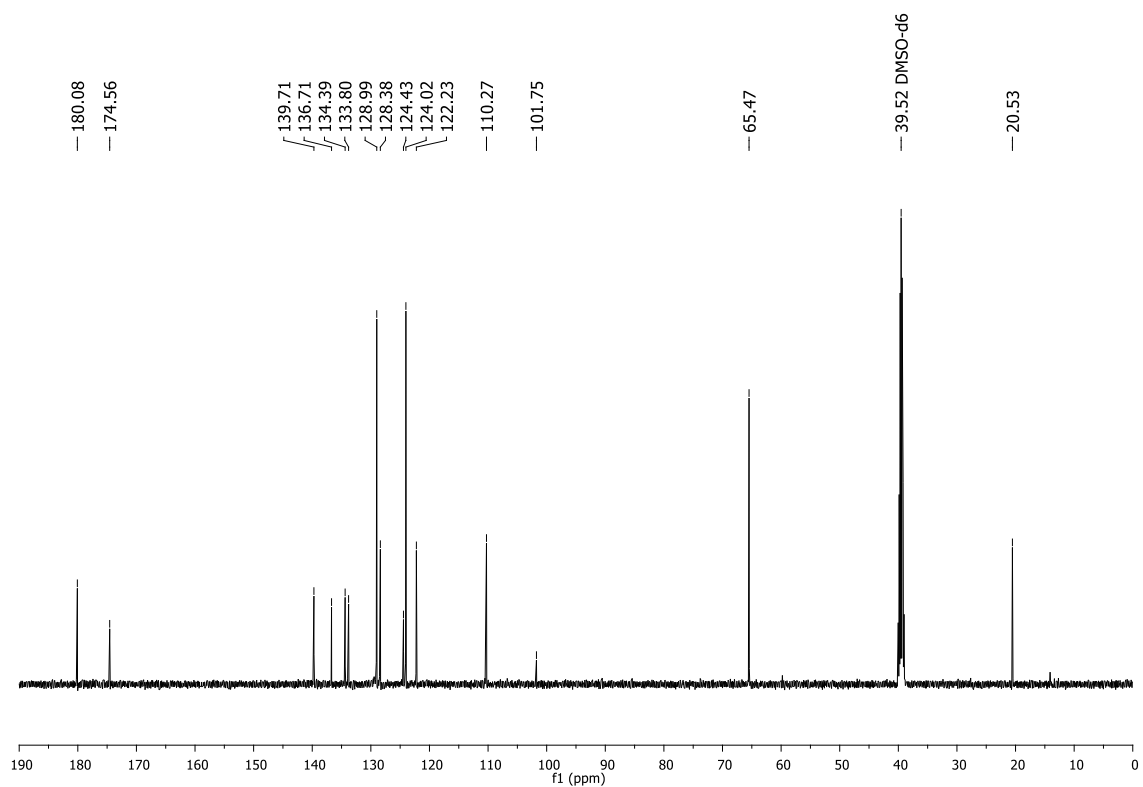


Figura A84: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 4b.

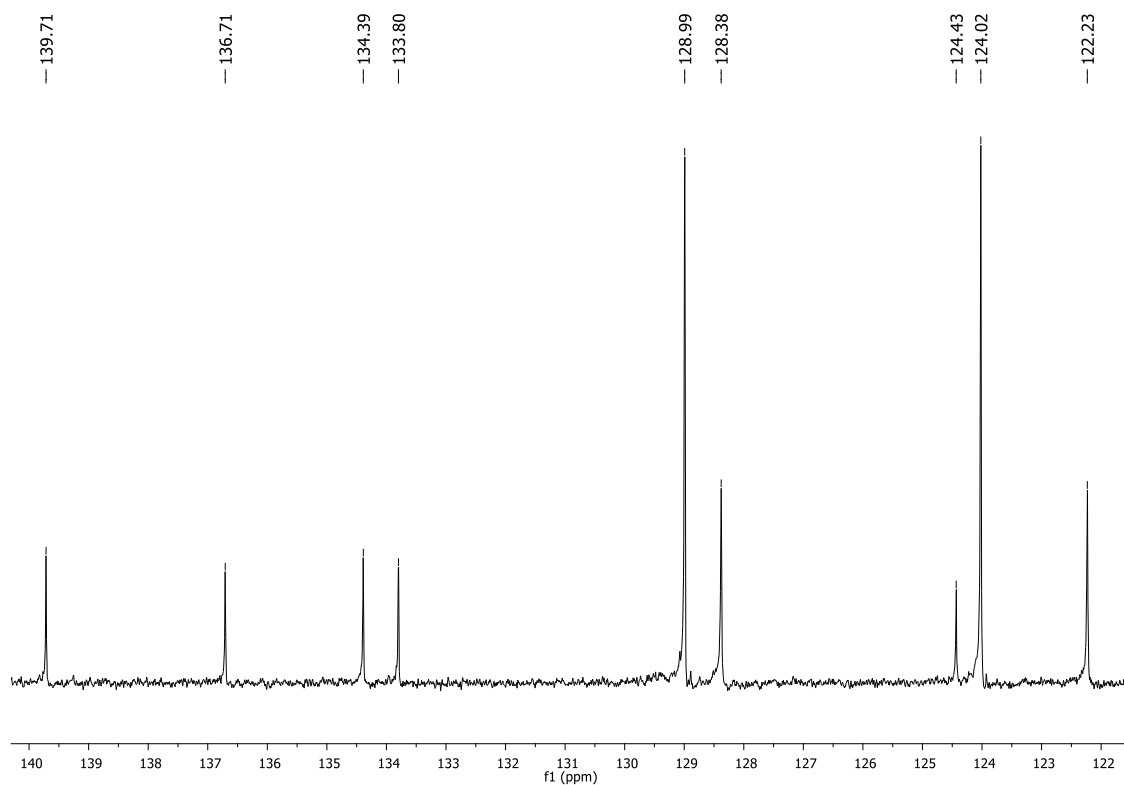
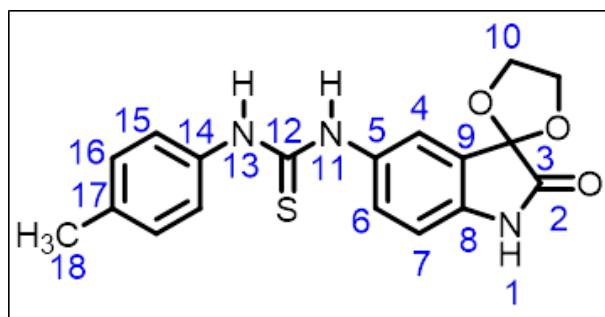


Figura A85: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 4b.





Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.430 (sl, 1H)
2	174.56	-
3	101.75	-
4	128.38	7.397 (sl, 1H)
5	139.71	-
6	122.23	7.25 - 7.35 (m, 3H)
7	110.27	6.796 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
8	134.39	-
9	124.43	-
10	65.47	4.20 - 4.40 (m, 4H)
11	-	9.642* (sl, 1H)
12	180.08	-
13	-	9.498* (sl, 1H)
14	133.80	-
15	124.02	7.134 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
16	128.99	7.25 - 7.35 (m, 3H)
17	136.71	-
18	20.53	2.276 (s, 3H)

Figura A86: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 4b.

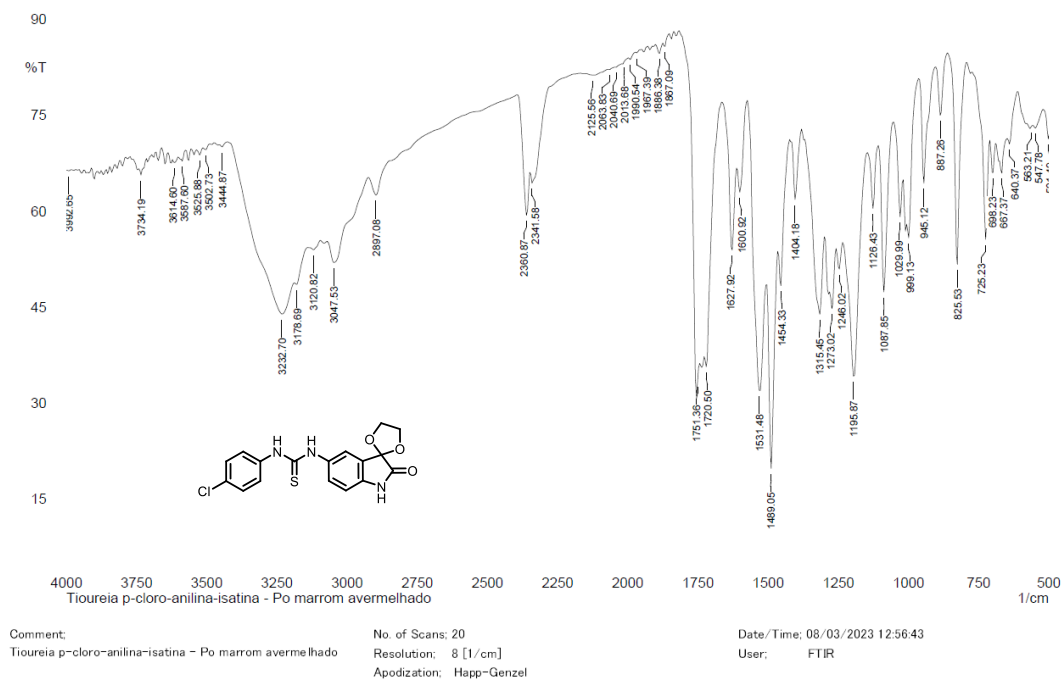


Figura A87: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 4c.

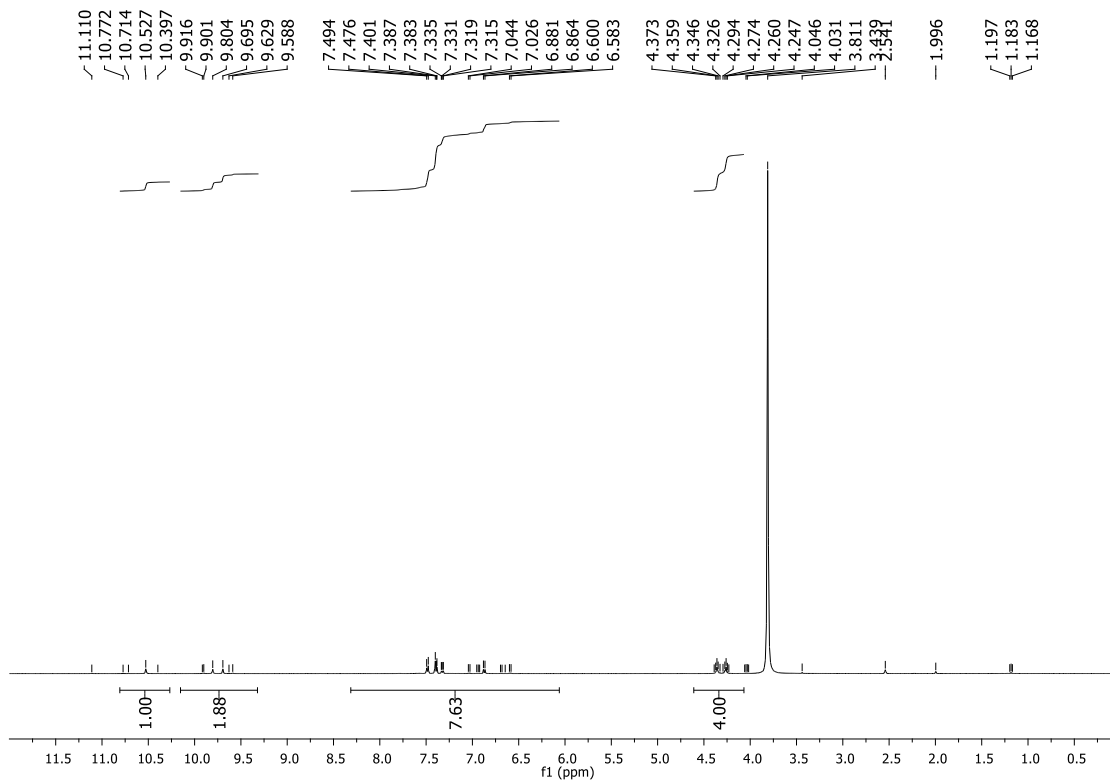


Figura A88: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4c.

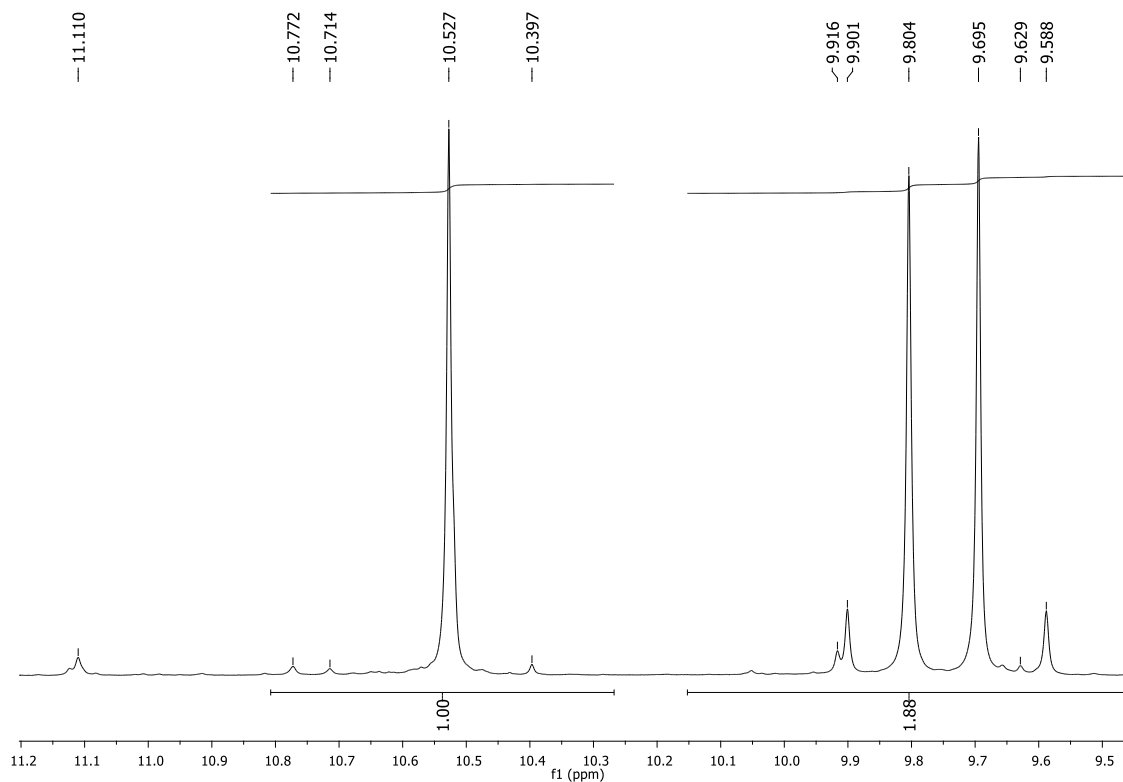


Figura A89: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 4c.

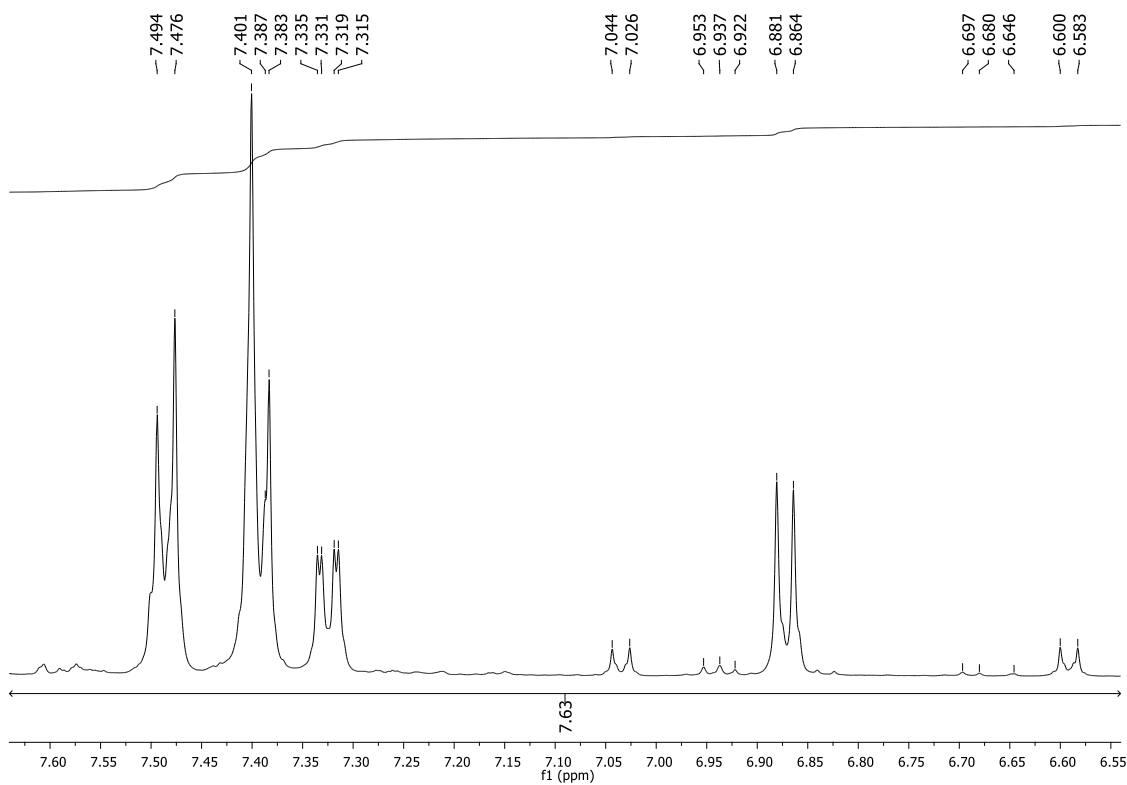


Figura A90: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 4c.

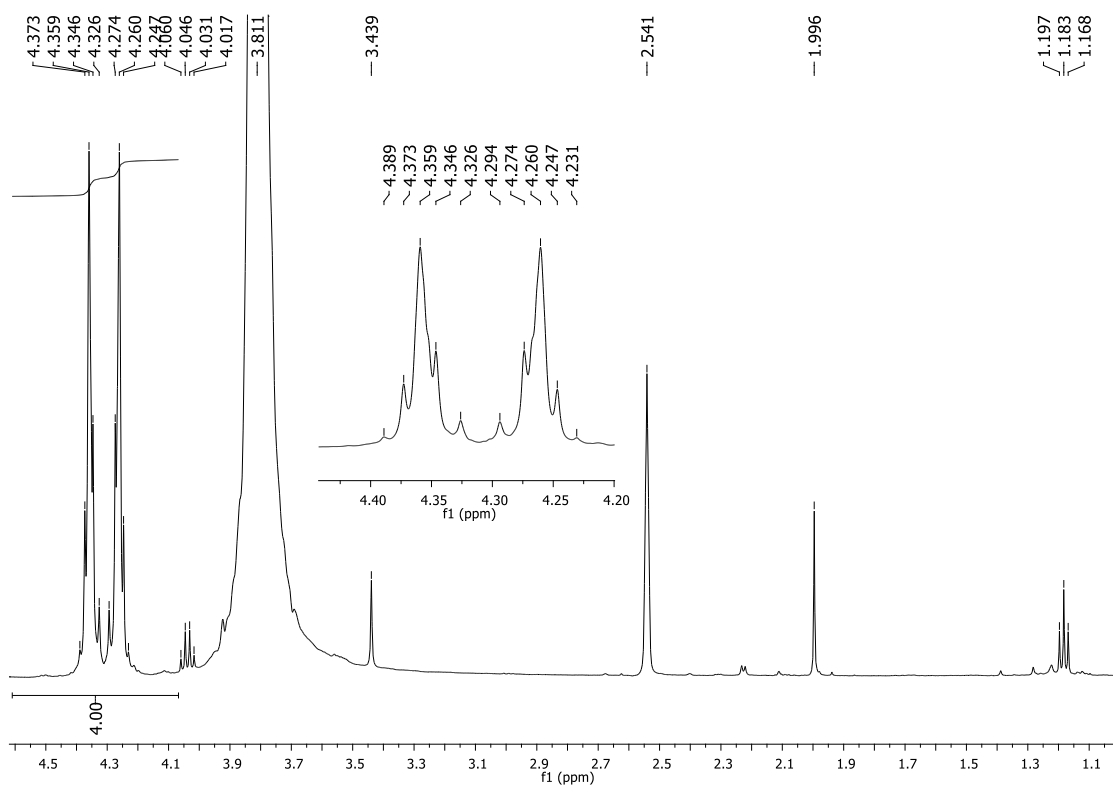


Figura A91: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4c.

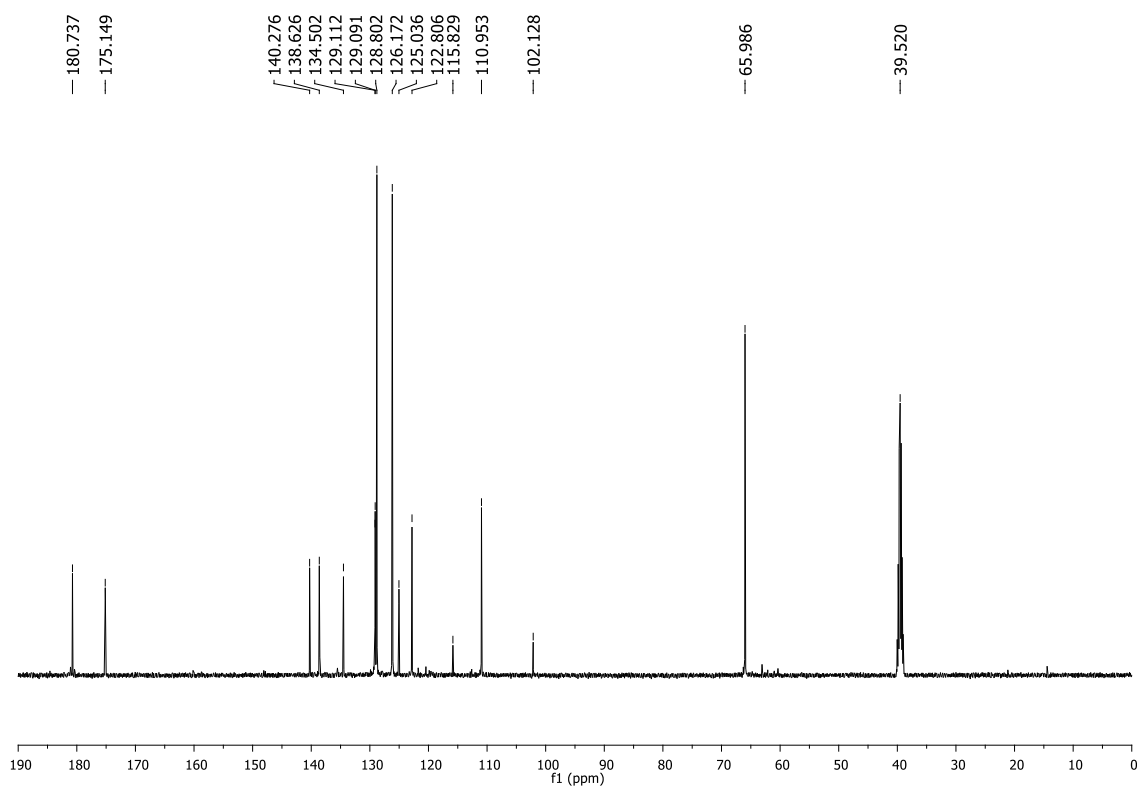


Figura A92: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4c.

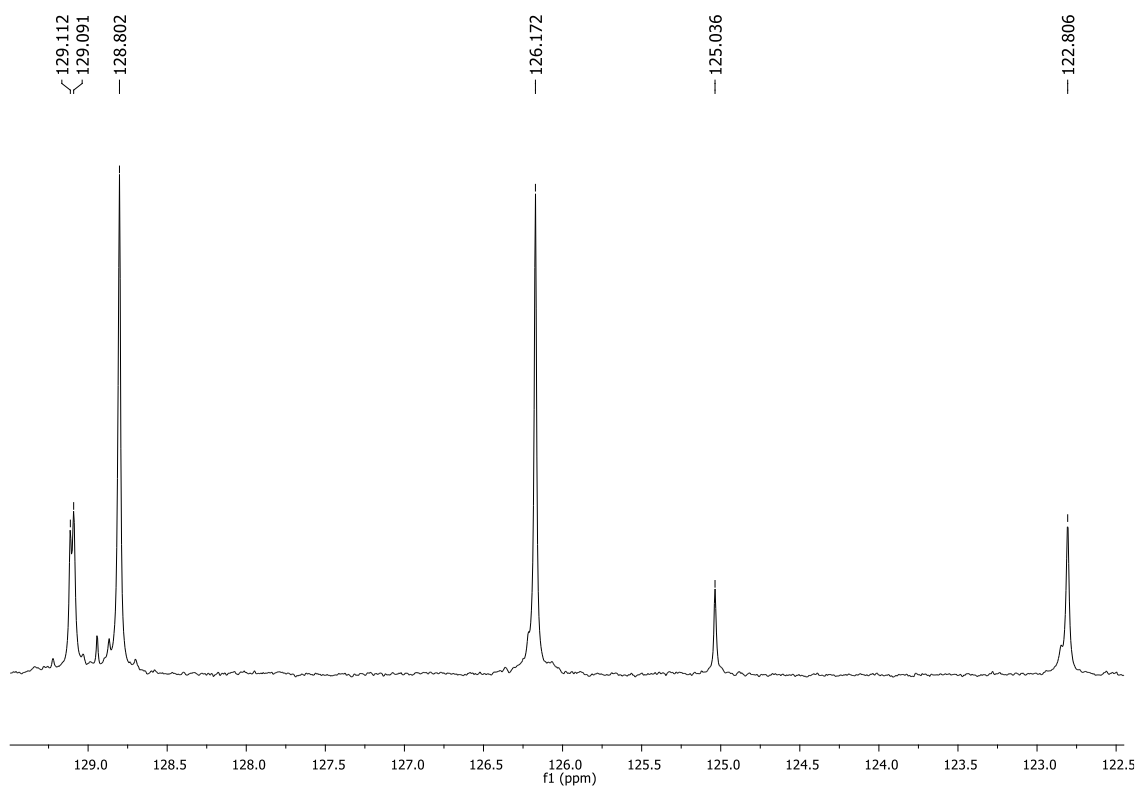
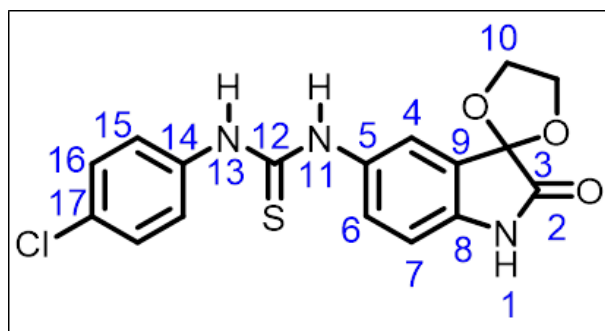


Figura A93: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4c.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
1	-	10.527 (sl, 1H)
2	175.15	-
3	102.13	-
4	129.11	7.35 - 7.45 (m)
5	140.28	-
6	122.81	7.325 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1H)
7	110.95	6.872 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
8	134.50	-
9	125.04	-
10	65.99	4.20 - 4.40 (m, 4H)
11	-	9.804* (sl, 1H)
12	180.74	-
13	-	9.695* (sl, 1H)
14	138.63	-
15	126.17	7.35 - 7.45 (m)
16	128.80	7.485 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
17	115.83	-

Figura A94: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 4c.

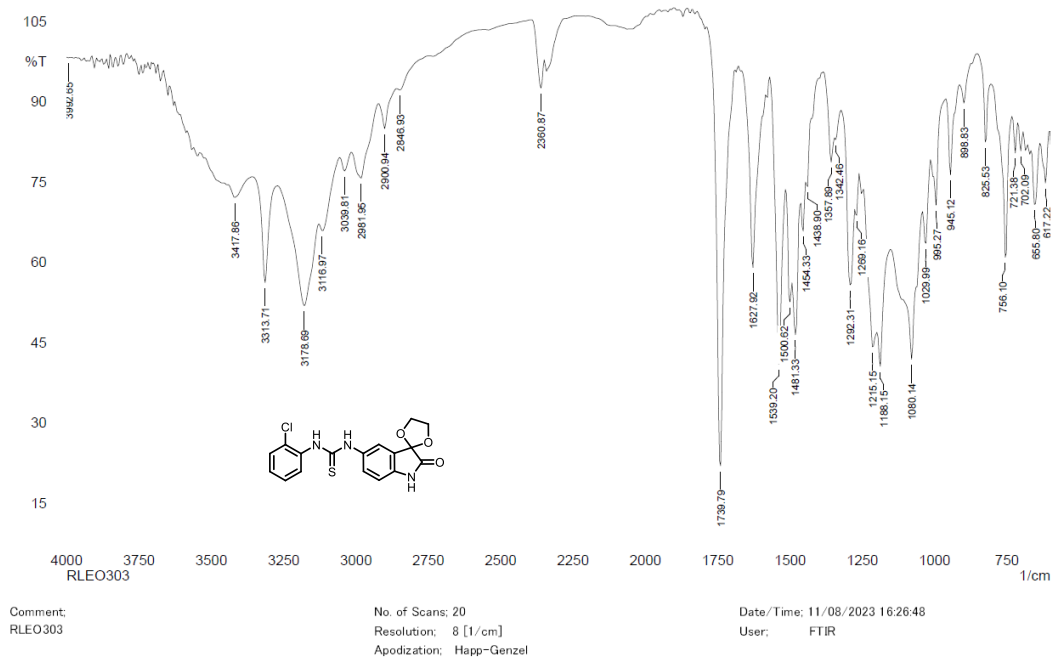


Figura A95: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 4d.

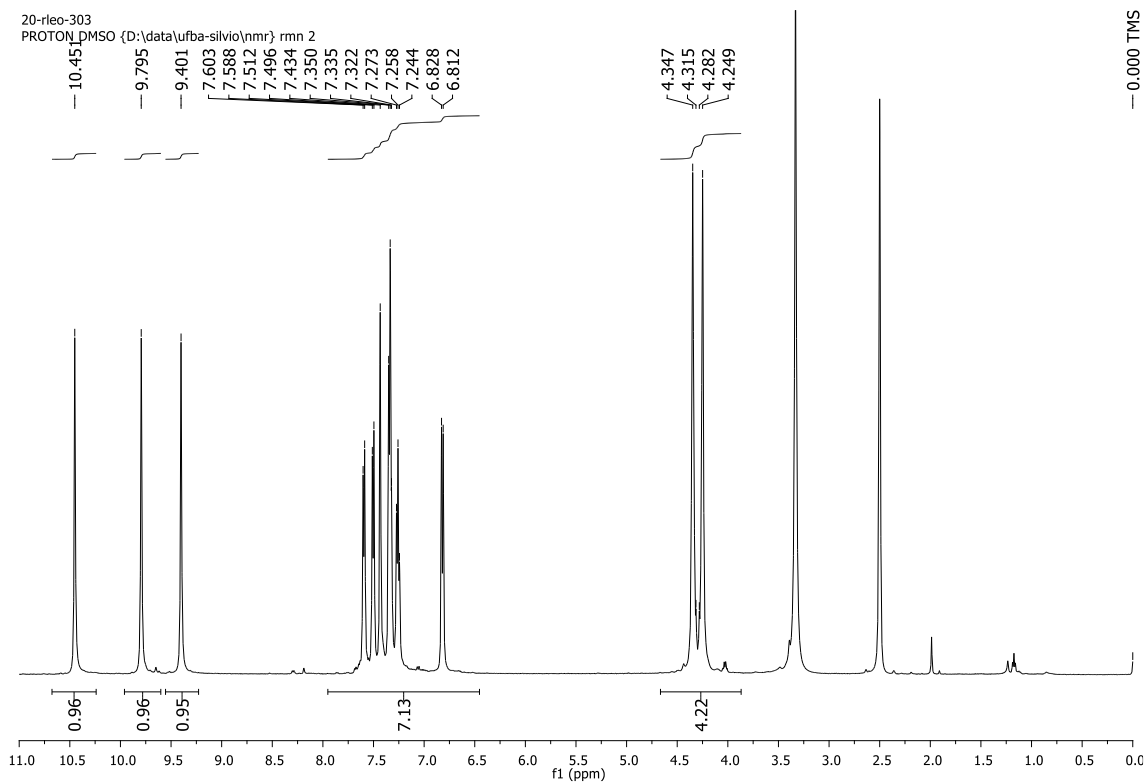


Figura A96: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4d.

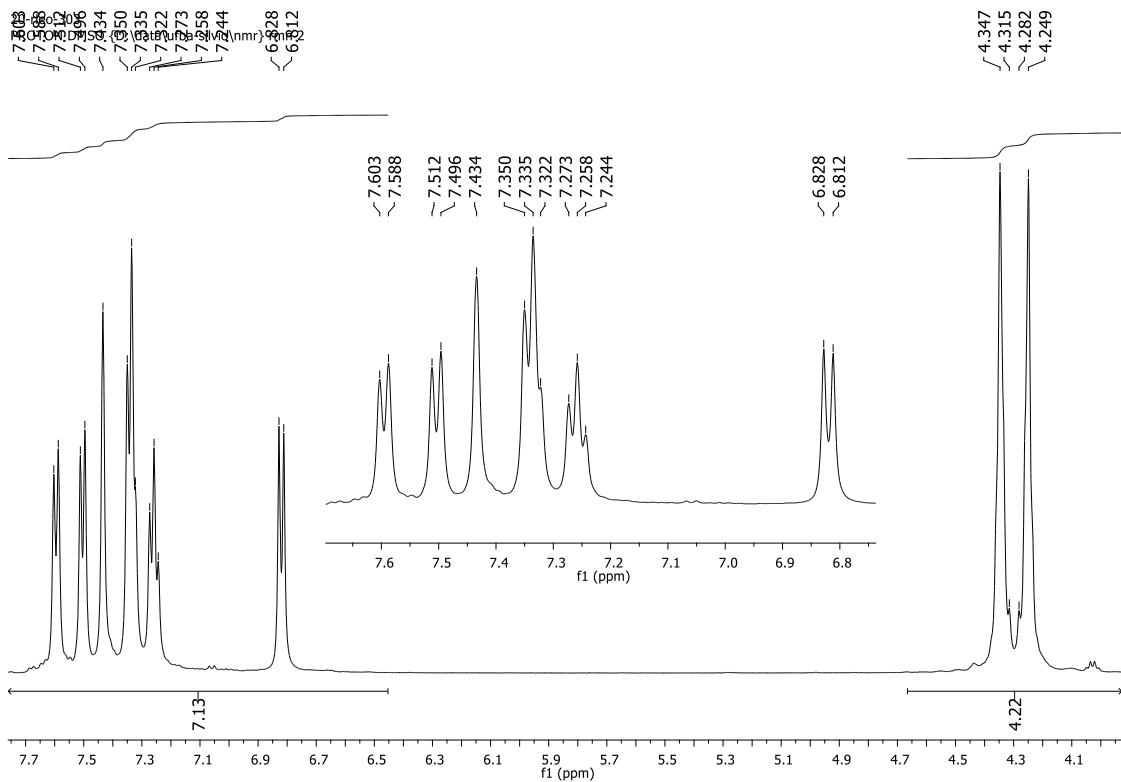


Figura A97: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4d.

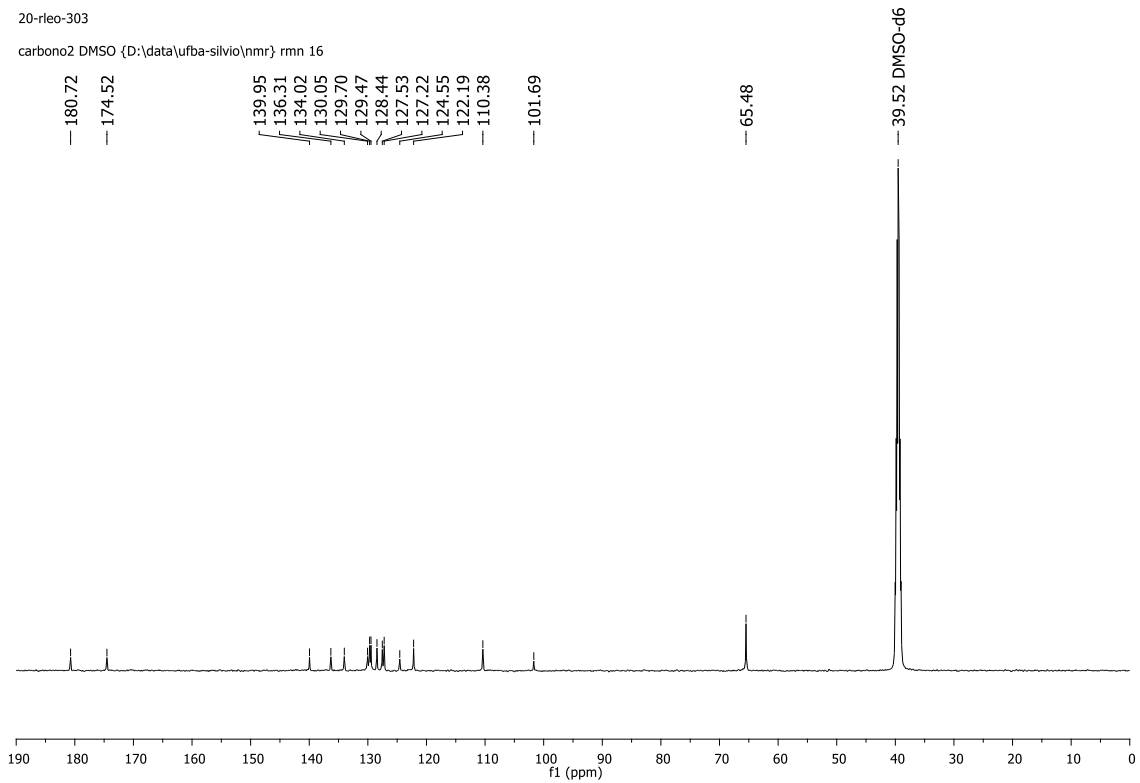


Figura A98: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4d.



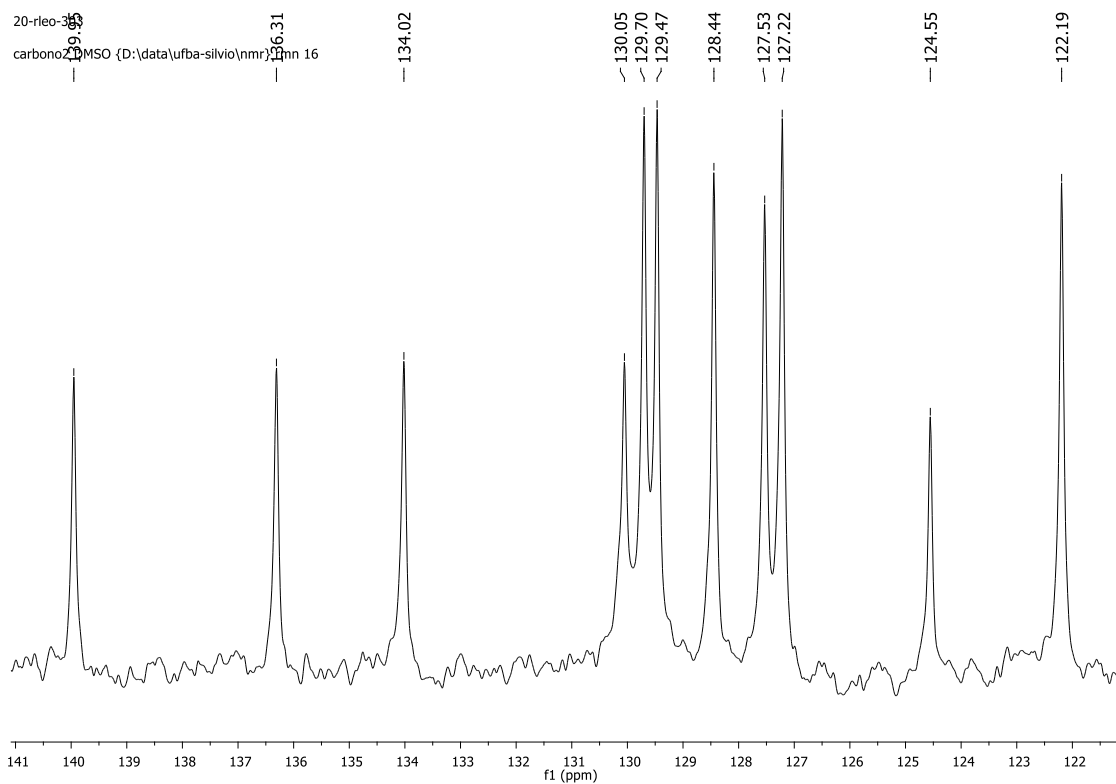
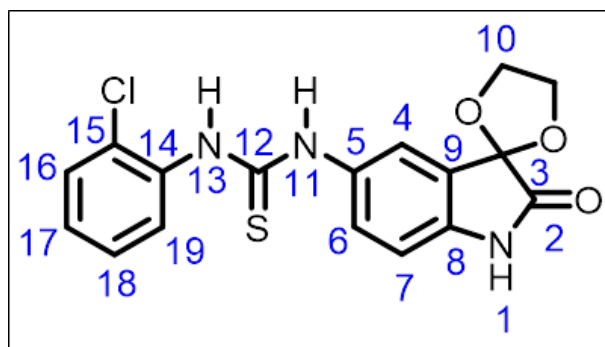


Figura A99: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4d.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.451 (sl, 1H)
2	174.52	-
3	101.69	-
4	128.44	7.434 (sl, 1H)
5	139.95	-
6	122.19	7.322 (m, 1H)
7	110.38	6.820 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	134.02	-
9	124.55	-
10	65.48	4.2 - 4.4 (m, 4H)
11	-	9.795* (sl, 1H)
12	180.72	-
13	-	9.401* (sl, 1H)
14	136.31	-
15	130.05	-
16	129.70**	7.596 (d, J = 7.5 Hz, 1H)
17	127.53*	7.258 (t, J = 7.5 Hz, 1H)
18	129.47**	7.335 (m, 1H)
19	127.22*	7.504 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

Figura A100: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 4d.

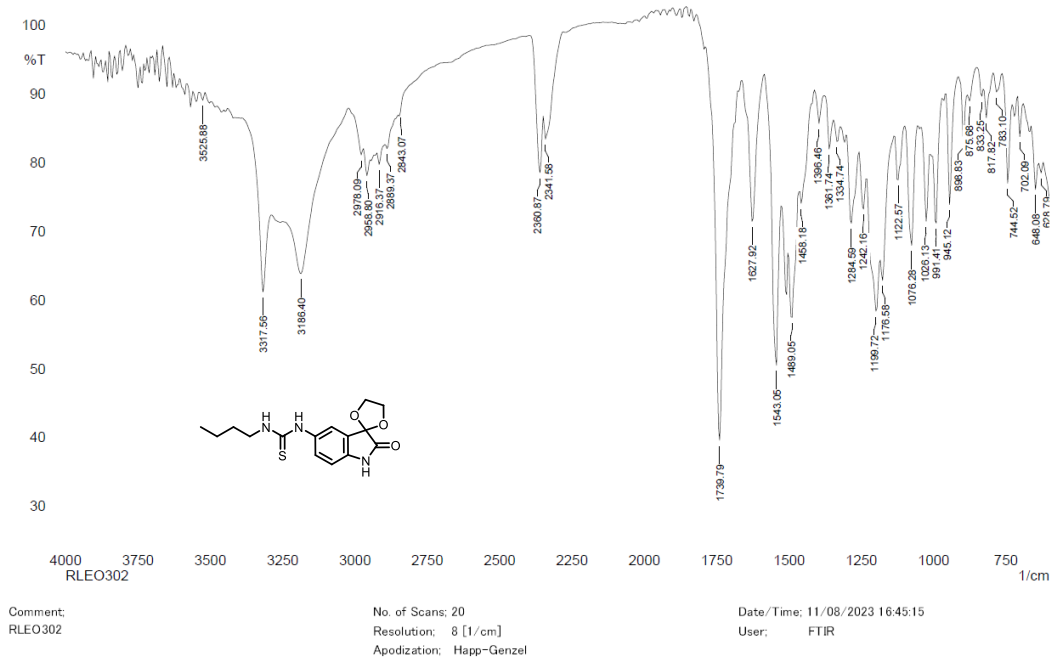


Figura A101: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 4e.

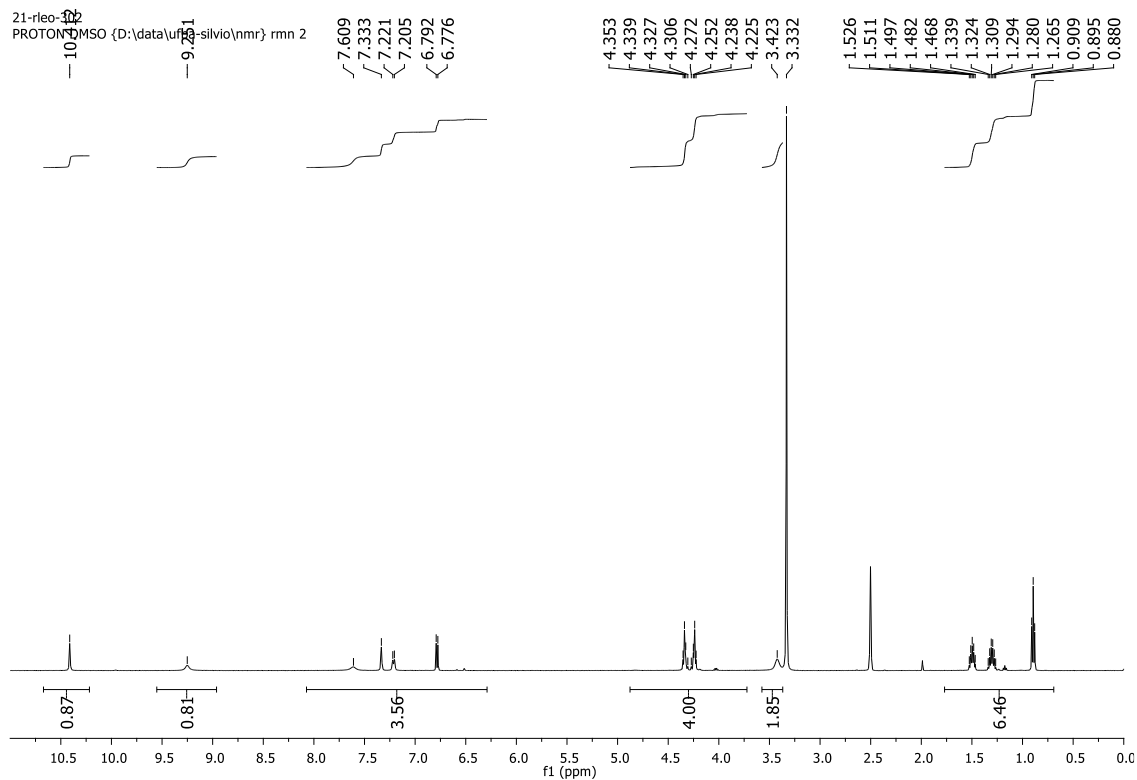


Figura A102: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 4e.

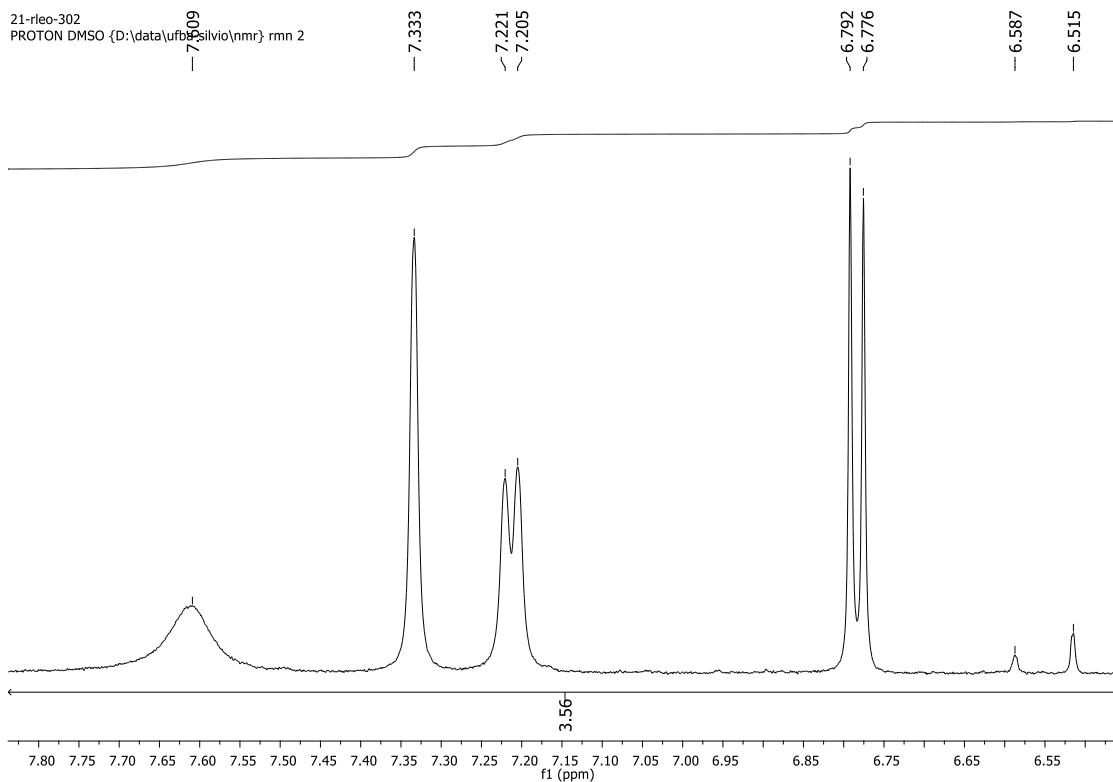


Figura A103: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4e.

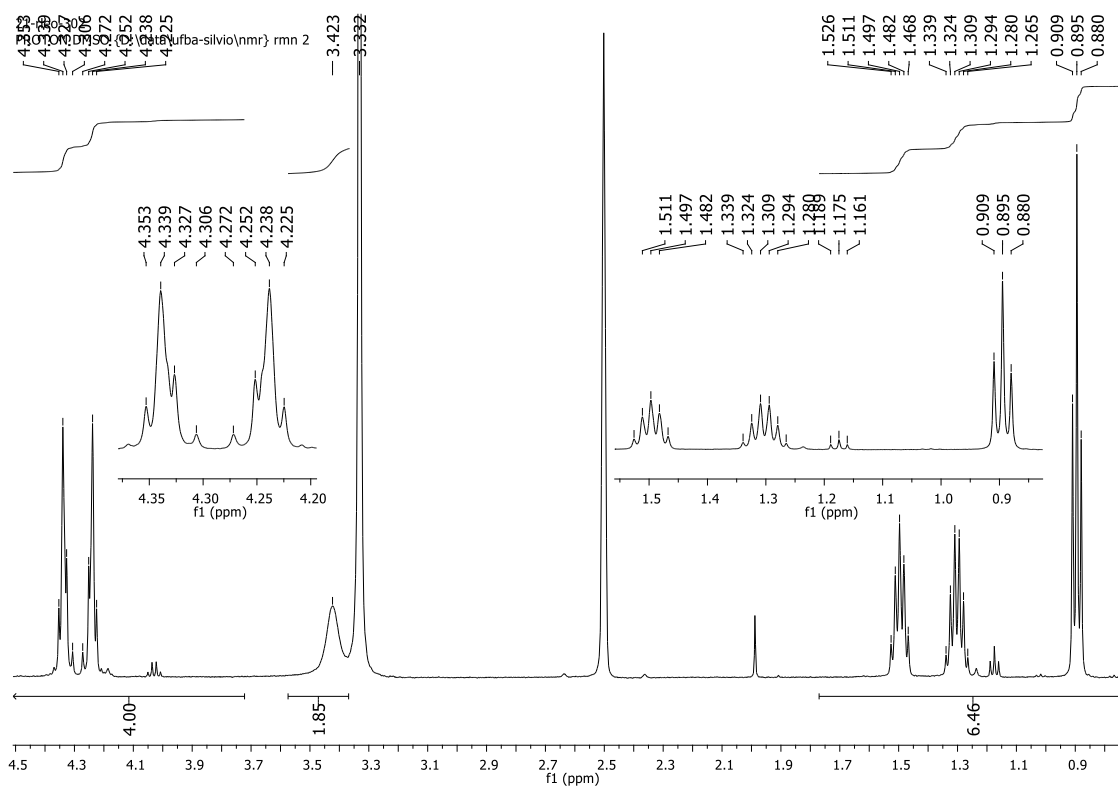


Figura A104: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4e.

21-rleo-302

carbono2 DMSO {D:\data\ufba-silvio\nmr} rmn 19

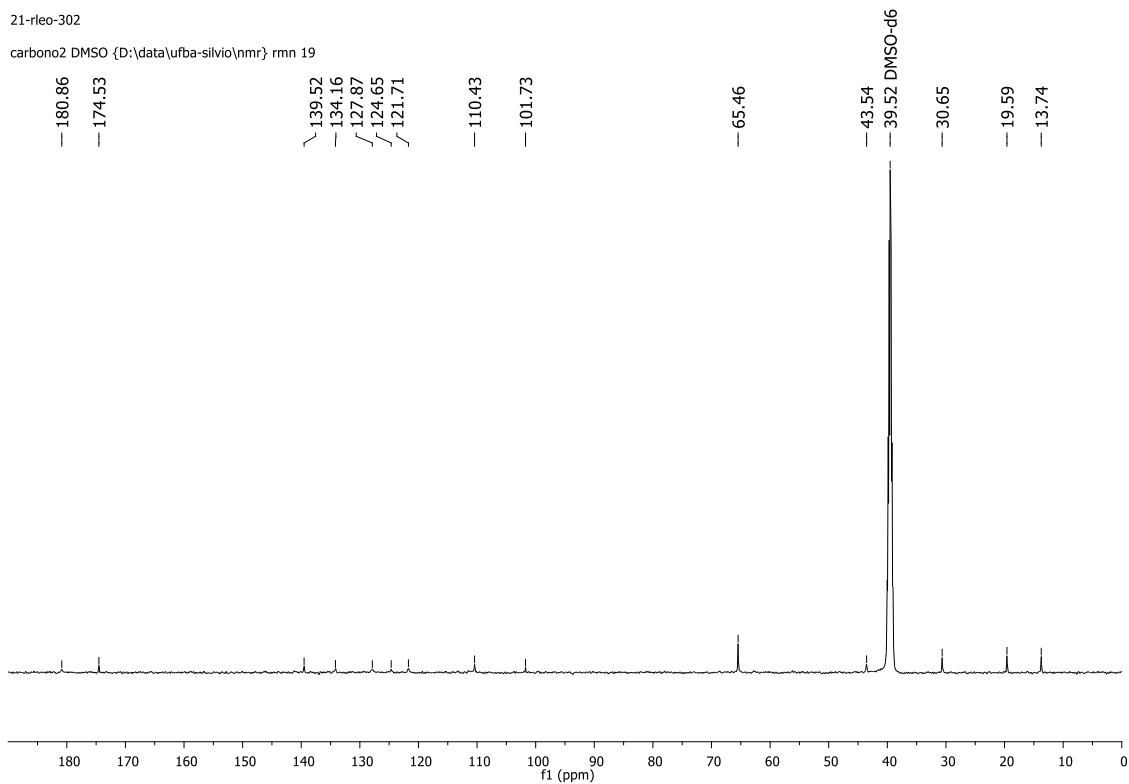
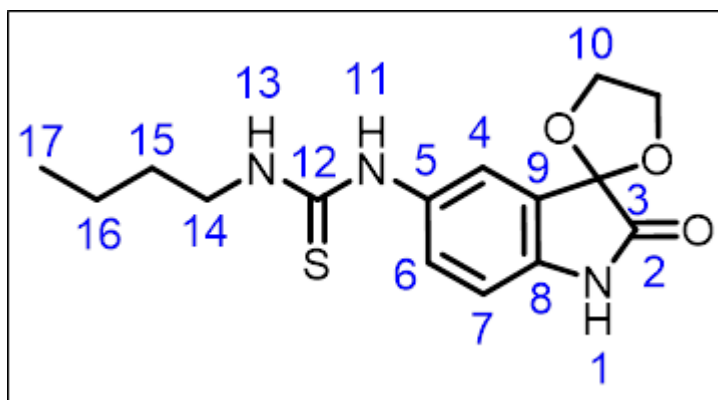


Figura A105: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4e.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.412 (sl, 1H)
2	174.53	-
3	101.73	-
4	127.87	7.333 (sl, 1H)
5	139.52	-
6	121.71	7.213 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
7	110.43	6.784 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	134.16	-
9	124.65	-
10	65.46	4.2 - 4.4 (m, 4H)
11	-	9.251 (sl, 1H)
12	180.86	-
13	-	7.609 (sl, 1H)
14	43.54	3.423 (sl, 2H)
15	30.65	1.497 (quint, J = 7.0 Hz, 2H)
16	19.59	1.302 (sext, J = 7.5 Hz, 2H)
17	13.74	0.895 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

Figura 106: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 4e.

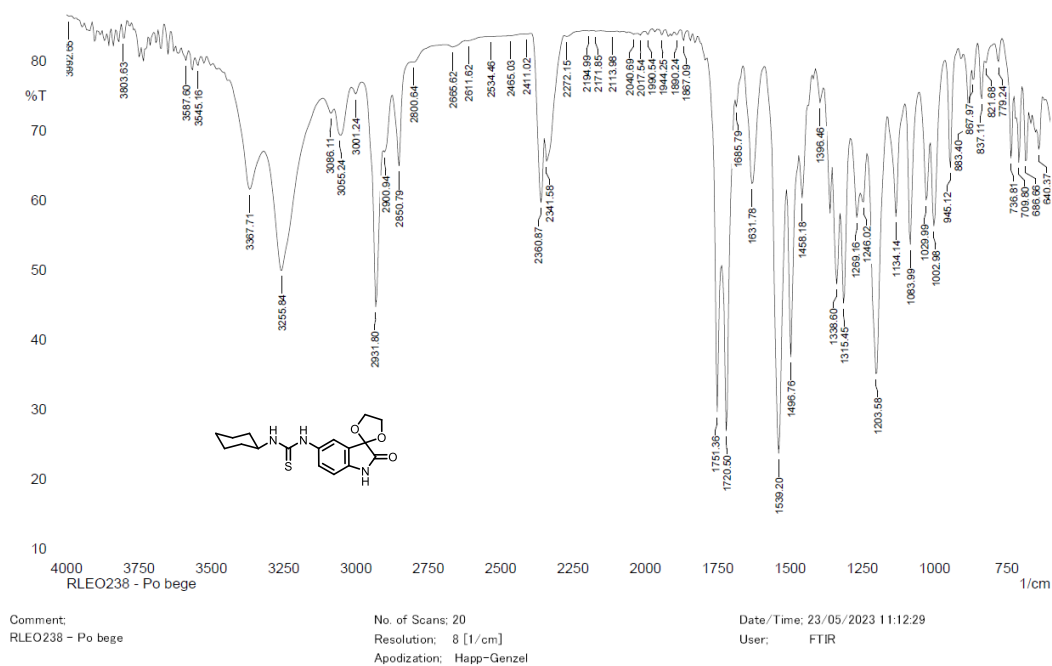


Figura A107: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 4f.

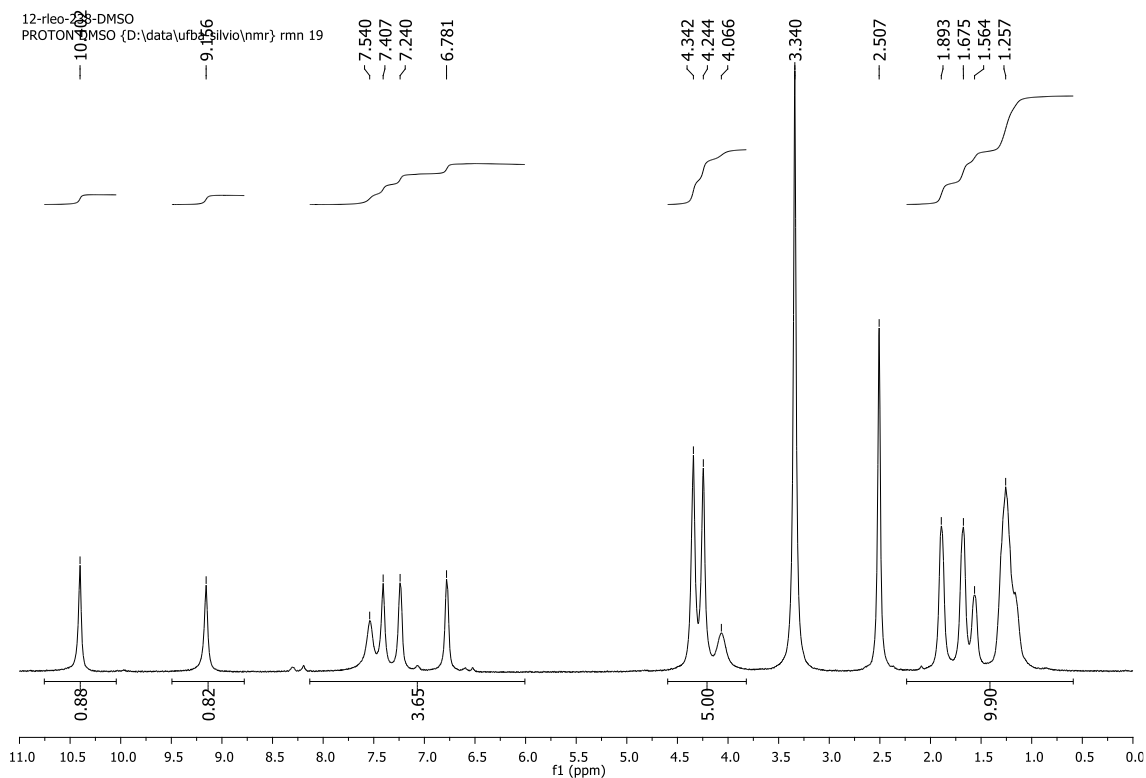


Figura A108: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4f.

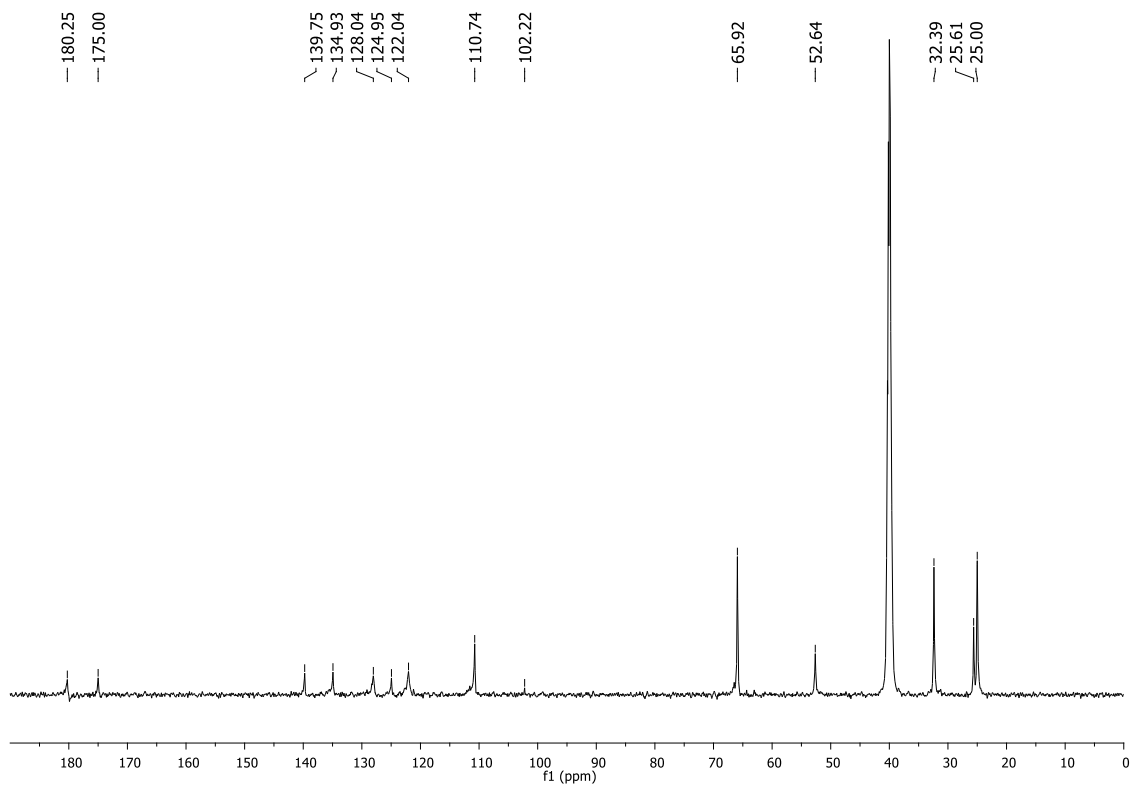
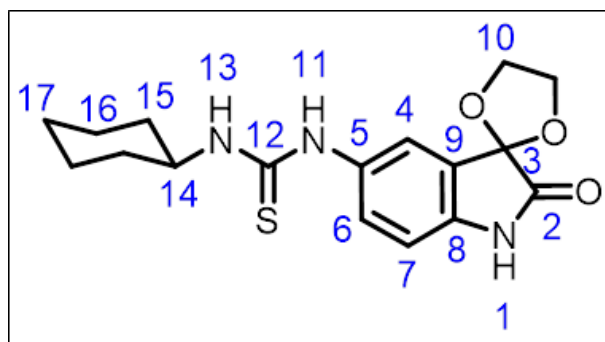


Figura A109: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 4f





Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.402 (sl, 1H)
2	175.00	-
3	102.22	-
4	128.04	7.407 (sl, 1H)
5	139.75	-
6	122.04	7.240 (sl, 1H)
7	110.74	6.781 (sl, 1H)
8	134.94	-
9	124.95	-
10	65.92	3.75 - 4.50 (m, 4H)
11	-	9.156 (sl, 1H)
12	180.25	-
13	-	7.540 (sl, 1H)
14	52.64	4.066 (sl, 1H)
15	32.39	1.0 - 2.0 (m)
16	25.61	1.0 - 2.0 (m)
17	25.00	1.0 - 2.0 (m)

Figura A110: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 4f.

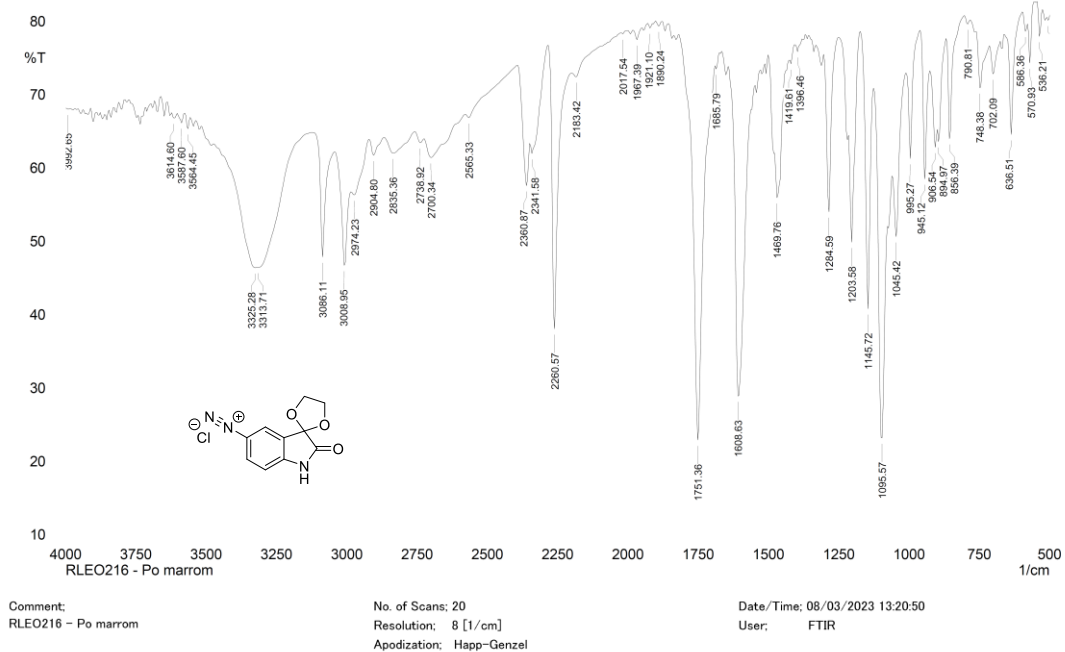


Figura A111: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 5a.

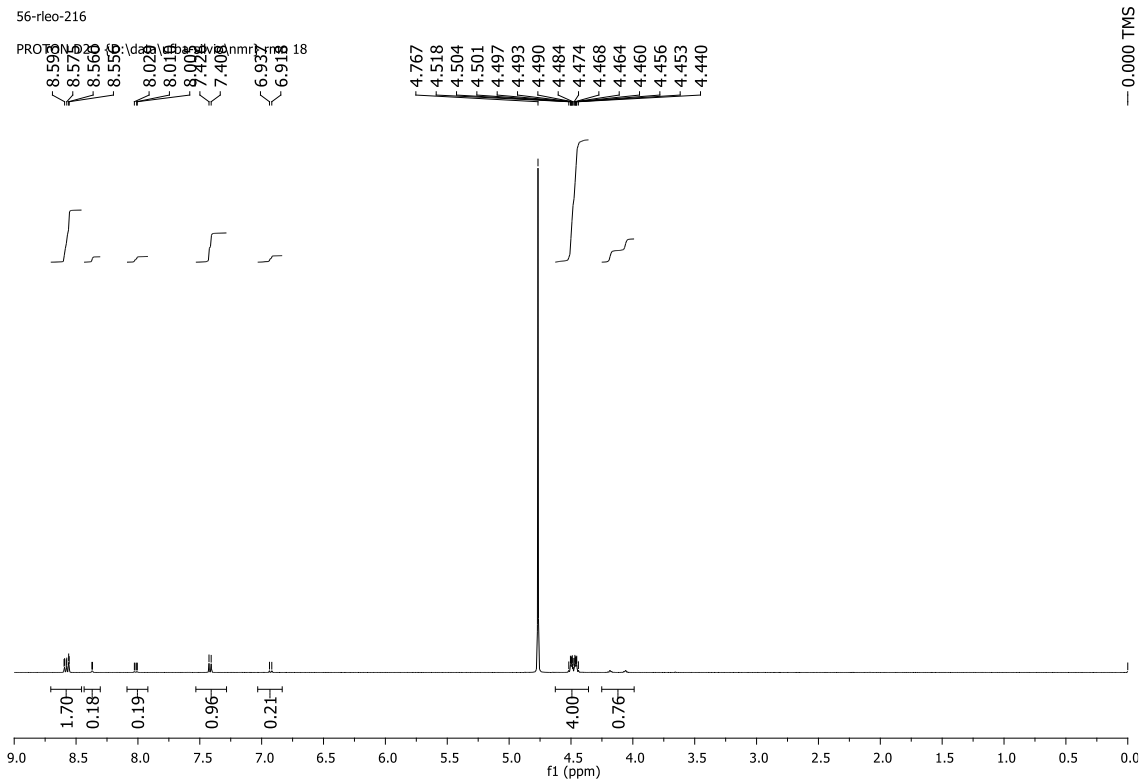


Figura A112: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto 5a.

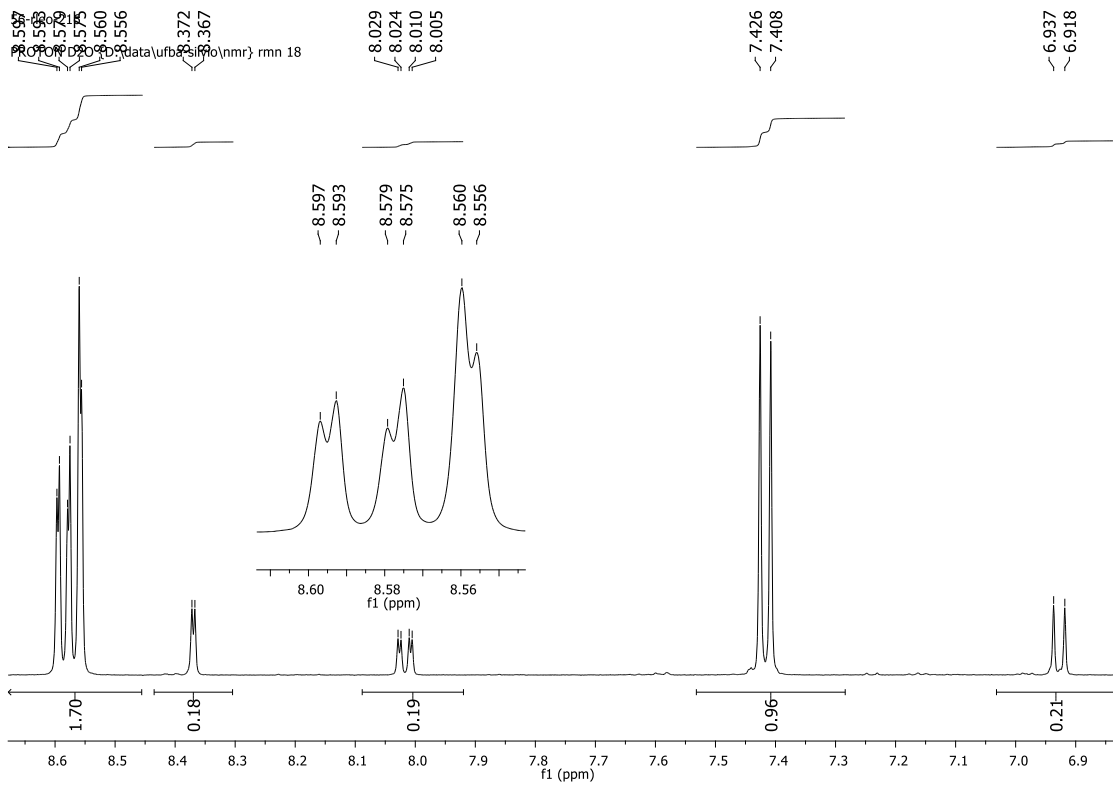


Figura A113: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5a.

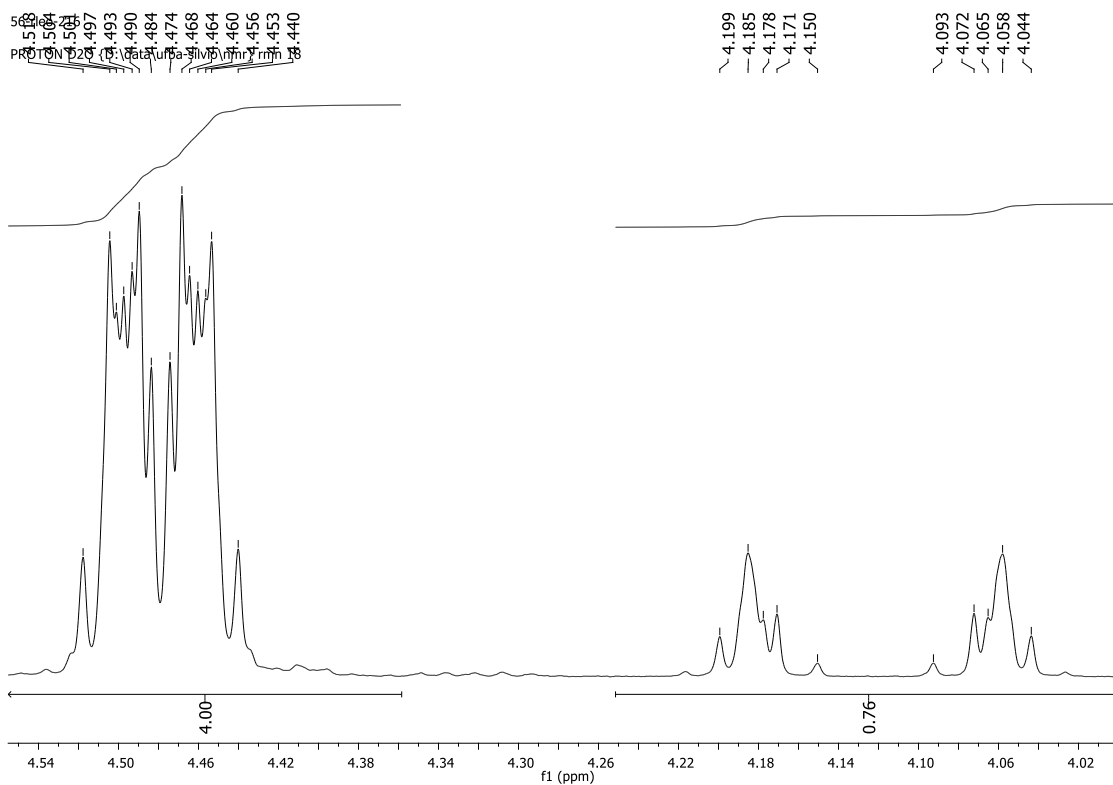


Figura A114: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5a.

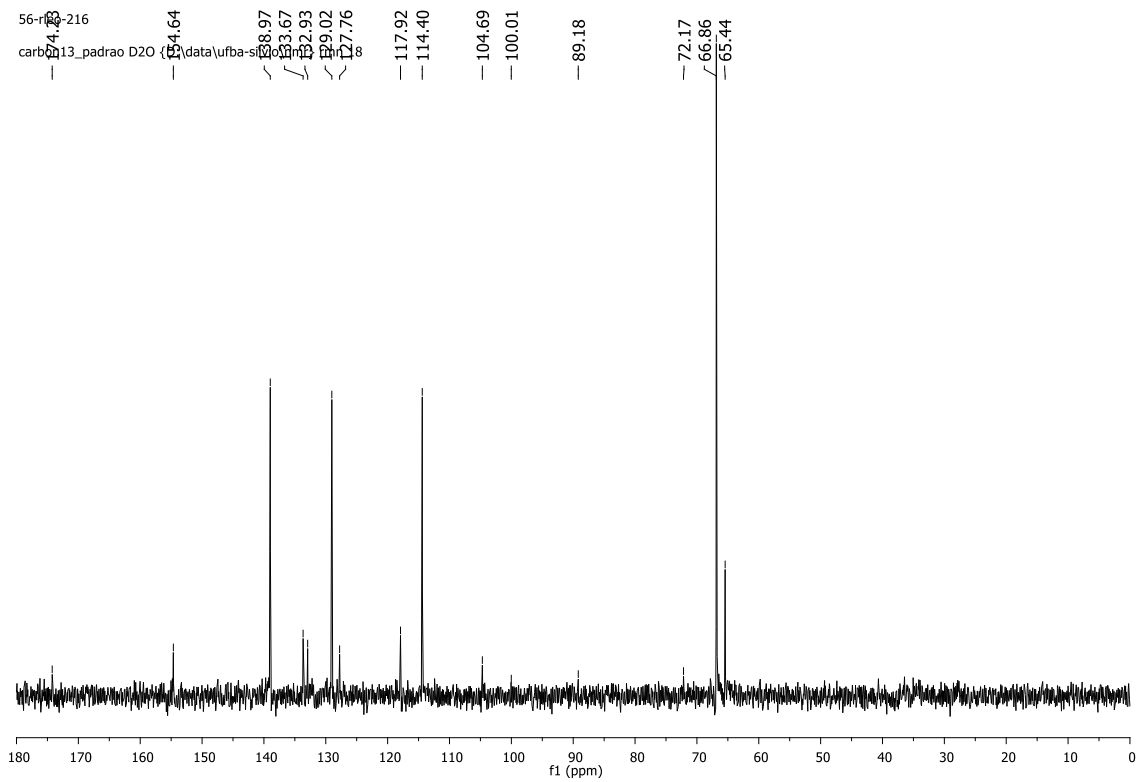
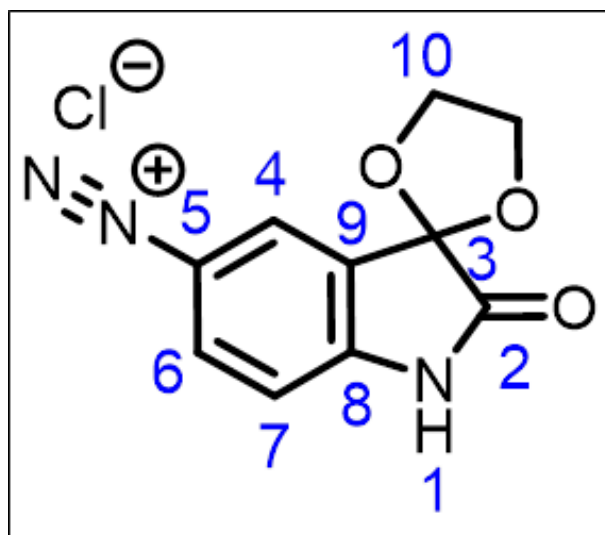


Figura A115: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5a.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	D <sub>2</sub> O	D <sub>2</sub> O
1	-	N.D. - Substituído por Deutério
2	174.23	-
3	89.18	-
4	138.97	8.558 (d, J = 2.0 Hz, 1H)
5	154.64	-
6	129.02	8.586 (dd, J = 2.0 Hz, 9.0 Hz, 1H)
7	114.40	7.417 (d, J = 9.0 Hz, 1H)
8	127.76	-
9	104.69	-
10	66.86	4.42 - 4.54 (m, 4H)

Figura A116: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 5a.

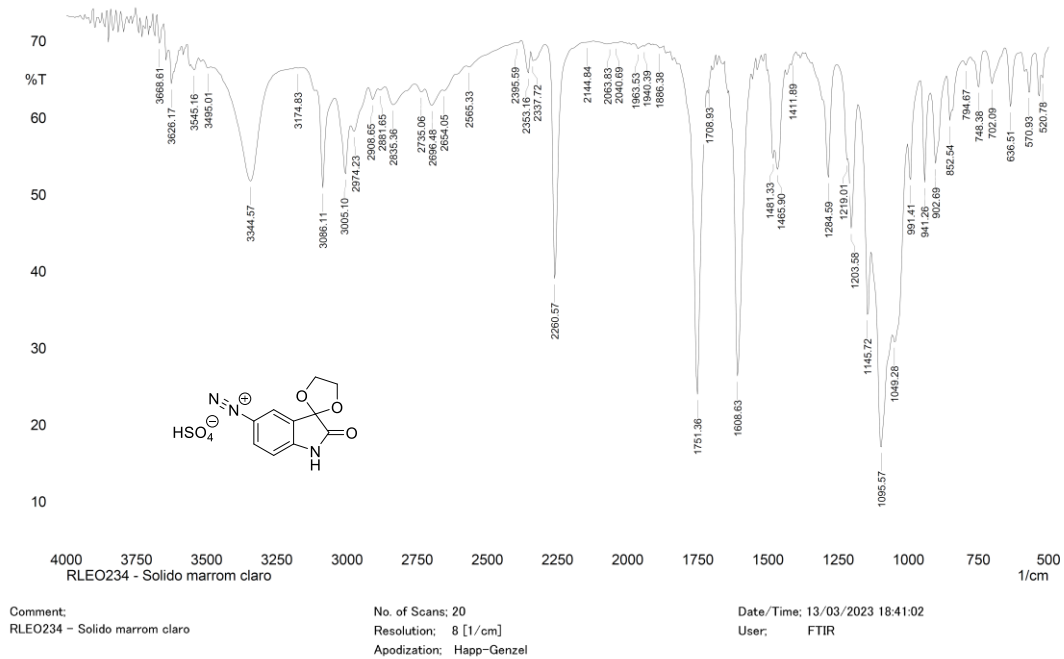


Figura A117: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 5b.

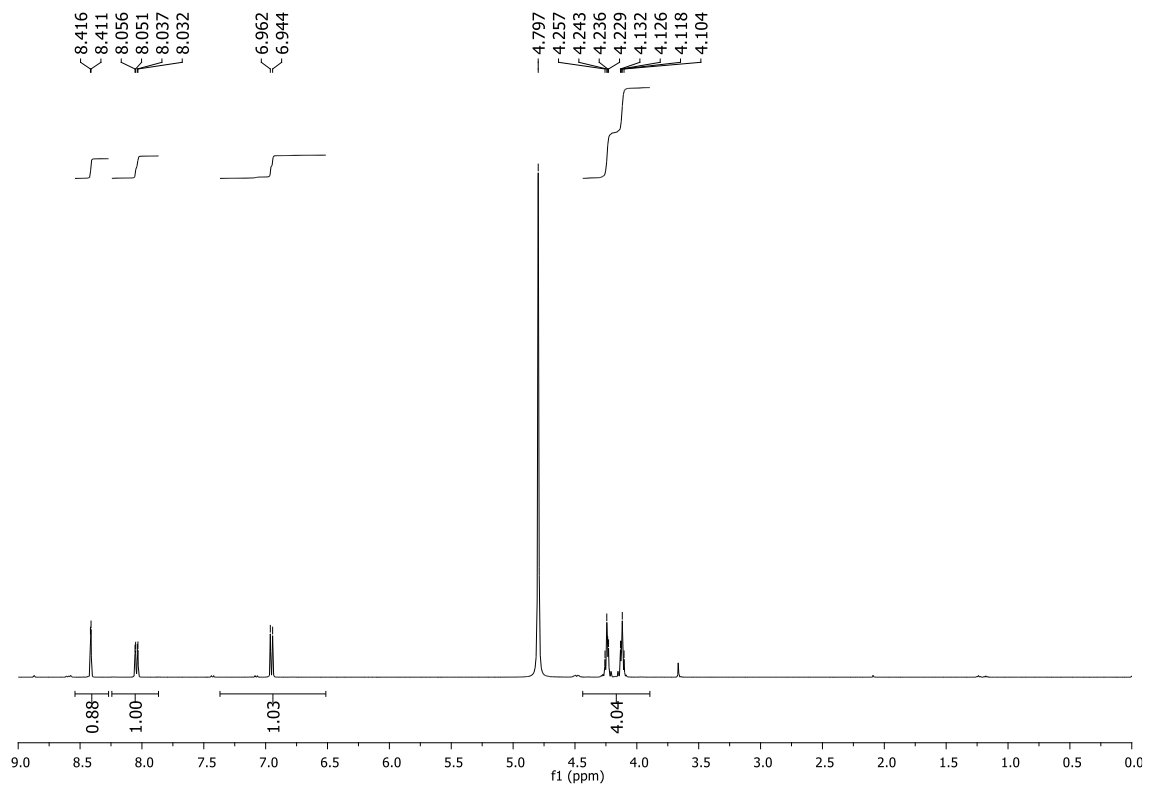


Figura A118: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5b.

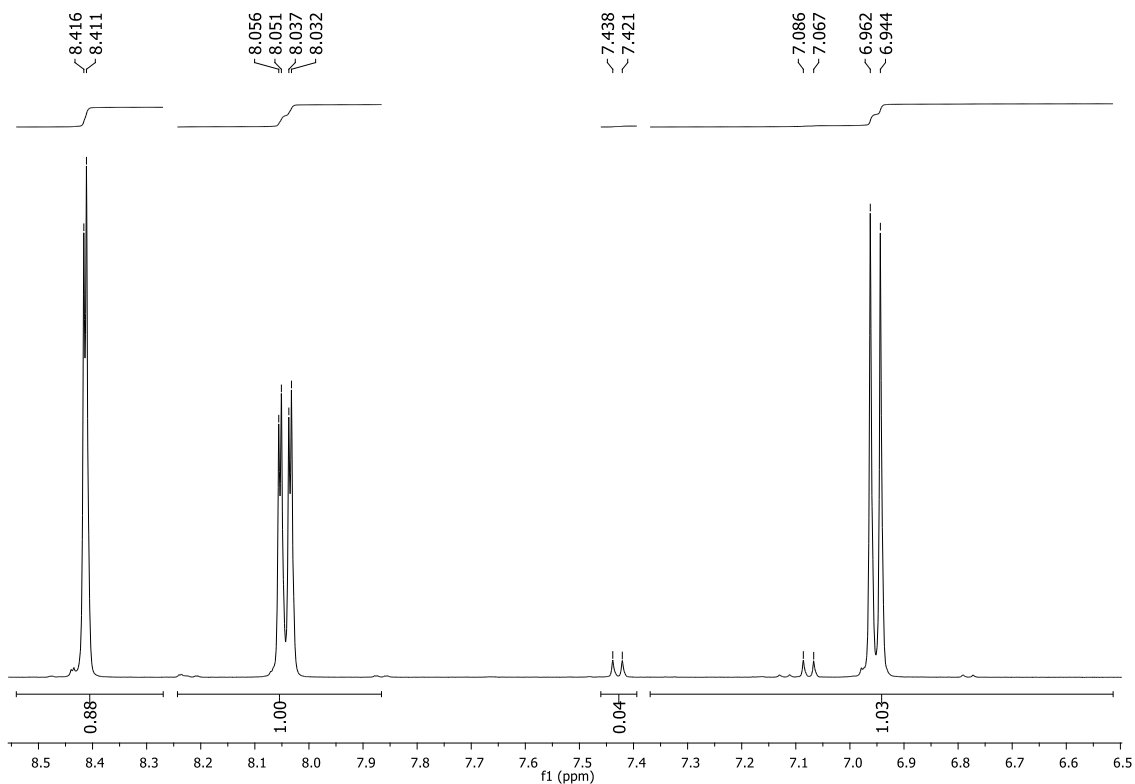


Figura A119: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto 5b.

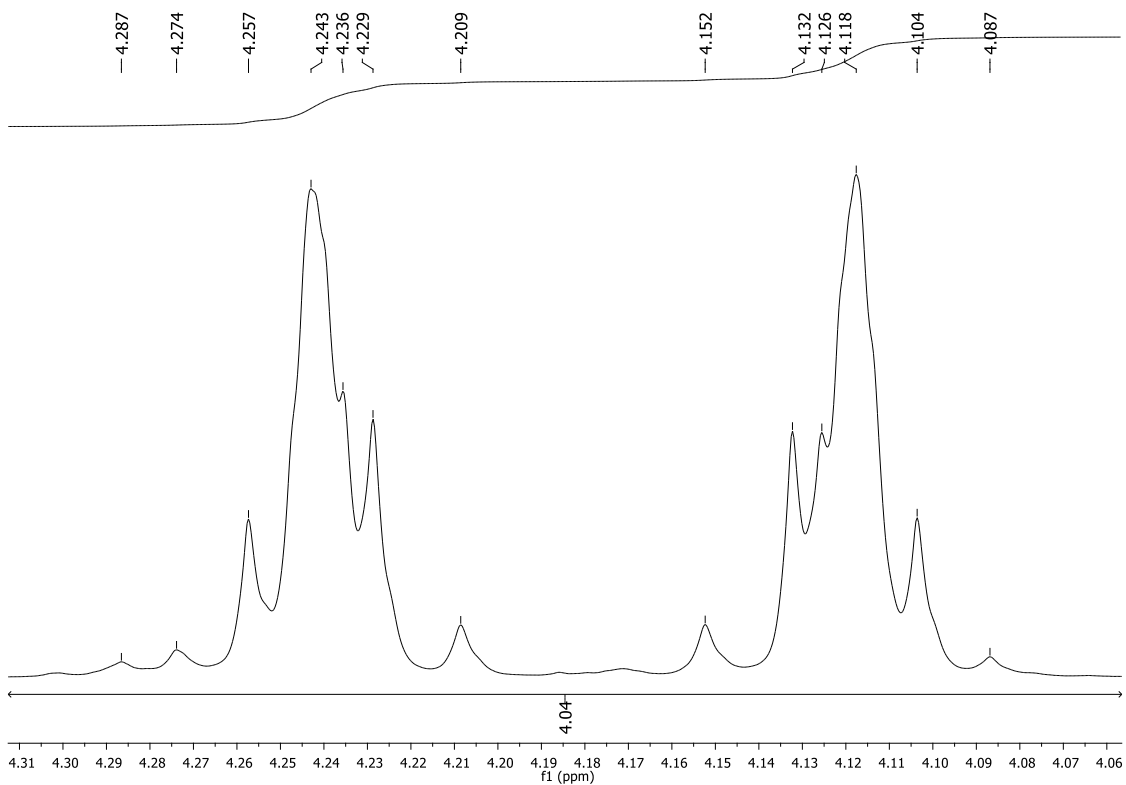


Figura A120: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto 5b.

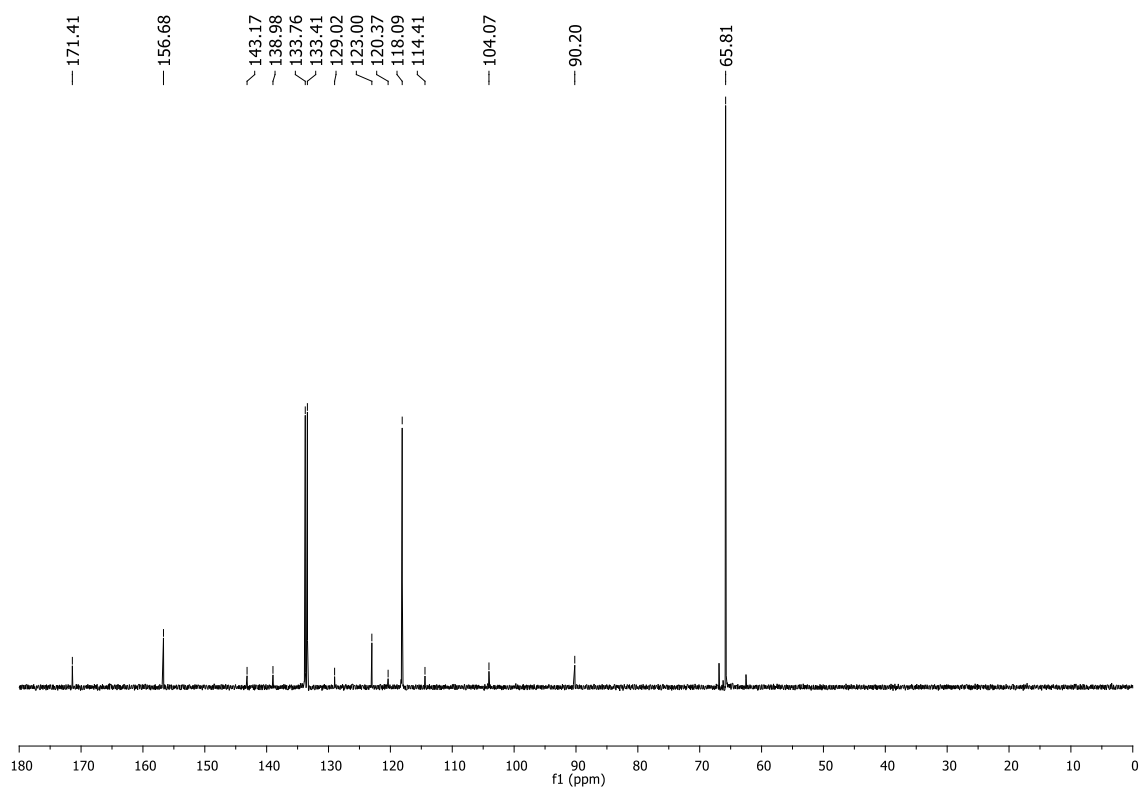


Figura A121: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5b.

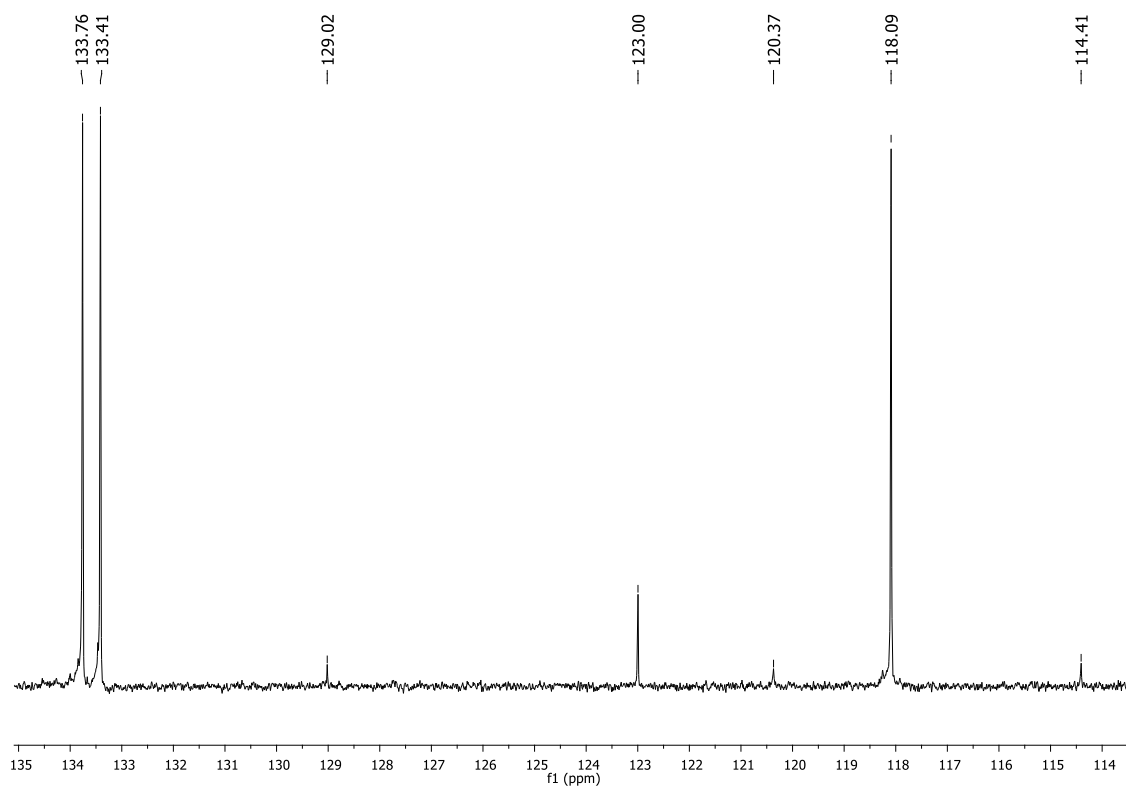
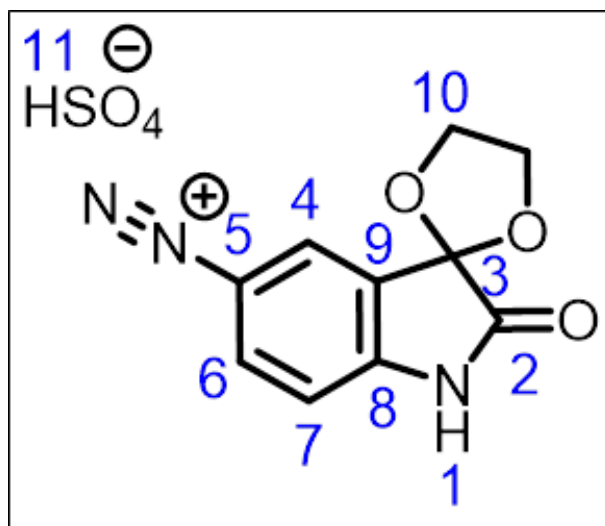


Figura A122: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5b.





Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	$\text{D}_2\text{O}$	$\text{D}_2\text{O}$
1	-	N.D. - Substituído por Deutério
2	171.41	-
3	90.20	-
4	133.76	8.414 (d, J = 2.5 Hz, 1H)
5	156.68	-
6	133.41	8.044 (dd, J = 2.5 Hz, 9.5 Hz, 1H)
7	118.09	6.953 (d, J = 9.0 Hz, 1H)
8	129.02	-
9	104.07	-
10	65.81	4.0 - 4.3 (m, 4H)
11	-	N.D. - Substituído por Deutério

Figura A123: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 5b.

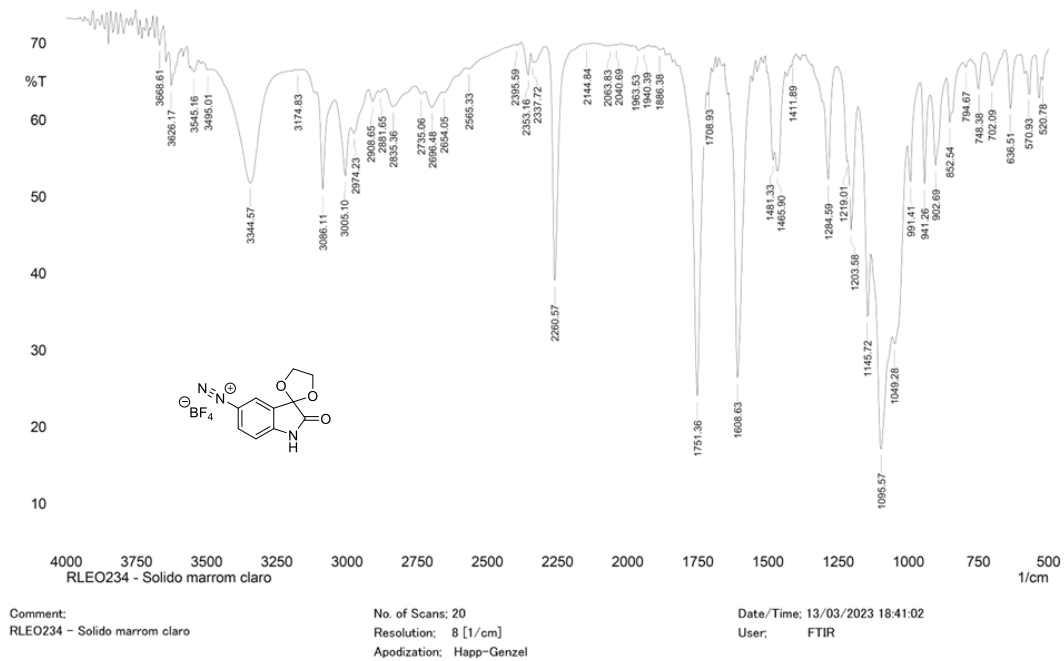


Figura A124: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 5c.

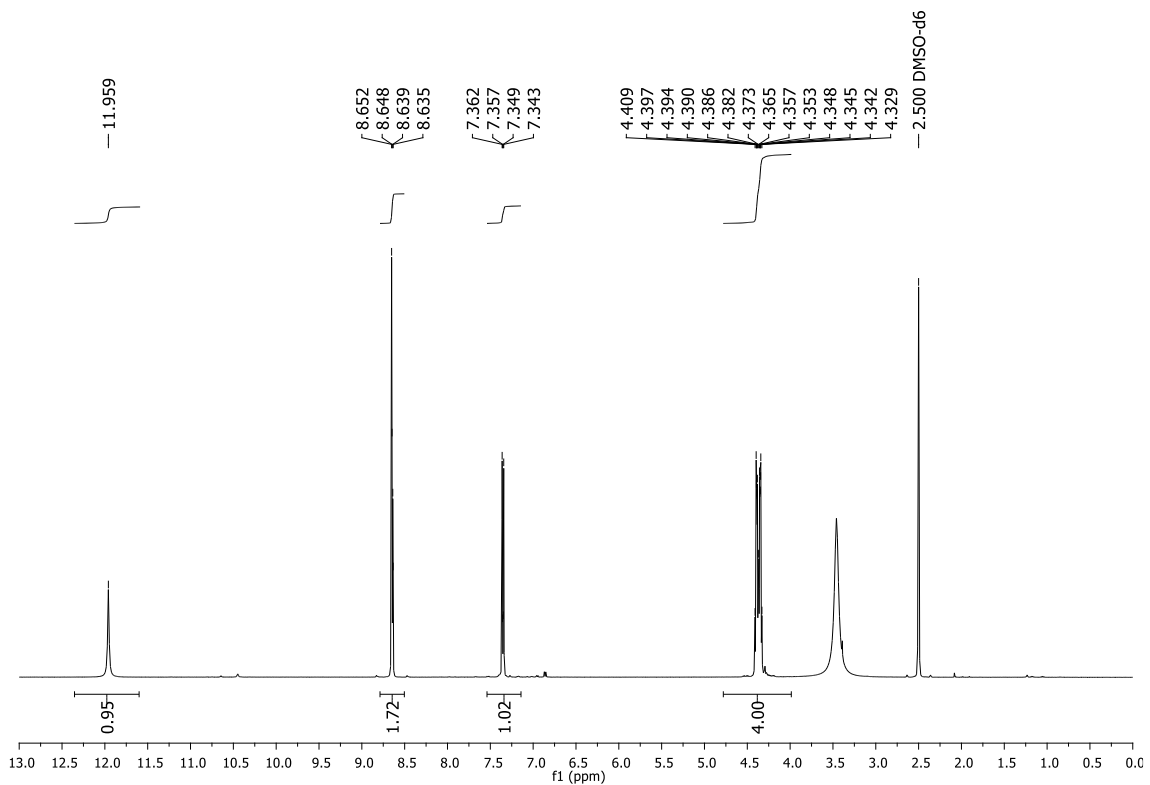


Figura A125: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 5c.

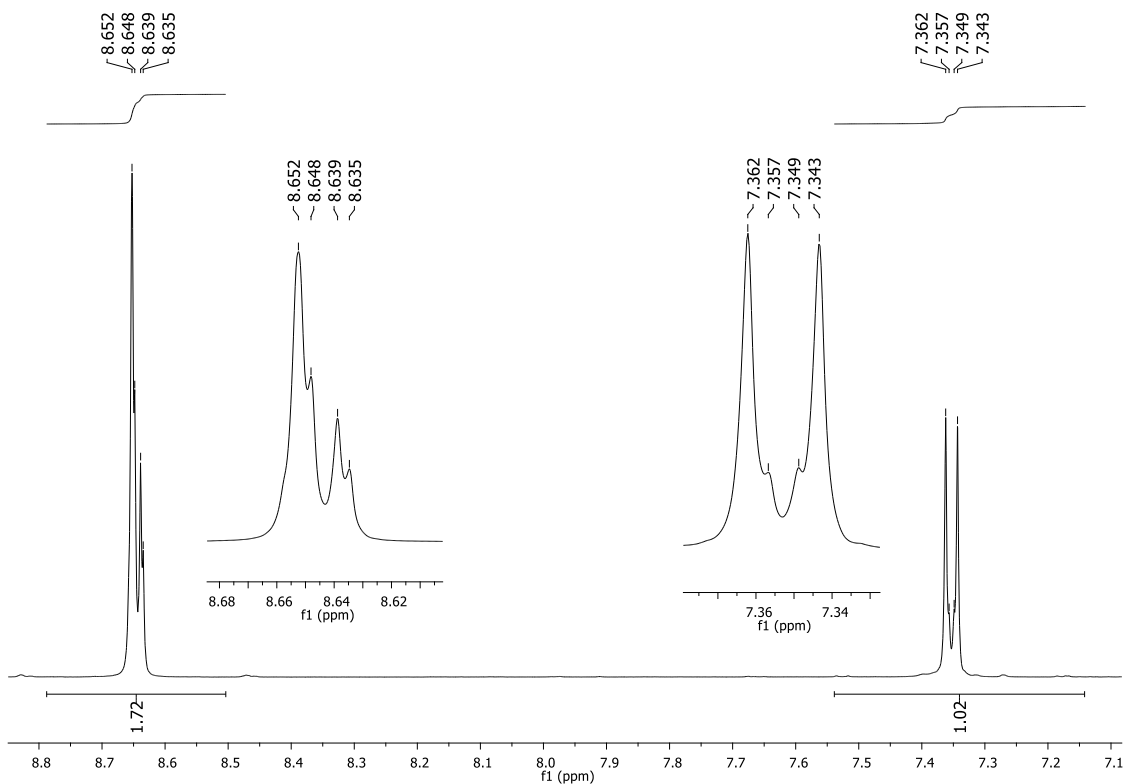


Figura A126: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 5c.

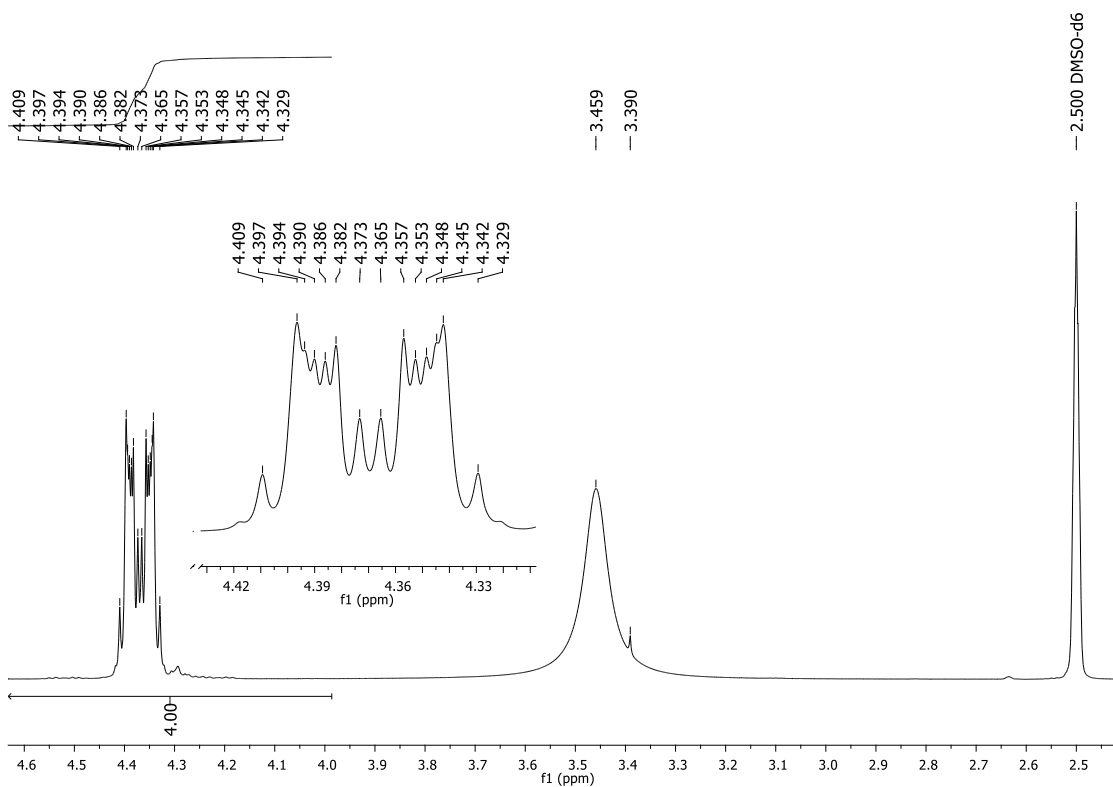


Figura A127: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 5c.

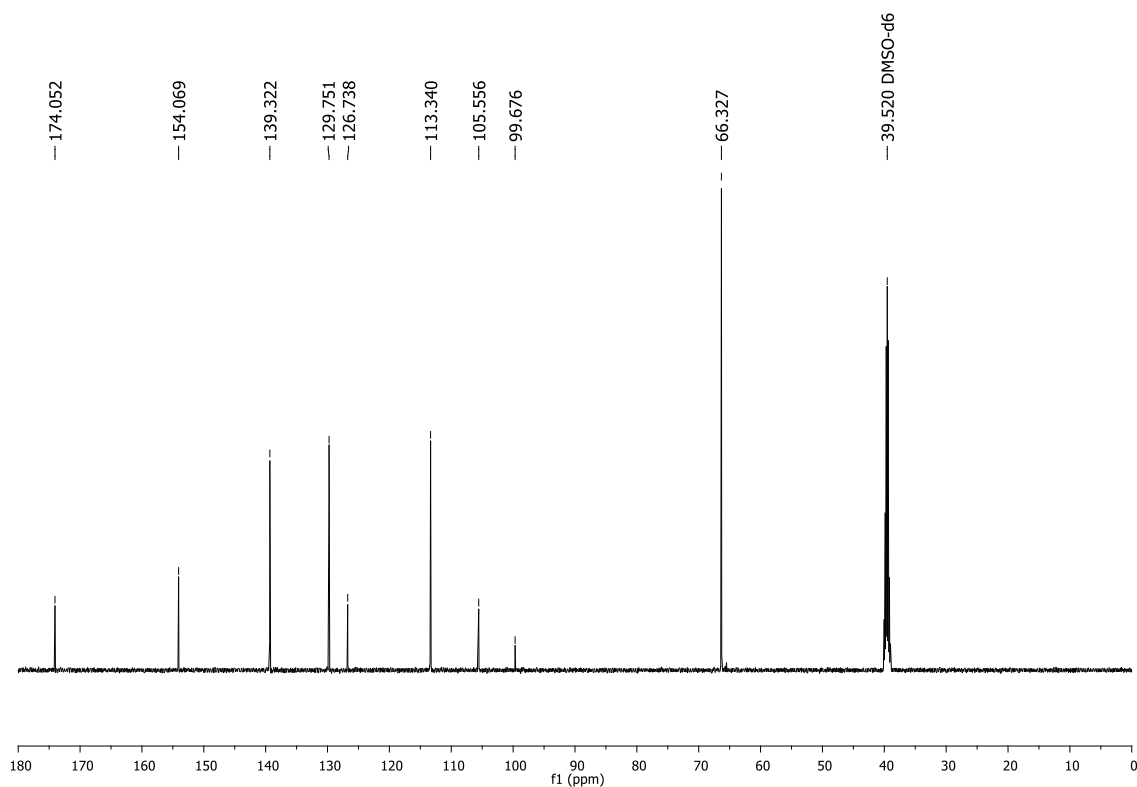


Figura A128: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 5c.

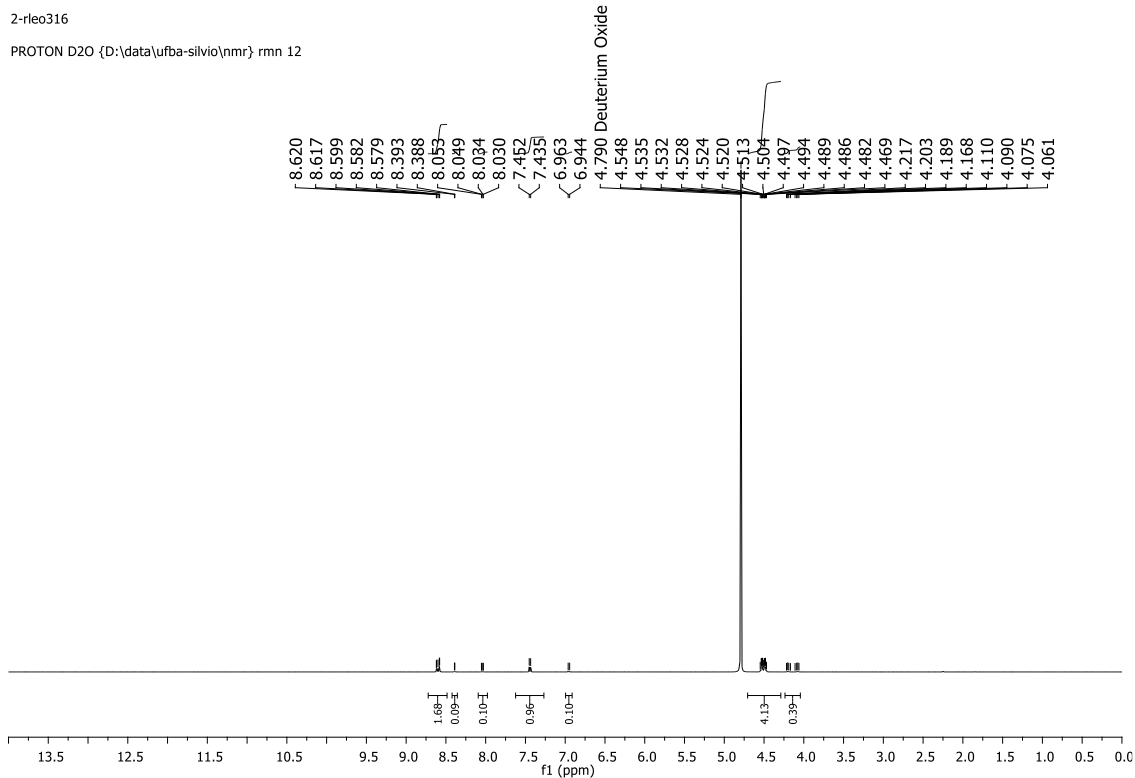


Figura A129: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5c.

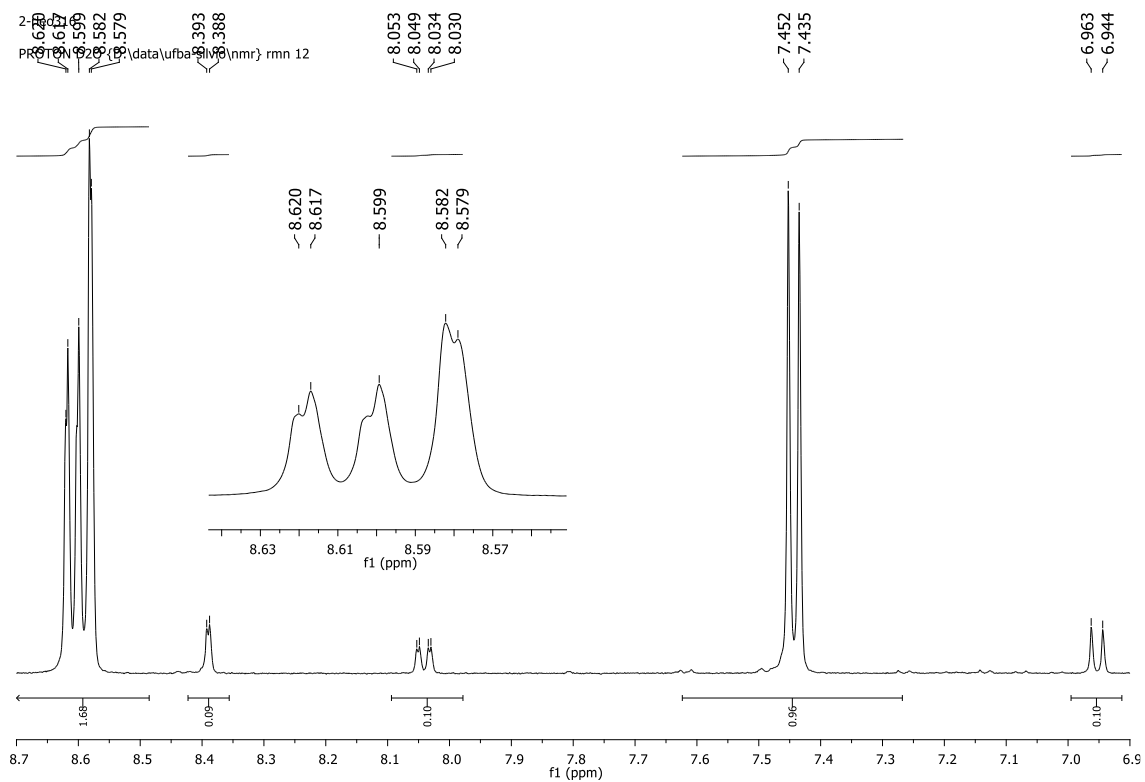


Figura A130: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5c.

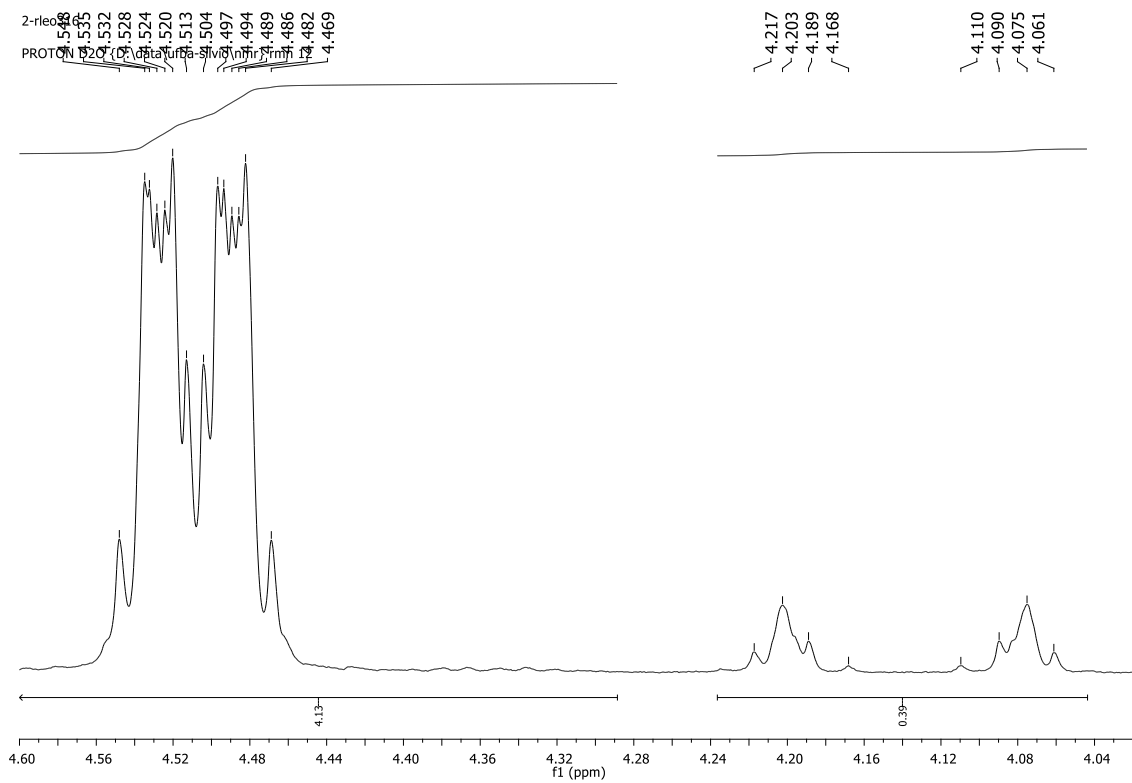


Figura A131: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5c.

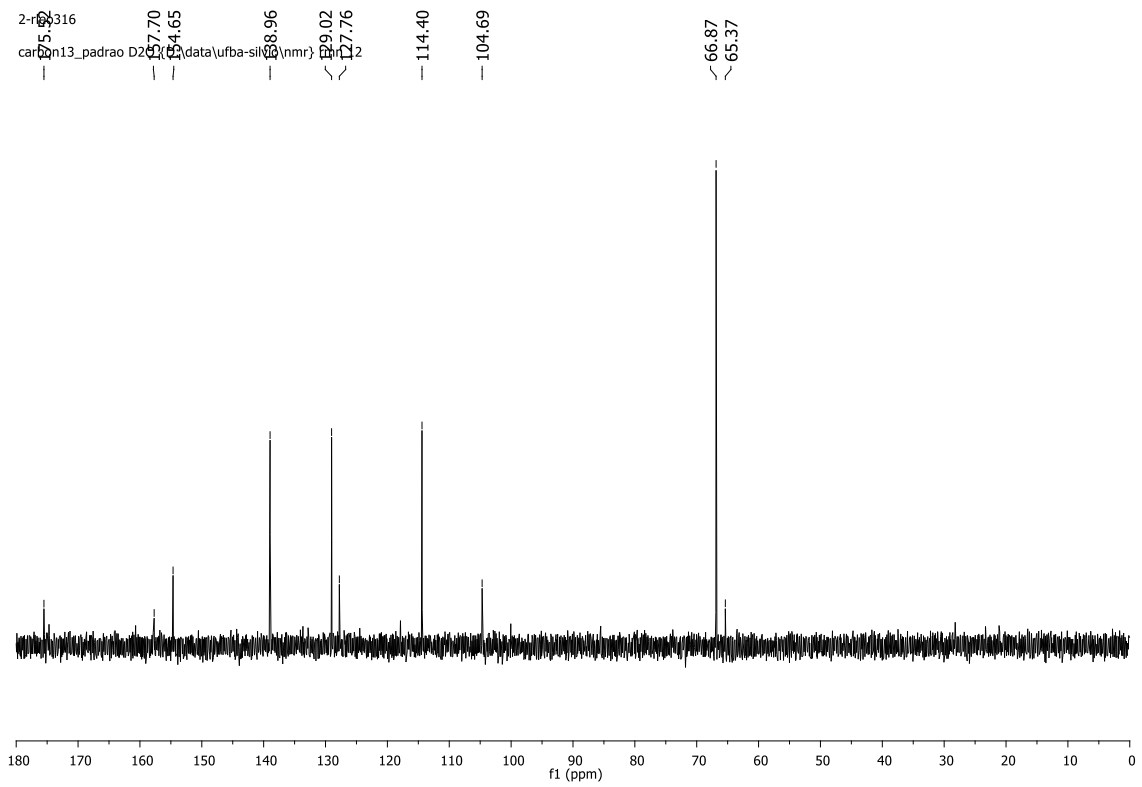
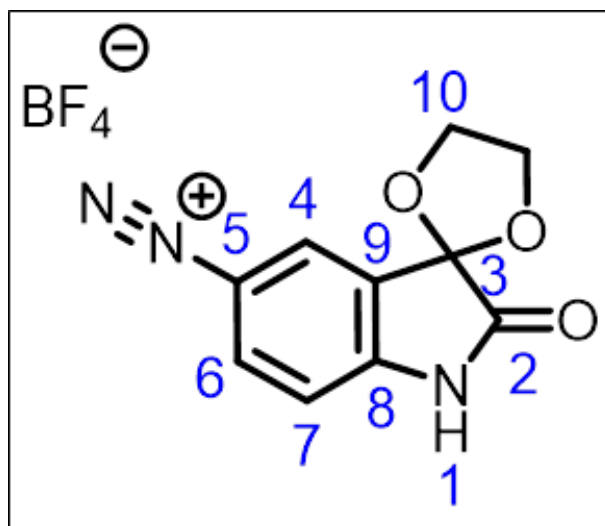


Figura A132: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 5c.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)		$\delta^1\text{H}$ (ppm)	
	D <sub>2</sub> O	DMSO-d <sub>6</sub>	D <sub>2</sub> O	DMSO-d <sub>6</sub>
1	-	-	N.D. - Substituído por Deutério	11.959 (sl, 1H)
2	175.52	174.05	-	-
3	104.69	99.68	-	-
4	138.96	139.32	8.580 (d, J = 1.5 Hz, 1H)	8.652 (sl, 1H)
5	157.70	154.07	-	-
6	129.02	129.75	8.609 (dd, J = 1.5 Hz, 9.0 Hz, 1H)	8.643 (dd, J = 2.5 Hz, 6.5 Hz, 1H)
7	114.40	113.34	7.443 (d, J = 8.5 Hz, 1H)	7.353 (d, J = 9.5 Hz, 1H)
8	127.76	126.74	-	-
9	154.65	105.56	-	-
10	66.87	66.33	4.4 - 4.6 (m, 4H)	4.3 - 4.5 (m, 4H)

Figura A133: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 5c.

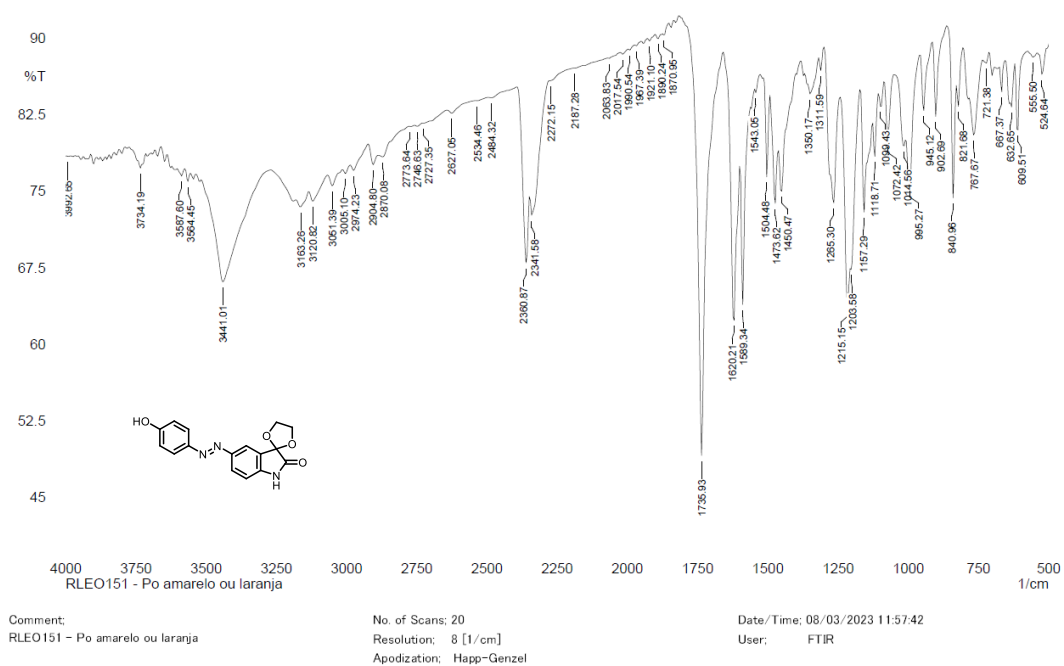


Figura A134: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 6a.

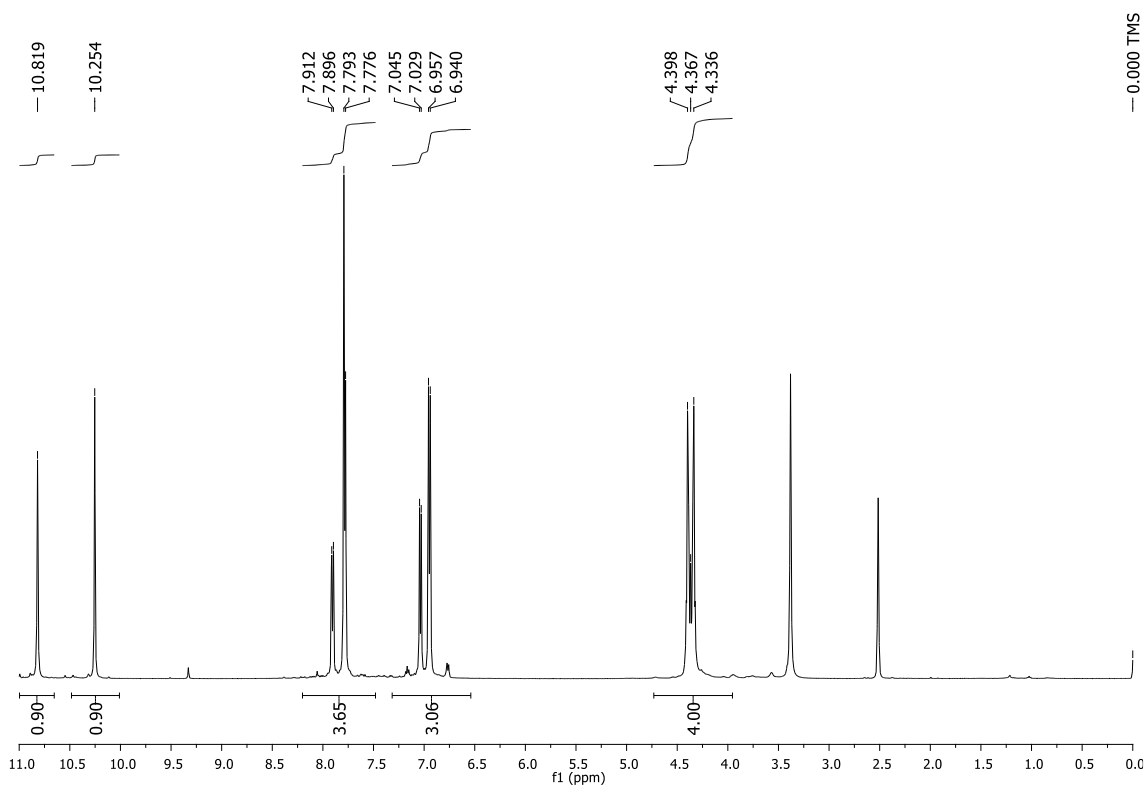


Figura A135: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6a.



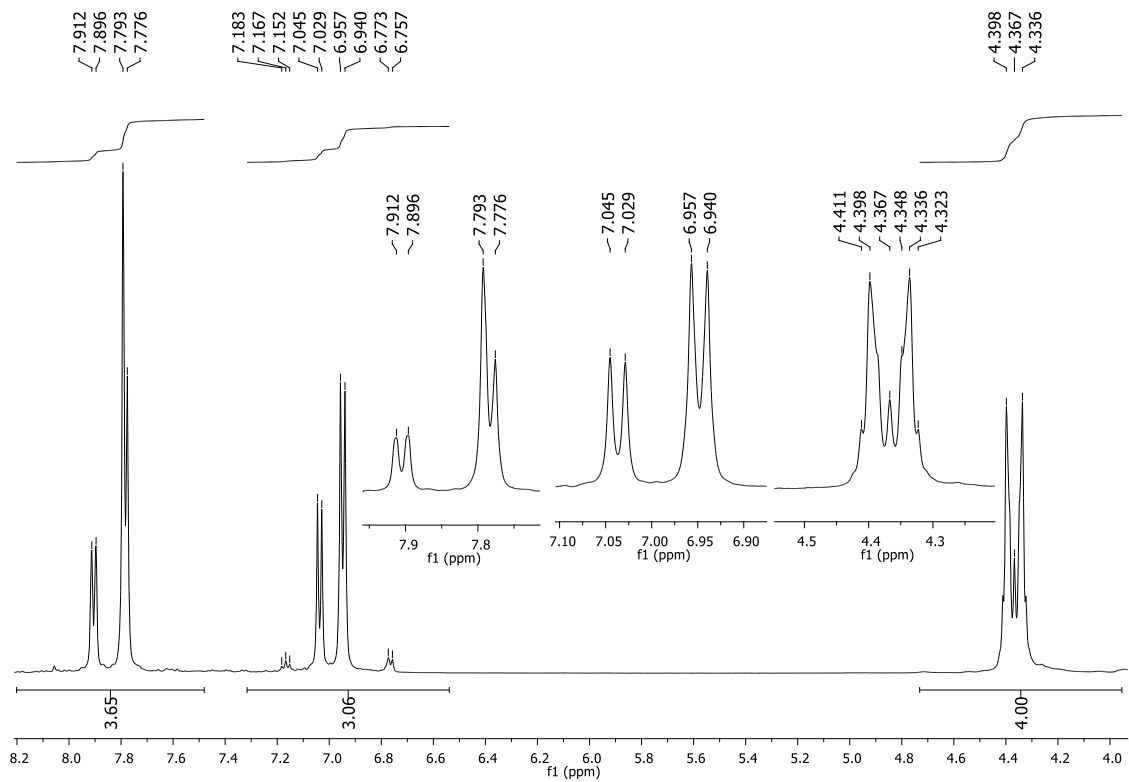


Figura A136: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6a.

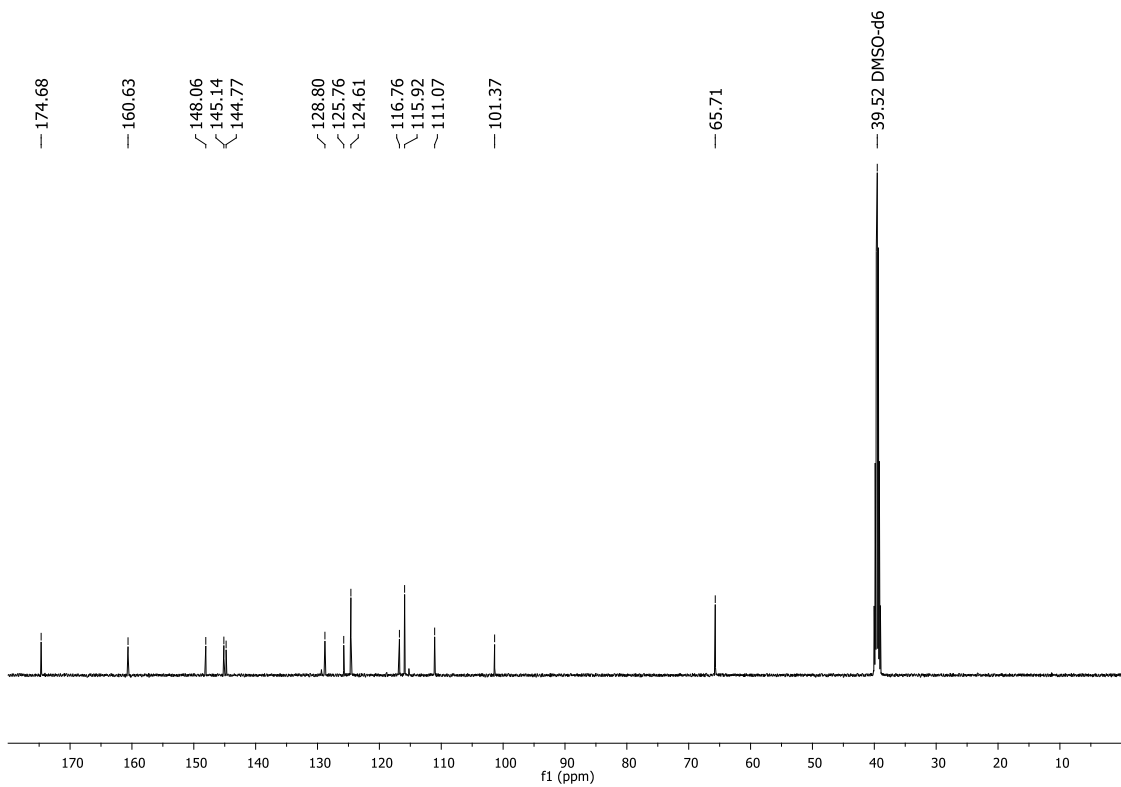


Figura A137: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 6a.

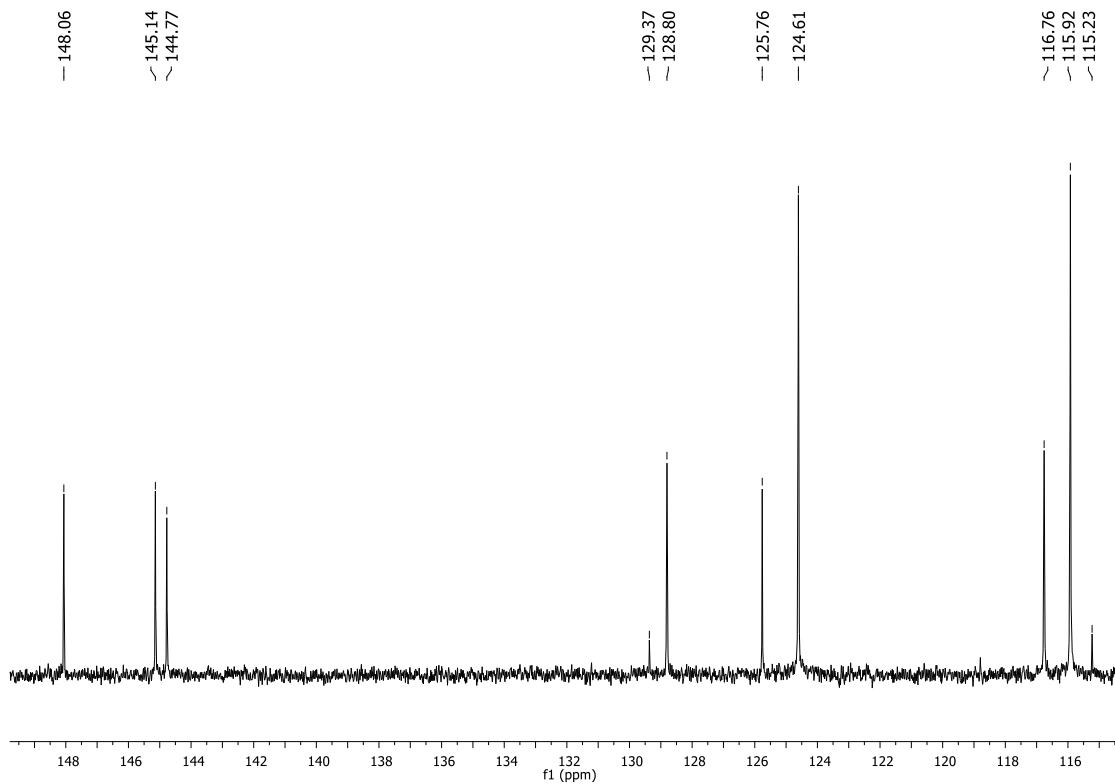
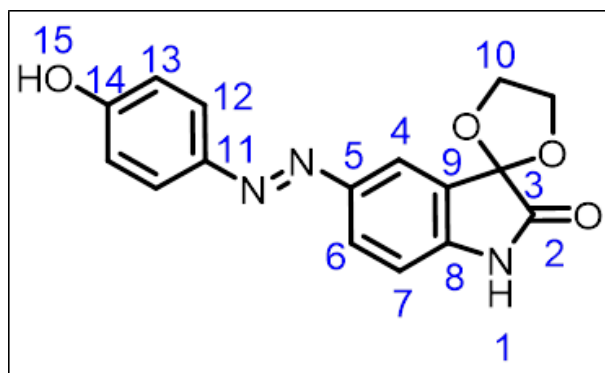


Figura A138: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 6a.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.254 (sl, 1H)
2	174.68	-
3	101.37	-
4	128.80	7.793 (sl, 1H)
5	145.14*	-
6	116.76**	7.904 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
7	111.07**	7.037 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
8	148.06	-
9	125.76	-
10	65.71	4.2 - 4.4 (m, 4H)
11	144.77*	-
12	124.61	7.784 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
13	115.92	6.948 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
14	160.63	-
15	-	10.819 (sl, 1H)

Figura A139: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 6a.

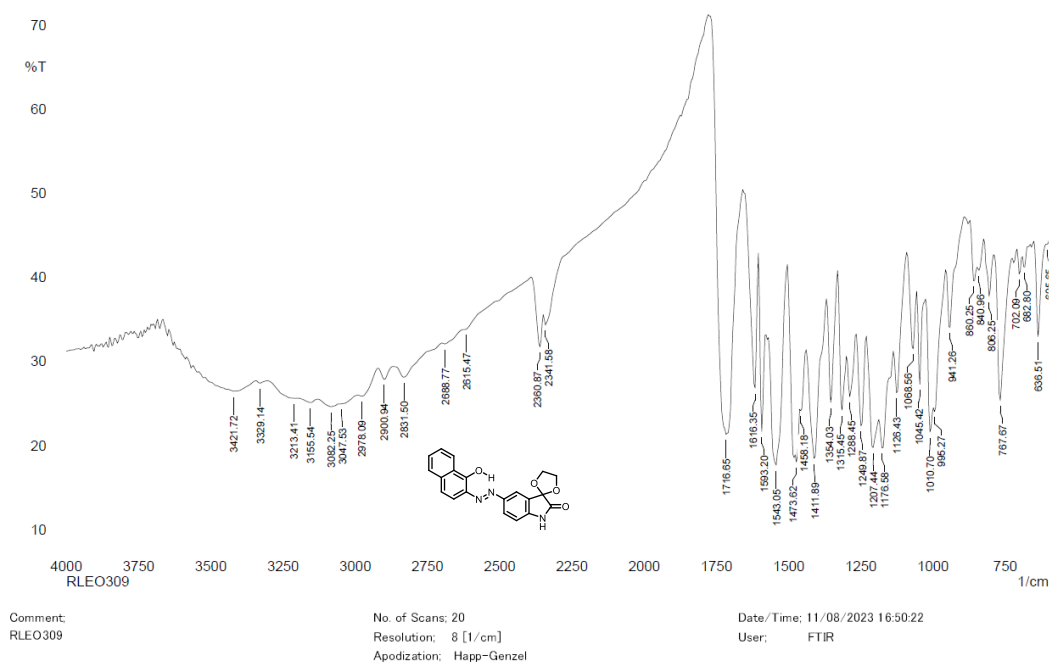


Figura A140: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 6b.

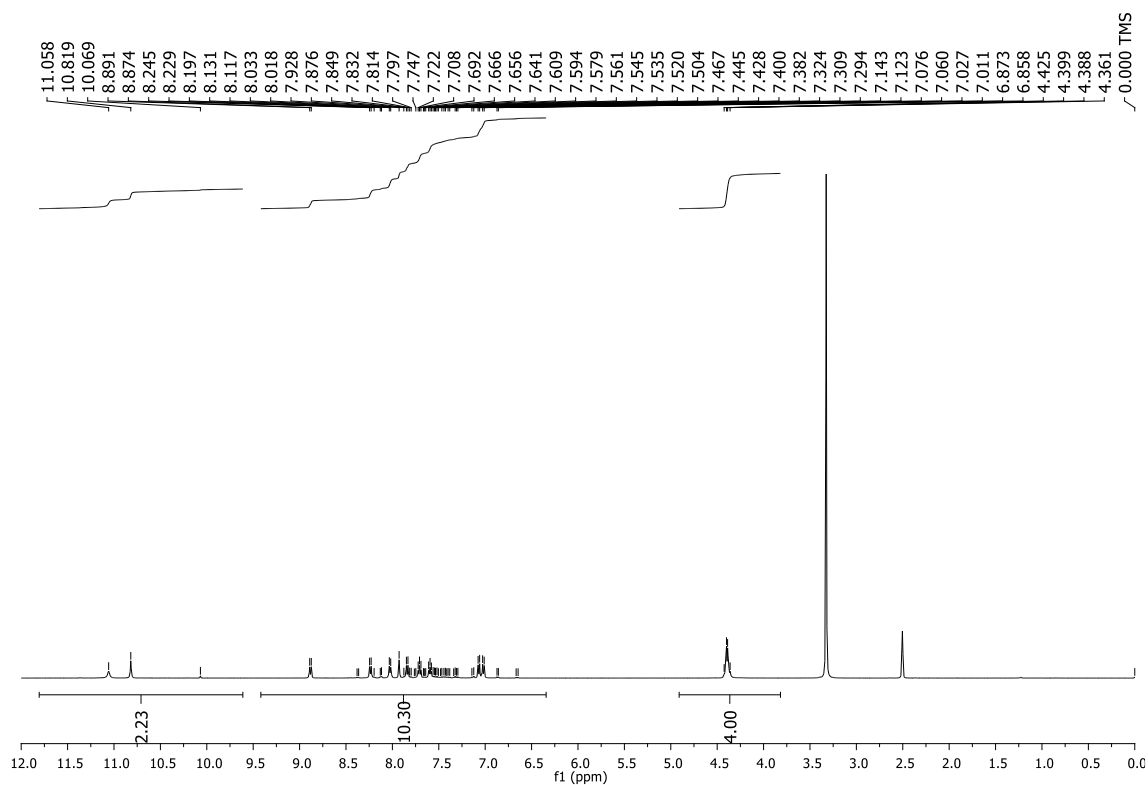


Figura A141: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6b.

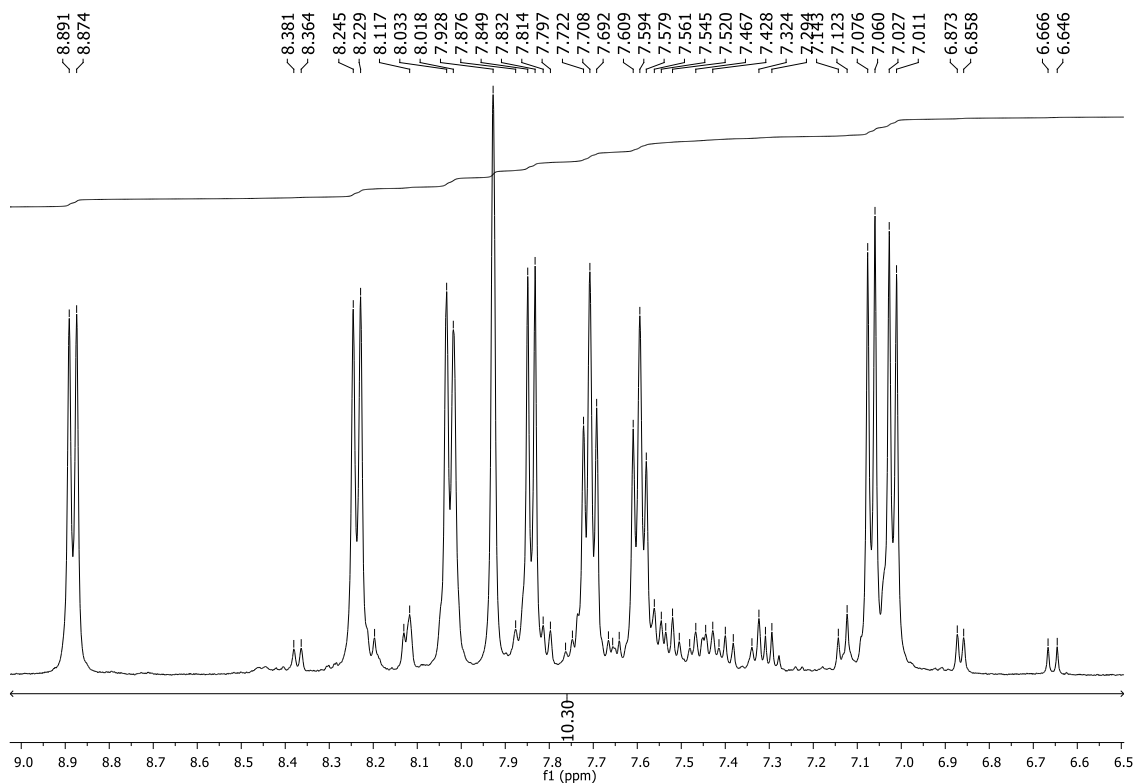


Figura A142: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6b.

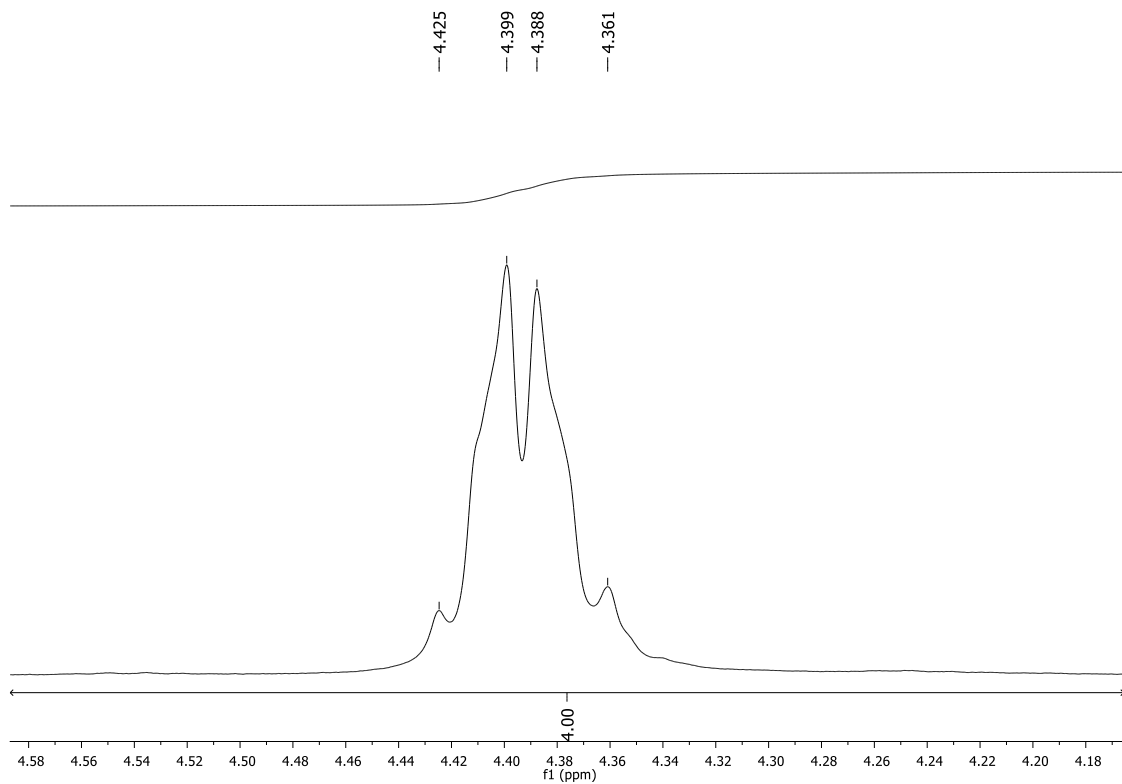


Figura A143: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6b.

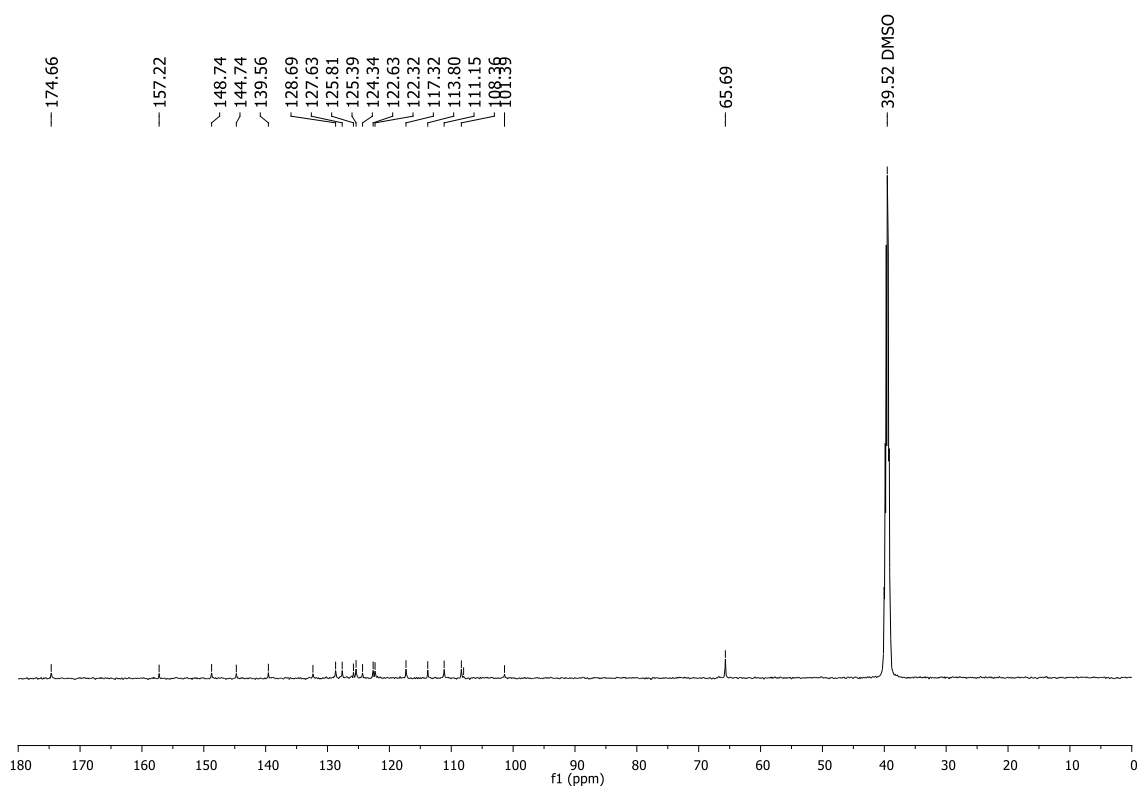


Figura A144: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6b.

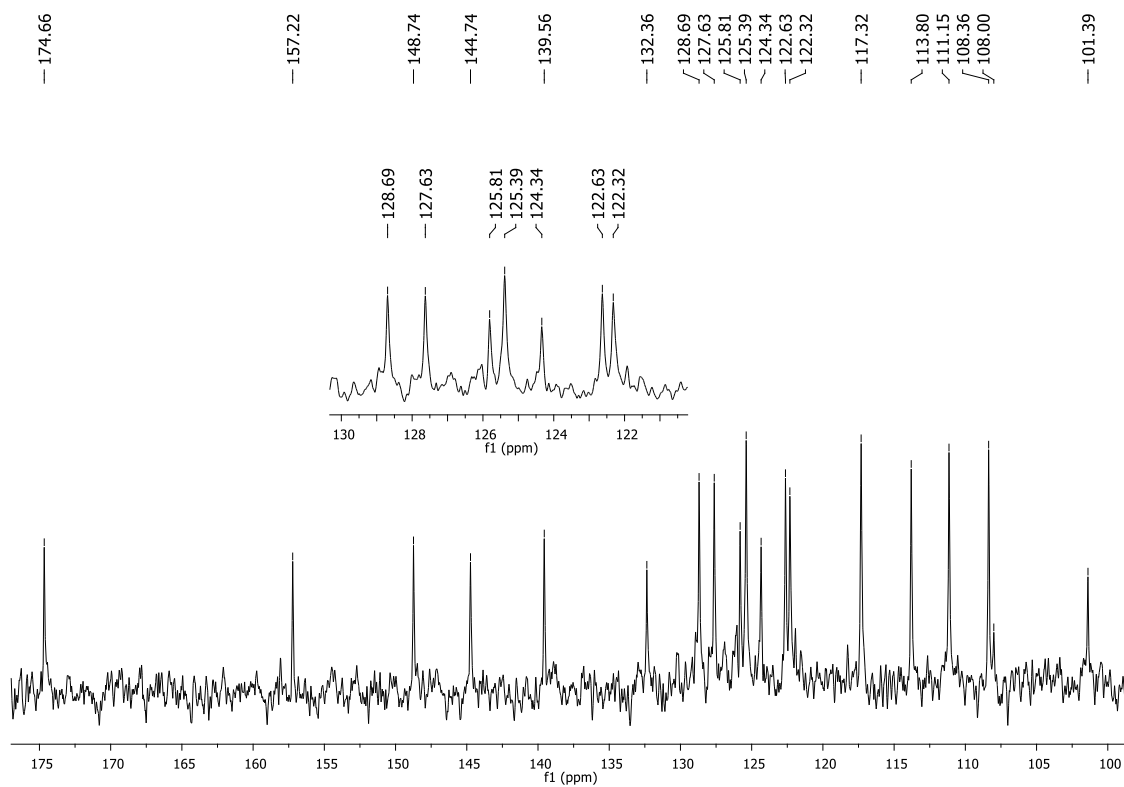
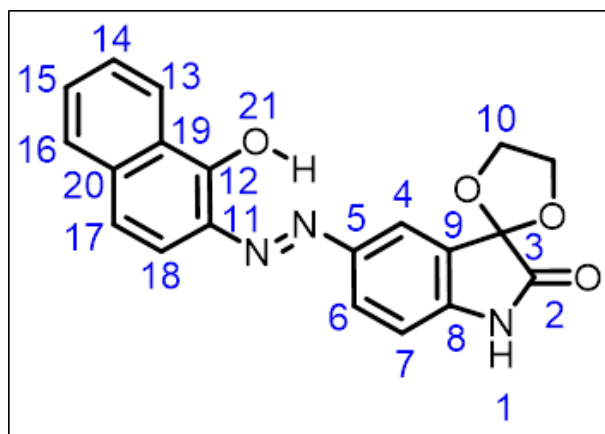


Figura A145: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6b.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.819 (sl, 1H)
2	174.66	-
3	101.39	-
4	128.69	7.928 (s, 1H)
5	139.56*	-
6	117.32	7.840 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
7	111.15	7.019* (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	148.74	-
9	125.81	-
10	65.69	4.32 - 4.48 (m, 4H)
11	144.74*	-
12	157.22	-
13	122.63**	8.237 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
14	122.32*	7.594 (t, J = 7.5 Hz, 1H)
15	125.39**	7.708 (t, J = 7.0 Hz, 1H)
16	113.80*	8.026 (d, J = 7.5 Hz, 1H)
17	108.36	7.068* (d, J = 8.0 Hz, 1H)
18	127.63	8.882 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
19	124.34	-
20	132.36	-
21	-	11.058 (sl, 1H)

Figura A146: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 6b.

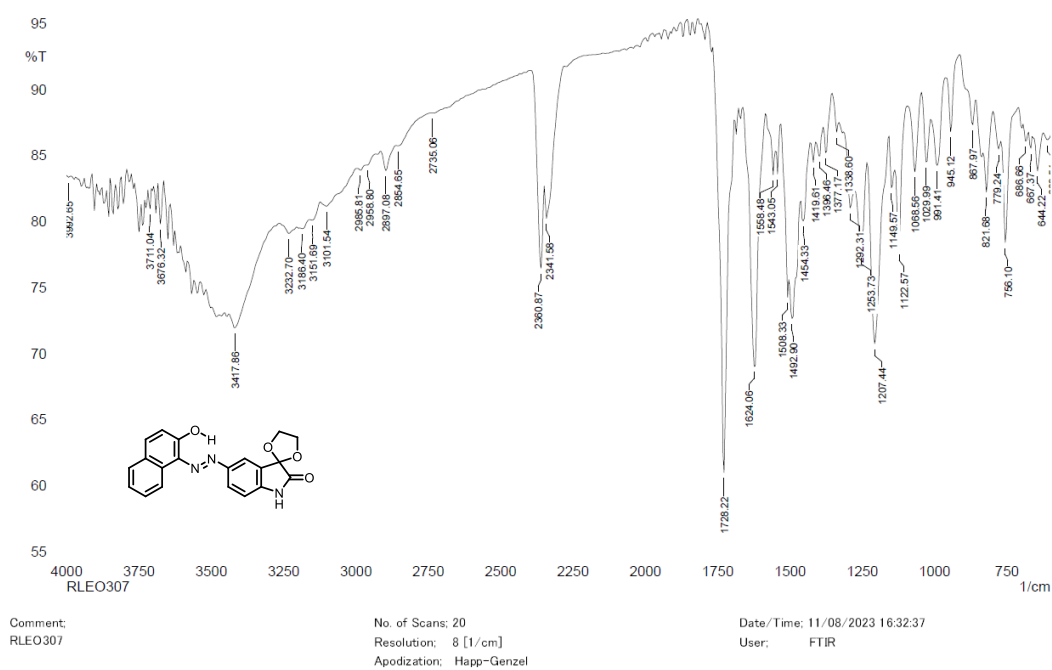


Figura A147: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 6c.

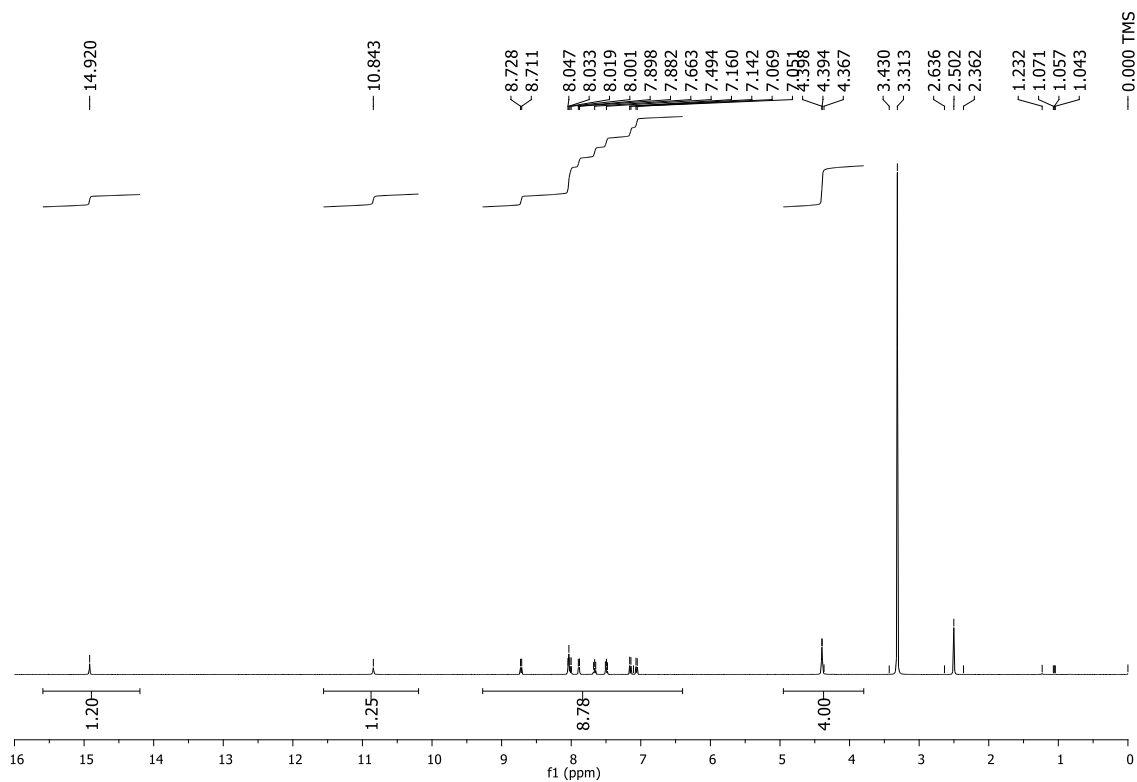


Figura A148: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 6c.



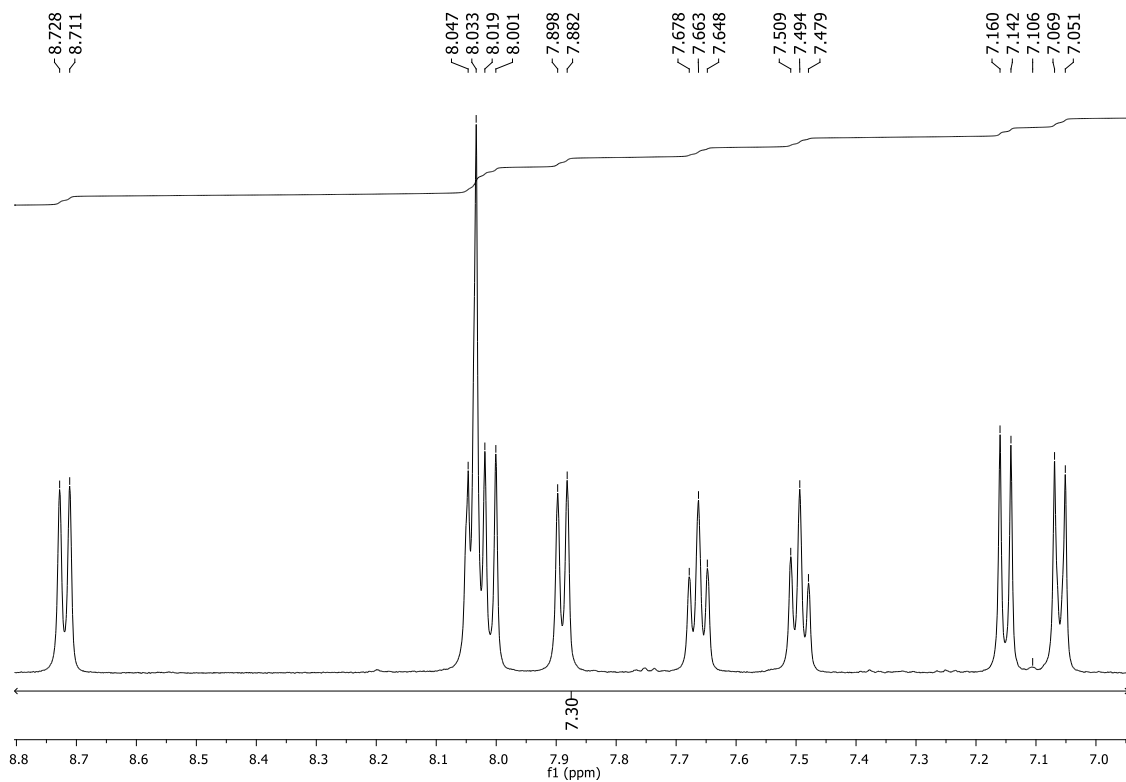


Figura A149: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6c.

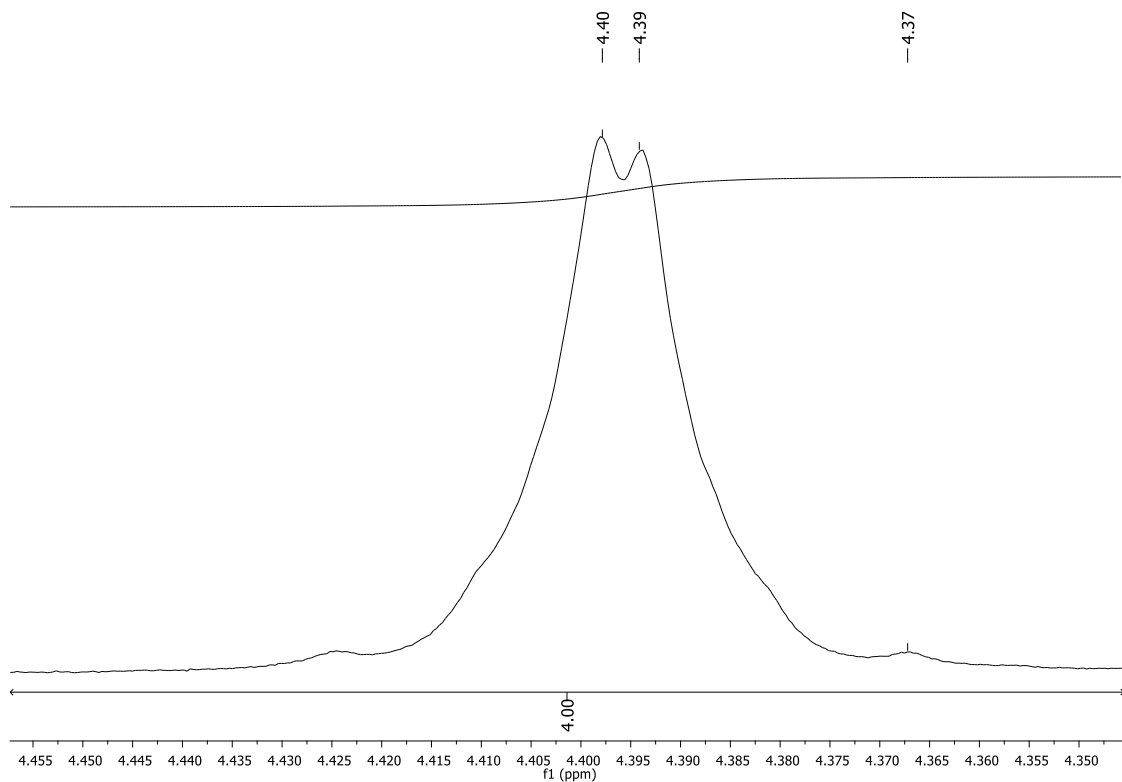


Figura A150: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6c.

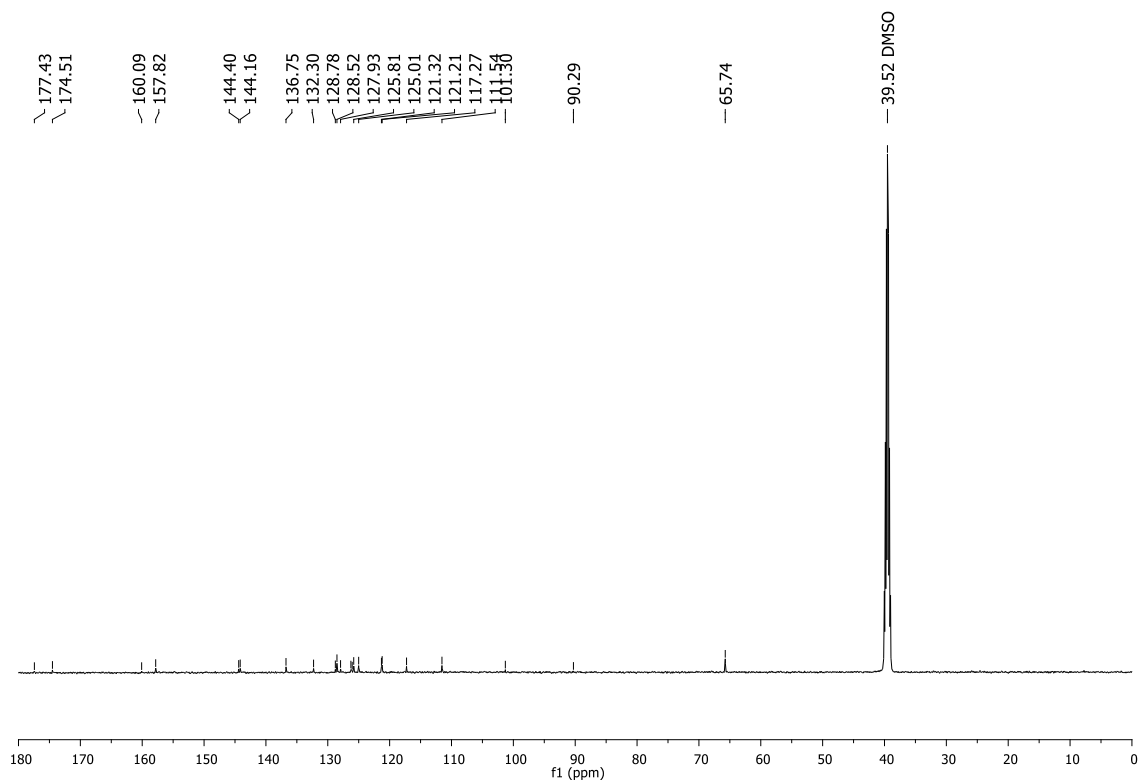


Figura A151: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6c.

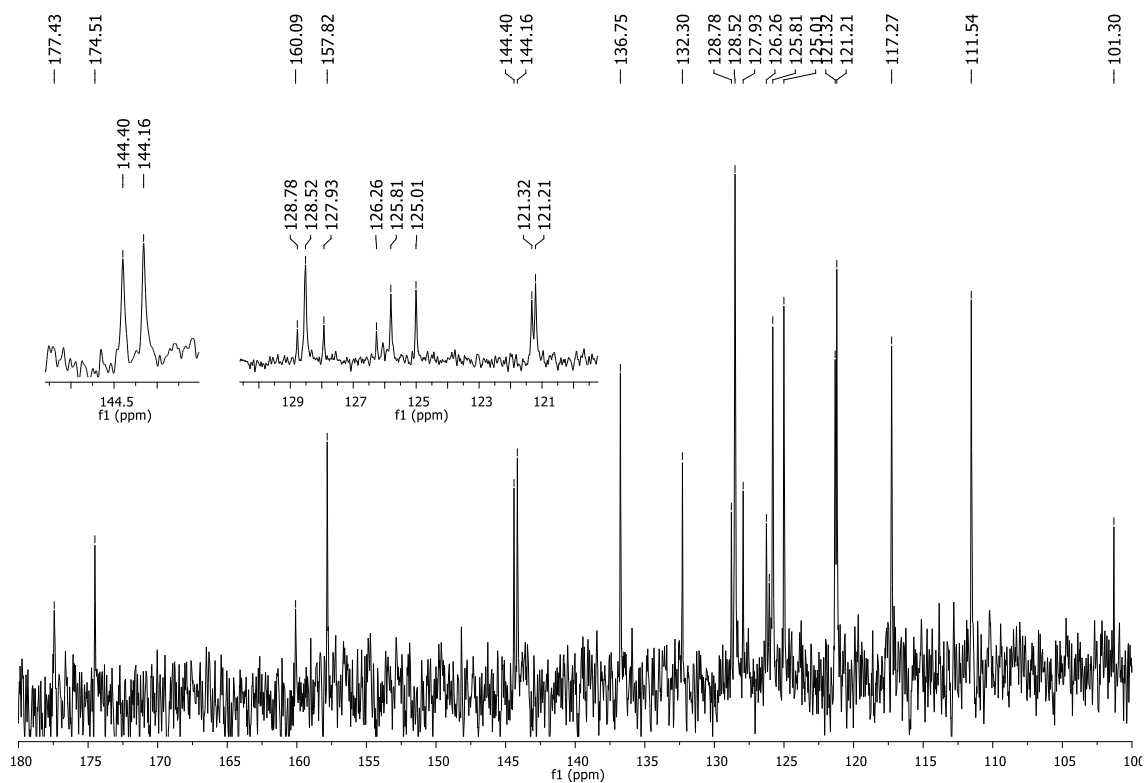
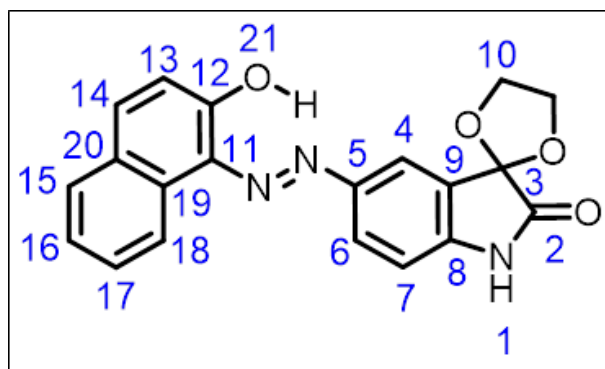


Figura A152: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6c.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.843 (sl, 1H)
2	174.51	-
3	101.30	-
4	128.51	8.033 (sl, 1H)
5	136.75	-
6	117.27	7.890 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
7	111.54	7.060 (d, J = 9.0 Hz, 1H)
8	144.40*	-
9	125.81**	-
10	65.74	4.35 - 4.45 (m, 4H)
11	144.16*	-
12	157.82	-
13	121.32****	7.151 (d, J = 9.0 Hz, 1H)
14	132.30	8.720 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
15	127.93***	8.040* (d, 7.0 Hz, 1H)
16	121.21****	7.494 (t, 7.5 Hz, 1H)
17	160.09	7.663 (t, 7.5 Hz, 1H)
18	125.01	8.010 (d, J = 9.0 Hz, 1H)
19	128.78***	-
20	126.26	-
21	-	14.920 (sl, 1H)

Figura A153: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 6c.

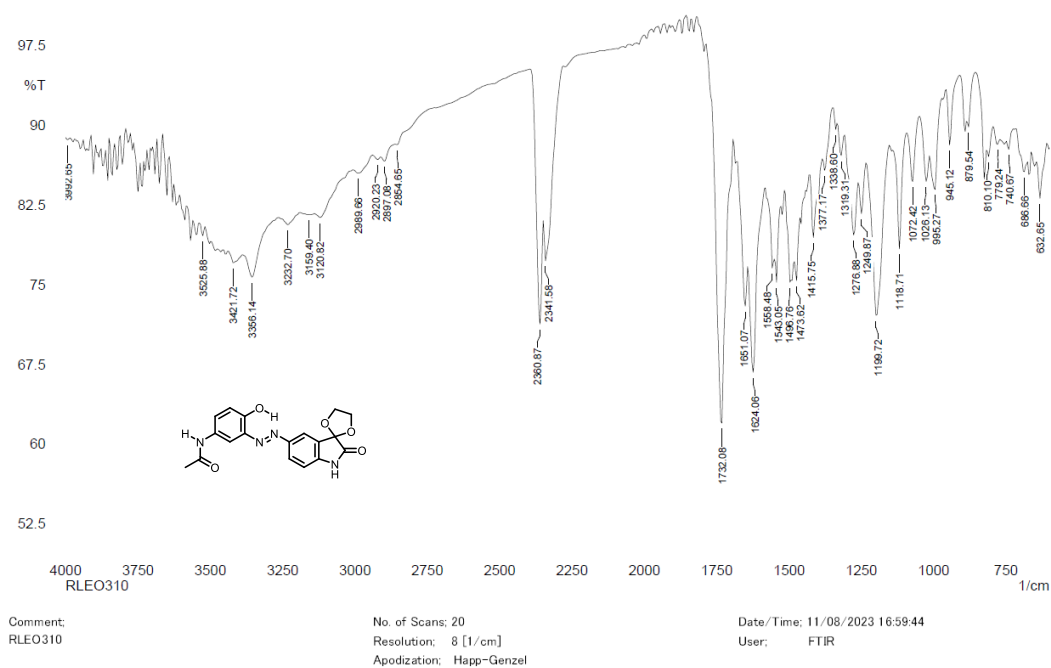


Figura A154: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 6d.

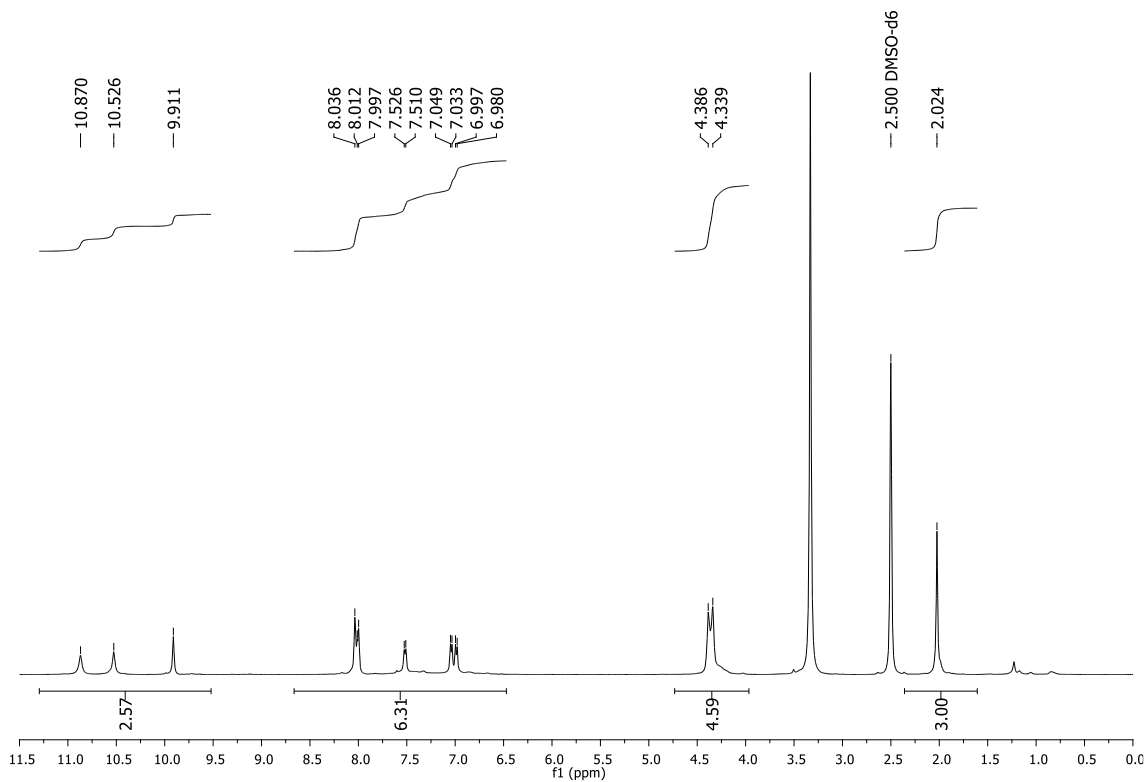


Figura A155: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6d.

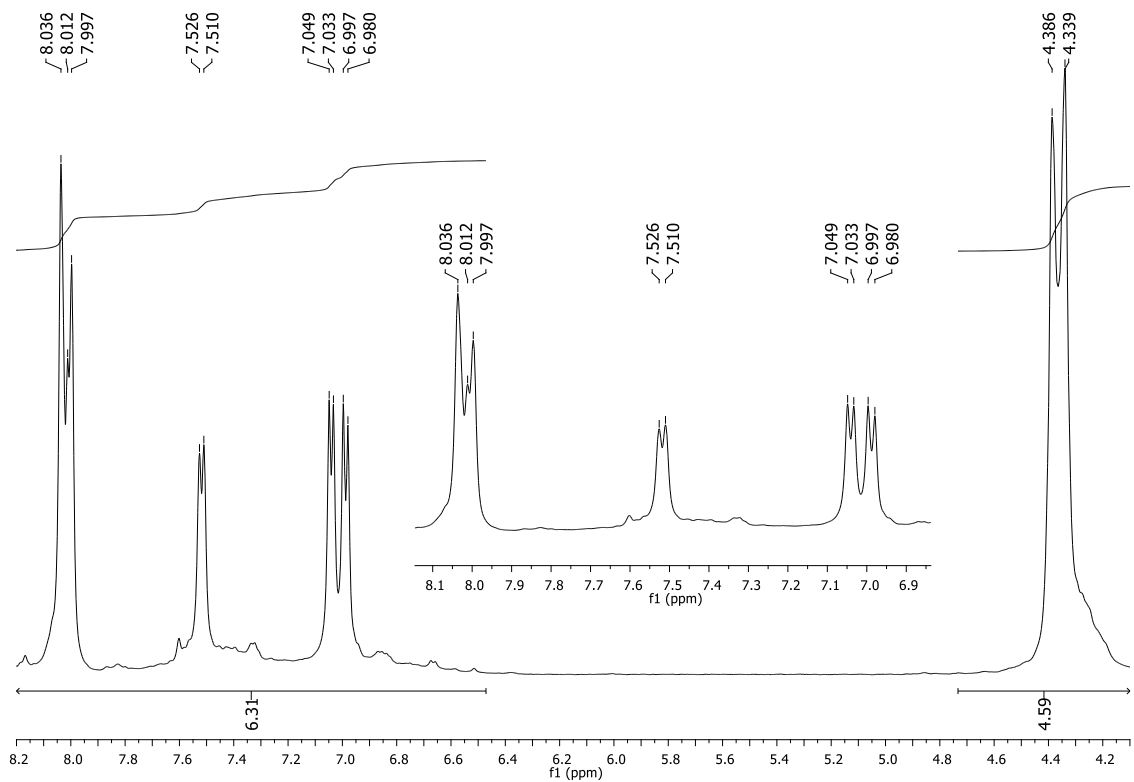


Figura A156: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6d.

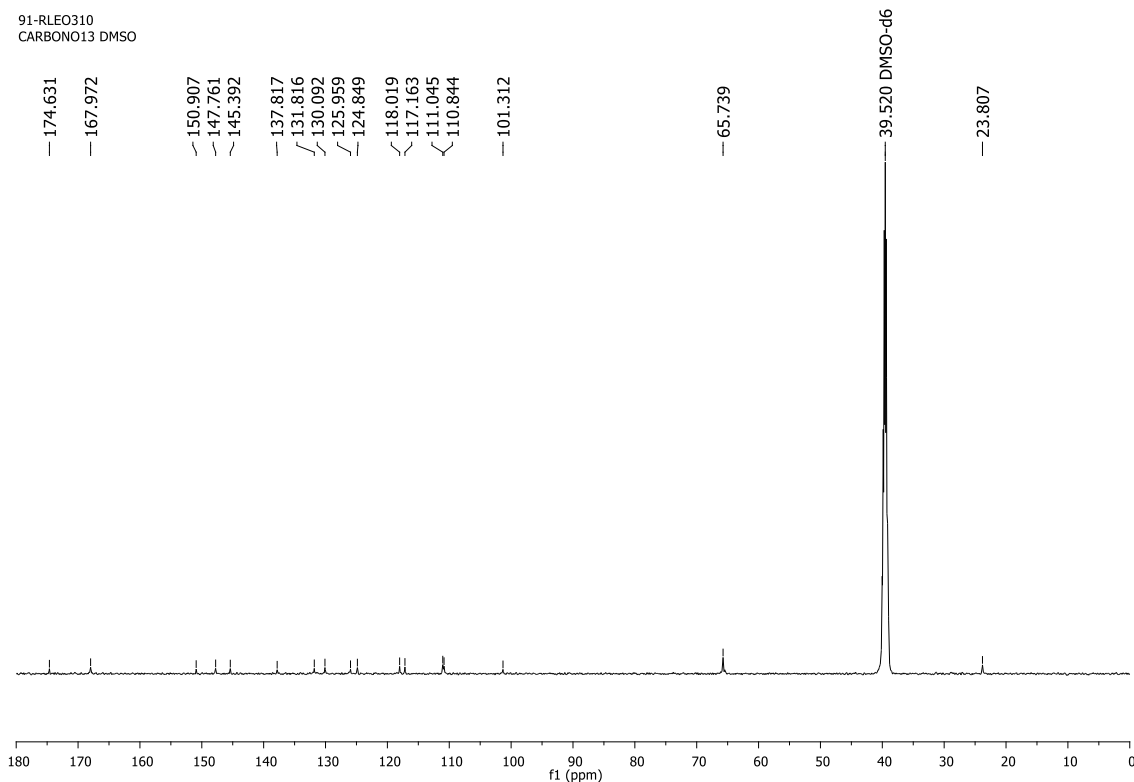


Figura A157: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6d.

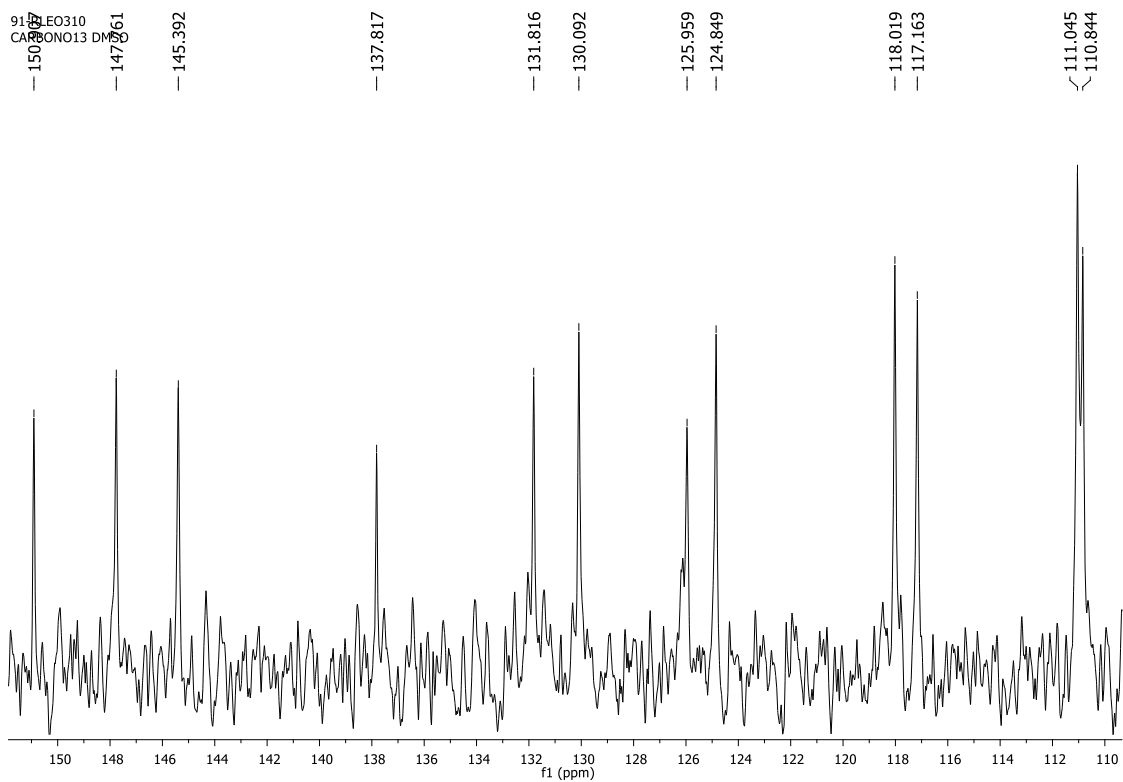
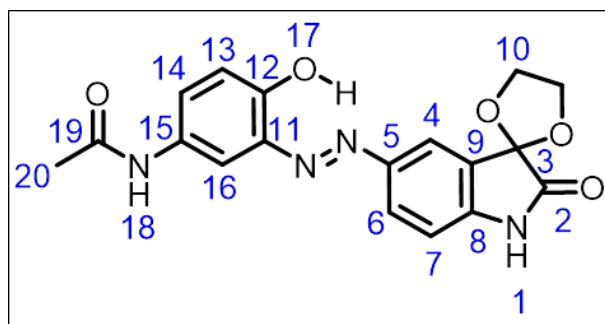


Figura A158: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6d.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
1	-	10.526 (sl, 1H)
2	174.63	-
3	101.31	-
4	130.09*	7.9 - 8.1 (m, 1H)
5	137.82	-
6	117.16**	7.518 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
7	111.04***	7.033* (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	147.76****	-
9	125.96*****	-
10	65.74	4.3 - 4.4 (m, 4H)
11	145.39****	-
12	150.91	-
13	110.84***	6.997* (d, J = 8.5 Hz, 1H)
14	118.02**	7.9 - 8.1 (m, 1H)
15	131.82*	-
16	124.85*****	7.9 - 8.1 (m, 1H)
17	-	10.870 (sl, 1H)
18	-	9.911 (sl, 1H)
19	167.97	-
20	23.81	2.024 (sl, 1H)

Figura A159: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 6d.

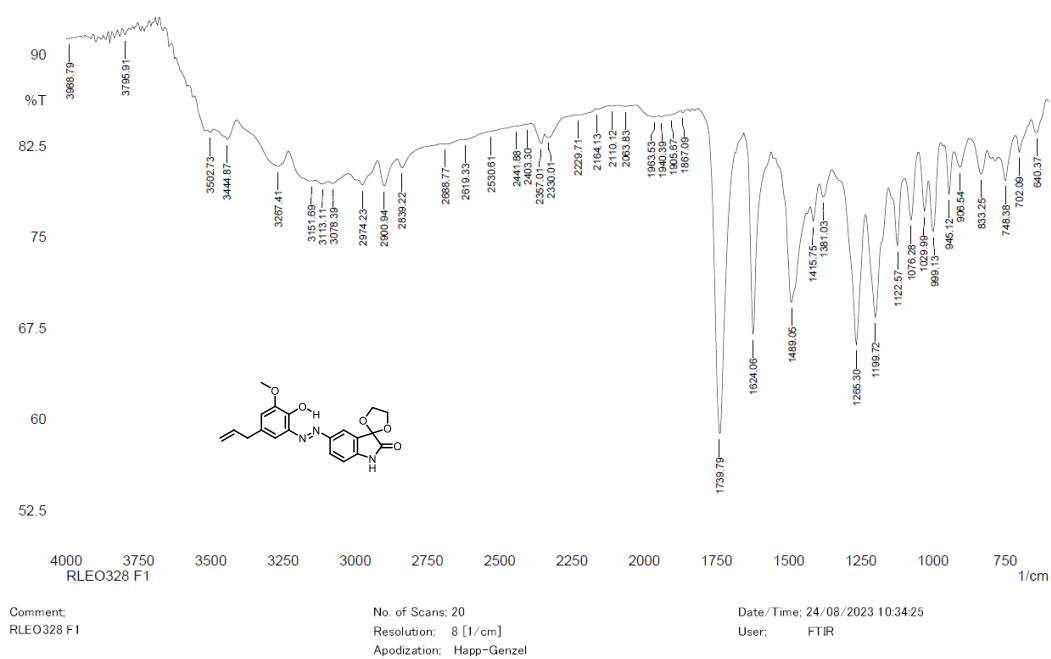


Figura A160: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 6e.

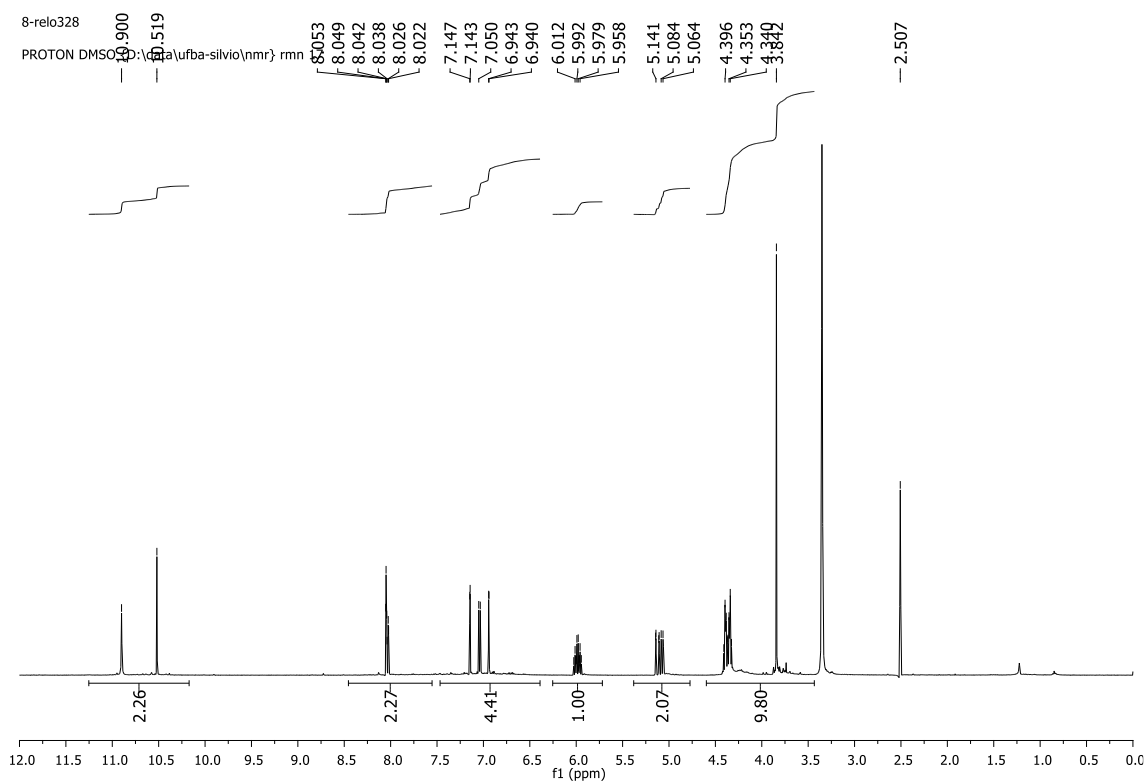


Figura A161: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 6e.



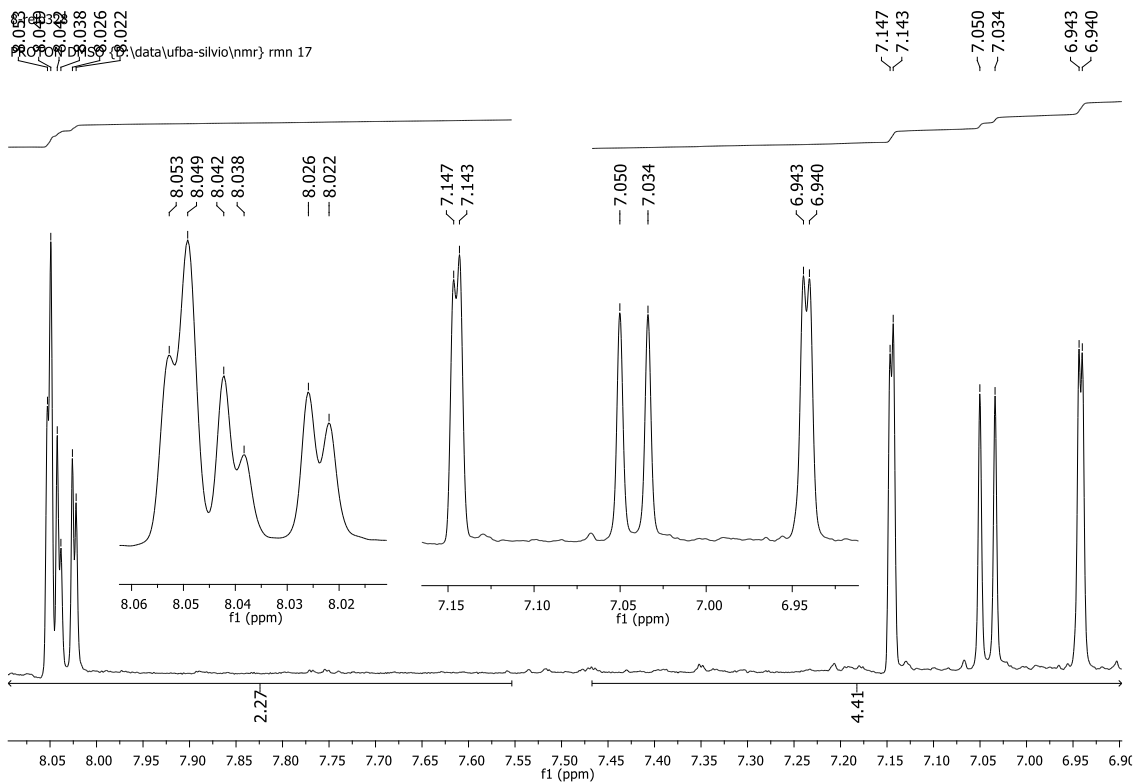


Figura A162: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6e.

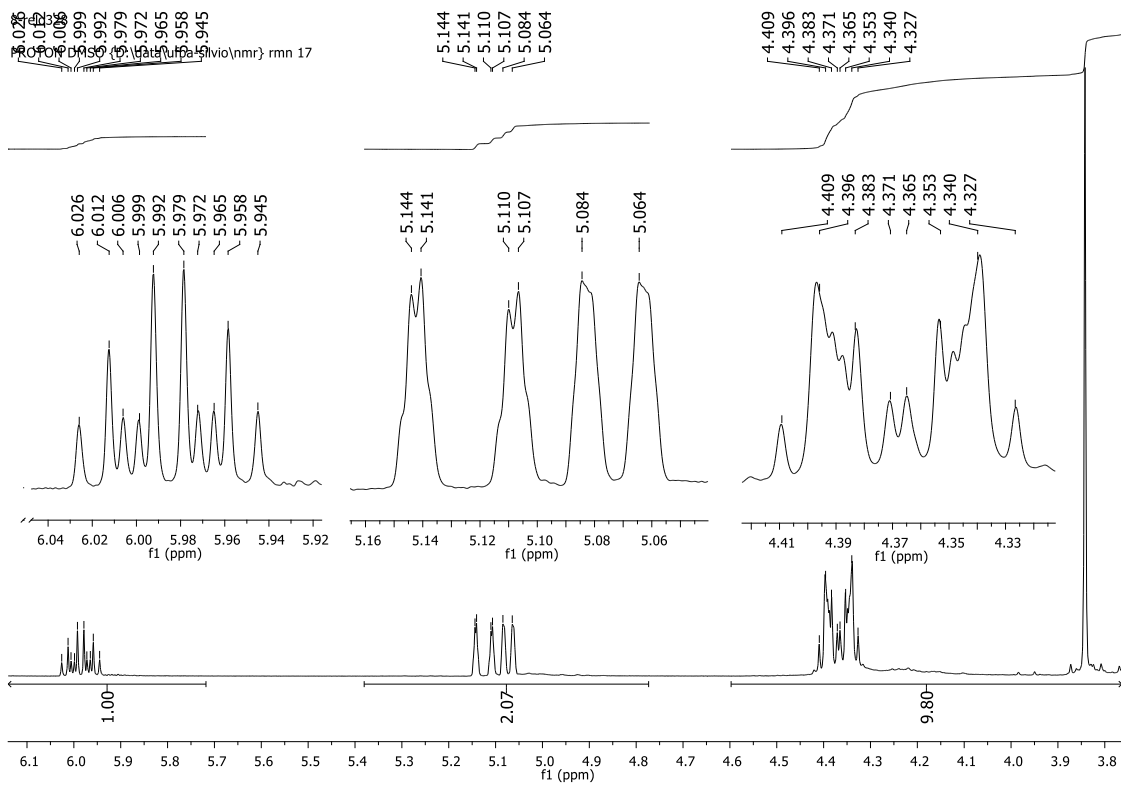


Figura A163: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6e.

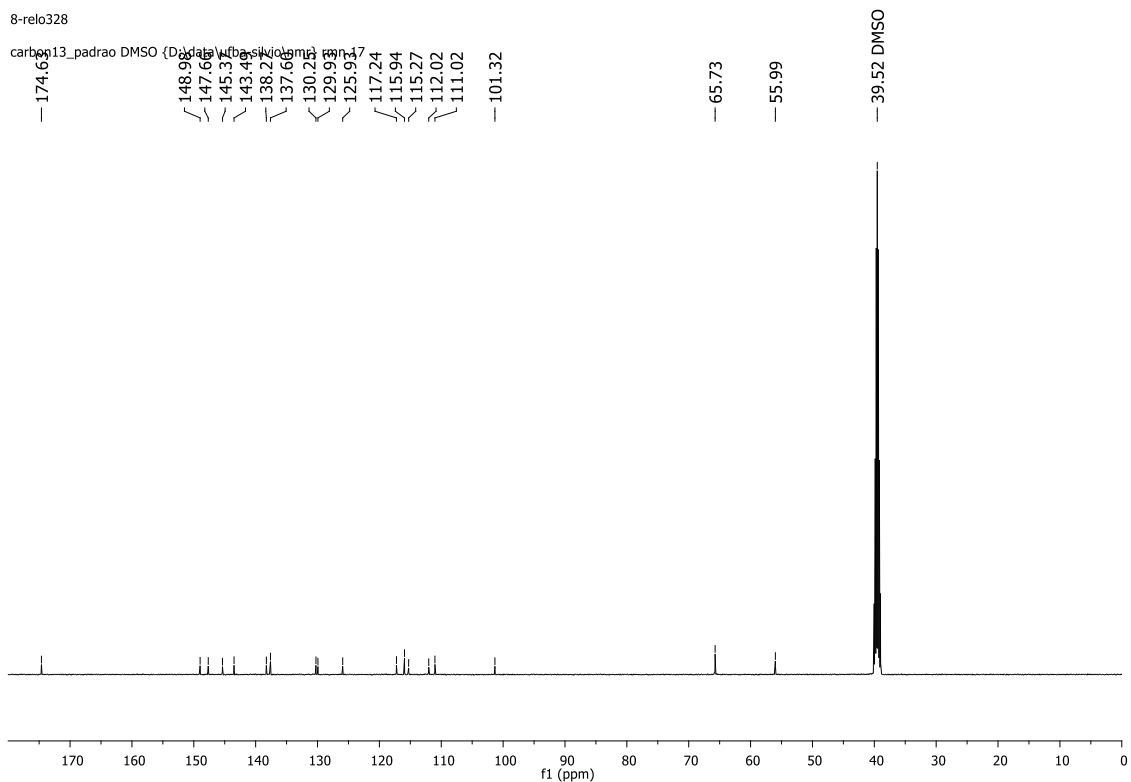


Figura A164 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 6e.

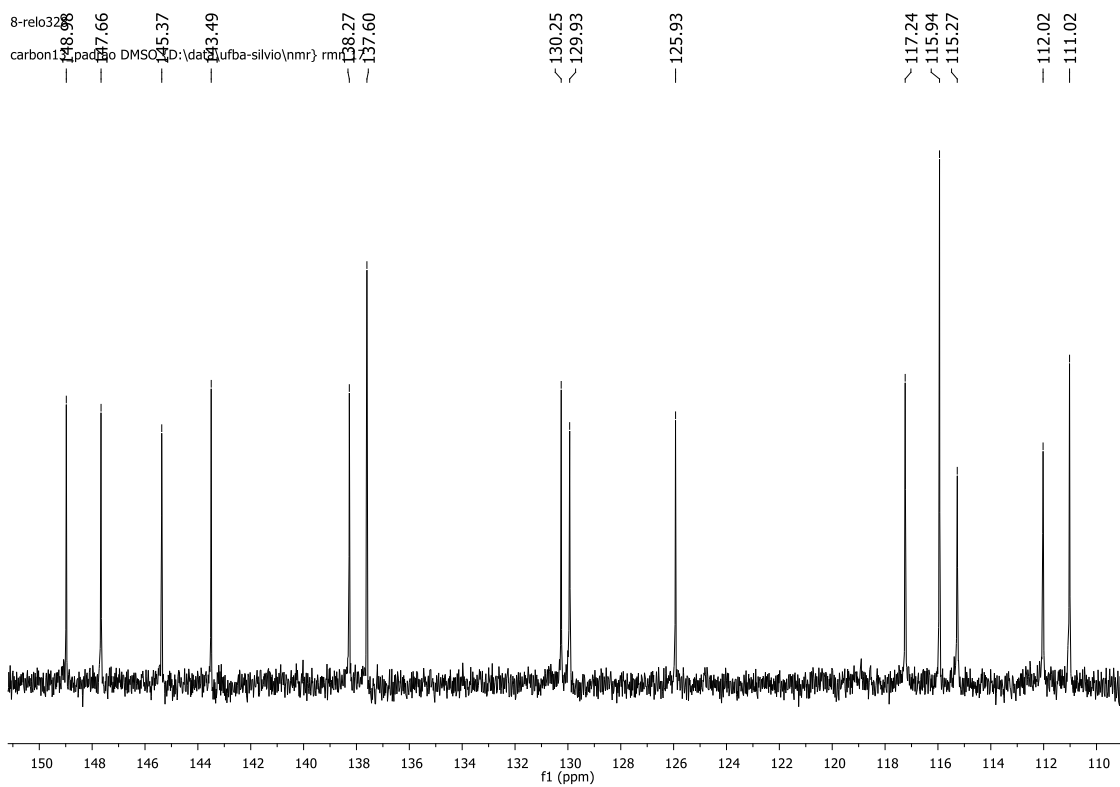


Figura A165: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 6e.

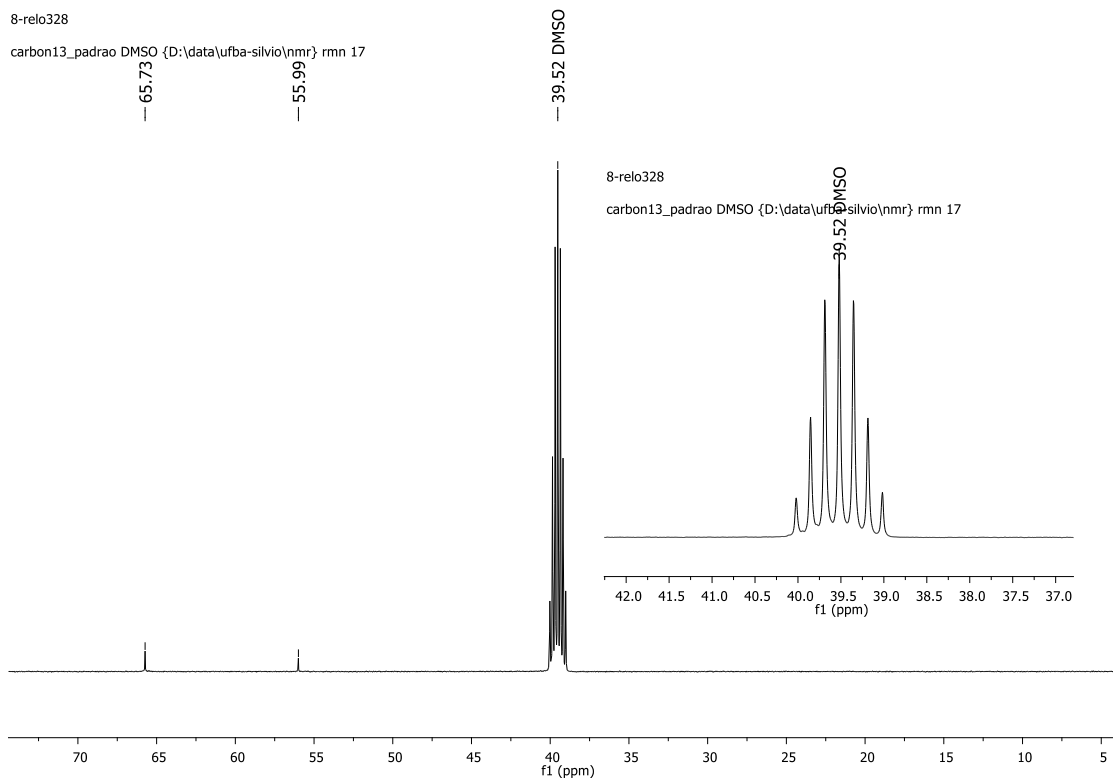


Figura A166: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6e.

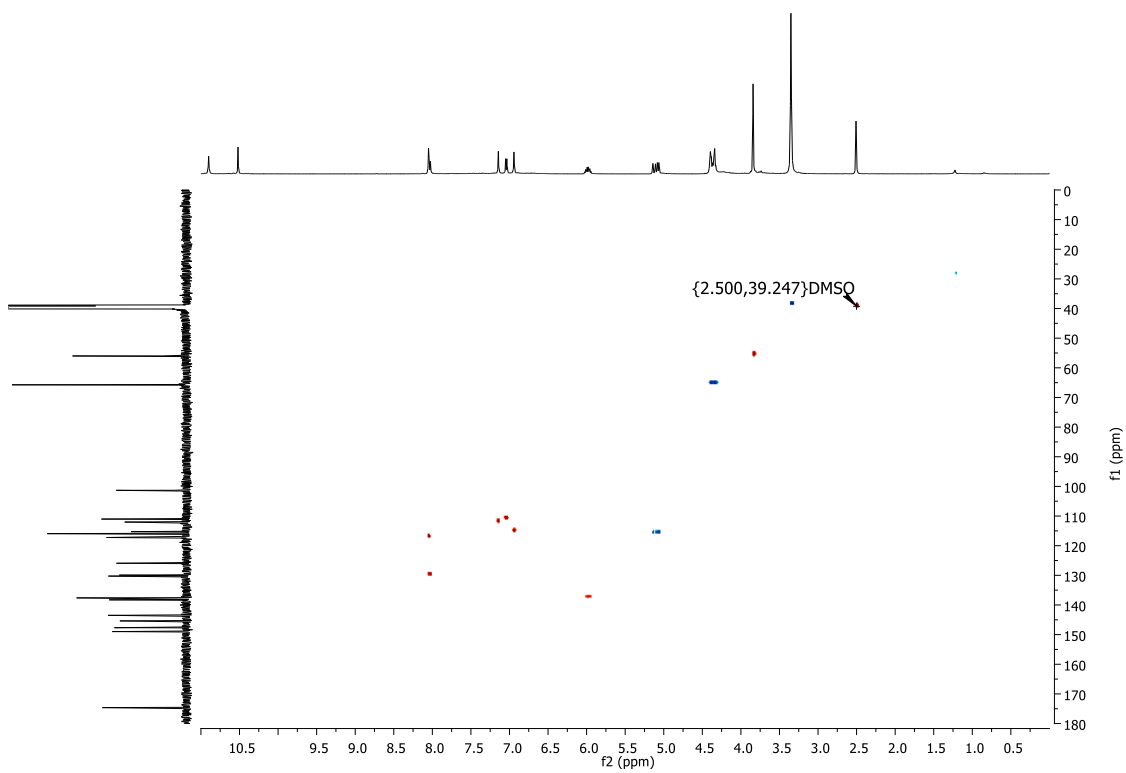


Figura A167: Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6e.

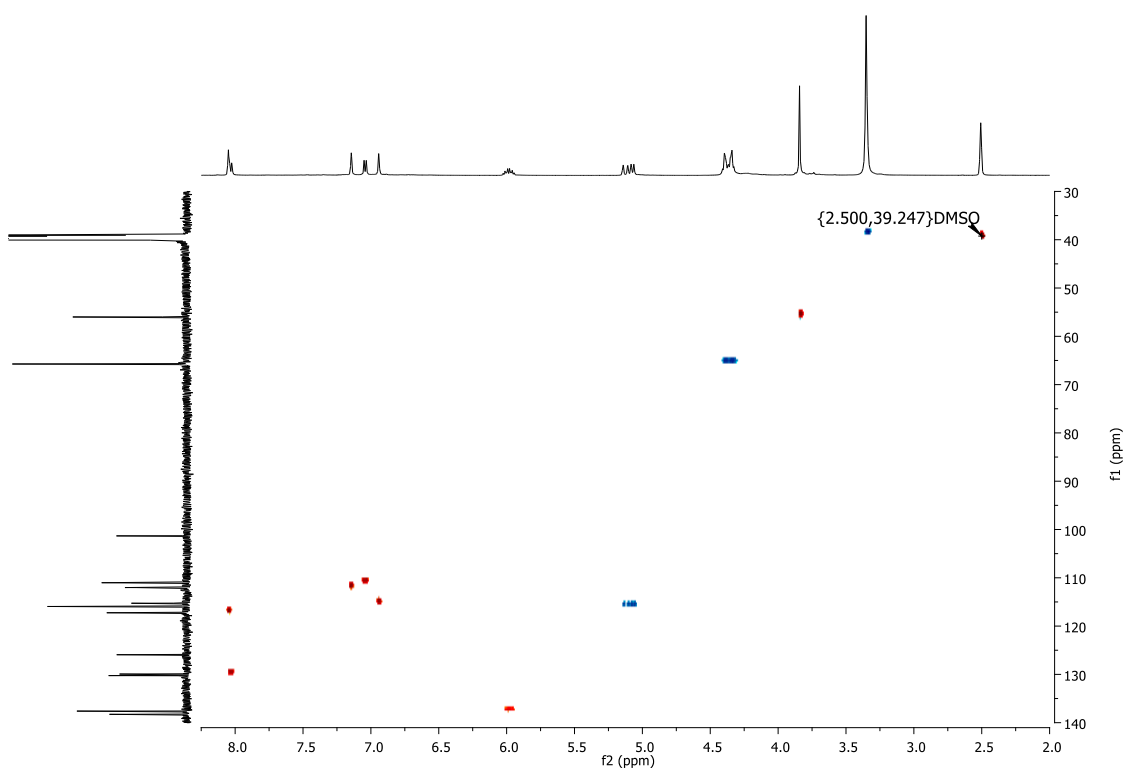


Figura A168: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6e.

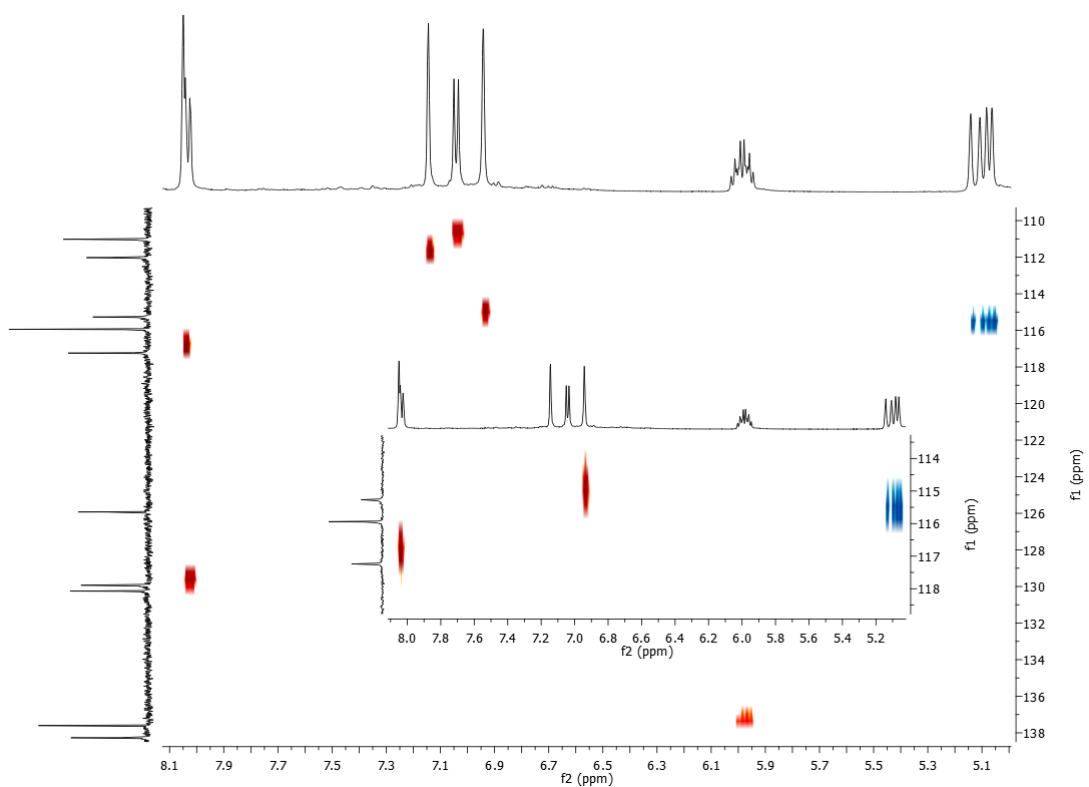


Figura A169: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6e.

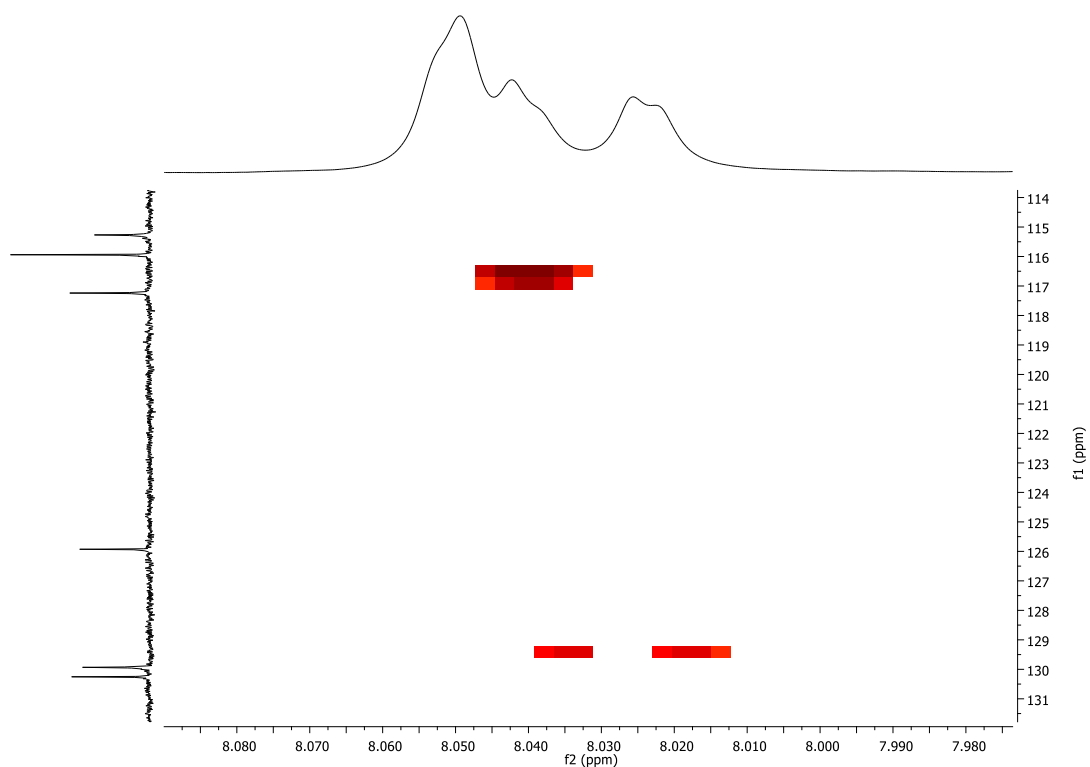


Figura A170: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6e.

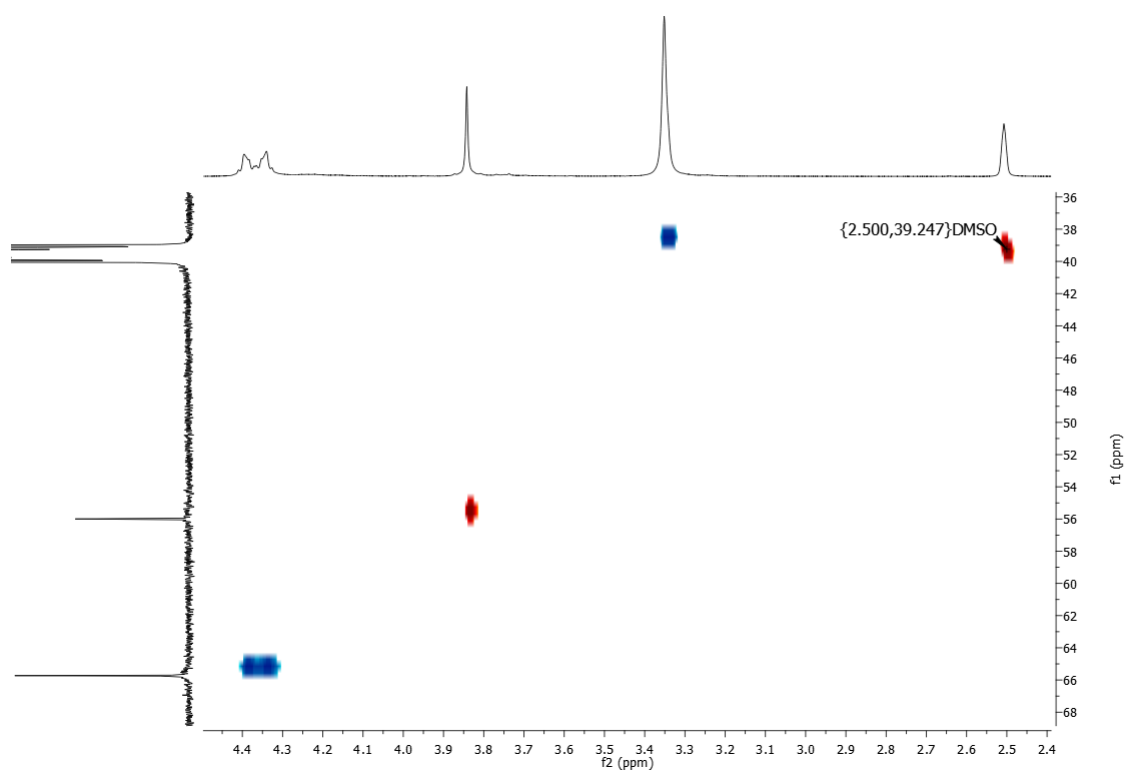


Figura A171: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6e.

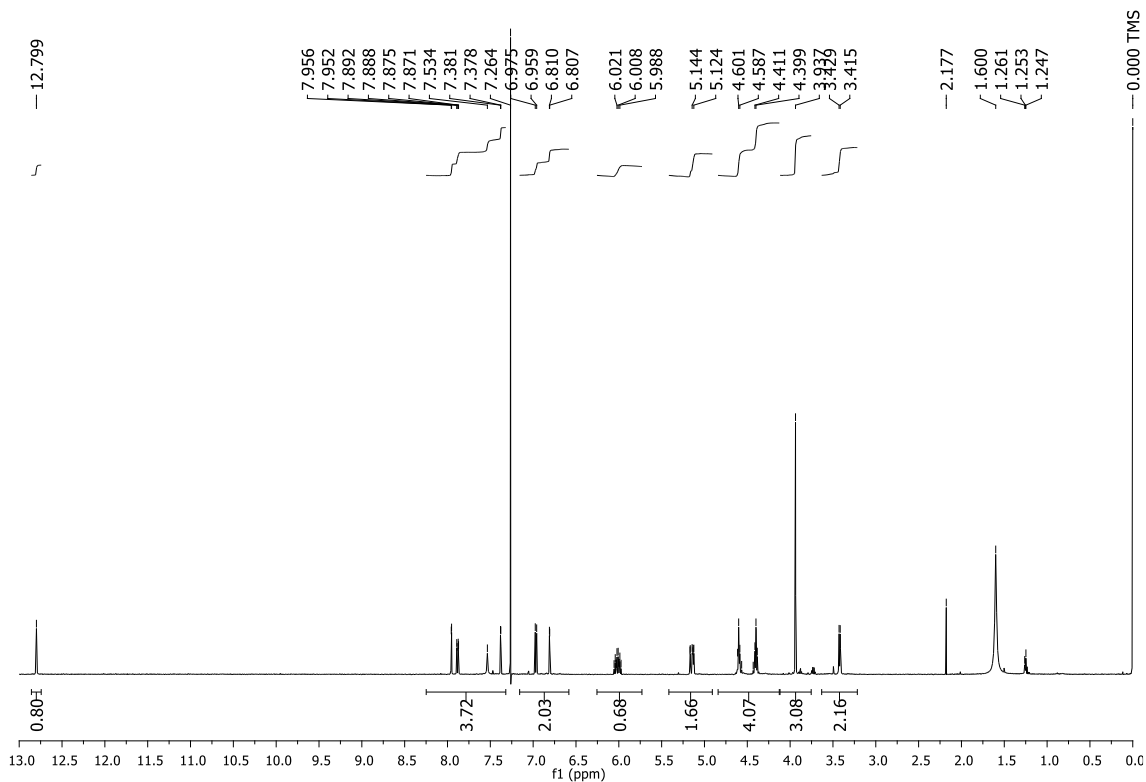


Figura A172: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e.

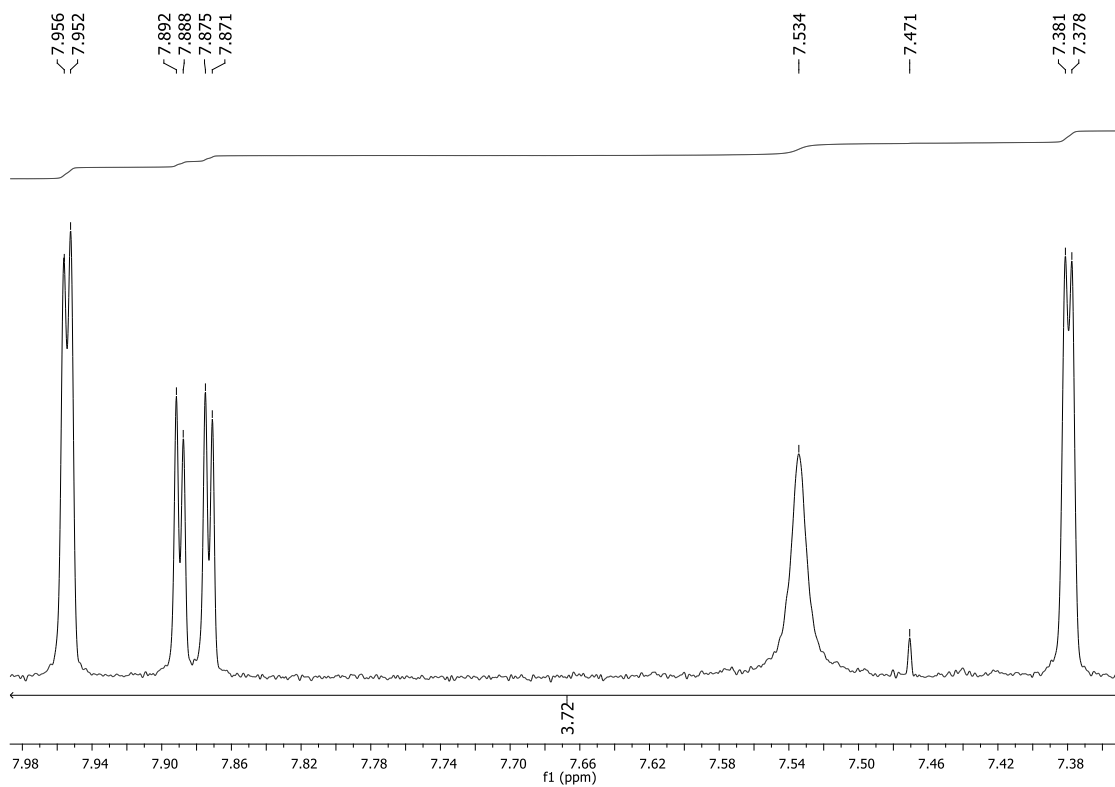


Figura A173: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e.

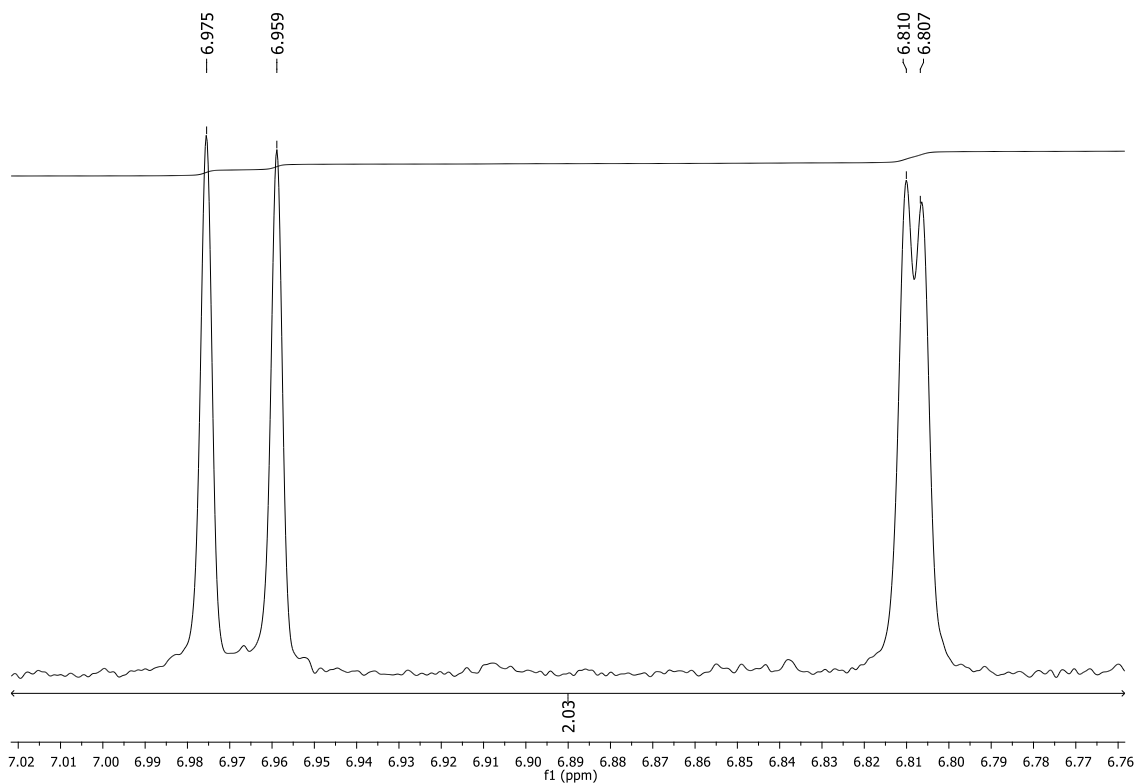


Figura A174: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e.

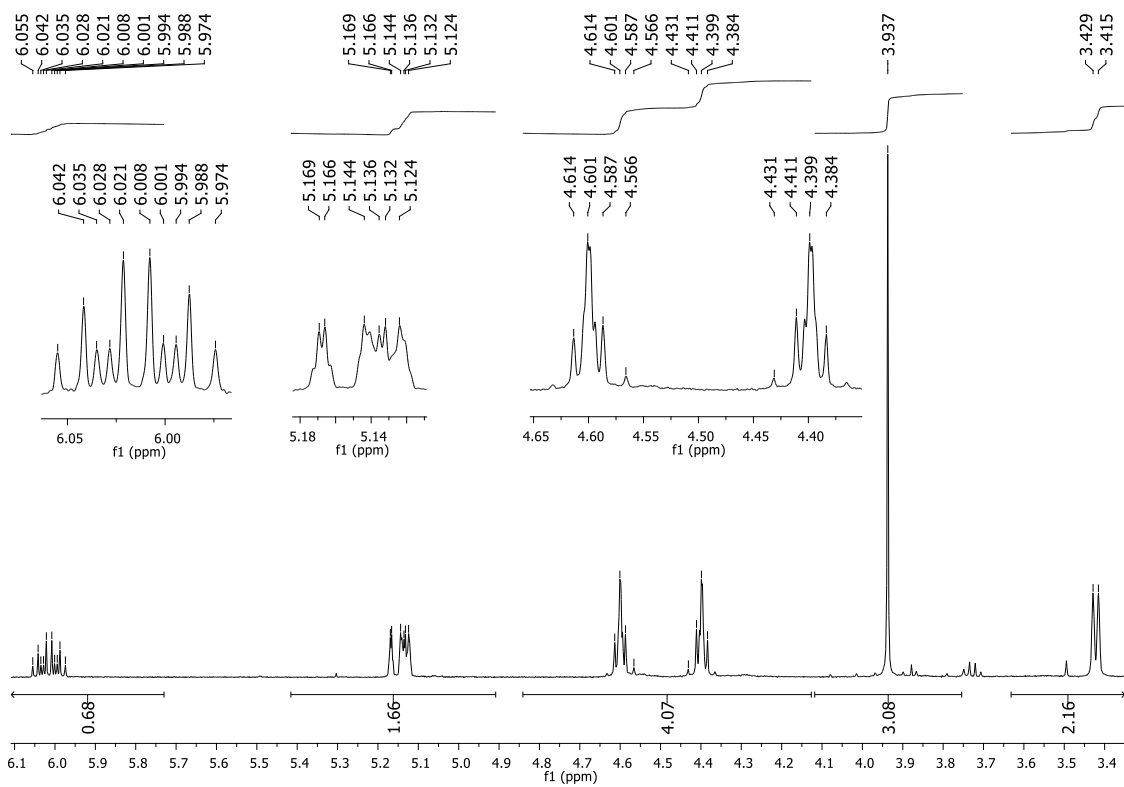
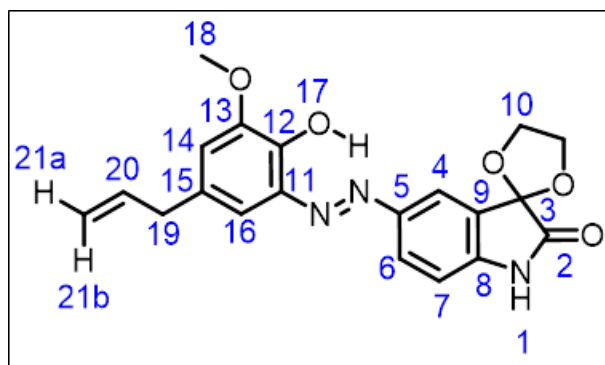


Figura A175: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6e.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>
1	-	10.519 (sl, 1H)	7,534 (sl, 1H)
2	174.63	-	-
3	101.32	-	-
4	117.24 (Via HSQC)	8.051 (d, J = 2.0 Hz, 1H)	7.954 (d, J = 2.0 Hz, 1H)
5	147.66*	-	-
6	129.93 (Via HSQC)	8.032 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H)	7,882 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H)
7	111.02 (Via HSQC)	7.042 (d, J = 8.0 Hz, 1H)	6.967 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	148.98*	-	-
9	130.25	-	-
10	65.73	4.3 - 4.5 (m, 4H)	4.3 - 4.7 (m, 4H)
11	145.37*	-	-
12	143.49*	-	-
13	138.27*	-	-
14	115.27 (Via HSQC)	6.942 (d, J = 1.5 Hz, 1H)	6,808 (d, J = 1.5 Hz, 1H)
15	125.93	-	-
16	112.02 (Via HSQC)	7.145 (d, J = 2.0 Hz, 1H)	7.380 (d, J = 1.5 Hz, 1H)
17	-	10.900 (sl, 1H)	12.799 (s, 1H)
18	55.99	3.842 (s, 1H)	3.937 (s, 1H)
19	Sobreposto ao sinal do DMSO-d <sub>6</sub> em 39.52 ppm	Sobreposto ao sinal da água em 3.35 ppm	3.422 (d, J = 7.0 Hz, 2H)
20	137.60 (Via HSQC)	5.985 (ddt, J = 7.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 16.5 Hz, 1H)	6.014 (ddt, J = 6.5 Hz, J = 10.5 Hz, J = 17.0 Hz, 1H)
21a	115.94 (Via HSQC)	5.074 (dl, J = 10.0 Hz, 1H)	5.168 (d, J = 1.5 Hz, 1H)
21b	115.94 (Via HSQC)	5.126 (dd, J = 17.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H)	5.12 - 5.15 (m, 1H)

Figura A176: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 6e.



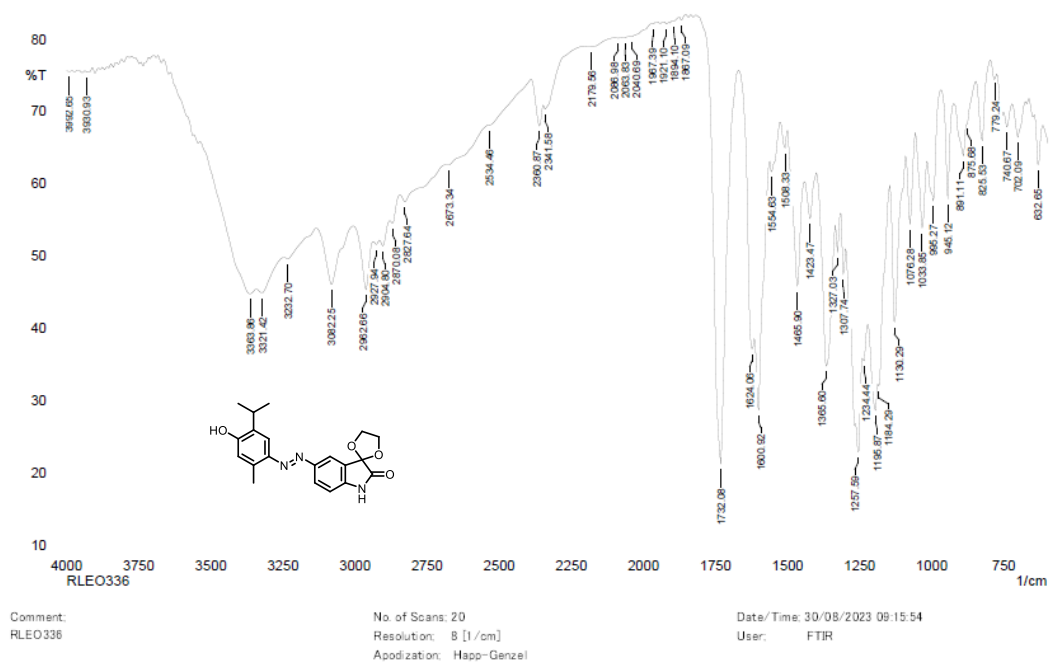


Figura A177: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 6f.

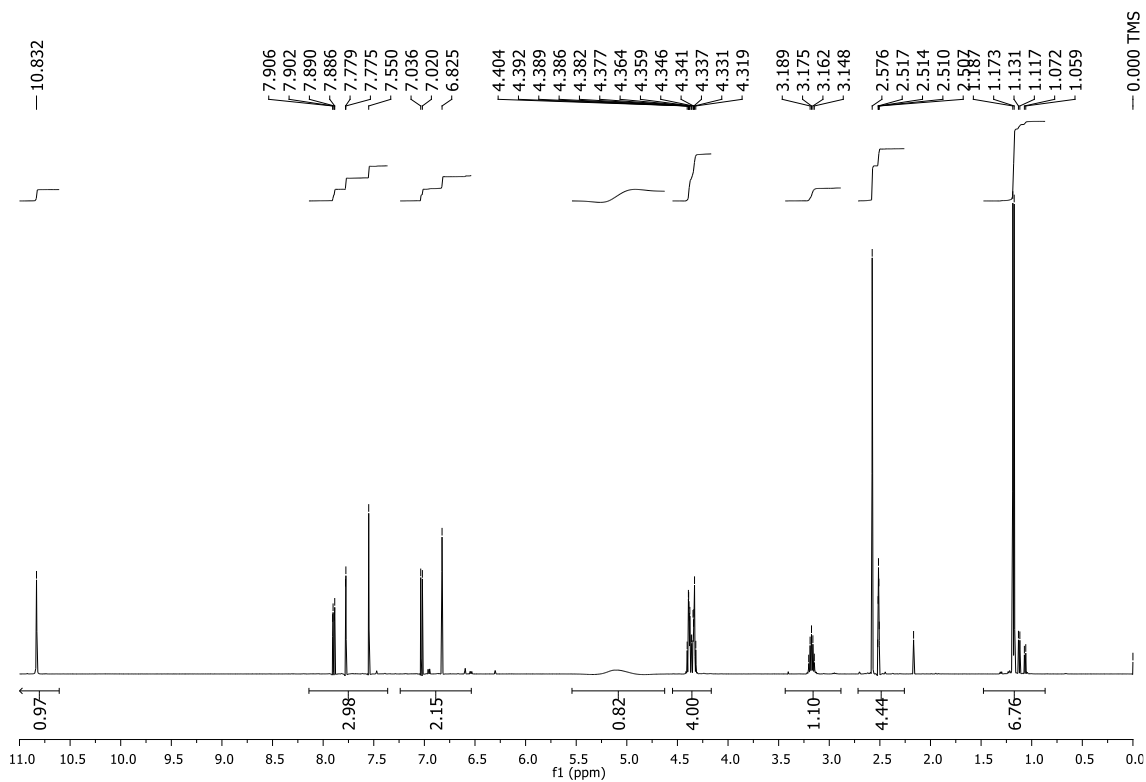


Figura A178: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6f.

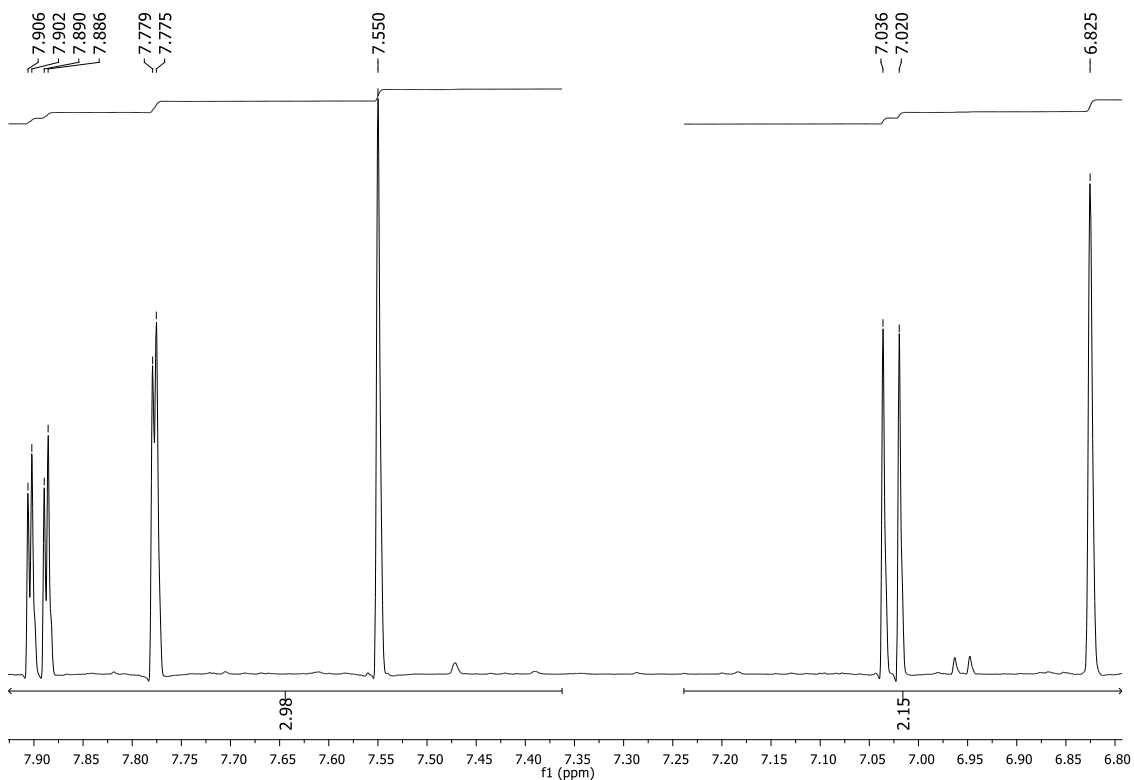


Figura A179: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6f.

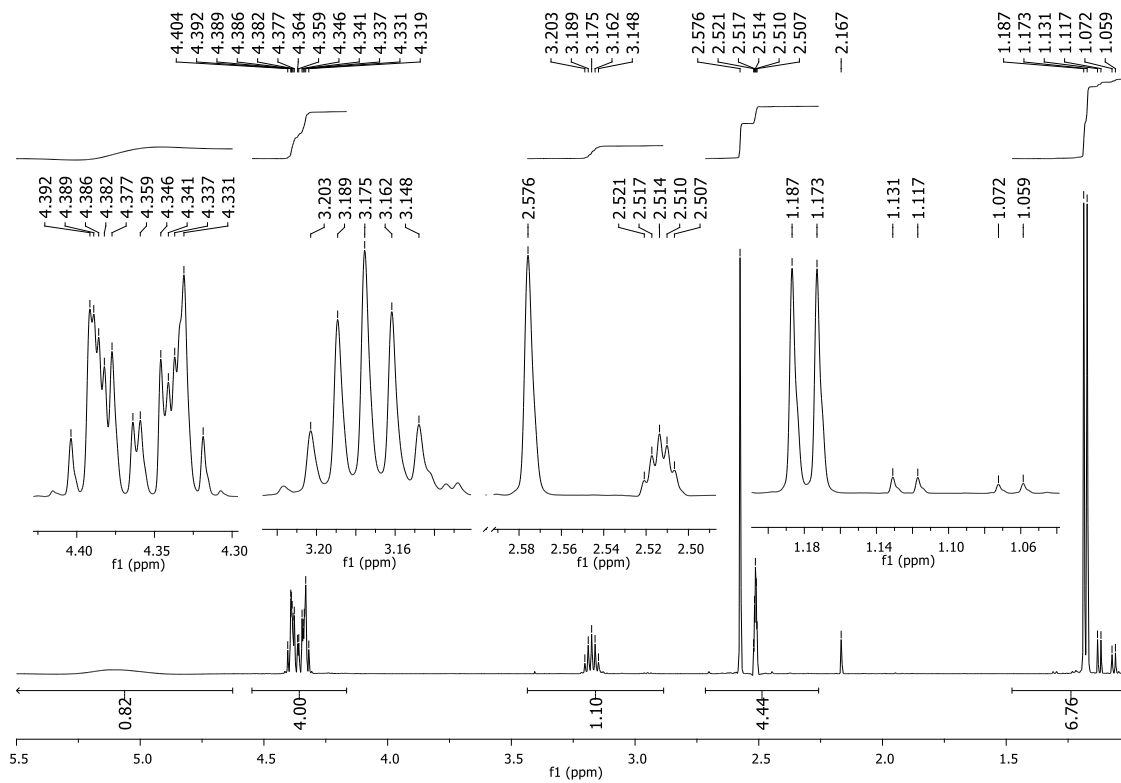


Figura A180: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6f.

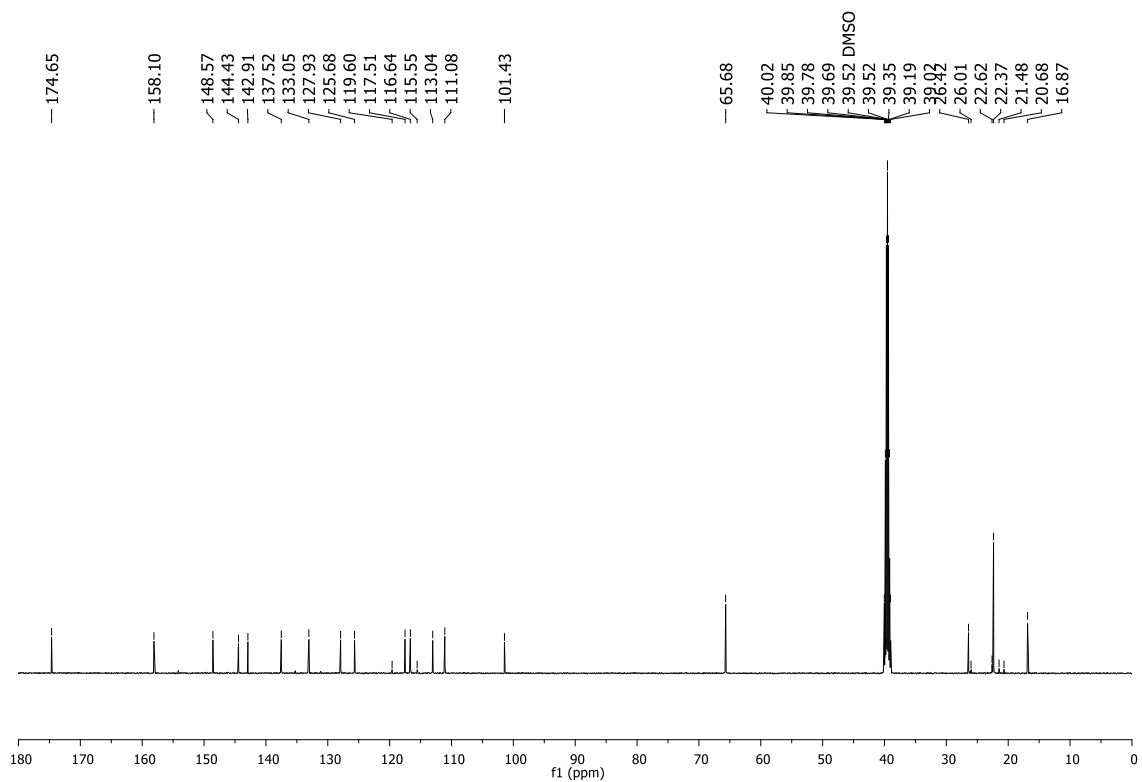
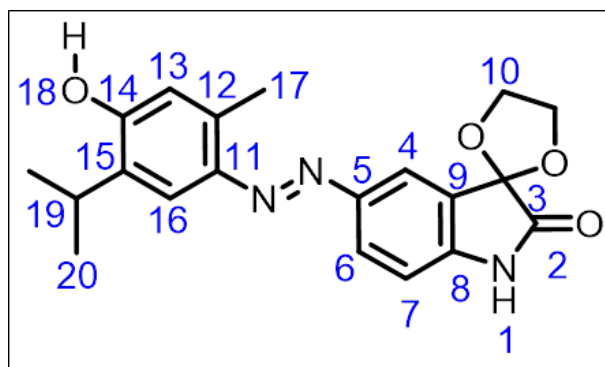


Figura A181: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6f.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.832 (s, 1H)
2	174.65	-
3	101.43	-
4	127.93	7.777 (d, J = 2.0 Hz, 1H)
5	144.43*	-
6	116.64	7.896 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H)
7	111.08	7.028 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	148.57*	-
9	125.68	-
10	65.68	4.3 - 4.4 (m, 4H)
11	142.91	-
12	137.52*	-
13	113.04**	6.825 (s, 1H)
14	158.10	-
15	117.51**	-
16	133.05*	7.550 (s, 1H)
17	16.87	2.576 (s, 3H)
18	-	5.107 (sl, 1H)
19	26.42	3.175 (sept, J = 7.0 Hz, 1H)
20	22.37	1.180 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

Figura A182: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 6f.

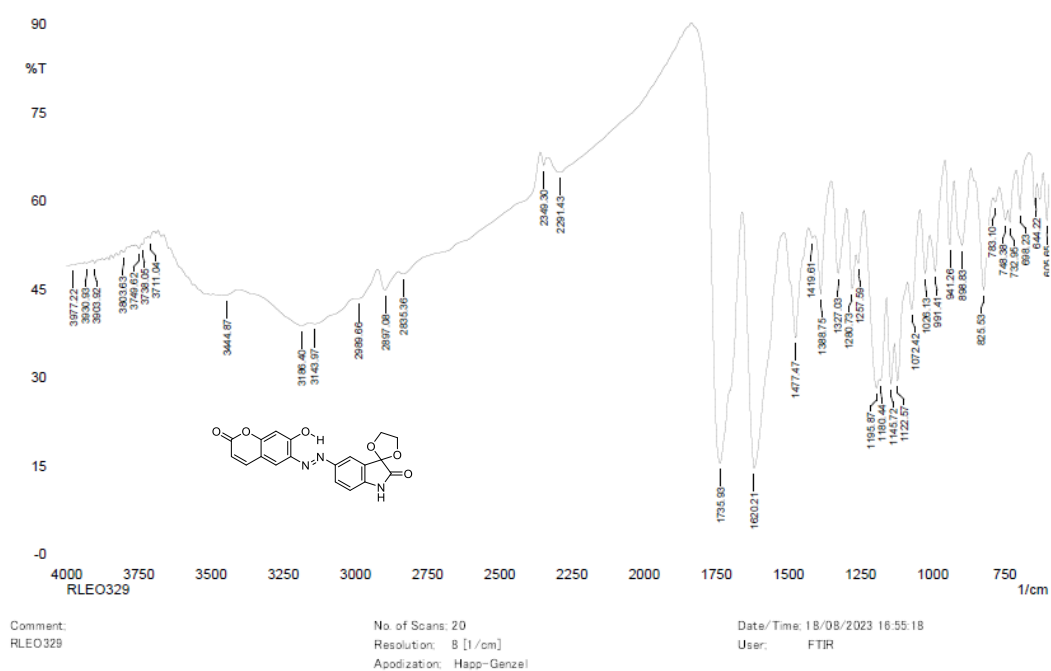


Figura A183: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 6g.

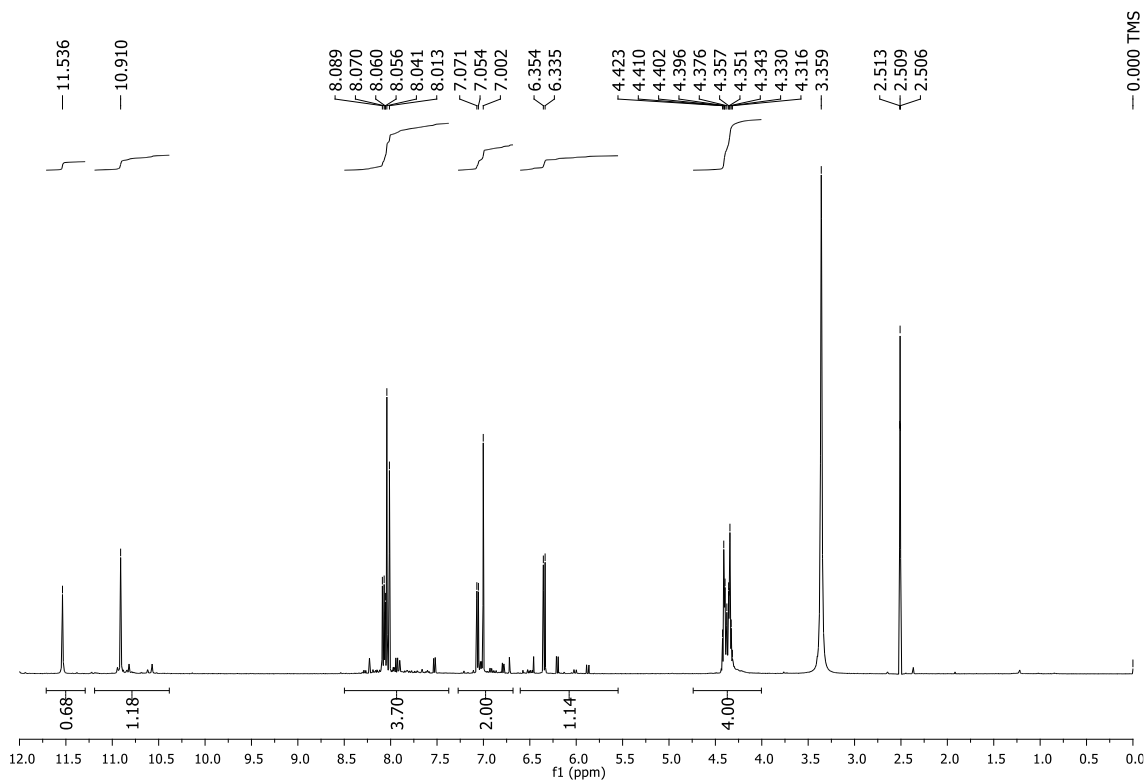


Figura A184: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6g.

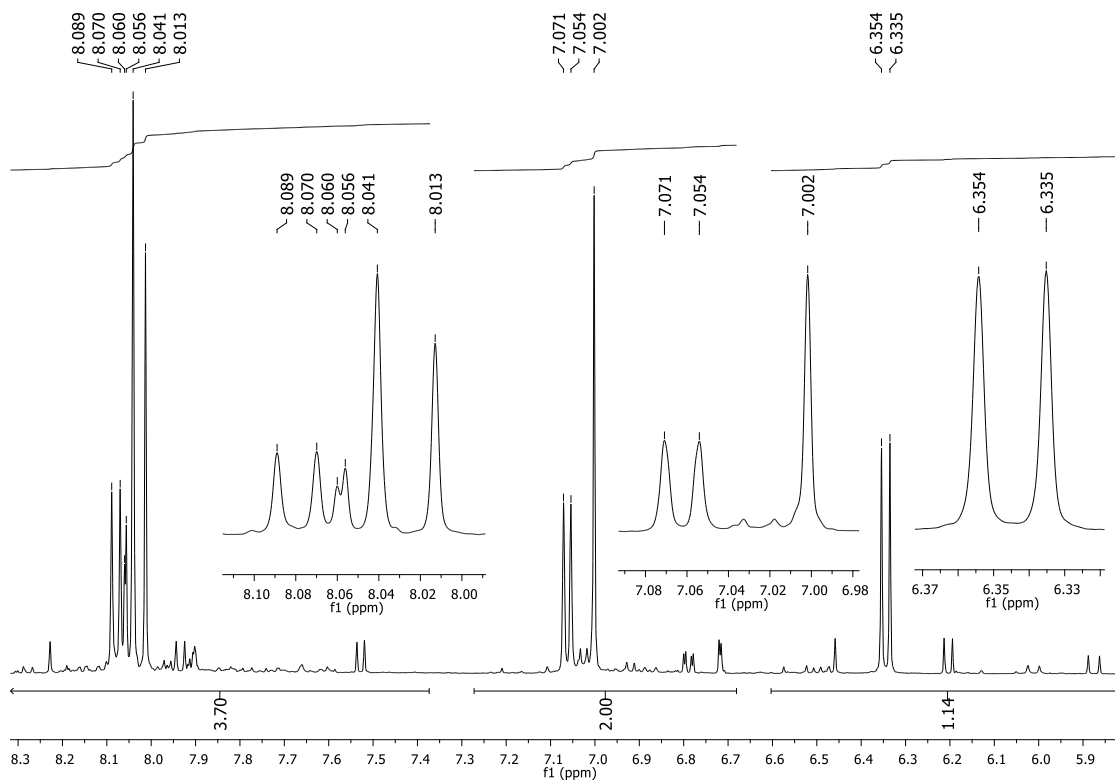


Figura A185: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6g.

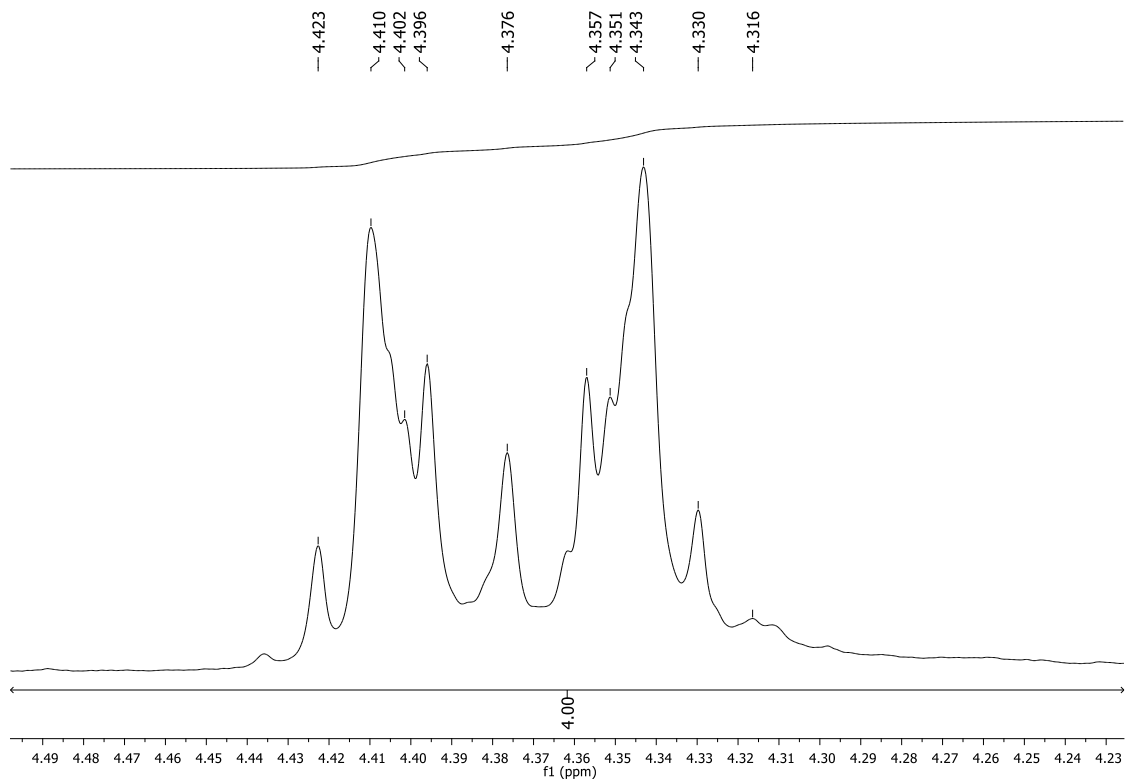


Figura A186: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6g.

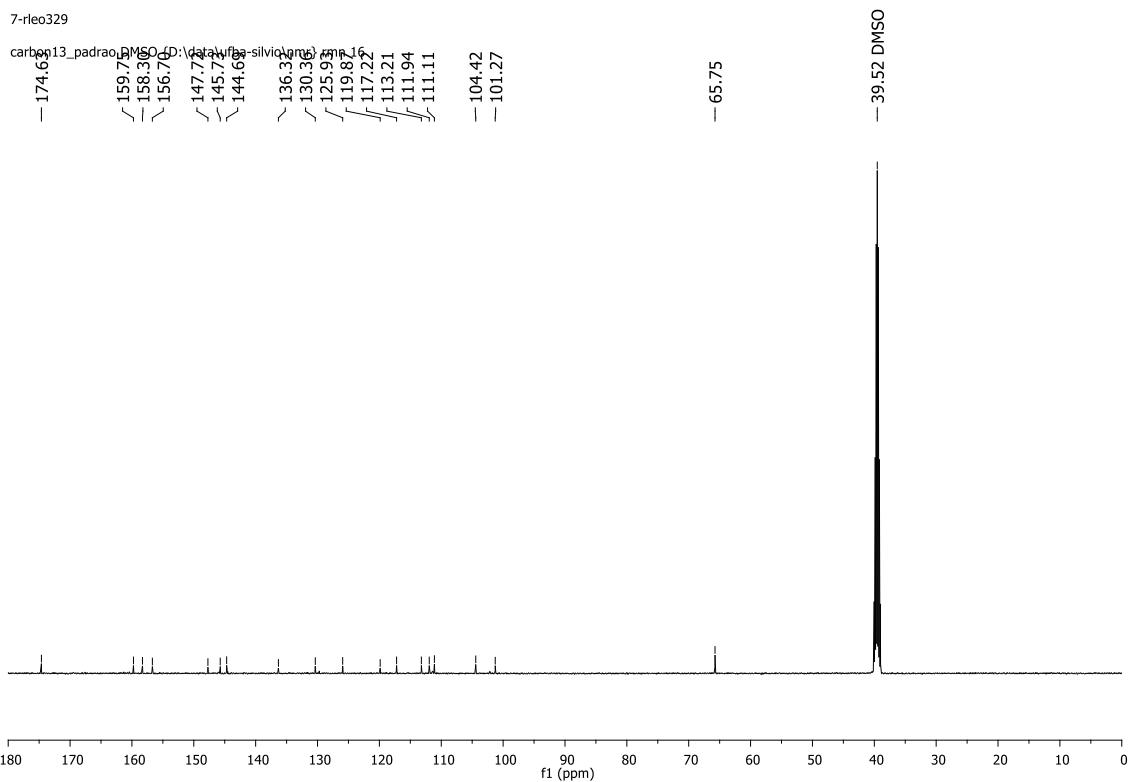


Figura A187: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 6g.

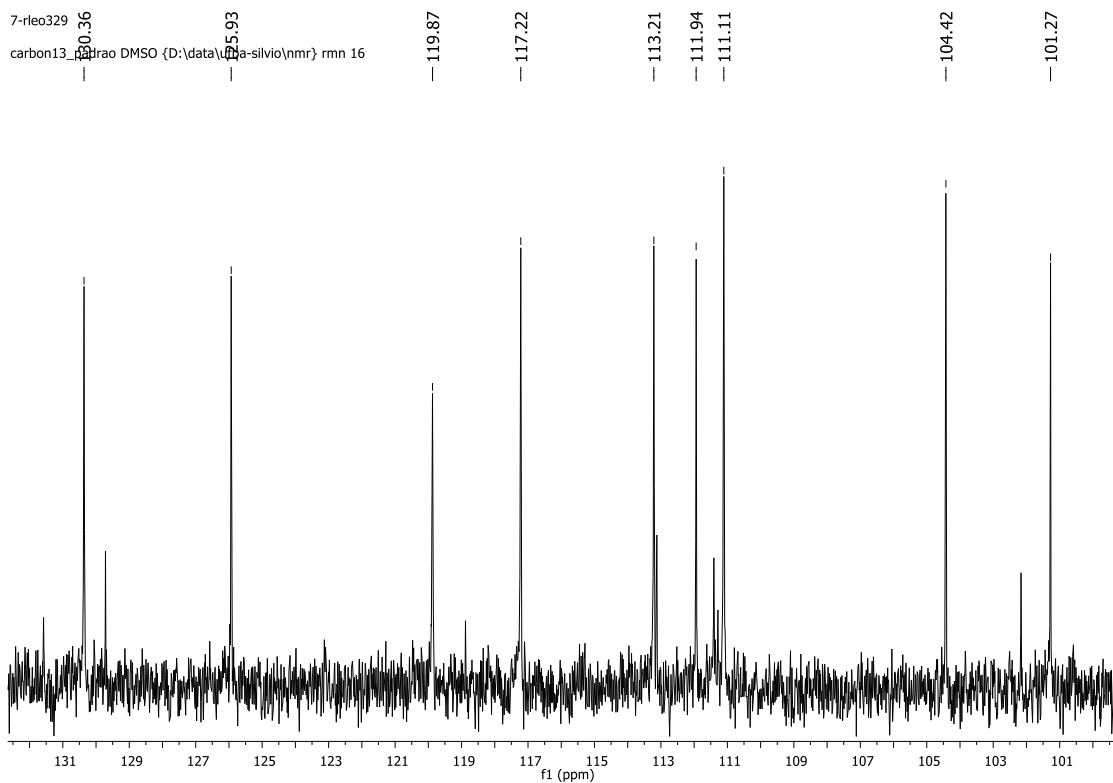


Figura A188: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 6g.

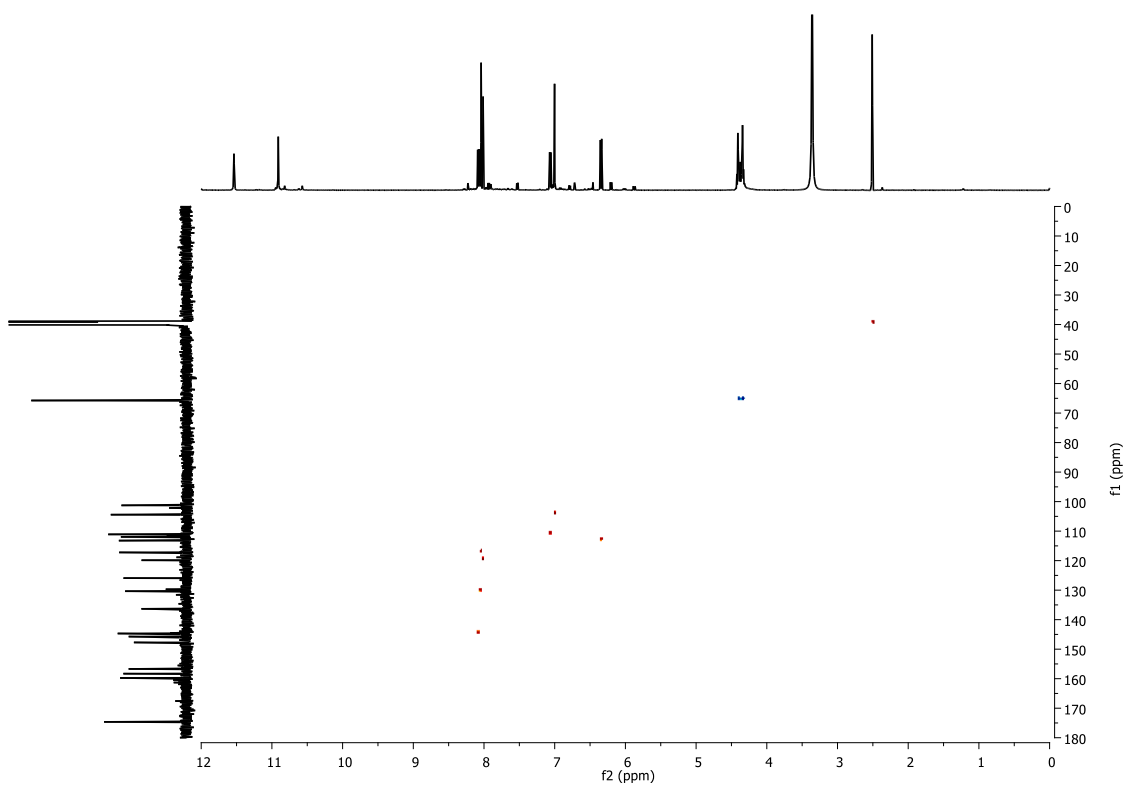


Figura A189: Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6g.

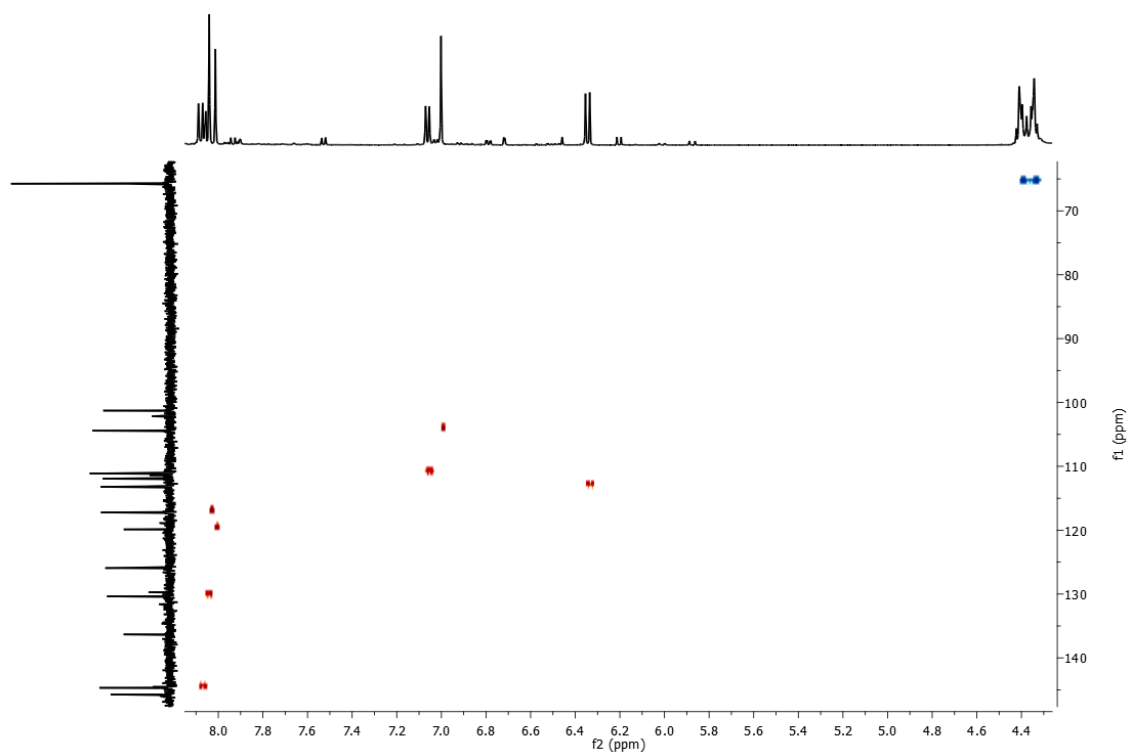


Figura A190: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6g.



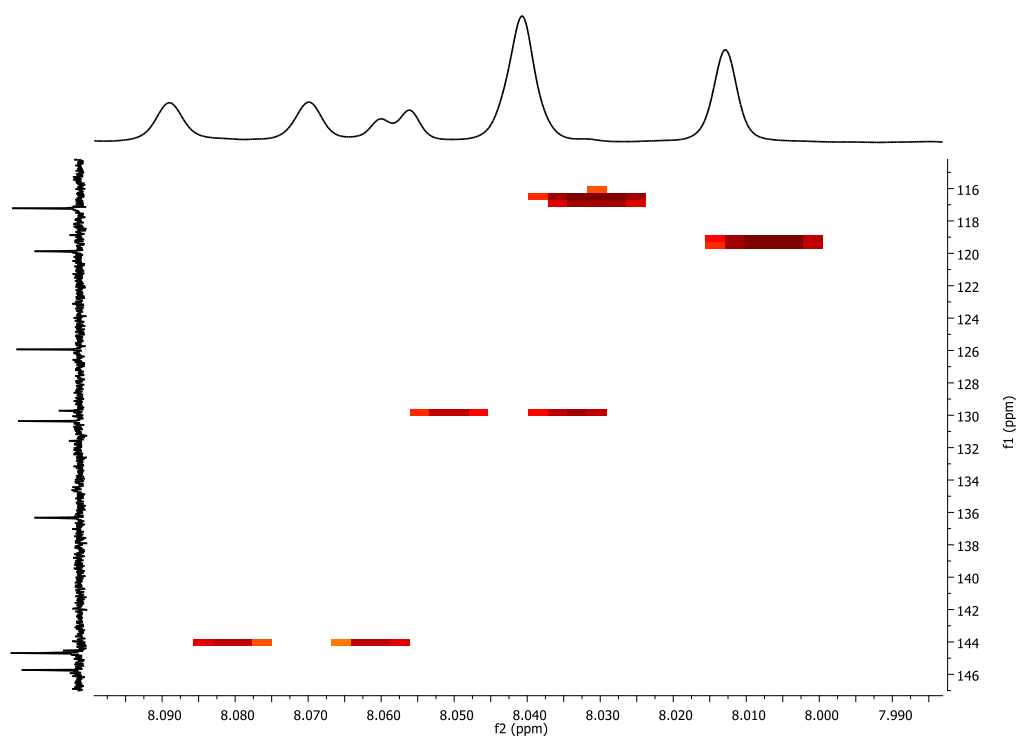


Figura A191: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6g.

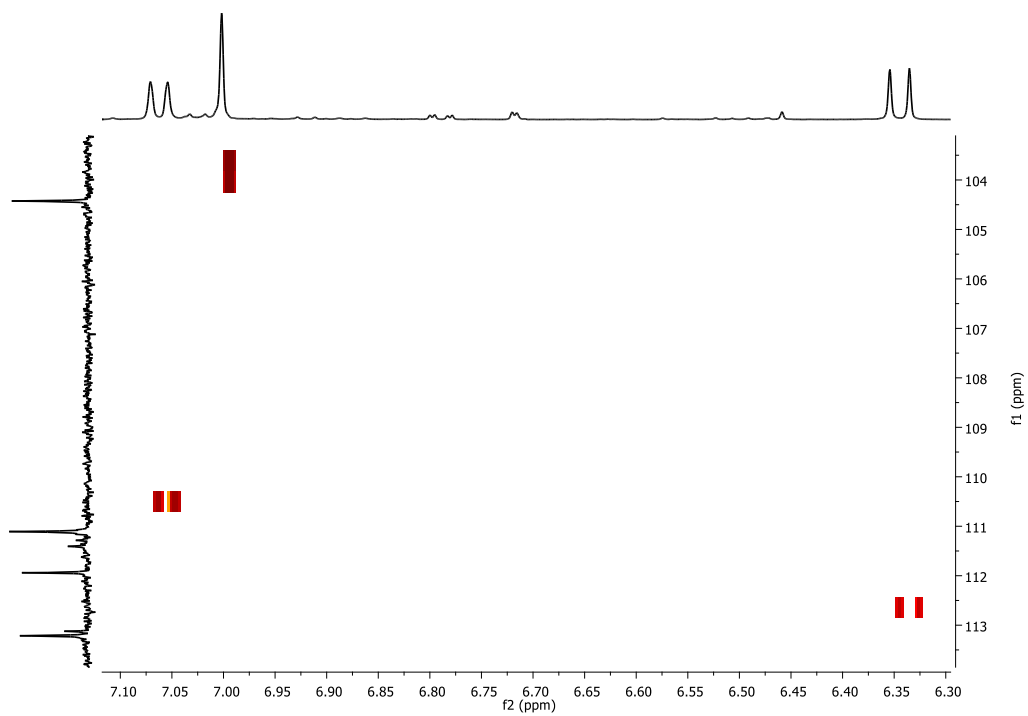
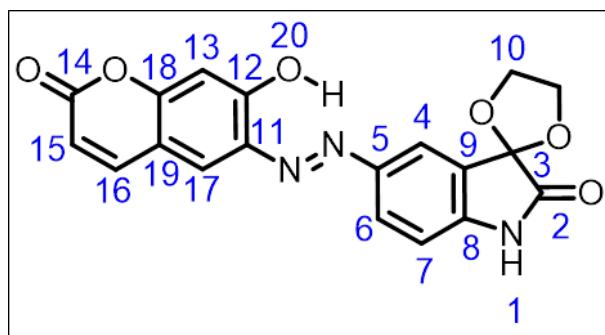


Figura A192: Expansão do espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 6g.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.910 (s, 1H)
2	174.63	-
3	101.27	-
4	119.87*	8.013* (s, 1H)
5	145.73**	-
6	130.36	8.050 (dd, J = 2.0 Hz, J = N.D., 1H)
7	111.11	7.062 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
8	147.72**	-
9	125.93	-
10	65.75	4.30 - 4.45 (m, 4H)
11	136.32	-
12	156.70*	-
13	104.42	7.002 (s, 1H)
14	159.75*	-
15	113.21	6.344 (d, J = 9.5 Hz, 1H)
16	144.69	8.080 (d, J = 9.5 Hz, 1H)
17	117.22*	8.041* (s, 1H)
18	158.30*	-
19	111.94	-
20	-	11.536 (sl, 1H)

Figura A193: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 6g.

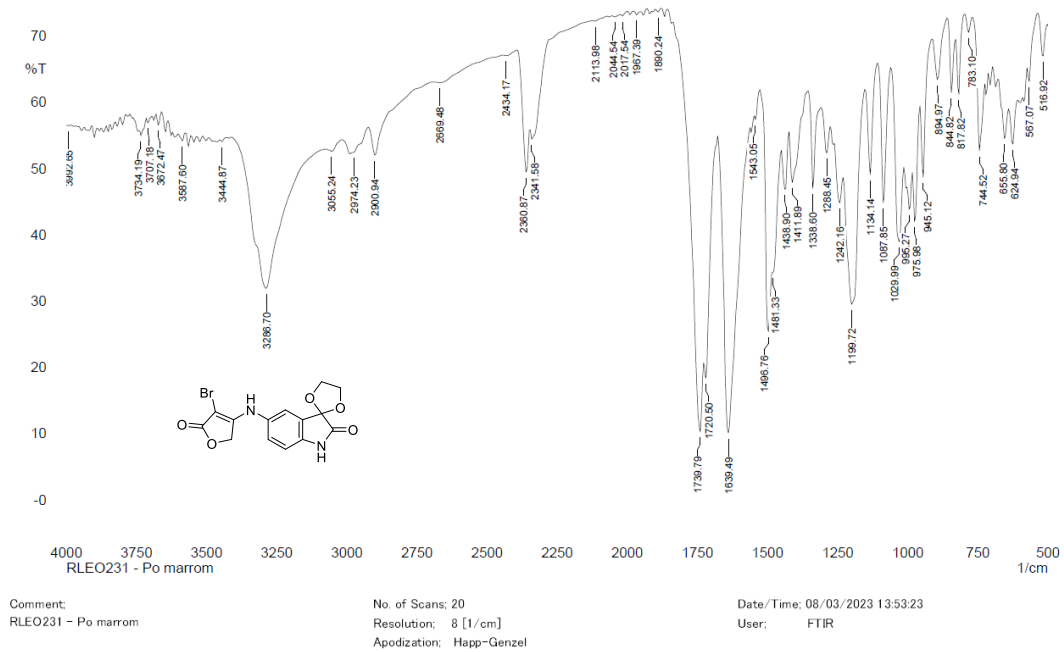


Figura A194: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 7a.

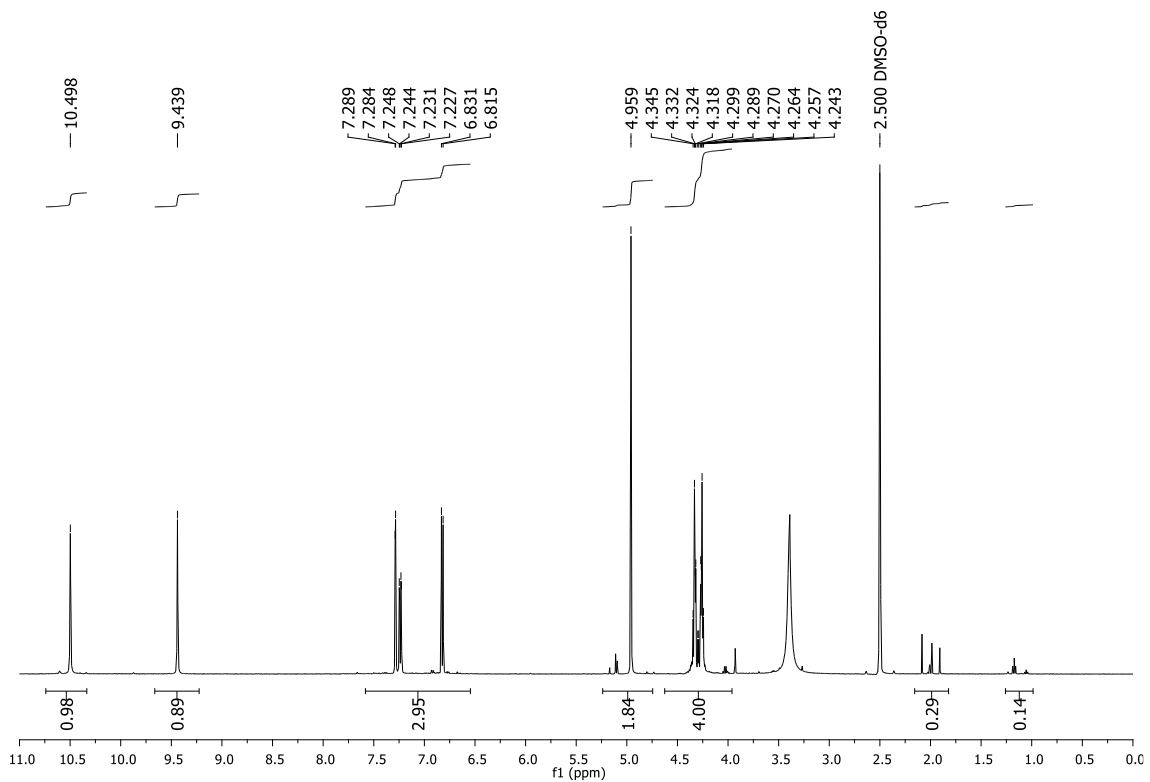


Figura A195: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 7a.

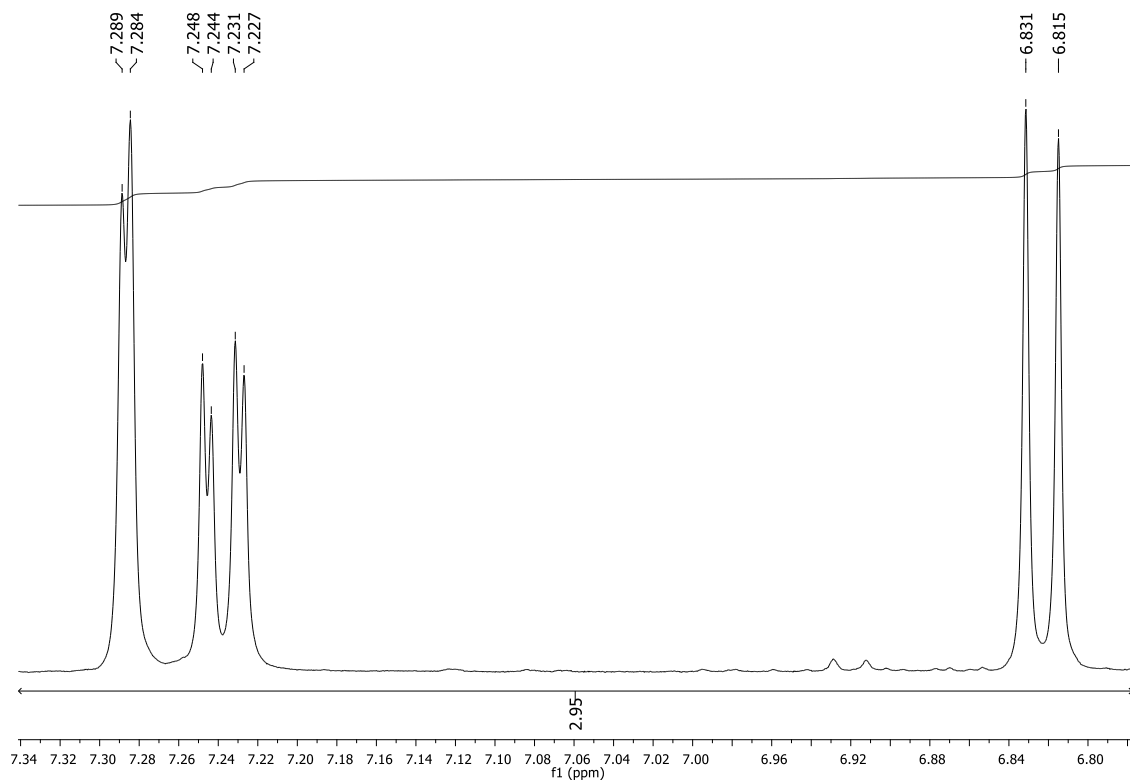


Figura A196: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 7a.

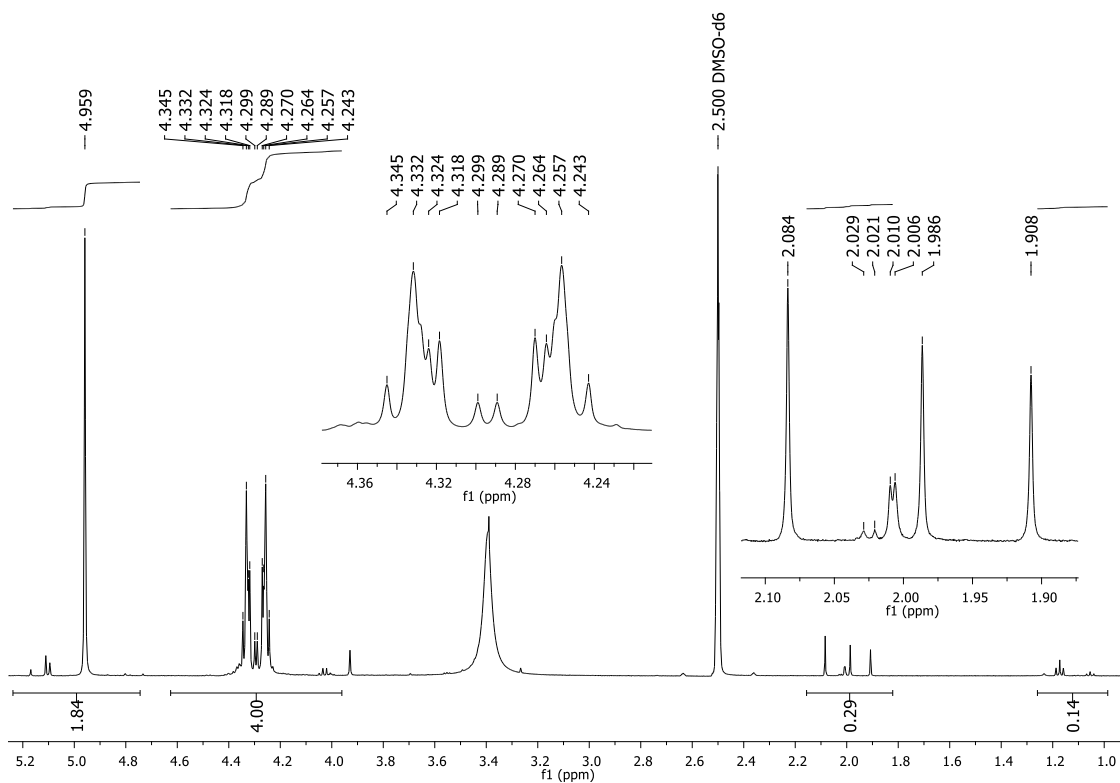


Figura A197: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 7a.

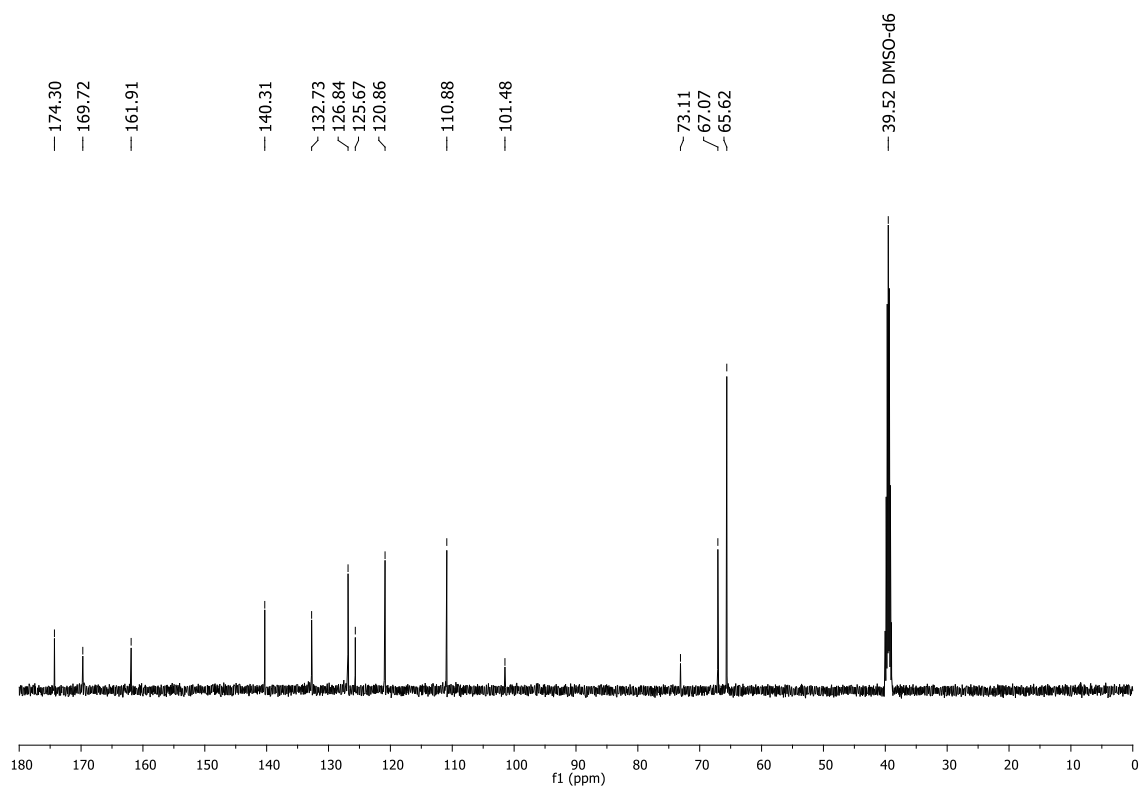
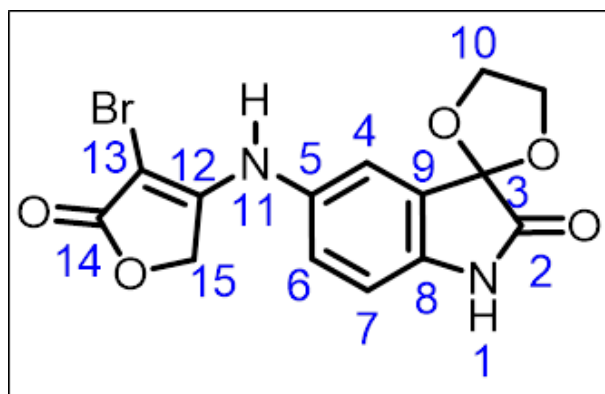


Figura A198: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto 7a.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.498 (sl, 1H)
2	174.30	-
3	101.48	-
4	126.84	7.286 (d, J = 2.5 Hz, 1H)
5	140.31	-
6	120.86	7.238 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.5 Hz, 1H)
7	110.88	6.823 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	132.73	-
9	125.67	-
10	65.62	4.2 - 4.4 (m, 4H)
11	-	9.439 (sl, 1H)
12	161.91	-
13	73.11	-
14	169.72	-
15	67.07	4.959 (s, 2H)

Figura A199: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 7a.

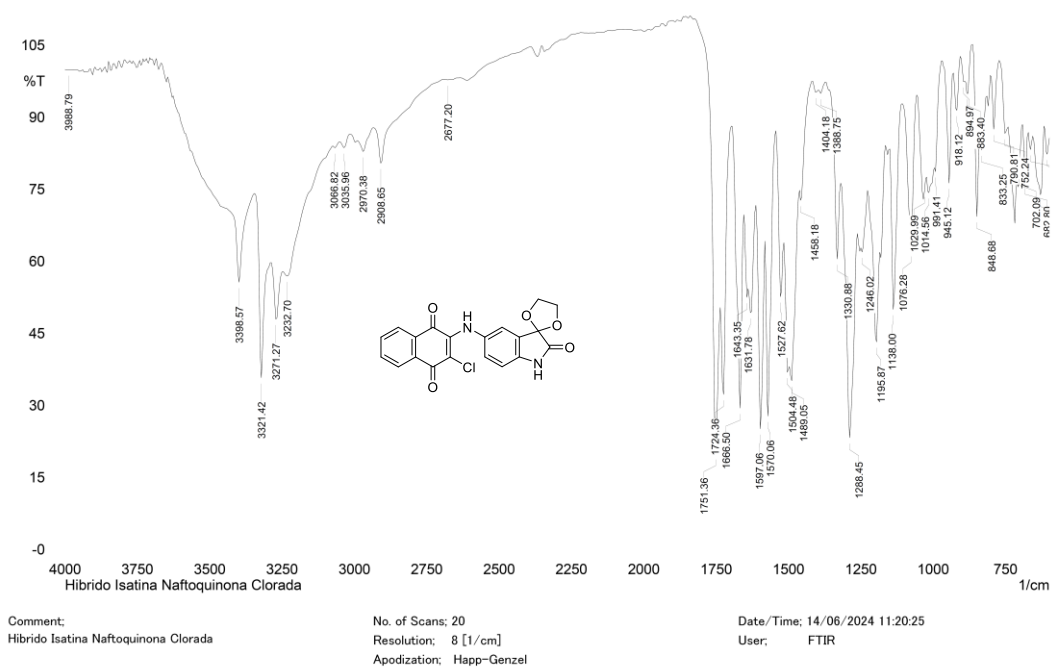


Figura A200: Espectro na região do infravermelho (Pastilha de KBr) do composto 8a.

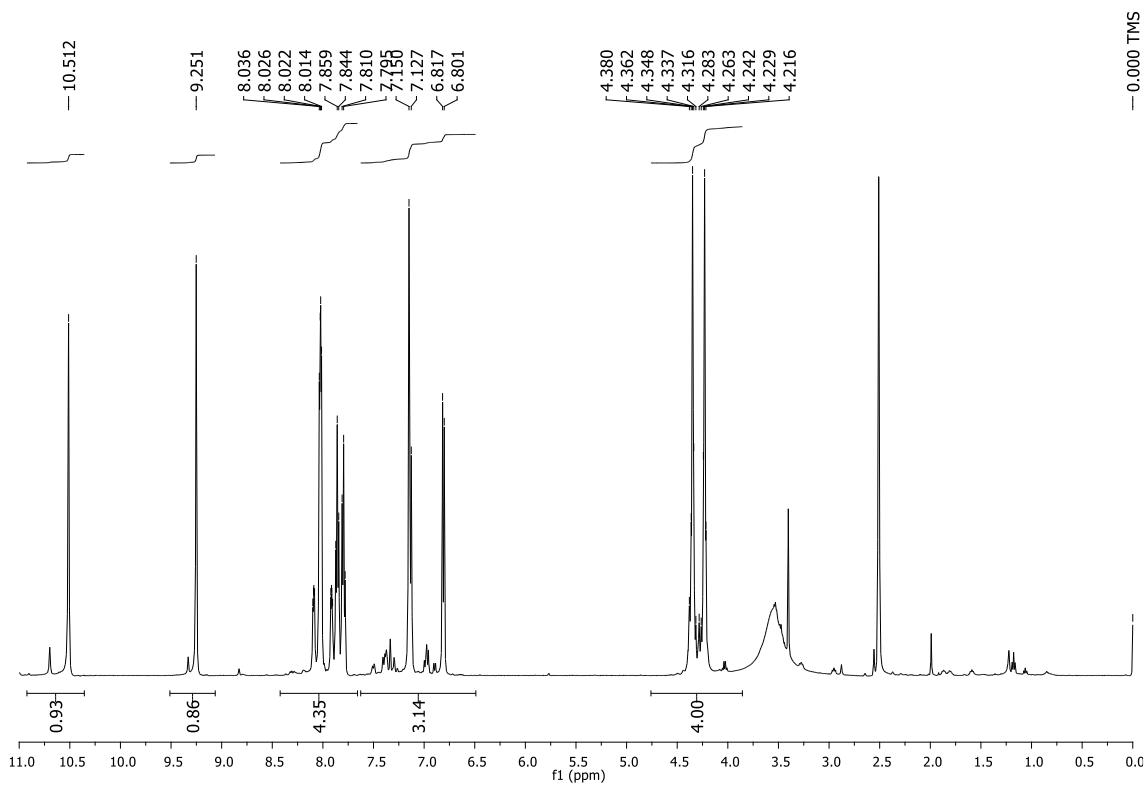


Figura A201: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 8a.

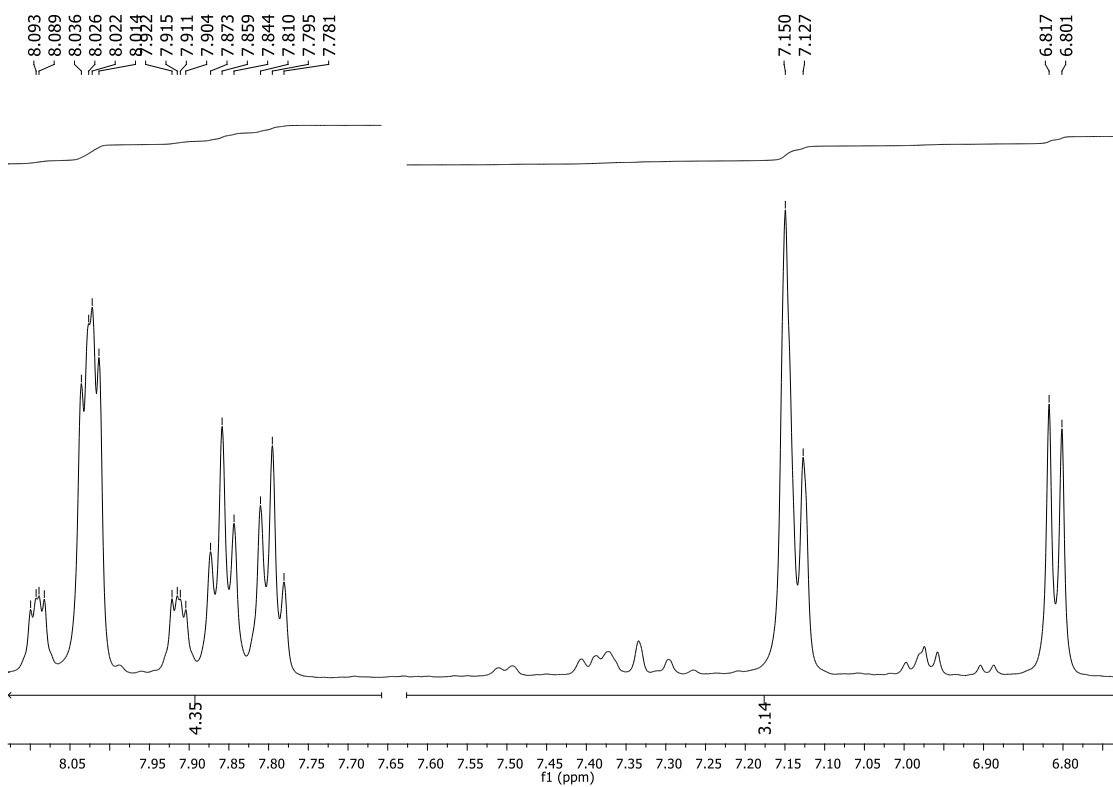


Figura A202: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 8a.

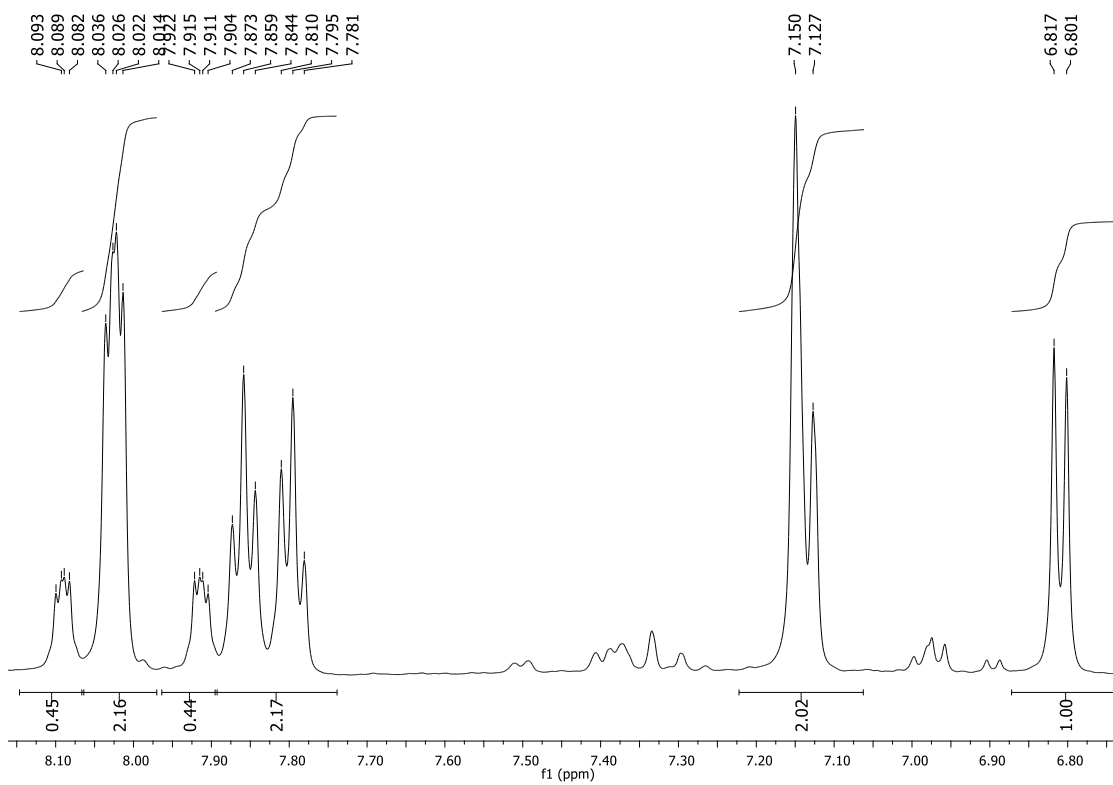


Figura A203: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 8a.



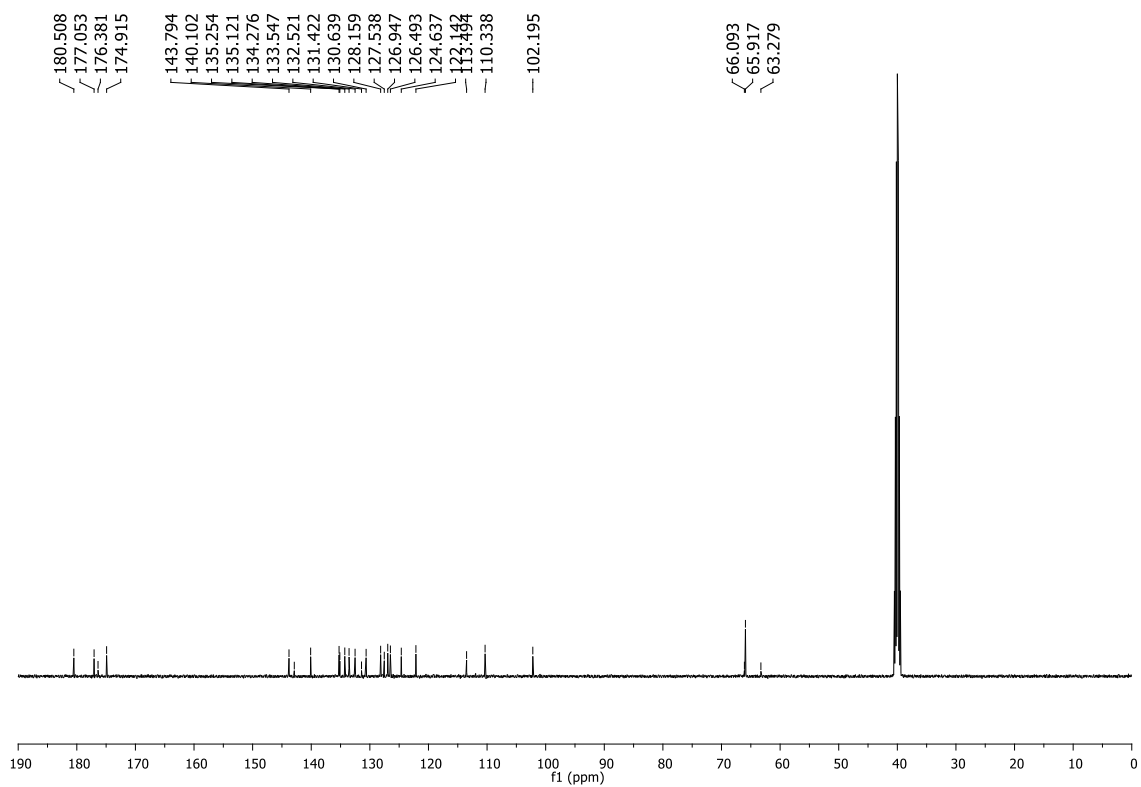


Figura A204: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 8a.

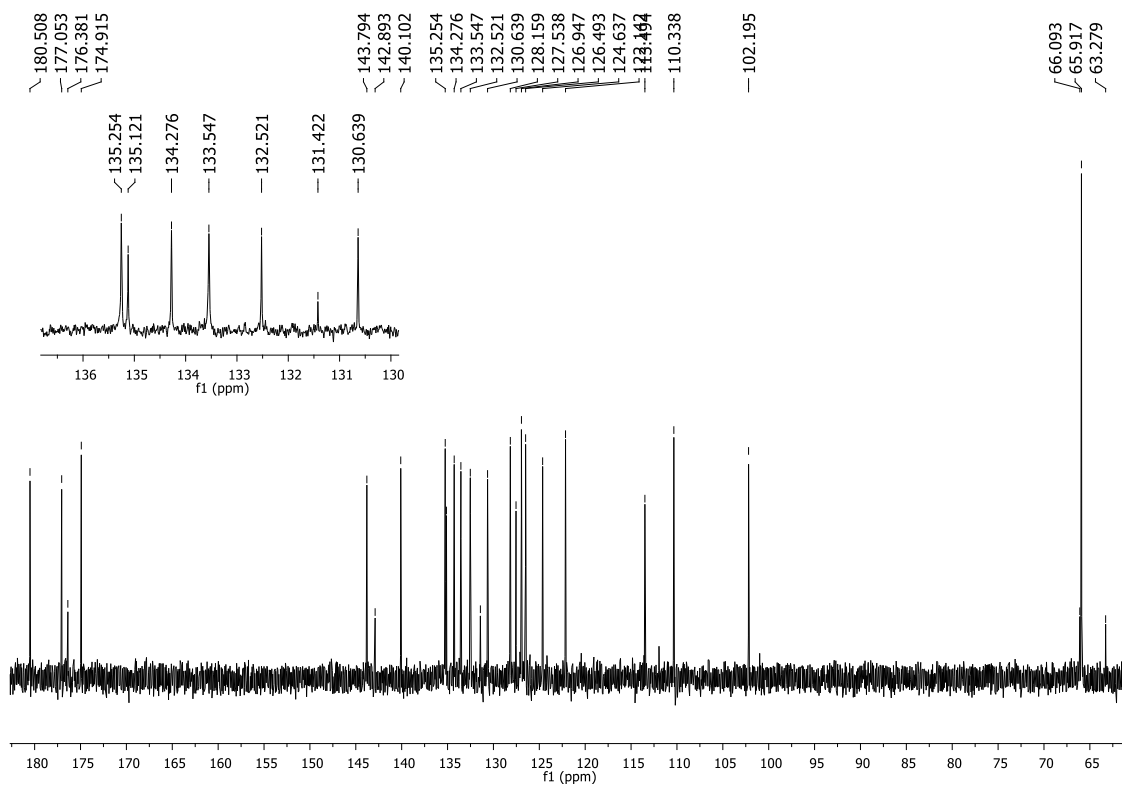
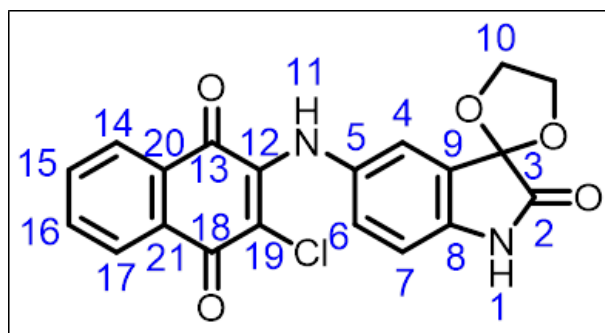


Figura A205: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 8a.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.512 (s, 1H)
2	174.92	-
3	102.20	-
4		7.150 (sl, 1H)
5	140.10**	-
6		7.138 (d, J = N.D., 1H)
7		6.809 (d, J = 8.0 Hz, 1H)
8	142.89**	-
9		-
10	65.92	4.2 - 4.4 (m, 4H)
11	143.79**	9.251 (s, 1H)
12	176.38	-
13	180.51*	-
14		7.99 - 8.06 (m, 1H)
15		7.858* (t, J = 7.5 Hz, 1H)
16		7.795* (t, J = 7.5 Hz, 1H)
17		7.99 - 8.06 (m, 1H)
18	177.05*	-
19		-
20		-
21		-

Figura A206: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 8a.

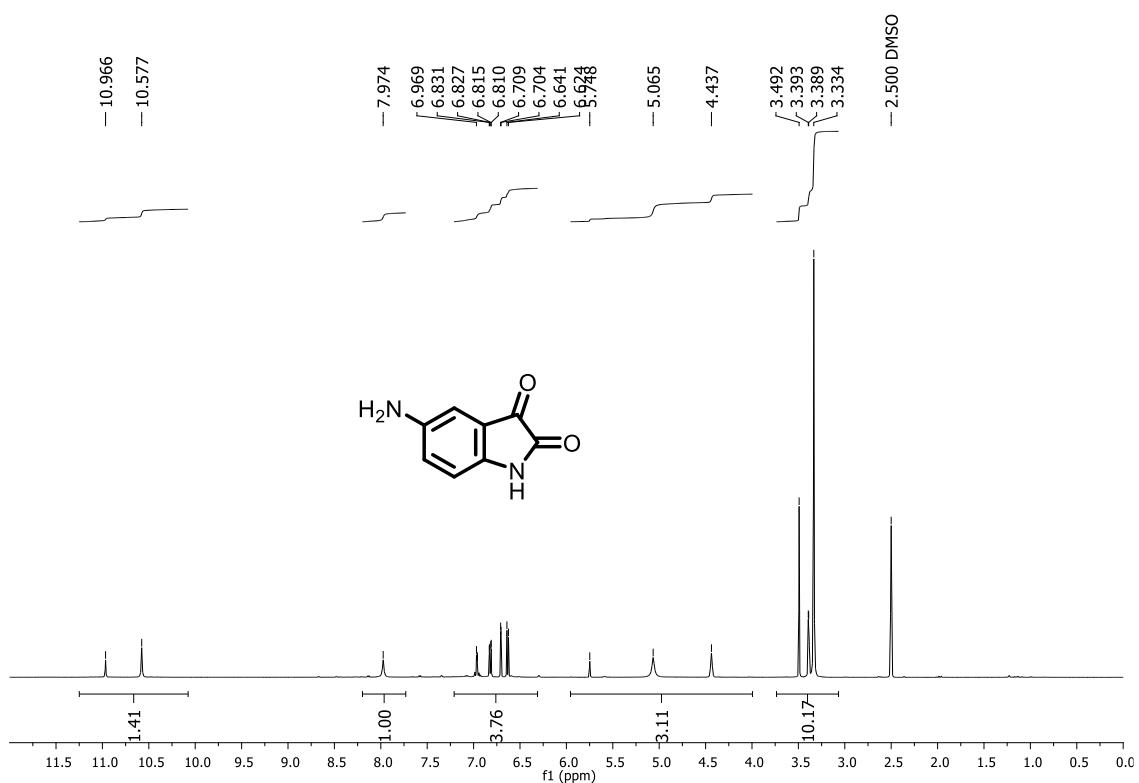


Figura A207: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 9a/1aac.

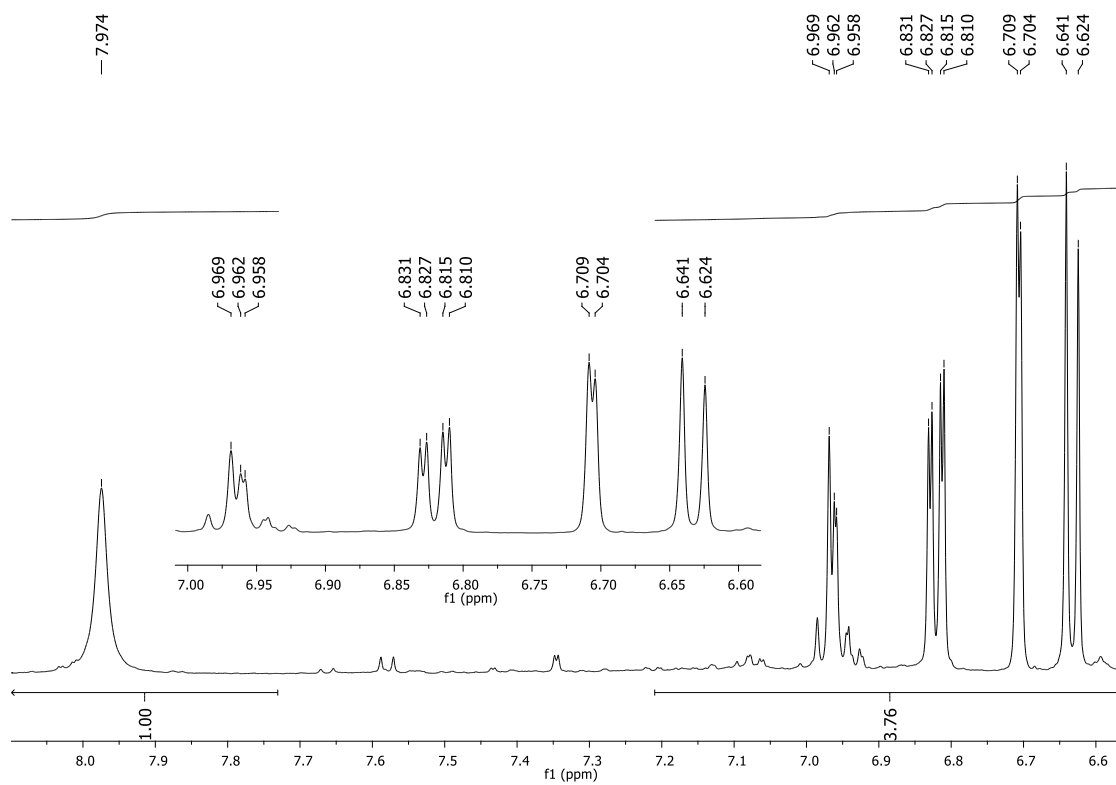


Figura A208: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 9a/1aac.

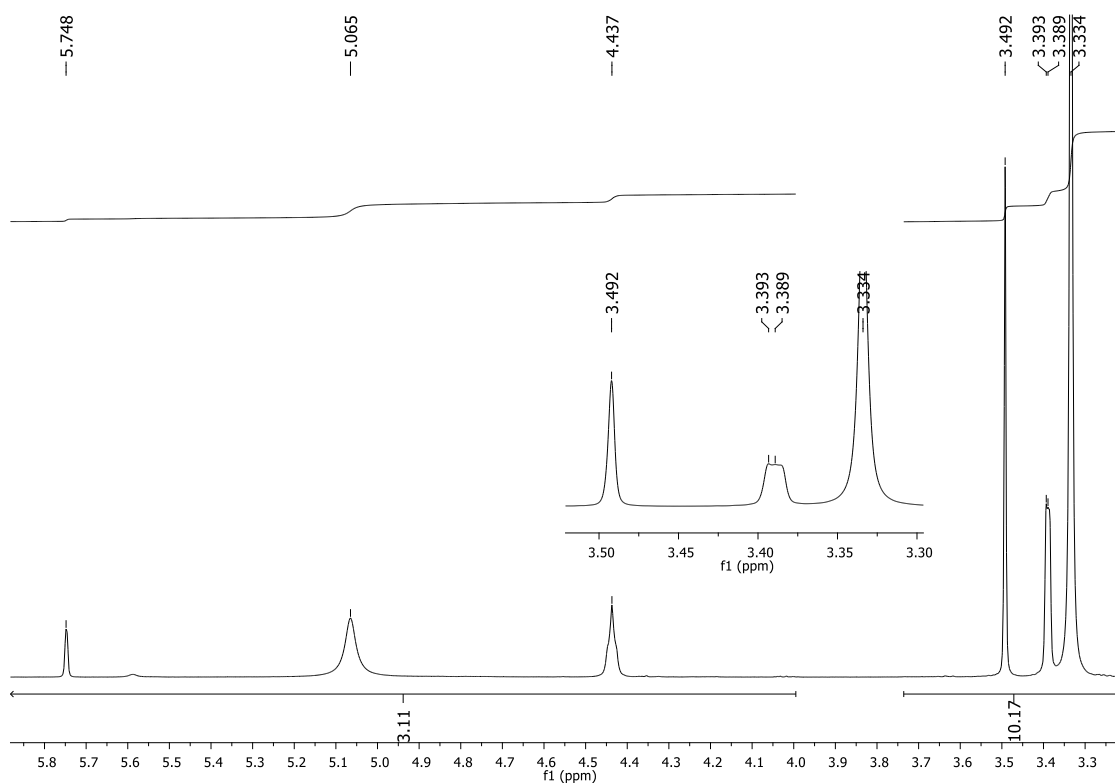


Figura A209: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 9a/1aac.

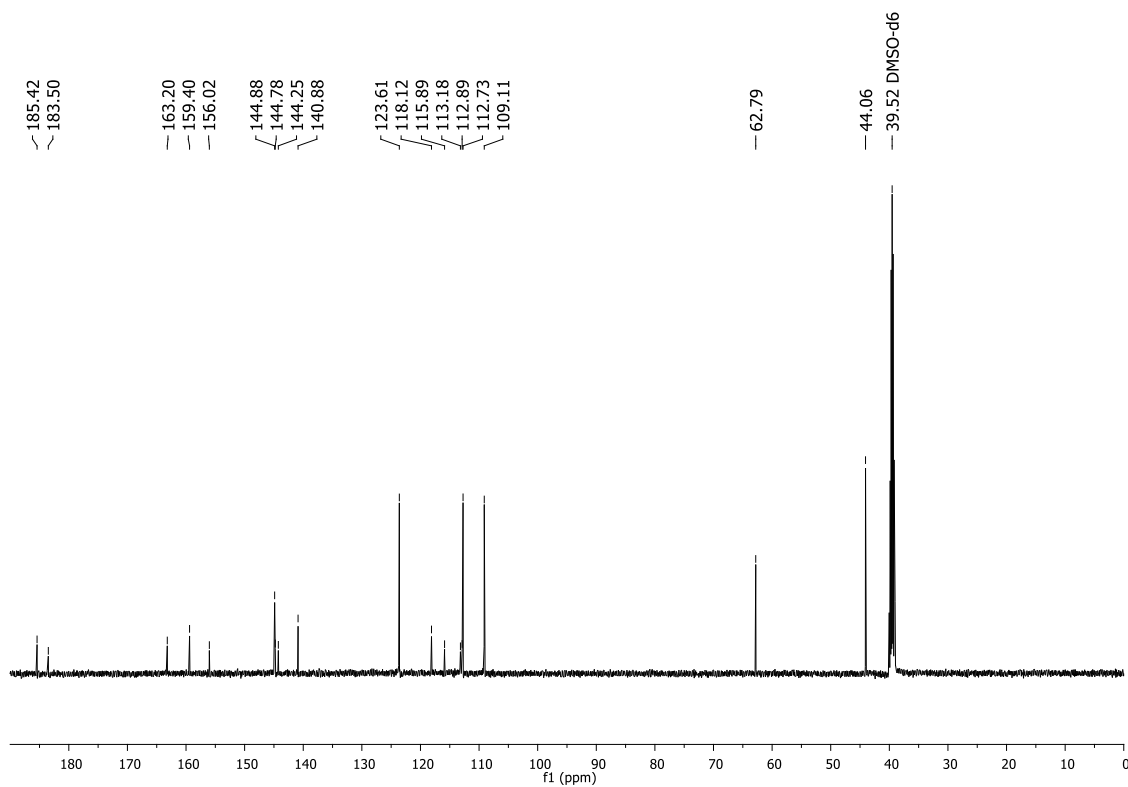


Figura A210: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 9a/1aac.

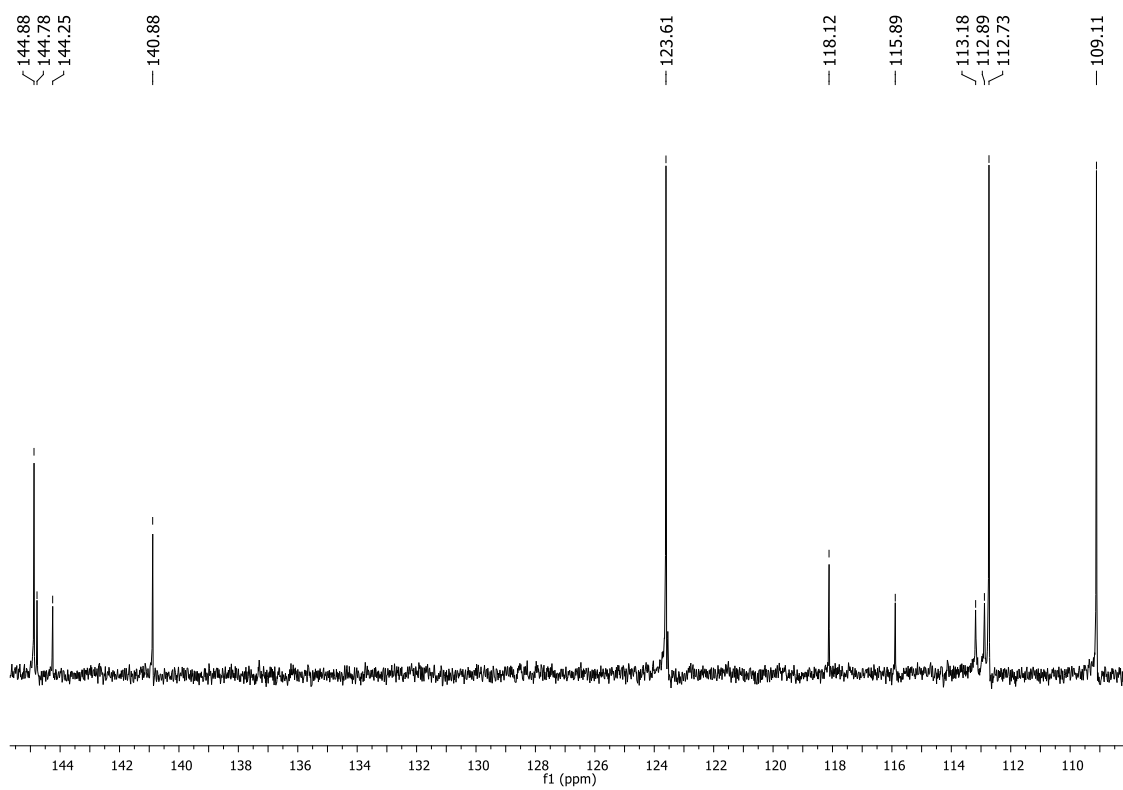
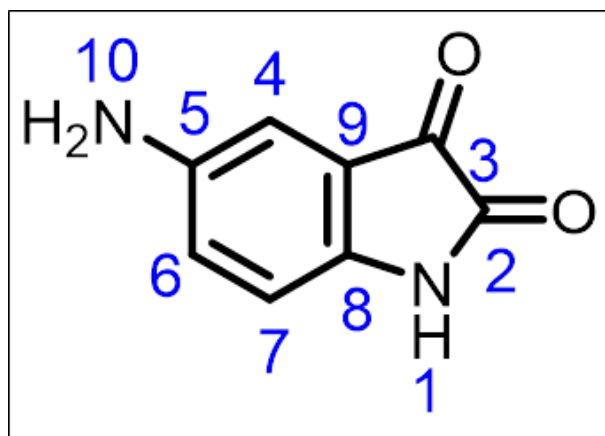


Figura A211: Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 9a/1ac.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	DMSO- $d_6$	DMSO- $d_6$
1	-	10.577 (sl, 1H)
2	159.40	-
3	185.42	-
4	123.61	6.706 (d, J = 2.5 Hz, 1H)
5	140.88	-
6	112.73	6.821 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H)
7	109.11	6.632 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
8	144.88	-
9	118.12	-
10	-	5.065 (sl, 2H)

Figura A212: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 9a/1aac.



Figura A213: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da 6-metil-2,4-heptanodiona.

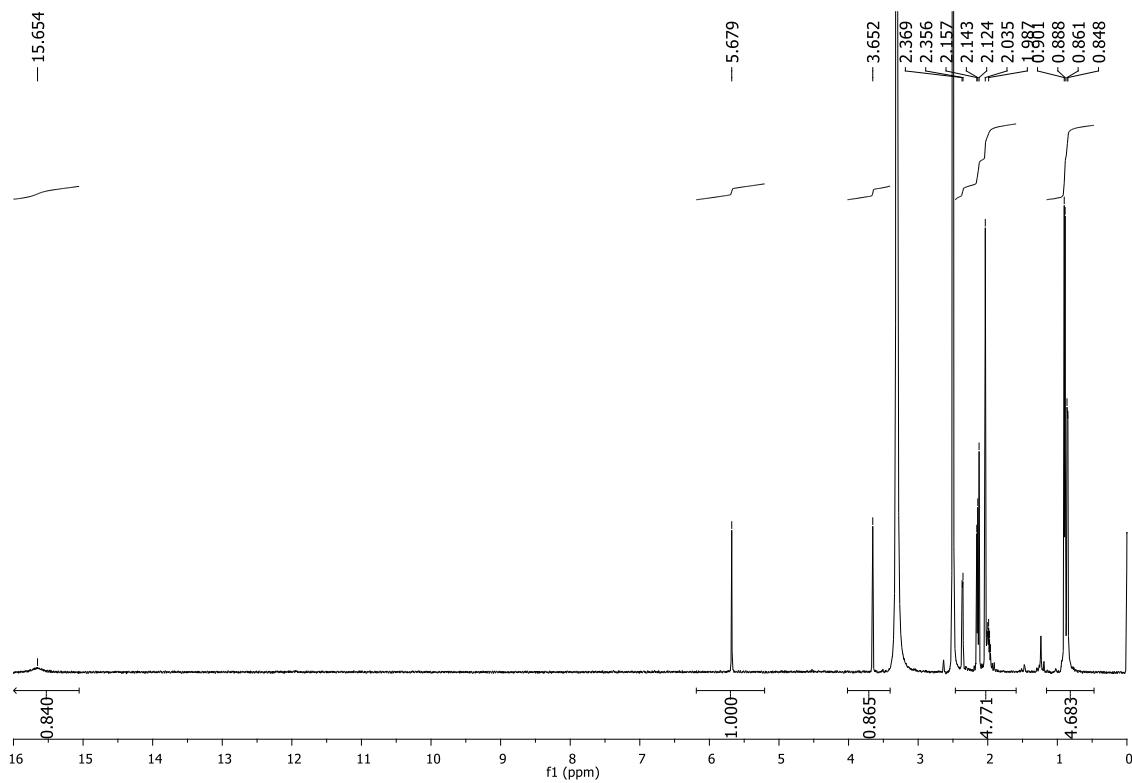


Figura A214: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da 6-metil-2,4-heptanodiona.

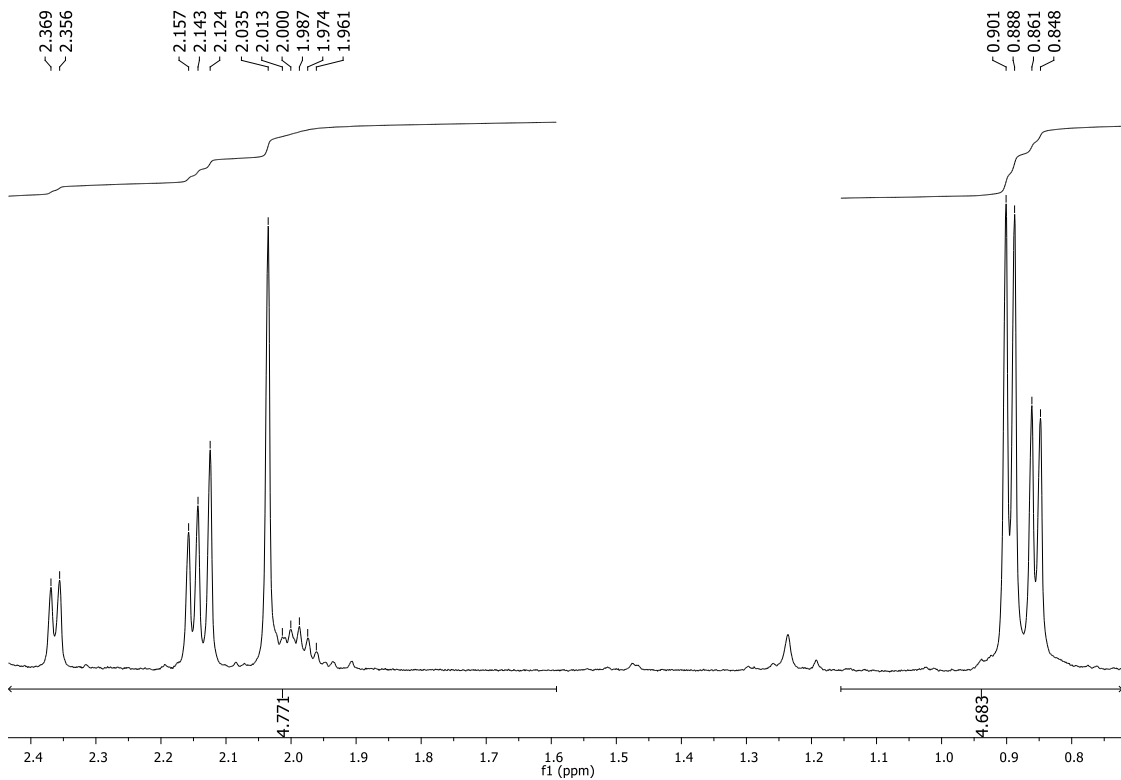


Figura A215: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 6-metil-2,4-heptanodiona.

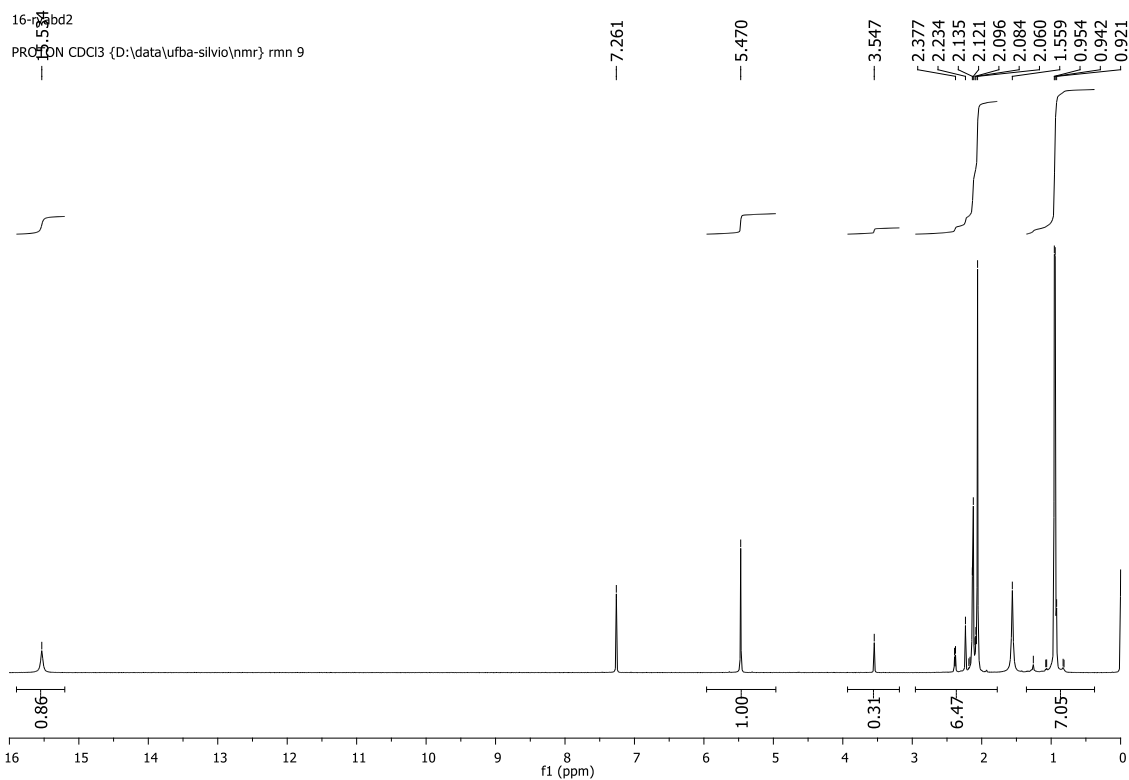


Figura A216: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 6-metil-2,4-heptanodiona.



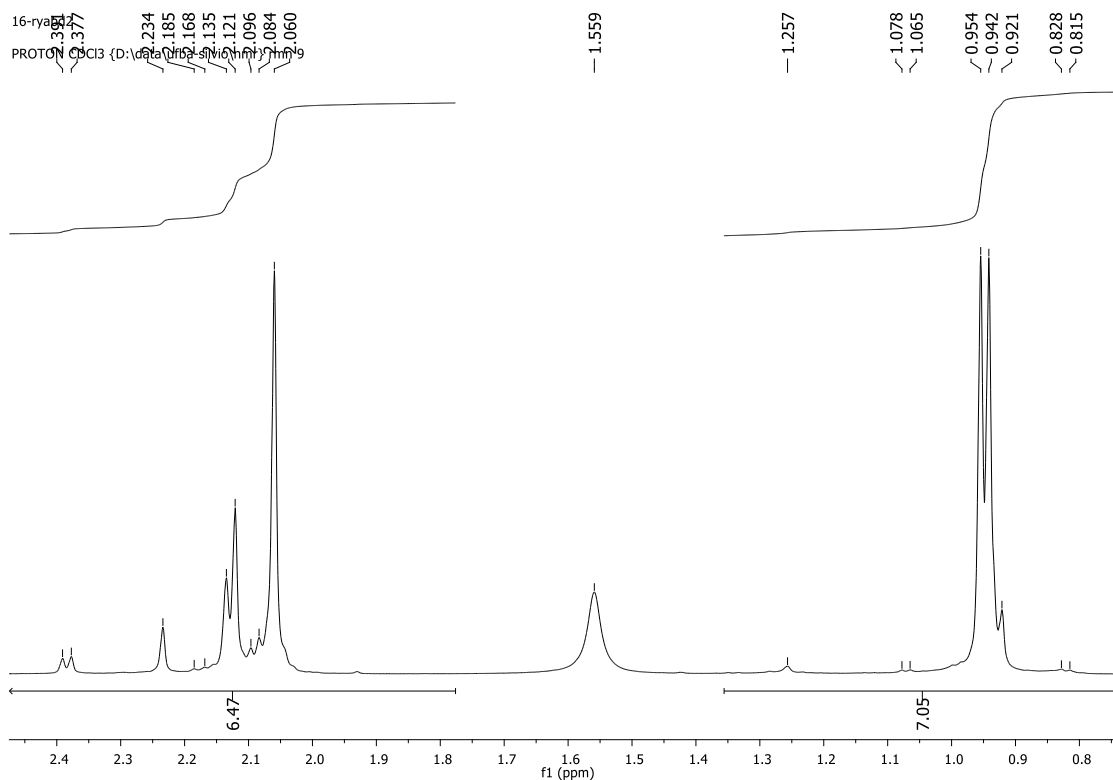


Figura A217: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 6-metil-2,4-heptanodiona.

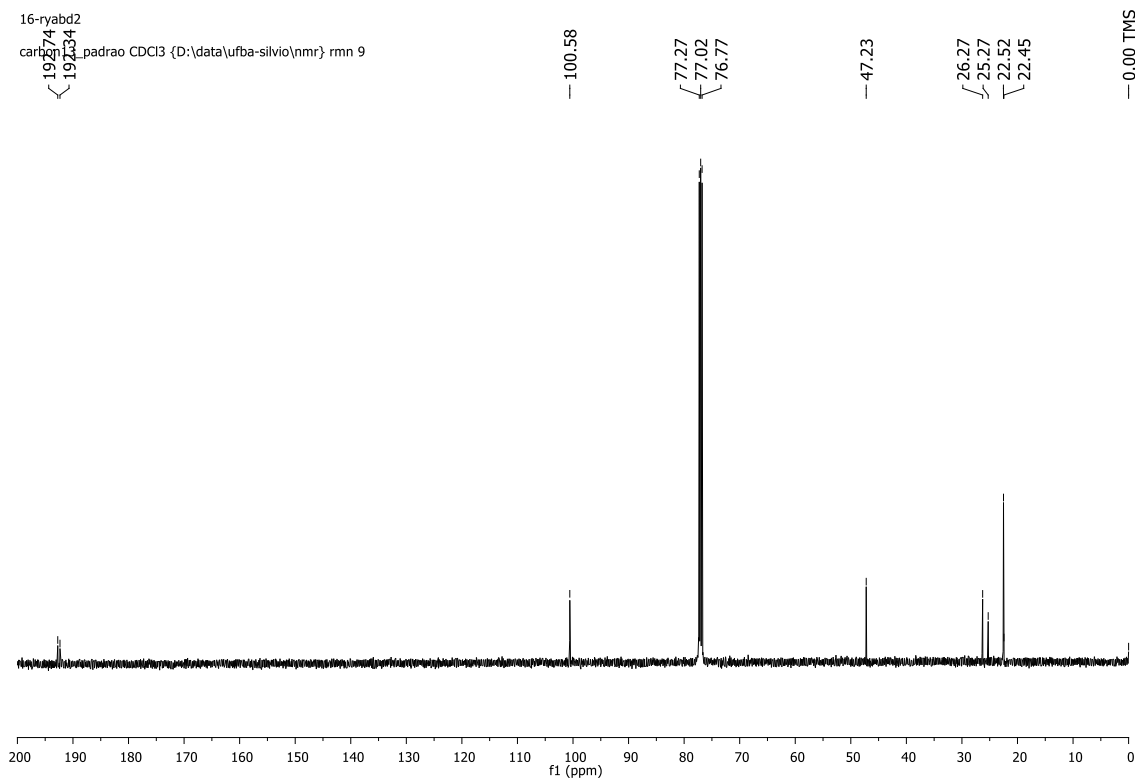


Figura A218: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 6-metil-2,4-heptanodiona.

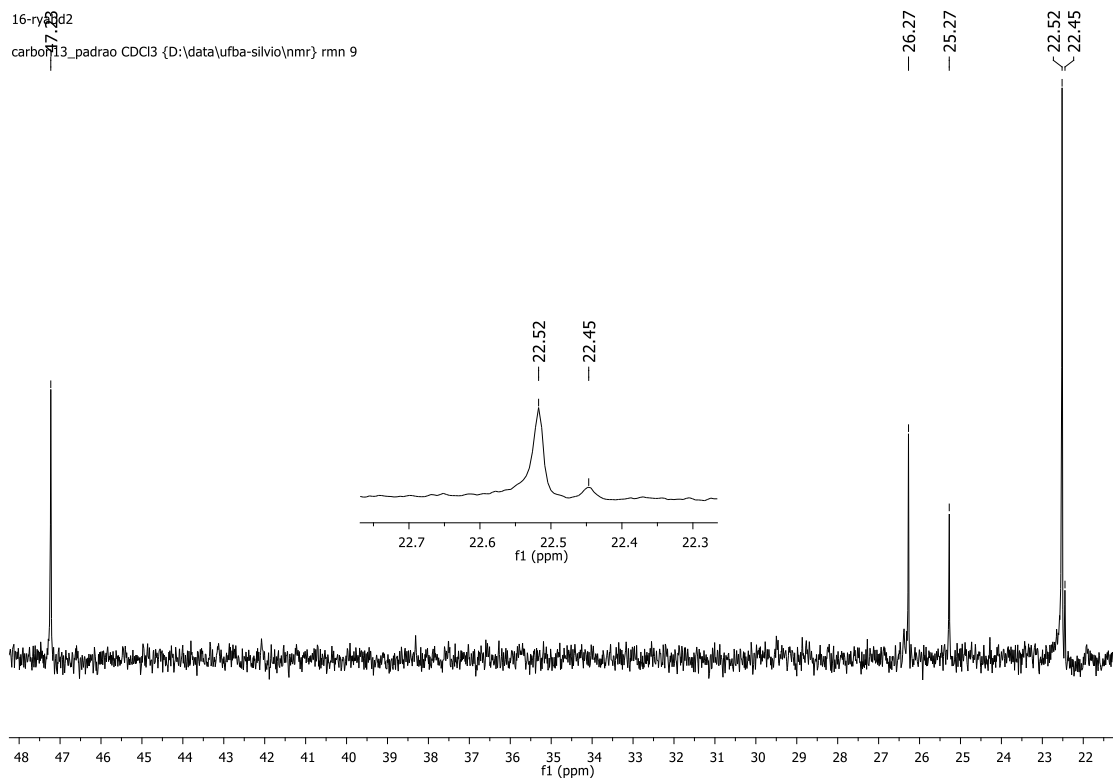


Figura A219: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 6-metil-2,4-heptanodiona.

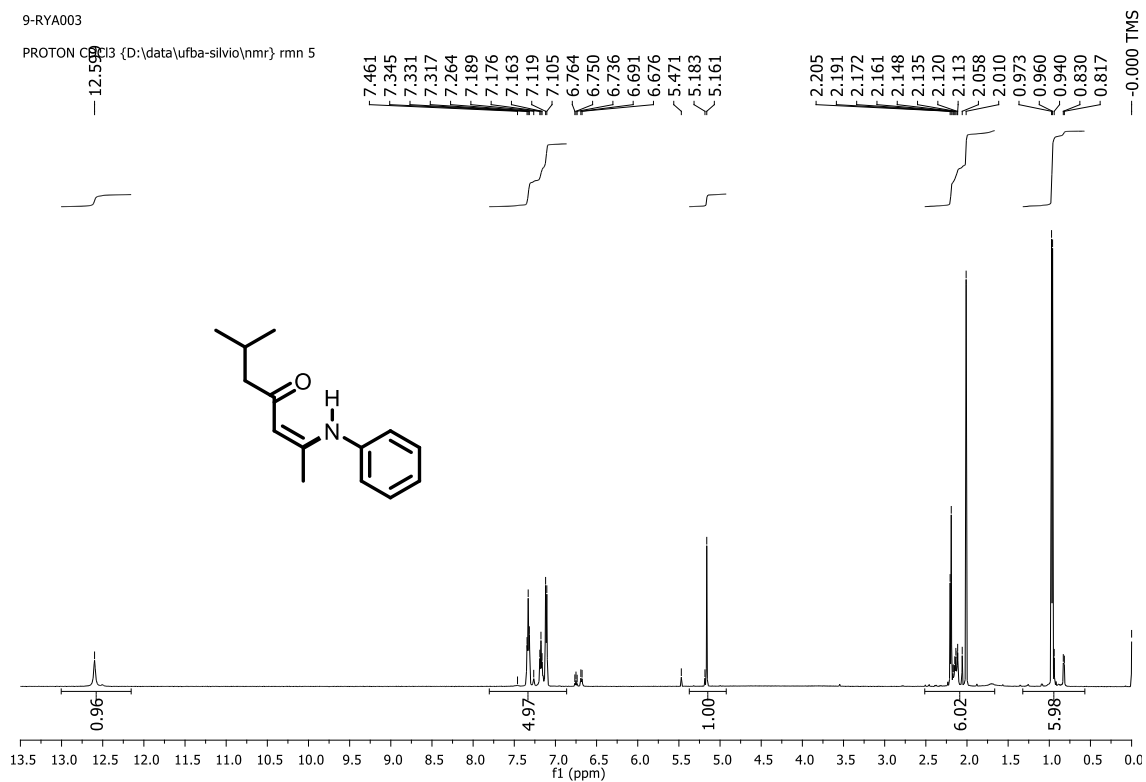


Figura A220: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10a.

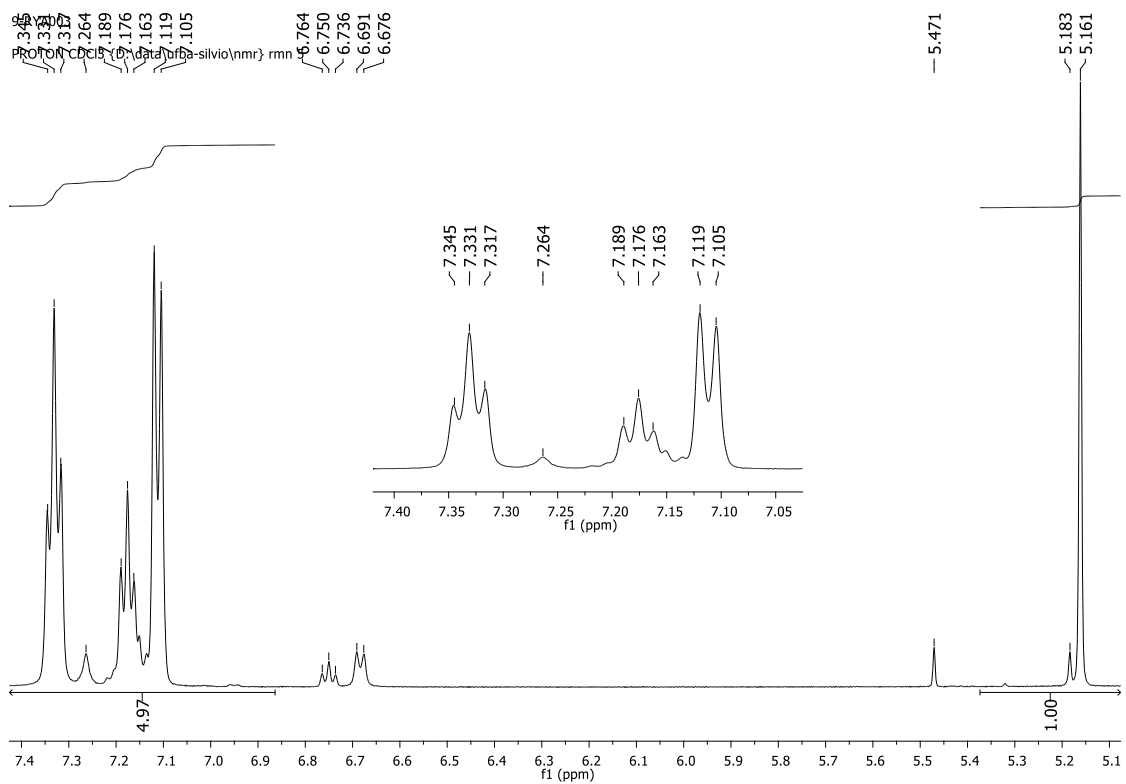


Figura A221: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10a.

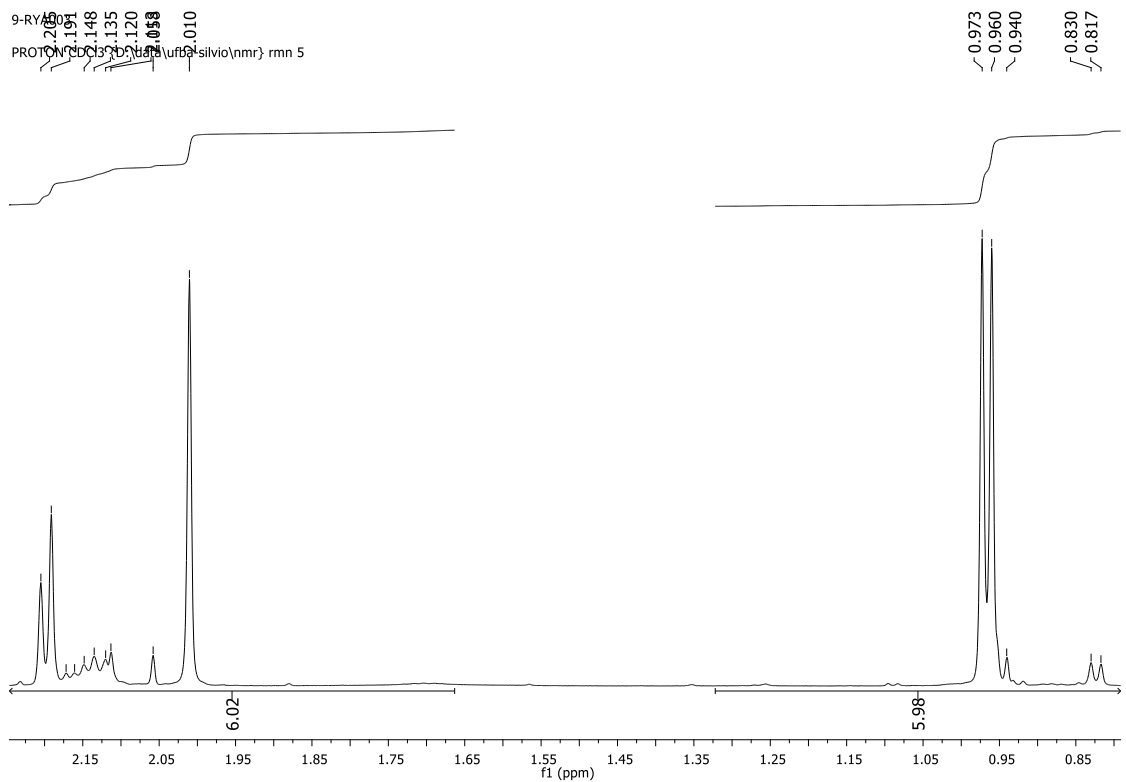


Figura A222: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10a.

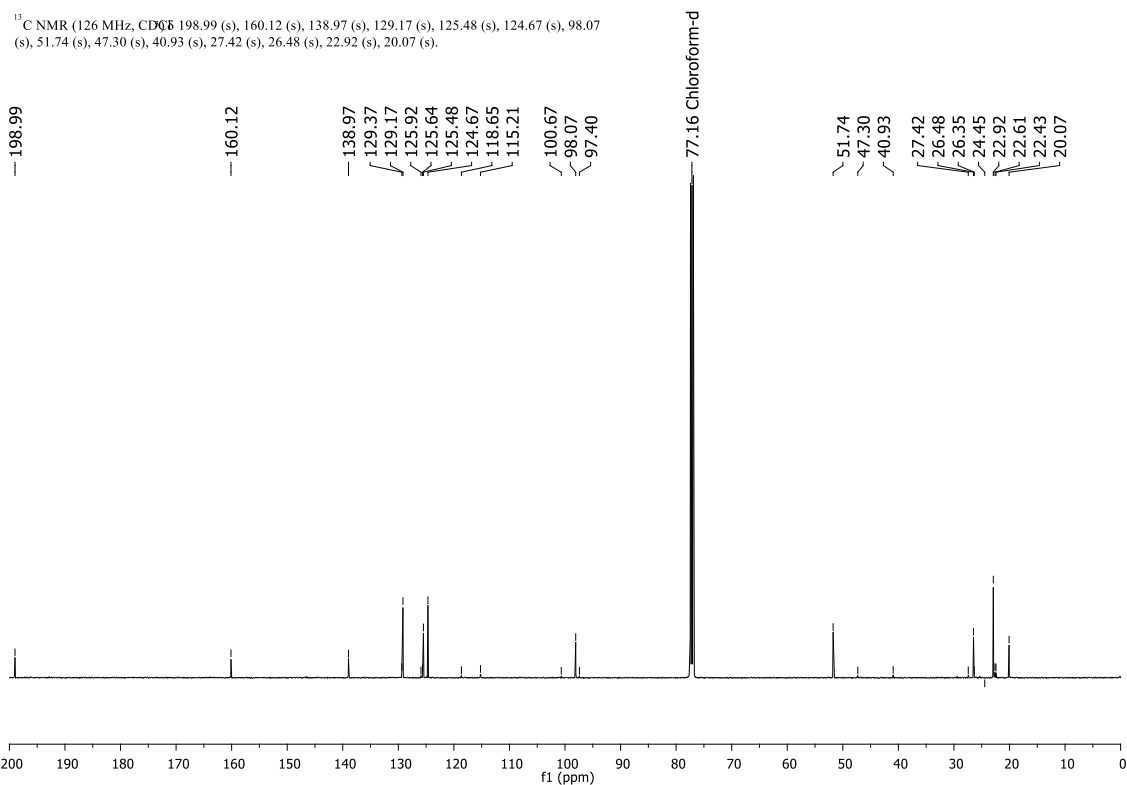


Figura A223: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 10a.

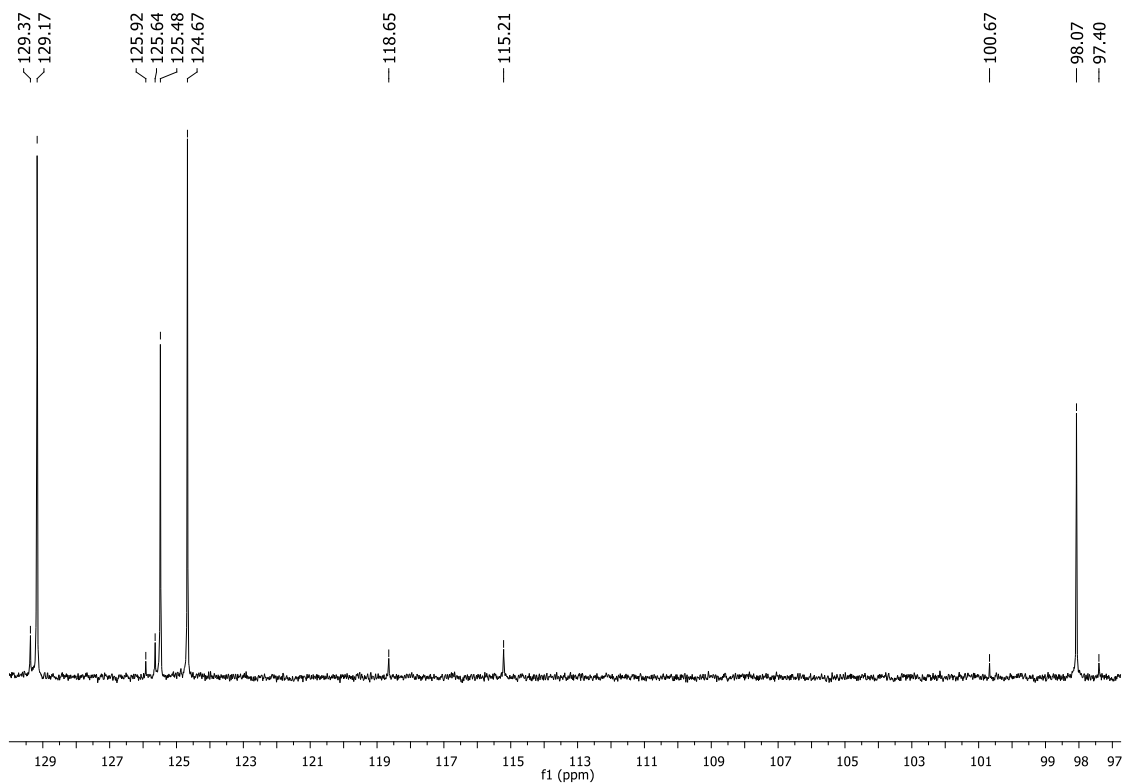


Figura A224: Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 10a.

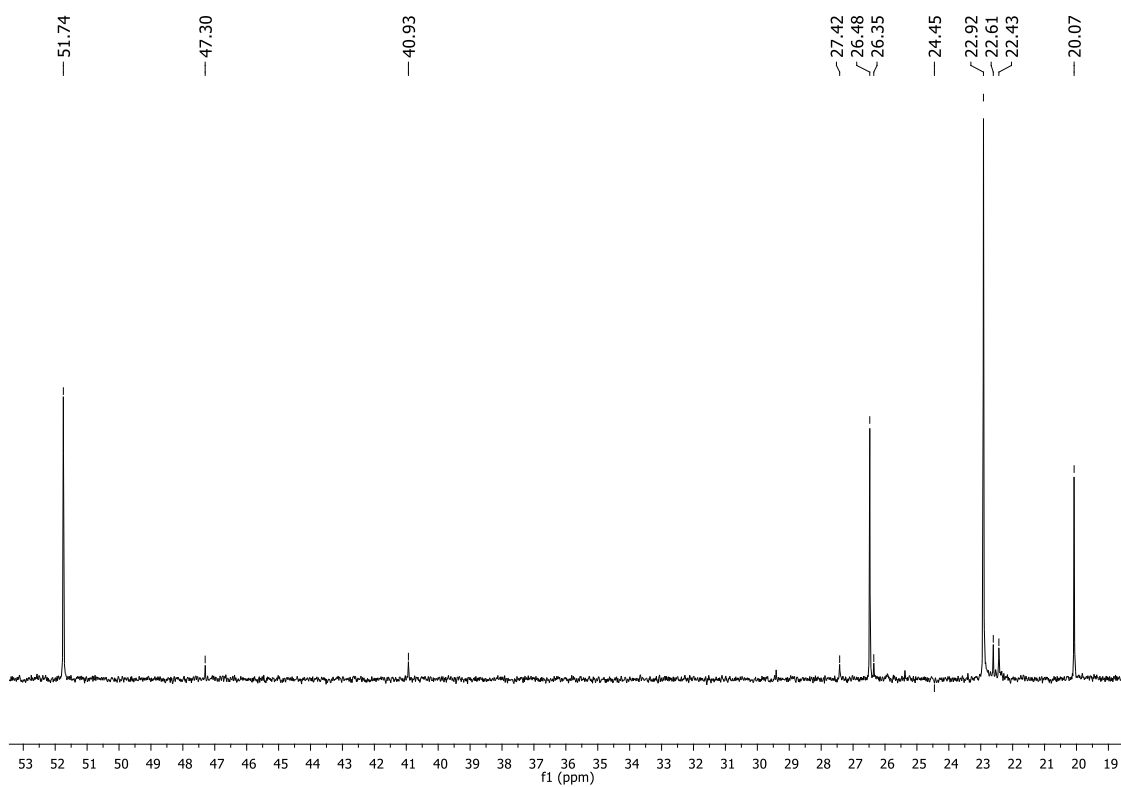
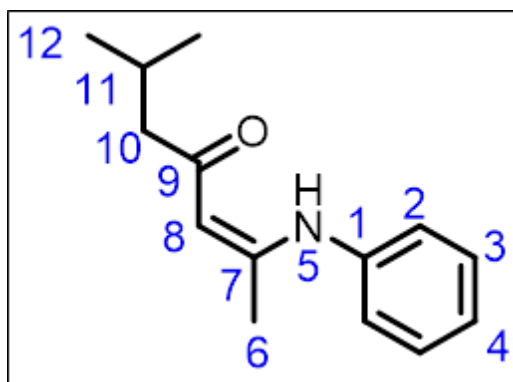


Figura A225: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10a.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$
1	138.97	-
2	124.67	7.112 (d, J = 7.0 Hz, 2H)
3	129.17	7.331 (t, 7.0 Hz, 2H)
4	125.48	7.176 (t, J = 7.0 Hz, 1H)
5	-	12.599 (sl, 1H)
6	20.07	2.010 (s, 3H)
7	160.12	-
8	98.07	5.161 (s, 1H)
9	198.99	-
10	51.74	2.198 (d, J = 6.5 Hz, 2H)
11	26.48	2.113-2.120 (m, 1H)
12	22.92	0.966 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

Figura A226: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 10a.

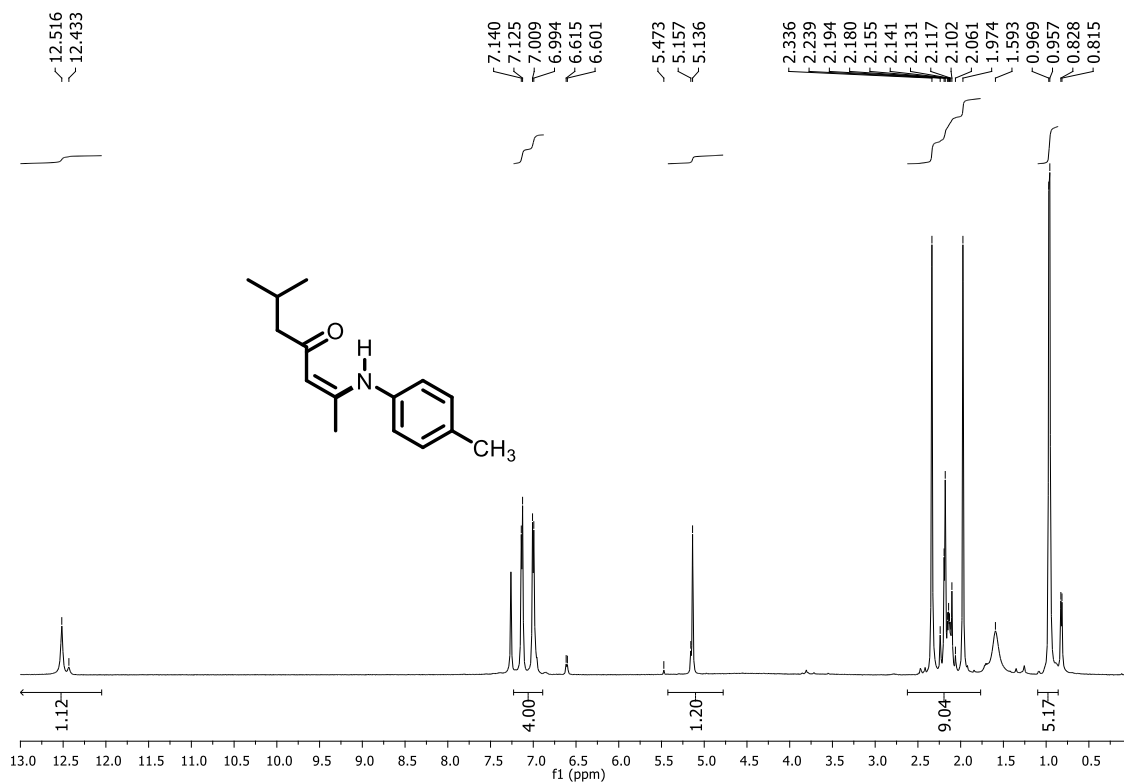


Figura A227: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10b.

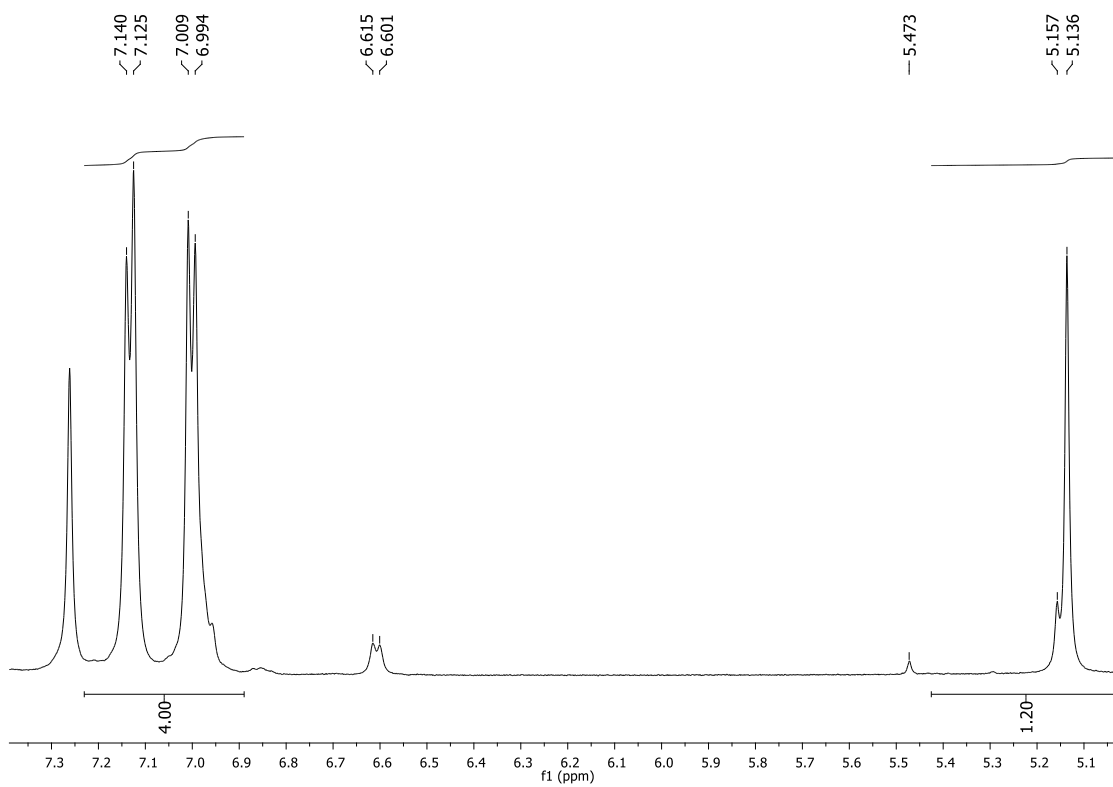


Figura A228: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10b.

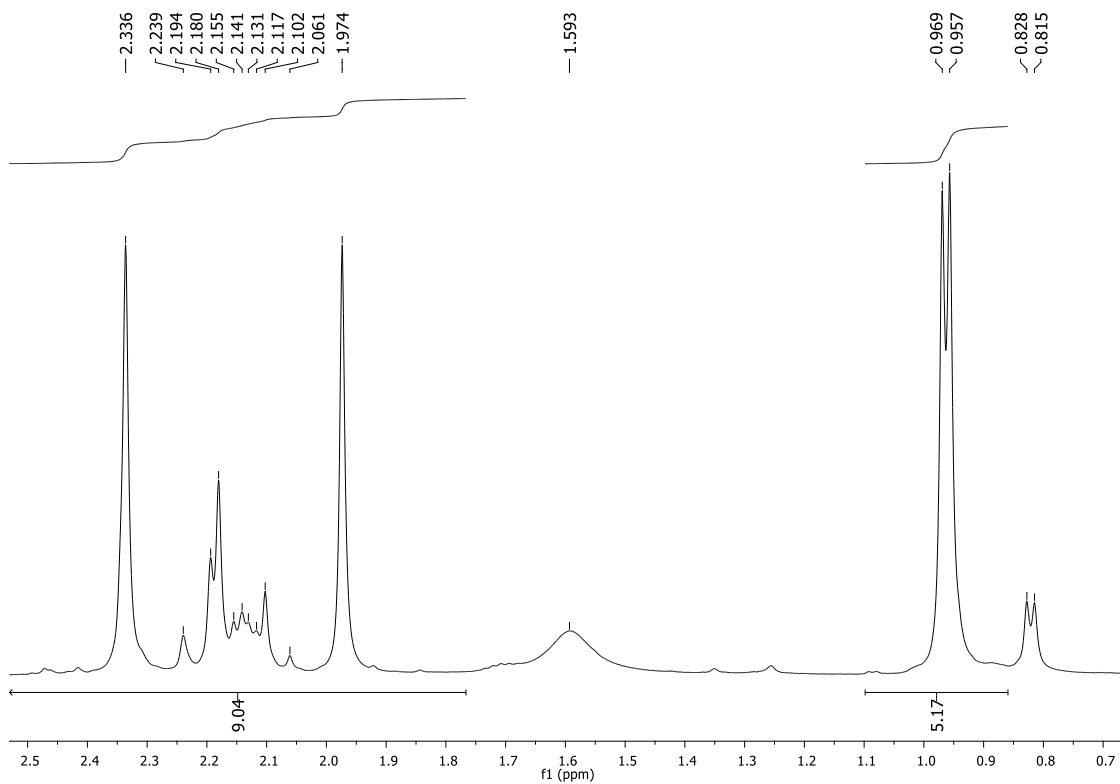


Figura A229: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10b.

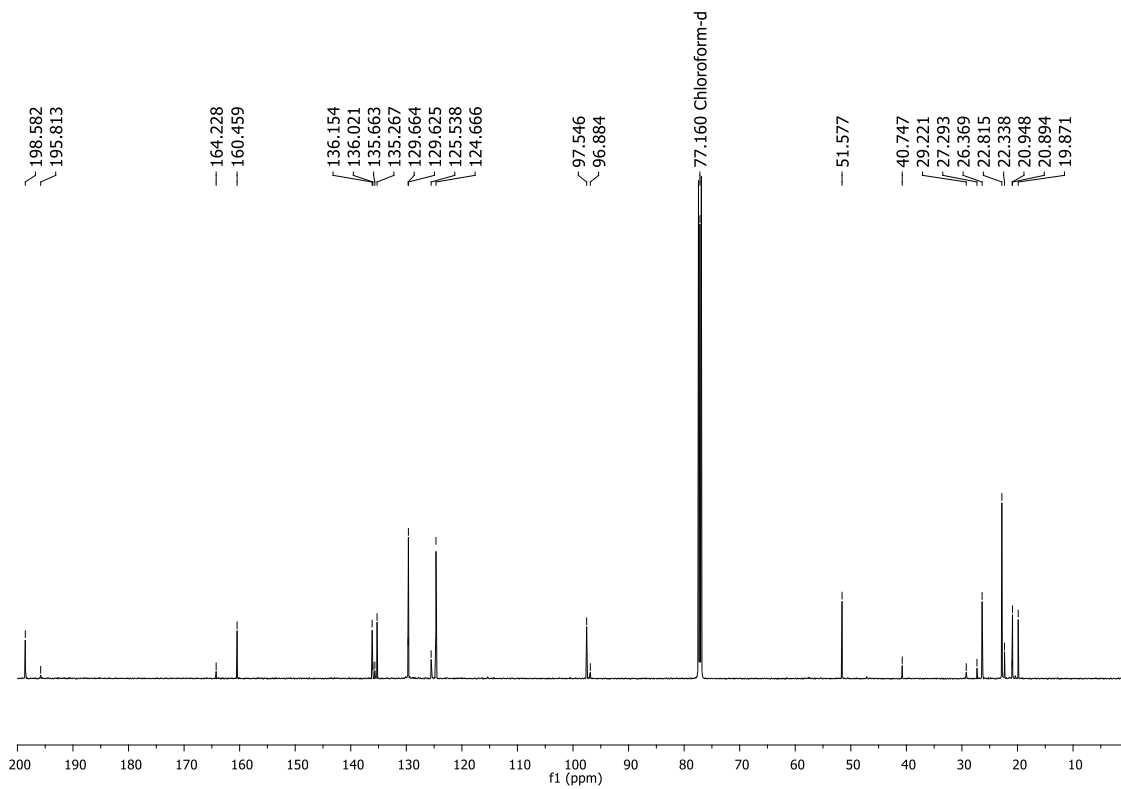


Figura A230: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10b.



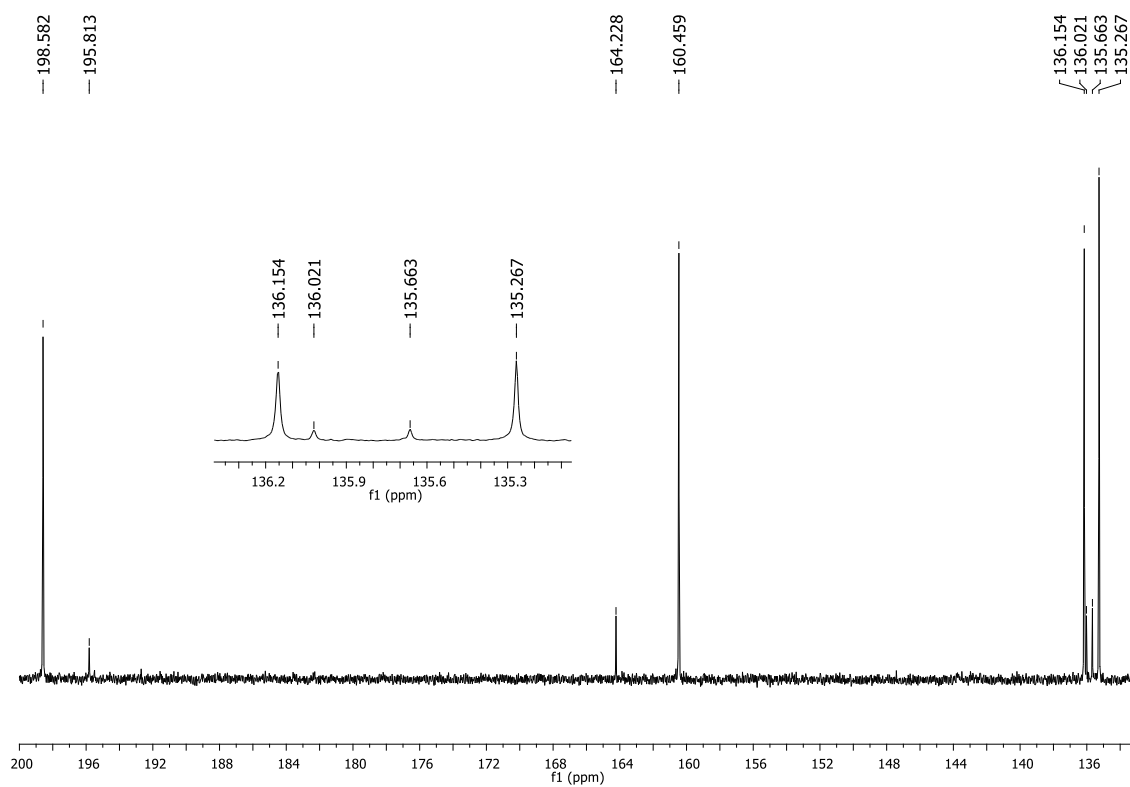


Figura A231: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10b.

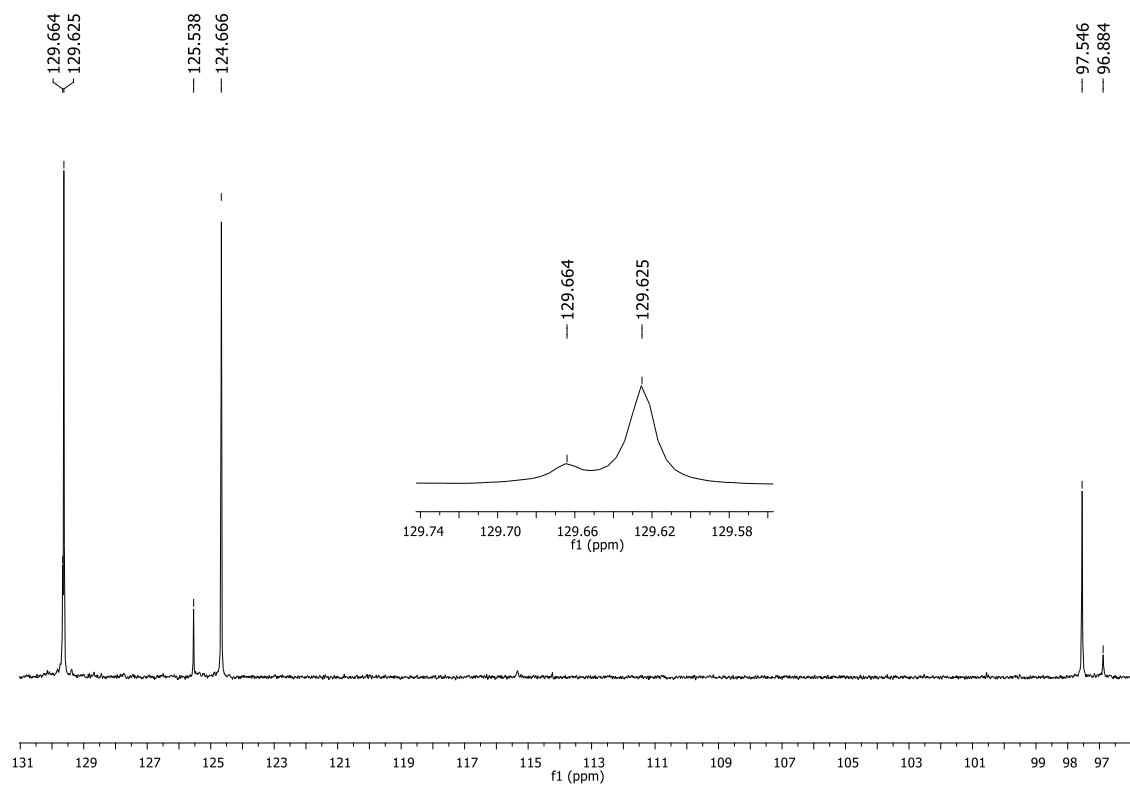


Figura A232: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10b.

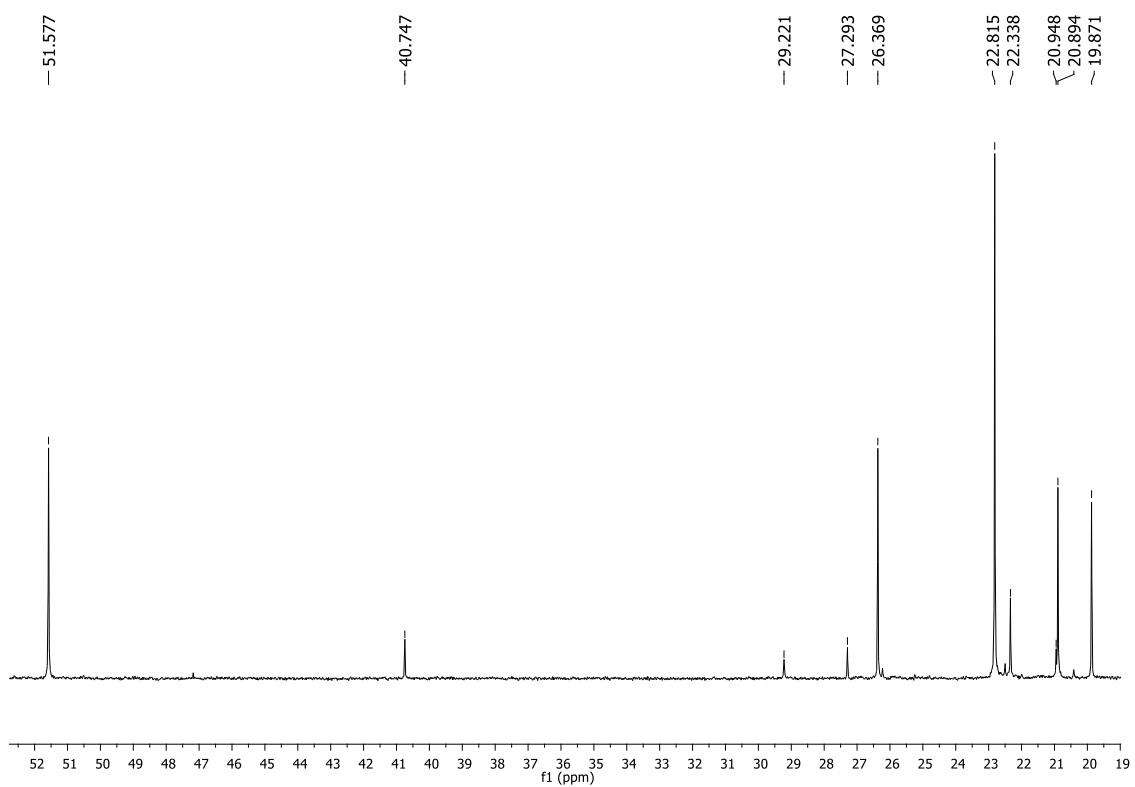
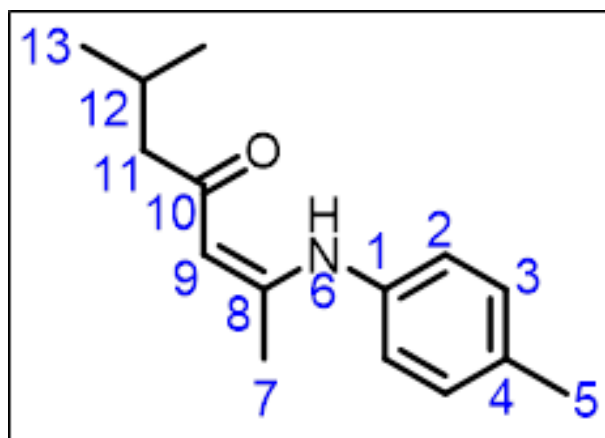


Figura A233: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10b.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$
1	136.15	-
2	124.67	7.002 (d, J = 7.5 Hz, 2H)
3	129.62	7.132 (d, J = 7.5 Hz, 2H)
4	135.27	-
5	20.89	2.336 (s, 3H)
6	-	12.516 (sl, 1H)
7	19.87	1.974 (s, 3H)
8	160.46	-
9	97.55	5.136 (s, 1H)
10	198.58	-
11	51.58	2.187 (d, J = 7.0 Hz, 1H)
12	26.37	2.05 – 2.25 (m, 1H)
13	22.82	0.963 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

Figura A234: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 10b.

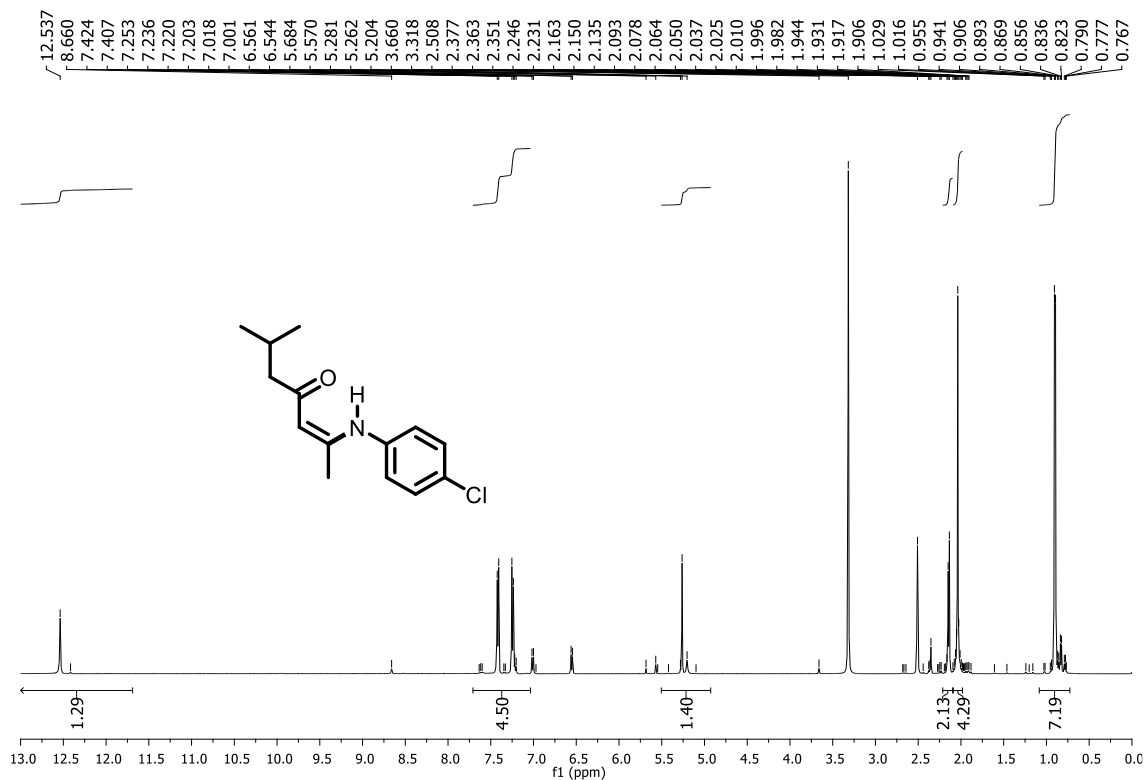


Figura A235: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10c.

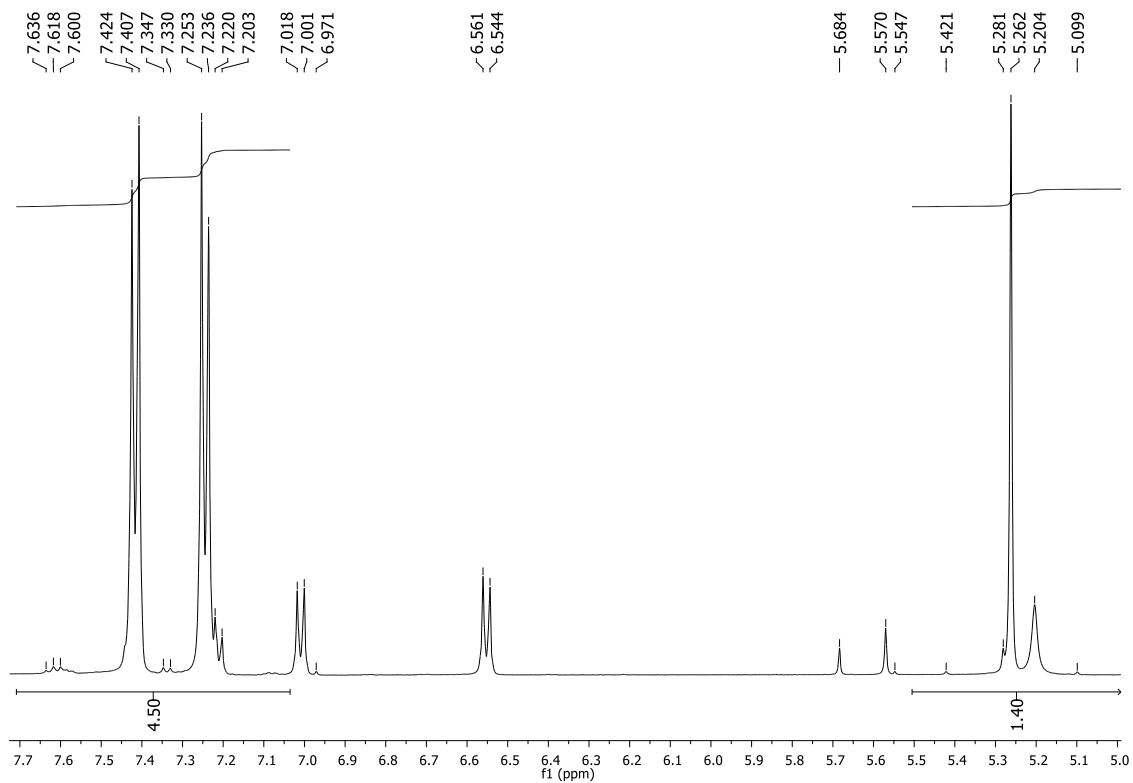


Figura A236: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10c.

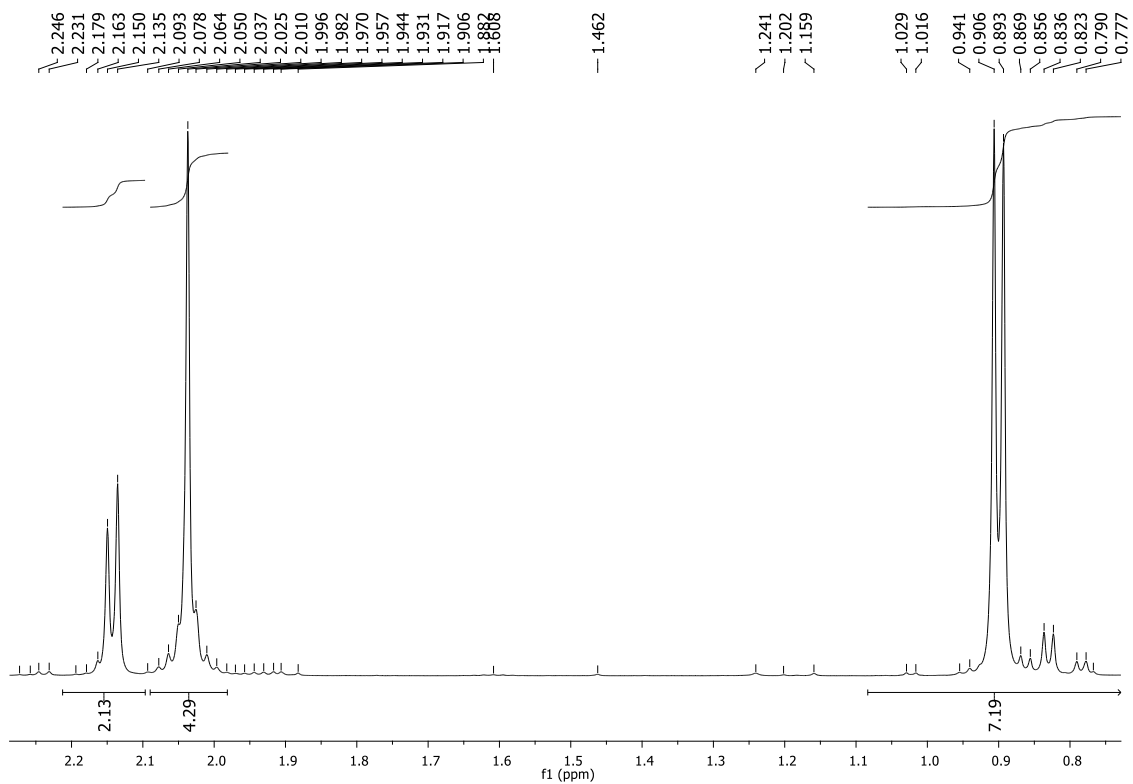


Figura A237: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10c.

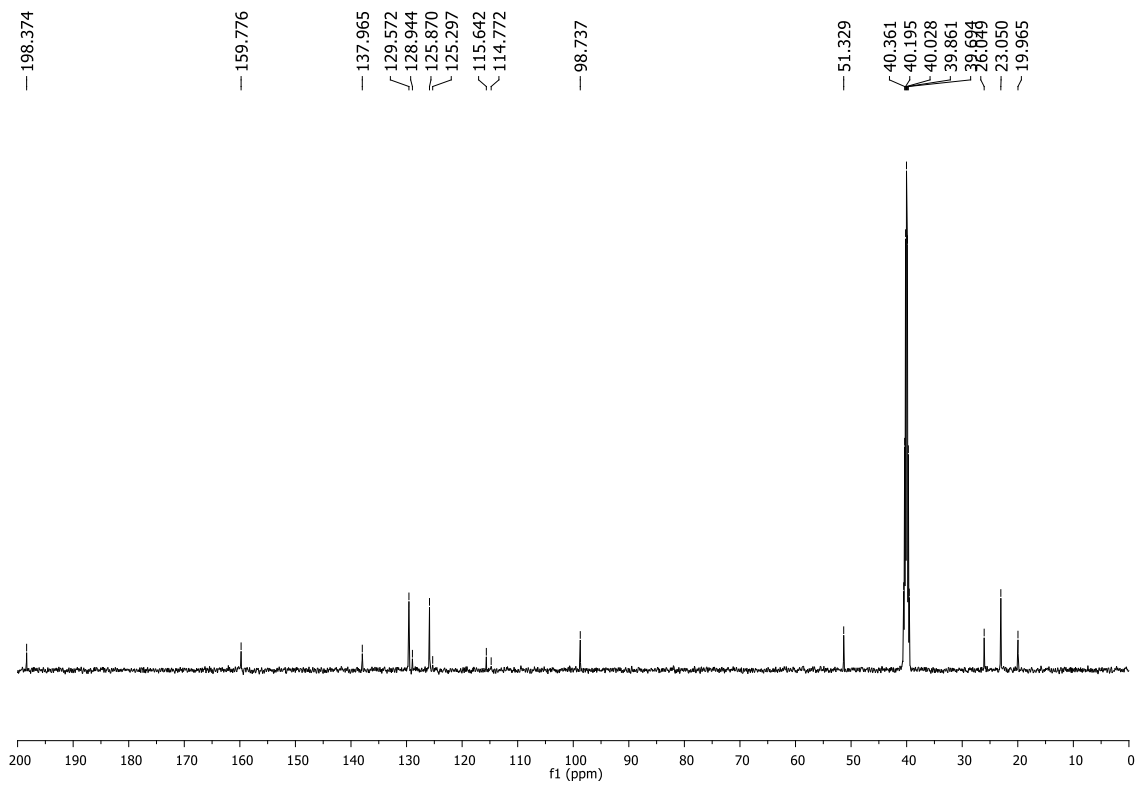


Figura A238: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10c.

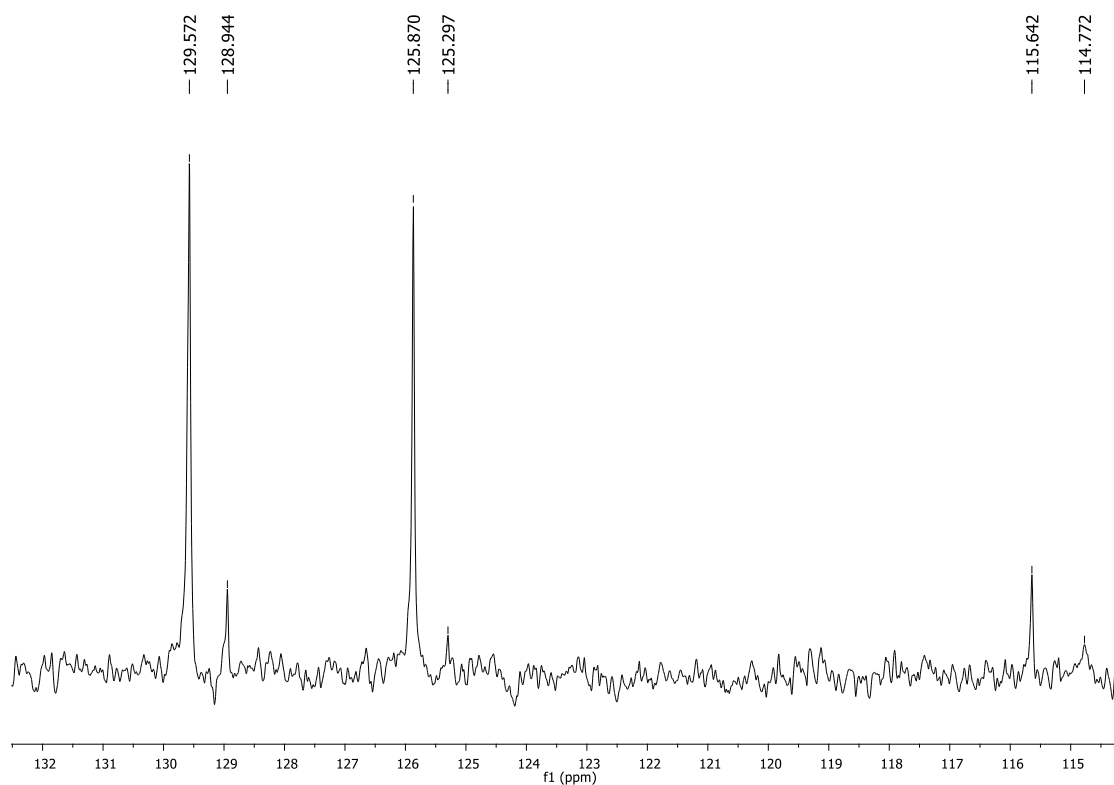


Figura A239: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10c.

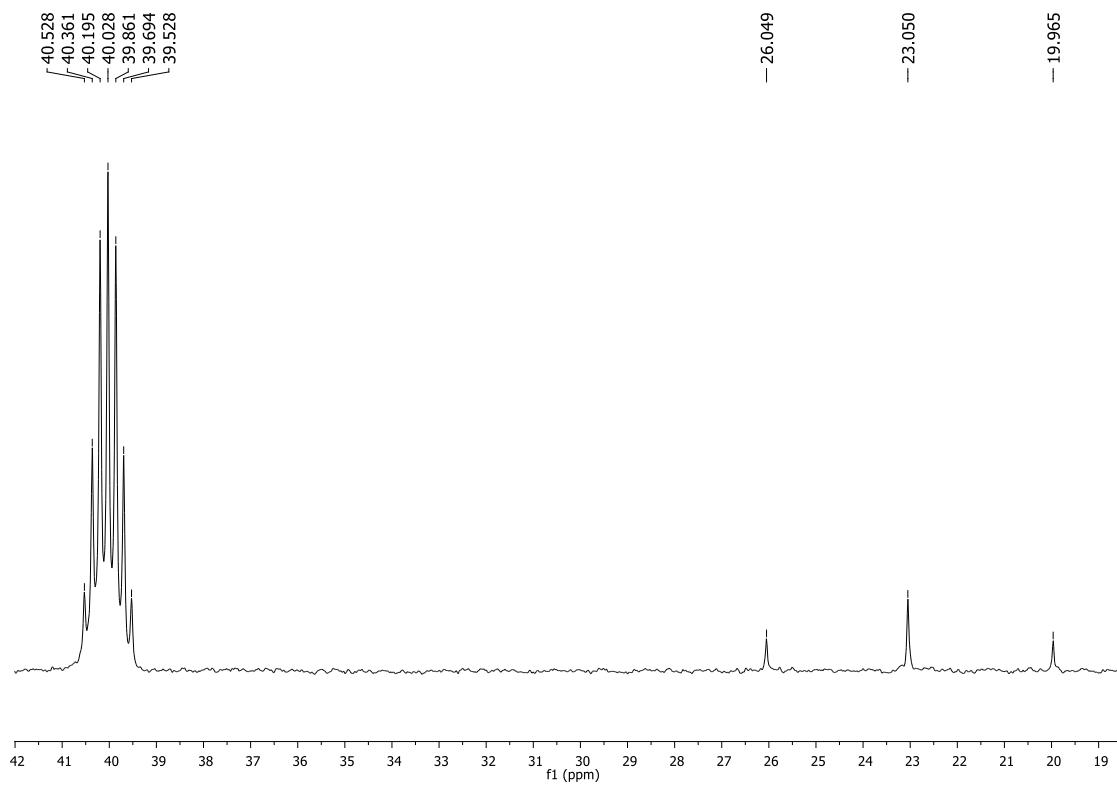
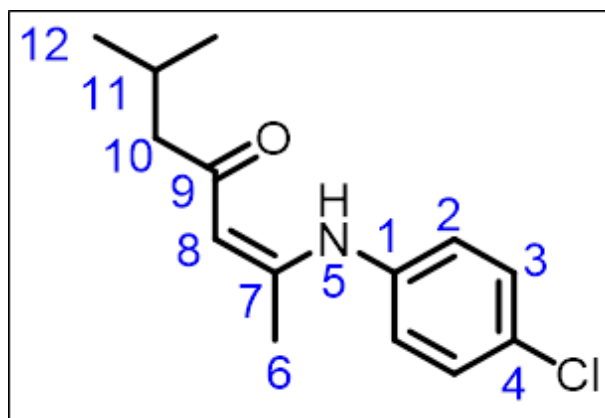


Figura A240: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 10c.



Posição	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)
	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$
1	137.96	-
2	125.87	7.244 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
3	129.57	7.416 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
4	115.64	-
5	-	12.537 (sl, 1H)
6	19.96	2.037 (s, 3H) sobreposto ao H11
7	159.78	-
8	98.74	5.262 (s, 1H)
9	198.37	-
10	51.33	2.142 (d, J = 7.5 Hz, 2H)
11	26.05	1.95 - 2.10 (m, 1H) sobreposto ao H6
12	23.05	0.900 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

Figura A241: Tabela de atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 10c.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Abu-Hashem, A. A.; El-Gazzar, A. B. A.; Hussein, H. A. R.; Hafez, H. N. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Triazines, Tetrazines, Thiazinoquinoxalines, Thienotriazepine-imidazo [4, 5-b]quinolines from Isatin Derivatives. *Polycycl Aromat Comp*, **2022**, 43 (8), 7073-7092.
2. Ad, R. M. A.; El-abadelah, M. M. A.; Sabri, S. S.; Zahra, J. A.; Voelter, W. Synthesis of 6-Ethyl-1,2,9 – trioxopyrrolo [3,2-f] quinoline-8-carboxylic Acid. *Z. Naturforsch.* **2013**, 68b, 700 – 706.
3. Antonelli, L. **Desenvolvimento de método de síntese mecanoquímica de tetronamidas derivadas do ácido mucobrômico**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Universidade Salvador, UNIFACS. Salvador, BA, 2022.
4. Araujo, C. R. M.; Filho, C. A. L.; Santos, V. L. A.; Maia, G. L. A.; Gonsalves, A. A. Desenvolvimento de Fármacos por Hibridação Molecular: Uma aula Prática de Química Medicinal usando Comprimidos de Paracetamol e Sulfadiazina e a Ferramenta Virtual SciFinder® *Quim. Nova*, **2015**, 38 (6), 868-873.
5. Arruda, I. E.; Macedo, B. V. S.; Macedo, J. C.; Campos, W. R. A.; Araújo, C. R. M.; Gonsalves, A. A. Preparação de hidrazona e n-acilidrazona usando fármacos comerciais como reagentes: aulas práticas de síntese de compostos bioativos *Quim. Nova*. **2020**, 43 (5), 642-648.
6. Baghernejad, B.; Zakariayi, One-Pot synthesis of oxindoles derivatives as effective antimicrobial agents by Nano-Magnesium aluminate as an effective catalyst *A. Asian j. Nanosci. Mater.* **2022**, 5, 225-233.
7. Baker, J. T.; Sutherland, M. D. Pigments of marine animals: VIII. Precursors of 6,6'-dibromoindigotin (tyrian purple) from the mollusc *dicathais orbita* gmelin. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1, 43.
8. Barbosa, L. B.; Silva, T. L.; Rezende, M. J. C.; Silva, B. N. M.; Guzzo, R. N.; Silva, B. V. Novel Greener Microwave-Assisted Deprotection Methodology for the 1,3-Dioxolane Ketal of Isatin Using Calix[n]arenes. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2022**, 33 (5), 466-473.
9. Boechat, N.; Carvalho, R. C. C.; Ferreira, M. L. G.; Coutinho, J. P.; Sa, P. M.; Seito, L. N.; Rosas, E. C.; Krettli, A. U.; Bastos, M. M.; Pinheiro, L. C. S. P. *Bioorgan Med Chem.* **2020**, 28, 115832.



10. Boechat, V. B.; Silva, B. V.; Martinez, S. T. Síntese de conjugados isatina-naftoquinona com potencial atividade biológica. In: 42° Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Joinville. **2019**, 361. Disponível em: [http://www.s bq.org.br/42ra/anexos/42RASBQ\\_programa\\_e\\_resumos.pdf](http://www.s bq.org.br/42ra/anexos/42RASBQ_programa_e_resumos.pdf).
11. Brückner, R.; Harmata, M.; Beifuss, K. Organic mechanisms: reactions, stereochemistry and synthesis. Springer, **2010**.
12. Cai, J.; Jiang, H.; Chen, W.; Cui, Z. Design, synthesis, characterization of water-soluble indophenine dyes and their application for dyeing of wool, silk and nylon fabrics. *Dyes Pigm.* **2020**, *179*, 108385.
13. Castro, M. R. C.; Naves, R. F.; Bernardes, A.; Silva, C. C.; Perez, C. N.; Moura, A. F.; Moraes, M. O.; Martins, F. T. Tandem chalcone-sulfonamide hybridization, cyclization and further Claisen–Schmidt condensation: Tuning molecular diversity through reaction time and order and catalyst. *Arab. J. Chem.* **2020**, *13*, 1345–1354.
14. Chakrabarty, M.; Mukherji, A.; Karmakar, S.; Murkherjee, R.; Nagai, K.; Geronikaki, A.; Eleni, P. An expedient synthesis of novel 2-substituted thiazolo[4,5-f]isoquinolines/quinolines and benzo[1,2-d:4,3-d']bisthiazoles and their potential as inhibitors of COX-1 and COX-2. *Arkivoc*, **2010** (xi), 265-290.
15. Chen, P.; Hsu, C.; Ho, T.; Ho, J. The selective synthesis of N-arylbenzene-1,2-diamines or 1-arylbenzimidazoles by irradiating 4-methoxy-4'-substituted-azobenzenes in different solvents. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 6662-6666.
16. Chen, X.; Yang, T.; Deivasigamani, A.; Shanmugam, M. K.; Hui, K.; Sethi, G.; Go, M. N'-Alkylaminosulfonyl Analogues of 6-Fluorobenzylideneindolinones with Desirable Physicochemical Profiles and Potent Growth Inhibitory Activities on Hepatocellular Carcinoma. *ChemMedChem.* **2015**, *10*, 1548–1558.
17. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. Organic Chemistry. 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University Press, **2012**.
18. Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N. R.; Mendonça, M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I. The Michael Reaction of Enaminones with N-(p-tolyl)-maleimide: Synthesis and Structural Analysis of Succinimide-enaminones. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *5*, 629-634.
19. El-wahab, H. A. A. A.; Mansour, H. S.; Ali, A. M.; El-awady, R. New cell cycle checkpoint pathways regulators with 2-Oxo-indoline scaffold as potential anticancer agents: Design, synthesis, biological activities and *in silico* studies. *Bioorg. Chem.* **2022**, *120*, 105622.

20. Erdmann, O. L.; J. Prakt. Untersuch über den Indigo. *J. Prakt. Chem.* **1840**, *19*, 321.
21. Fu, O.; Hou, Y.; Zhang, S.; Zhang, Y. Efficient click reaction towards novel bsulfonamide hybrids by molecular hybridization strategy as antiproliferative agents. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130* (6).
22. Futuro, D.O.; Ferreira, P.G.; Nicoletti, C.D.; Borba-Santos, L.P.; Silva, F.C.; Rozental, S.; Ferreira, V.F. The Antifungal Activity of Naphthoquinones: An Integrative Review. *An. Acad. Bras. Ciências.* **2018**, *90*, 1187–1214.
23. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. 3<sup>rd</sup> edition. John Wiley & Sons, Inc. **1999**.
24. Guo, H. Isatin derivatives and their anti-bacterial activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 678-688.
25. Guo, Y.; Chen, F. *Zhongcaoyao.* **1986**, *17*, 8.
26. Hanna, M. A.; El-Sherbiny, M. F.; Al-Sarawy, A. A.; El-Sayed, M. A. F. Simple Approach to Some New Arylazo Spiro Indoline-Based Dyes as Alternatives for Benzidine-Based Dyestuffs. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* **2007**, *182*, 2371 - 2391.
27. Hegade, S.; Gaikwad, G.; Jadhav, Y.; Chavan, S.; Mulik, G. An Efficient Catalytic Method for the C-N Acylation of Heterocycles by Schiff Base Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Transition Metal Complexes. *Lett Org Chem*, **2021**, *18* (8).
28. Jagannivasan, G.; Nair, G.; Haridas, S. Visible light-assisted H<sub>4</sub>[PW<sub>11</sub>VO<sub>40</sub>] catalysed synthesis of bis(indolyl) methanes. *Molecular Catalysis.* **2023**, *547*, 113285.
29. Jiang, S.; Li, K.; Yan, J.; Shi, K.; Zhao, C.; Yang, L.; Zhong, G. Synthetic Access to Oxazolidin-4-ones via Elimination/[3+2] Cycloaddition Reaction. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9779–9785.
30. Johnson, C. D. Stereoelectronic Effects in the Formation of 5- and 6-Membered Rings: The Role of Baldwin's Rules. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476-482.
31. Katiya, M. M.; Sontakke, M. M.; Dhonde, M. G. KI-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> promoted intramolecular oxidative C–H Functionalization: Synthesis of Benzo[d]thiazol-2-amines. *Results Chem.* **2022**, *4*, 100512.
32. Khatavi, S. Y.; Kantharaju, K. Waste to wealth: agro-waste catalyzed green method synthesis of 5-aryl-1,2,4-triazolidine-3-thiones and 1,2,4-triazospiro-3-thiones. *Org. Commun.* **2021**, *14* (3), 240-254.
33. Laurent, A.; Annu. Rev. Chim. Phys. 1840, *3*, 393.

34. Lobe M. M. M.; Efange S. M. N. 3',4'-Dihydro-2'H-spiro[indoline-3,1'-isoquinolin]-2-ones as potential anti-cancer agents: synthesis and preliminary screening. *R. Soc. Open Sci.* **2020**, *7*, 191316.
35. Malviya, J.; Singh, R. K. P. A Green Approach for Electrochemical Thiocyanation of Nitrogen Heterocycles with KSCN at Platinum Electrode. *Russ. J. Electrochem.* **2021**, *57* (6), 625–635.
36. Martinez, S. T.; Ferreira, V. F. As Isatinas do professor Angelo. *Rev. Virtual Quim.* **2017**, *9* (3), 1154-1183.
37. Nahakpam, L.; Thiyam, M. D.; Laitonjam, W. S. Simple and Facile Synthesis of 2-(Arylamino)-1,3-benzothiazoles Using Iodine–Alumina (I<sub>2</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) as Heterogenous Catalyst and Their Antimicrobial Activity. *Russ. J. Org. Chem.*, **2023**, *59* (1), 133–141.
38. Nath, J.; Ghosh, H.; Yella, R.; Patel, B. K. Molecular Iodine Mediated Preparation of Isothiocyanates from Dithiocarbamic Acid Salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1849–1851.
39. Nguyen, T. T. H.; Nguyen, L. A.; Pham, M. Q.; Vo, N. B.; Ngo, Q. A. Multicomponent synthesis of new 5-thiourea-4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxins as potent cytotoxic agents. *J. Het. Chem.* **2023**, *60* (5), 834.
40. Oliveira, C. C. **Estudo da reatividade da 3,4-dibromofuran-2(5h)-ona e aplicação na síntese de heterociclos funcionalizados**. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Instituto de Química, UFBA. Salvador, BA. 2010.
41. Osborne, R. Apparicine and plakinidine-Synthetic studies. The University of Manchester (United Kingdom), 20121004, **2002**.
42. Parthasarathy, K.; Praveen, C.; Balachandran, C.; Senthil Kumar, P.; Ignacimuthu, S.; Perumal, P.T. Cu(OTf)<sub>2</sub> catalyzed three component reaction: Efficient synthesis of spiro [indoline-3,4- pyrano[3,2-b]pyran derivatives and their anticancer potency towards A549 human Lung cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2708–2713.
43. Pawar, A. P.; Yadav, J.; Mir, N. A.; Iype, E.; Rangan, K.; Anthal, S.; Kant, R.; Kumar, I. Direct Catalytic Synthesis of β-(C3)-Substituted Pyrroles: A Complementary Addition to the Paal-Knorr Reaction. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 251-254.
44. Pogrebnoi, V. S.; Pogrebnoi, S. I.; Stingaci, E. P.; Sucman, N. S.; Macaev, F. Z. Amides of Dehydroabiatic Acid Based on 5-Aminooxindoles and Their Transformation Products. *Chem. Nat. Compd.* **2022**, *58* (5), 874-881.

45. Prusty, N.; Kinthada, L. K.; Meena, R.; Chebolu, R.; Ravikumar, P. C. Bismuth(III)-catalyzed regioselective alkylation of tetrahydroquinolines and indolines towards the synthesis of bioactive core-biaryl oxindoles and CYP19 inhibitors. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 891–905.
46. Qi, R.; Li, Z. Selective monoethynylation of isatins using solid calcium carbide as a surrogate of gaseous acetylene. *Synth. Commun.* **2022**, *52*, 2241–2248.
47. Reddy, M. V. R.; Akula, B.; Jatiani, S.; Carpio, R. V.; Billa, V. K.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Subbaiah, V.; Bharathi, V.; Pallela, V. R.; Ramkumar, P.; Jain, R.; Aggarwal, A. K.; Reddy, P. Discovery of 2-(1H-indol-5-ylamino)-6-(2,4-difluorophenylsulfonyl)-8-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one as a potent selective inhibitor of Polo like kinase 2 (PLK2). *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (4), 521-544.
48. Relitti, N.; Saraswati, A.; Chemi, G.; Brindisi, M.; Brogi, S.; Herp, D.; Schmidtkunz, K.; Saccoccia, F.; Ruberti, G.; Ulivieri, C.; Vanni, F.; Sarno, F.; Altucci, L.; Lamponi, S.; Jung, M.; Gemma, S.; Butini, S.; Campiani, G. Novel quinolone-based potent and selective HDAC6 inhibitors: Synthesis, molecular modeling studies and biological investigation. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *212*, 112998.
49. Ribeiro, N. M.; Pinto, A. C.; Silva, B. V.; Violante, F. A.; Dias, M. O. A fast, efficient and eco-friendly procedure to prepare isatin ketals. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2130–2136.
50. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Cruz-Lopez, O.; Preti, D.; Bermejo, J.; Estevez, F.  $\alpha$ -Bromoacrylamido N-Substituted Isatin Derivatives as Potent Inducers of Apoptosis in Human Myeloid Leukemia Cells. *ChemMedChem*, **2009**, *4* (10), 1668-1676.
51. Sandmeyer, T. Über Isonitrosoacetanilide und Deren Kondensation zu Isatinen. *Helv. Chim. Acta.* **1919**, *2*, 234.
52. Santos, G. A. **Síntese de 3-piridazinonas e 2-pirrolidonas via aza-anelação de 3-hidroxiindóis frente a hidrazina**. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Instituto de Química, UFBA. Salvador, BA. 2020.
53. Schilling, W.; Zhang, Y.; Riemer, D.; Das, S. Visible-Light-Mediated Dearomatisation of Indoles and Pyrroles to Pharmaceuticals and Pesticides. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 390 – 395.
54. Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. Síntese de 5-Nitro-Isatina e 5-Cloro-Isatina a partir da Isonitrosoacetanilida. *Quim. Nova*, **2010**, *33* (10), 2279-2282.

55. Silva, B. N. M.; Silva, B. V.; Silva, F. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. C. Synthesis of novel isatin-type 5'-(4-alkyl/aryl-1H-1,2,3-triazoles) via 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24* (2), 179-183.
56. Silva, B. V.; Isatin, a Versatile Molecule: Studies in Brazil. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24* (5), 707-720.
57. Silva, E. E. **Síntese De aza-Poli-Heterociclos através da aza-Anelação [3+3] de 2,5-Diamino-1,4-Benzoquinona frente a diferentes eletrófilos policarbonilados.** Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Instituto de Química, UFBA. Salvador, BA, 2022.
58. Silva, E. E. **Síntese Mecanoquímica de Enaminonas e de 2-pirrolinonas através da Cicloadição Formal Aza [3+2].** Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Instituto de Química, UFBA. Salvador, BA. **2018**.
59. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Identificação Espectrofotométrica de Compostos Orgânicos. 7ª edição. Rio de Janeiro: LTC, **2007**.
60. Singh, S.; Mondal, S.; Tiwari, V.; Karmakar, T.; Hazra, C. K. Cooperative Friedel–Crafts Alkylation of Electron-Deficient Arenes via Catalyst Activation with Hexafluoroisopropanol. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*.
61. Sivendran, N.; Belitz, F.; Prendes, D. S.; Martínez, A. N.; Schmid, R.; Gooßen, L. Photochemical Sandmeyer-type Halogenation of Arenediazonium Salts. *J. Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103669.
62. Solomons, T. W. G. Química Orgânica, 6ª Edição, LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro, **1996**.
63. Sonmez, F.; Gunesli, Z.; Kurt, B. Z.; Gazioglu, I.; Avci, D.; Kucukislamoglu, M. Synthesis, antioxidant activity and SAR study of novel spiro-isatin-based Schiff bases. *Mol. Divers.* **2019**, *23* (4), 829-844.
64. Talukdar, H.; Phukan, P. Reusable Cu-Poly(4-vinylpyridine-co-ethylbenzene) Complex as Catalyst for Chan-Lam C-N Cross Coupling. *ChemistrySelect.* **2024**, *9*, 1 - 9.
65. Torres, J. C.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; Silva, F. S. Q.; Boechat, N. A Synthesis of 3-Fluoroindoles and 3,3-Difluoroindolines by Reduction of 3,3-Difluoro-2-oxindoles using a Borane Tetrahydrofuran Complex. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 1881-1892.
66. Wang, Y.; Tian, J.; Tan, P.; Cao, Q.; Zhang, X.; Cao, Z.; Zhou, F.; Wang, X.; Zhou, J. Regiodivergent Intramolecular Nucleophilic Addition of Ketimines for the Diverse Synthesis of Azacycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1634 –1643.

67. Wei, L.; Wang, Q.; Liu, X.; Yaowu Fenxi Zazhi **1982**, 2, 228.
68. Wyman, K. A.; Girgis, A. S.; Surapaneni, P. S.; Moore, J. M.; Shama, N. M. A.; Mahmoud, S. H.; Mostafa, A.; Barghash, R. F.; Juan, Z.; Dobarra, R. D.; Almalki, A. J.; Ibrahim, T. S.; Panda, S. S. Synthesis of Potential Antiviral Agents for SARS-CoV-2 Using Molecular Hybridization Approach. *Molecules*. **2022**, 27, 5923.
69. Zaryanova, E. V.; Ignatov, A. A.; Lozynskaya, N. A. Synthesis and reactivity of new amide-substituted oxindole derivatives. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 6887 – 6893.
70. Zerio, C. J.; Cunningham, T. A.; Tulino, A. S.; Alimusa, E. A.; Buckley, T. M.; Moore, K. T.; Dodson, M.; Wilson, N. C.; Ambrose, A. J.; Shi, T.; Sivinski, J.; Essegian, D. J.; Zhang, D. D.; Schürer, S. C.; Schatz, J. H.; Chapman, E. Discovery of an eIF4A Inhibitor with a Novel Mechanism of Action. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 15727–15746.
71. Zhang, Y.; Li, Y.; Wang, J.; Yu, B.; Shi, Y.; Liu, H. Multicomponent assembly of novel antiproliferative steroidal dihydropyridinyl spirooxindoles. *Steroids*. **2016**, 109, 22–28.
72. Zhu, X.; Xu, M.; Sun, J.; Guo, D.; Zhang, Y.; Zhou, S.; Wang, S. Hydroamination and Hydrophosphination of Isocyanates/Isothiocyanates under Catalyst-Free Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5213 – 5218.
73. Amide-containing derivatives of 2-oxindole, method for production and application thereof Assignees: FGBOU VO "Moskovskii Gosudarstvennyi Universitet Imeni M. V. Lomonosova"; FGBU "Moskovskii Nauchno-Issledovatel'skii Institut Glaznykh Bolezney im. Gelmgol'tsa" Ministerstva Zdravookhraneniya RF Russian Federation, RU2685501 C1 2019-04-19 | Language: Russian, Database: CAplus.
74. An eIF4A inhibitor with a novel mechanism of action Assignee: Arizona Board of Regents on Behalf of the University of Arizona World Intellectual Property Organization, WO2023034813 A1 2023-03-09 | Language: English, Database: CAplus.
75. Dihydrodiazepines useful as inhibitors of protein kinases and their preparation and pharmaceutical composition Assignee: Vertex Pharmaceuticals Incorporated World Intellectual Property Organization, WO2007095188 A2 2007-08-23 | Language: English, Database: CAplus.
76. Fused thiazole derivatives as PI3 kinase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases Assignee: UCB Pharma S.A. World Intellectual Property Organization, WO2008001076 A1 2008-01-03 | Language: English, Database: CAplus.

77. Novel HDMX inhibitors and their use for cancer treatment Assignee: Mirx Pharmaceuticals, LLC World Intellectual Property Organization, WO2015153535 A1 2015-10-08 | Language: English, Database: CAplus.
78. Power storage material, power storage device electrode, and power storage device Assignee: Toyo Ink SC Holdings Co., Ltd. Japan, JP2016091751 A 2016-05-23.
79. Preparation of nitrogen-containing heterocyclic derivatives as remedies for complications of diabetes based on protein kinase C inhibition Assignee: Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
80. Preparation of pyridine derivatives having TTK protein kinase inhibition activity Assignee: Shionogi & Co., Ltd. World Intellectual Property Organization, WO2010007756 A1 2010-01-21 | Language: Japanese, Database: CAplus.
81. Preparation of 2-(piperidin-1-yl) acetamides as NMDA receptor antagonists Assignee: Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar Rt. World Intellectual Property Organization, WO2003010159 A1 2003-02-06 | Language: English, Database: CAplus.