



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS**  
**FARMACÊUTICAS**

**DERIVADOS TRIAZÓLICOS DE ISATINA COMO POTENCIAIS**  
**AGENTES HERBICIDAS**

**KAROLINNI BIANCHI BRITTO**

**VITÓRIA**  
**2019**



Karolinni Bianchi Britto

**DERIVADOS TRIAZÓLICOS DE ISATINA COMO POTENCIAIS  
AGENTES HERBICIDAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Warley de Souza Borges  
Coorientador: Prof. Dr. Pedro Alves Bezerra Moraes

VITÓRIA  
2019

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

---

B862: Britto, Karolinni Bianchi, 1991-  
: Derivados triazólicos de isatina como potenciais agentes herbicidas / Karolinni Bianchi Britto. - 2019.  
272 f. : il.

Orientador: Warley de Souza Borges.  
Coorientador: Pedro Alves Bezerra Moraes.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -  
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Isatina. 2. 1,2,3-Triazóis. 3. Click chemistry. 4. CuAAC: Cicloadição Azido-Alcino catalisada por Cu(I). 5. Atividade Herbicida. I. Borges, Warley de Souza. II. Moraes, Pedro Alves Bezerra. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 615.1

---

Karolinni Bianchi Britto

**DERIVADOS TRIAZÓLICOS DE ISATINA COMO  
POTENCIAIS AGENTES HERBICIDAS**

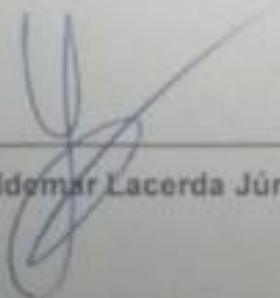
Trabalho de Dissertação de Mestrado aprovado em 11/03/2019 para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Espírito Santo

**BANCA EXAMINADORA:**



---

Prof. Dr. Adilson Vidal Costa / UFES



---

Prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior / UFES



---

Prof. Dr. Warley de Souza Borges (orientador) / UFES

Vitória/ES

2019

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação ao meu querido esposo Dihego  
por ser uma bênção de Deus na minha vida;

aos meus pais Elias e Sildéa por terem me dado  
muito mais do que oportunidade e estudo;

aos meus irmãos e amigos pelo companheirismo e orações.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sem a Sua fidelidade e grande amor por mim eu nunca conseguiria ter chegado até aqui. “Porque Dele e por Ele, e para Ele, são todas as coisas” (Romanos 11.36). Obrigada Jesus!!!

Ao Dihego, meu esposo, por todo amor, compreensão, apoio e força em cada etapa vivenciada. Te amo!

Aos meus pais Elias e Sildéa e meus irmãos João Filipi e Gabriel, por acreditarem em mim e estarem sempre ao meu lado, compartilhando os momentos de lutas e vitórias. Amo vocês!

Aos meus tios Vana e Sérgio e primos Isadora e Eduardo pelo acolhimento e amor em seu lar, aos meus queridos avós Joana e Nalziro pelo exemplo de fé, às minhas amigas a Dri, Thays e Renata e aos demais amigos e familiares por cada oração, incentivo e companheirismo. Amo vocês!

Aos meus companheiros de pesquisa e laboratório, por todo apoio e colaboração ao longo dessa trajetória.

Ao meu coorientador professor doutor Pedro Moraes, por toda orientação e paciência, todo conhecimento agregado e a confiança que depositou em mim, sempre me incentivando e trazendo novas ideias.

Ao meu orientador professor doutor Warley Borges também pela orientação, confiança e por toda contribuição.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pelo apoio institucional e aos professores por suas disciplinas ministradas.

À CAPES pela bolsa de estudo concedida durante o mestrado.

À FAPES pelo auxílio financeiro para a realização deste trabalho.

Enfim, agradeço a todos que sempre estiveram comigo, oraram por mim e acreditaram nessa vitória. Muito obrigada!

“Que todo o meu ser louve ao SENHOR,  
e que eu não me esqueça de nenhuma  
das Suas bênçãos!”  
(Salmos 103.2)

## RESUMO

A isatina (1H-indol-2,3-diona) é um importante heterociclo do tipo indol, encontrada em plantas, animais, fungos e também em humanos. Estudos têm demonstrado que a isatina, assim como seus derivados, possuem um amplo espectro de atividade, entre elas, a atividade herbicida. O anel triazólico também apresenta grande relevância para a química medicinal, pois não se limita a atuar apenas como grupo farmacofórico, tem atuação também como ponte entre biomoléculas de interesse para formação de híbridos e funciona, ainda, melhorando as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas dos fármacos. Considerando a importância da isatina e dos triazóis, conhecidamente na literatura por diversas atividades, o trabalho foi direcionado para a síntese de híbridos de isatina pela preparação de novos derivados triazólicos substituídos em N-1 da isatina via estratégia de *click chemistry* por reação de cicloadição azido-alcino catalisada por Cu(I) (CuAAC), preparação de derivados de isatina por N-alkilação, bem como avaliação *in vivo*, pelo teste de germinação e desenvolvimento inicial frente a cultura de sementes de alface (*Lactuca sativa*) e cebola (*Allium cepa*). As análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC, COSY, IV e HRESIMS, confirmaram a obtenção de todos os compostos. Para o ensaio herbicida, os compostos sintetizados foram diluídos em soluções a 0,1% DMSO na concentração de 100 mg.L<sup>-1</sup> e testados para ambas sementes. As variáveis avaliadas foram porcentagem de germinação, índice de velocidade de germinação, comprimento da parte aérea, comprimento da raiz e massa fresca. Foram sintetizados dezoito compostos, dos quais, treze são inéditos na literatura. Quanto ao ensaio de atividade dos derivados de isatina, nota-se que existe um efeito no desenvolvimento e crescimento inicial das plântulas, demonstrado pela inibição do comprimento da parte aérea de alface e, do comprimento da raiz de cebola, avaliado principalmente pelos compostos **65** e **71**, respectivamente. Assim, alguns compostos avaliados exibiram propriedades sugerindo sua potencial utilidade como herbicidas, entretanto, testes posteriores e mais aprofundados são necessários para que essa ação seja de fato comprovada, além também da otimização estrutural destes derivados na direção da descoberta de novos inibidores mais potentes, tendo em vista o surgimento de ervas daninhas resistentes aos inibidores atualmente disponíveis.

Palavras-chave: Isatina; 1,2,3-Triazóis; *Click chemistry*; CuAAC: Cicloadição Azido-Alcino catalisada por Cu(I); Atividade Herbicida.

## ABSTRACT

Isatin (1H-indole-2,3-dione) is an important indole-type heterocycle found in plants, animals, fungi and also in humans. Studies have shown that isatin, as well as its derivatives, have a broad spectrum of activity, including herbicidal activity. The triazole ring is also of great relevance for medicinal chemistry because it acts not only as a pharmacophoric group but also acts as a bridge between biomolecules of interest for the formation of hybrids and also works to improve the pharmacological and pharmacokinetic properties of the drugs. Considering the importance of isatin and triazoles, known in the literature for various activities, the work was directed to the synthesis of isatin hybrids by the preparation of new isatin-N-1 substituted triazole derivatives via the click chemistry strategy by azido cycloaddition (CuAAC), preparation of isatin derivatives by N-alkylation, as well as in vivo evaluation, by germination test and initial development against lettuce (*Lactuca sativa*) and onion (*Allium cepa*). NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC, COSY, IR and HRESIMS analyzes confirmed the achievement of all compounds. For the herbicidal assay, the synthesized compounds were diluted in 0.1% DMSO solutions at the concentration of 100 mg.L<sup>-1</sup> and tested for both seeds. The evaluated variables were percentage of germination, germination speed index, shoot length, root length and fresh mass. Eighteen compounds were synthesized, of which thirteen are unpublished in the literature. As regards the activity of isatin derivatives, it is noted that there is an effect on the initial development and growth of the seedlings, demonstrated by the inhibition of lettuce shoot length and onion root length evaluated mainly by compounds 65 and 71, respectively. Thus, some evaluated compounds exhibited properties suggesting their potential utility as herbicides; however, further and further tests are necessary for this action to be proven, as well as for the structural optimization of these derivatives towards the discovery of new, more potent inhibitors, in view of the emergence of weeds resistant to currently available inhibitors.

Keywords: Isatin; 1,2,3-Triazoles; Click chemistry; CuAAC: Cu (I) catalyzed Azido-Alkine cycloaddition; Herbicide Activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura da Isatina (1H-indol-2,3-diona). .....	18
<b>Figura 2</b> - Núcleo indol e suas principais atividades biológicas.....	19
<b>Figura 3</b> - Formação do pigmento em <i>Isatis tinctoria</i> .....	21
<b>Figura 4</b> - Origem e metabolismo da isatina endógena.....	23
<b>Figura 5</b> - Estrutura do sunitinibe.....	25
<b>Figura 6</b> – Derivados da isatina com atividade antitumoral. ....	26
<b>Figura 7</b> - Derivado da isatina com atividade citotóxica contra as células THP-1.....	26
<b>Figura 8</b> - Derivado da isatina com atividade antiviral. ....	27
<b>Figura 9</b> - Tiossemicarbazonas derivadas de isatina, com atividade antiviral.. ....	28
<b>Figura 10</b> - Derivados de isatina com efeito antiepiléptico. ....	29
<b>Figura 11</b> - Derivados de isatina inibidores das enzimas MAO-A e MAO-B.. ....	30
<b>Figura 12</b> - Derivado de isatina N'-[(3Z)-4,6-dicloro-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno]-2-metilquinolina-3-carbohidrazida com atividade antituberculose.....	31
<b>Figura 13</b> - Estrutura do derivado de isatina com atividade antibacteriana e antifúngica.....	32
<b>Figura 14</b> - Derivado de isatina 4-Amino-N-Carbamimidoil benzenosulfonamida com atividade antibacteriana. ....	32
<b>Figura 15</b> - Derivado de isatina-3-fenil-hidrazona com atividade antibacteriana. ....	33
<b>Figura 16</b> - Derivado de isatina 1-etilindolina-2,3-diona com atividade antioxidante.. ..	34
<b>Figura 17</b> - Exemplos de herbicidas das quatro famílias de inibidores da enzima <i>Acetolactato Sintase</i> .....	36
<b>Figura 18</b> - Derivados de isatina 1-(4-fluorobenzil)-4-cloro-(Z)-3-benzoilhidrazona-2-indolinona e 1-(4-metoxibenzil)-(Z)-3-benzoilhidrazona-2-indolinona.....	37
<b>Figura 19</b> - Derivados de isatina com atividade herbicida.. ....	38
<b>Figura 20</b> - Estrutura do antiviral Ribavirina.....	39
<b>Figura 21</b> - Estrutura dos compostos pirrol ( <b>29</b> ), tiazol ( <b>30</b> ) e oxazol ( <b>31</b> ). ....	39
<b>Figura 22</b> - Estruturas referentes a 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.....	40
<b>Figura 23</b> - a) Estrutura de um 1,3-dipolo; b) Cicloadição 1,3-dipolar entre o 1,3-dipolo e o dipolarófilo gerando o aduto. ....	43

<b>Figura 24</b> - Exemplos de reações que formam ligações entre carbono e um heteroátomo.....	45
<b>Figura 25</b> - Derivado triazólico de isatina 3-(hidroxiimino)-1-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2-ona com atividade antibacteriana.....	48
<b>Figura 26</b> - Derivados triazólicos de isatina com atividade antifúngica, antioxidante e antituberculose. ....	48
<b>Figura 27</b> - Derivados gatifloxacino-1H-1,2,3-triazol-isatina com atividade antimicobacteriana. ....	50
<b>Figura 28</b> - Derivados 5'-(4-alkil/aril-1H-1,2,3-triazóis).. ....	50
<b>Figura 29</b> - Derivados triazólicos de isatina com atividade antimalárica, antitricomoníase e antitumoral. ....	51
<b>Figura 30</b> - Mecanismo proposto em direção à síntese do composto 51. ....	82
<b>Figura 31</b> - Compostos triazólicos derivados da isatina. ....	91
<b>Figura 32</b> - Estrutura da Trifluralina. ....	105

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Ilustração da síntese de isatina pelo método de Sandmeyer. ....	24
<b>Esquema 2</b> - Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazonas.....	41
<b>Esquema 3</b> - Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica clássica de Huisgen...43	
<b>Esquema 4</b> - Síntese de Derivados 5'-(4-alkil/aril-1H-1,2,3-triazóis).. ....	49
<b>Esquema 5</b> - Reagentes e condições para síntese dos azidos: (a) NaN <sub>3</sub> , acetona, água, 3 horas. (56): 1-(bromometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno; (57): 1-(azidometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno; (58): 14-(bromometil)ácido benzoico; (59): 4-(azidometil)ácido benzoico; (60a): 1-(bromometil)-2-nitrobenzeno; (60b): 1-(bromometil)-3-nitrobenzeno; (60c): 1-(bromometil)-4-nitrobenzeno; (61a): 1-(azidometil)-2-nitrobenzeno; (61b): 1-(azidometil)-3-nitrobenzeno; (61c): 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno.....	61
<b>Esquema 6</b> - Retrossíntese para preparação do produto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (52) via S <sub>N</sub> 2. ....	77
<b>Esquema 7</b> - Derivados da isatina formados através da reação de <i>N</i> -alquilação.....	78
<b>Esquema 8</b> - Mecanismo de <i>N</i> -alquilação para formação do produto 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (50).....	79
<b>Esquema 9</b> - Mecanismo de substituição do brometo por azido para formação do reagente azido. Reagentes e condições para síntese: (a) NaN <sub>3</sub> , acetona, água, 3 horas. ....	87
<b>Esquema 10</b> - Retrossíntese para preparação do produto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (65), via estratégia de “click chemistry”.....	89
<b>Esquema 11</b> - Mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, catalisada por Cu(I). Ln:ligante.....	92
<b>Esquema 12</b> - Síntese dos derivados azidos a-g. (a) Cloreto de 1H-imidazol-4-sulfonil; (b) Cloreto de 3-bromo-2-cloropiridina-5-sulfonil; (c) Cloreto de 4'-Cianobifenil-4-sulfonil; (d) Cloreto de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil; (e) Cloreto de 1,4-Benzodioxan-6-sulfonil; (f) Cloreto de 1H-Pirazol-4-sulfonil; (g) Cloreto de 4-Metilpiperazina-1-sulfonil. ....	269
<b>Esquema 13</b> - Reagentes e condições para tentativa de síntese de 3 a-g. (a) CuSO <sub>4</sub> , Na ascorbato, DMF, 150W, 70°C, 15 min. ....	270

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7 e H-CH <sub>2</sub> 1' apresentados nos espectros de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>50, 52, 53, 54</b> . ....	85
<b>Tabela 2</b> - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos carbonos C-2, C-3, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a e C-1' apresentados nos espectros de RMN <sup>13</sup> C dos compostos <b>50, 52, 54</b> . ....	85
<b>Tabela 3</b> - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7, H-CH <sub>2</sub> 1' e H-triazol apresentados nos espectros de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>62-74</b> . ....	100
<b>Tabela 4</b> - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos carbonos C-2, C-3, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a e C-1' apresentados nos espectros de RMN <sup>13</sup> C dos compostos <b>62-74</b> . ....	101
<b>Tabela 5</b> - Médias da porcentagem de germinação (%G), índice de velocidade de germinação (IVG), comprimento de parte aérea (CPA), comprimento de raiz (CR) e massa fresca total (MF) das sementes de <i>L. sativa</i> tratadas com os derivados de isatina sintetizados <b>52-54, 62-74</b> . ....	103
<b>Tabela 6</b> - Médias da porcentagem de germinação (%G), índice de velocidade de germinação (IVG), comprimento de parte aérea (CPA), comprimento de raiz (CR) e massa fresca total (MF) das sementes de <i>A. cepa</i> tratadas com os derivados de isatina sintetizados <b>52-54, 62-74</b> . ....	107
<b>Tabela 7</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>50</b> . ....	125
<b>Tabela 8</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>51</b> . ....	132
<b>Tabela 9</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>52</b> . ....	140
<b>Tabela 10</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>53</b> . ....	146
<b>Tabela 11</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>54</b> . ....	151
<b>Tabela 12</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>62</b> . ....	165
<b>Tabela 13</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>63</b> . ....	172
<b>Tabela 14</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>64</b> . ....	179
<b>Tabela 15</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>65</b> . ....	186
<b>Tabela 16</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>66</b> . ....	194
<b>Tabela 17</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>67</b> . ....	202
<b>Tabela 18</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>68</b> . ....	210
<b>Tabela 19</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>69</b> . ....	218
<b>Tabela 20</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>70</b> . ....	226
<b>Tabela 21</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>71</b> . ....	234

<b>Tabela 22</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>72</b> . .....	242
<b>Tabela 23</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>73</b> . .....	249
<b>Tabela 24</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>74</b> . .....	256
<b>Tabela 25</b> - Dados espectroscópicos do composto <b>55</b> . .....	263

## LISTA DE ABREVIATURAS

- %G** - Porcentagem de germinação
- (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO** - Dimetilsulfóxido-d6
- (Cu(OAc)<sub>2</sub>)** Diacetato de cobre
  - ANP** - Peptídeo Natriurético Atrial
  - ALS** - Acetolactato Sintase
  - CaH<sub>2</sub>** - Hidreto de Cálcio
  - CC** - Cromatografia em Coluna
  - CCD** - Cromatografia em Camada Delgada
  - CDCl<sub>3</sub>** - Clorofórmio deuterado
  - COSY** - Espectroscopia de Correlação
  - CPA** - Comprimento da parte aérea
  - CR** - Comprimento da raiz
  - Cu** - Cobre
- CuAAC** - Cicloadição azido-alcino catalisada por Cobre
- CuSO<sub>4</sub>** - Sulfato de cobre
  - d** - Duplete
  - dd** - Duplo duplete
- DIPEA** N,N-diisopropiletilamina
  - dl** - Duplete largo
- DMF** - N, N-Dimetilformamida anidro
- DMSO** - Dimetilsulfóxido
  - dt** - Duplo tripleto
  - eq** - Equivalente
- HMBC** - Espectroscopia Hereronuclear de Correlação Múltipla
- HRAC** - Herbicide Resistance Action Committee
- HRESIMS** - Espectrometria de massa de ionização por electrospray de alta resolução
- HSQC** - Espectroscopia Heteronuclear de Correlação Simples
  - Hz** - Hertz
  - IMI** - Imidazolinonas
  - IV** - Infravermelho
  - IVG** - Índice de velocidade de germinação

- J** - Constante de acoplamento
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** - Carbonato de Potássio
- m** - Multipleteo
- MAO** - Monoamina Oxidase
- MF** - Massa fresca
- MW** - Micro-ondas
- ppm** - Partes por milhão
- PTB** - Pirimidinil(tio)benzoatos
- R** - Grupamento Orgânico
- RF** - Fator de retenção
- RMN <sup>13</sup>C** - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
- RMN <sup>1</sup>H** - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
- s** - Singleto
- S<sub>N</sub>2** - Substituição Nucleofílica Bimolecular
- SU** - Sulfonilureias
- t** - Tripleto
- td** - Triplo dupleteo
- t-BuOH** - Terc-Butanol
- THF** - Tetraidrofurano
- tl** - Tripleto largo
- TMS** - Tetrametilsilano
- TP** - Triazolopirimidinas
- W** - Watt
- δ** - Deslocamento químico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	18
	1.1 ISATINA .....	18
	1.1.1 Características .....	18
	1.1.2 Origem e metabolismo .....	19
	1.1.3 Síntese .....	23
	1.1.4 Atividade Biológica e Derivados de Isatina .....	24
	1.1.4.1 Atividade anticancerígena .....	25
	1.1.4.2 Atividade antiviral .....	27
	1.1.4.3 Atividade antiasmática .....	28
	1.1.4.4 Atividade anticonvulsivante .....	28
	1.1.4.5 Atividade de inibição da Monoamina Oxidase (MAO) .....	29
	1.1.4.6 Atividade antituberculose .....	30
	1.1.4.7 Atividade antibacteriana e antifúngica .....	31
	1.1.4.8 Atividade antioxidante .....	33
	1.1.4.9 Atividade herbicida .....	34
	1.2 TRIAZÓIS .....	38
	1.2.1 Características e estrutura .....	38
	1.2.2 Síntese .....	41
	1.2.2.1 Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen – Click Chemistry .....	42
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	52
	2.1 GERAL .....	52
	2.2 ESPECÍFICOS .....	52
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	53
	3.1 MATERIAIS .....	53
	3.1.1 Aparelhagem Analítica .....	53
	3.2 MÉTODOS .....	54
	3.2.1 Síntese de Derivados <i>N</i> -Alquilados de Isatina .....	54
	3.2.2 Preparação de derivados azidos funcionalizados .....	60
	3.2.3 Síntese de Derivados Triazólicos de Isatina .....	62
	3.2.4 Ensaio com Derivados de Isatina .....	75
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	77
	4.1 SÍNTESE DE DERIVADOS <i>N</i> -ALQUILADOS DA ISATINA .....	77
	4.2 SÍNTESE DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS DA ISATINA .....	87

4.2.1	Preparação de derivados azidos a partir de Haletos de Alquila funcionalizados.....	87
4.2.2	Preparação dos derivados triazólicos.....	88
4.3	ENSAIO DE ATIVIDADE DOS DERIVADOS DE ISATINA (52-54, 62-74) NA GERMINAÇÃO E DESENVOLVIMENTO INICIAL DE ALFACE E CEBOLA.....	103
4.3.1	Alface ( <i>Lactuca sativa</i> ).....	103
4.3.2	Cebola ( <i>Allium cepa</i> ).....	106
5	<b>CONCLUSÕES</b> .....	109
6	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	110
8	<b>APÊNDICES</b> .....	124

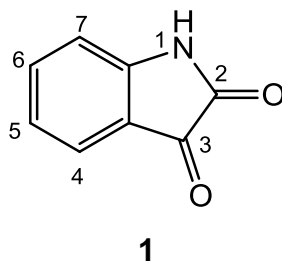
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ISATINA

### 1.1.1 Características

Esqueletos moleculares com propriedades diversificadas de ligação são considerados excelentes estruturas, pois muitas vezes um único grupamento é capaz de proporcionar ligantes potentes e seletivos para uma gama de diferentes alvos biológicos através da modificação de grupos funcionais. Isso resulta na produção de ligantes de alta qualidade que fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de novos fármacos (DESIMONE *et al.*, 2004). A identificação e utilização dessas estruturas ganhou atenção especial quando comparada a outras estratégias que podem conduzir à descoberta de novos fármacos (COSTANTINO; BARLOCCO, 2006).

A isatina (1H-indol-2,3-diona) (**1**) (**Figura 1**) é um composto que possui em sua estrutura um núcleo indólico, um anel aromático sujeito a reações de substituição eletrofílica aromática principalmente nas posições 5 e 7, carbonilas cetônica e amídica com reatividade distintas (passíveis de reações de adição, condensação e redução, por exemplo) e um grupamento N-H que pode sofrer reações de N-alkilação ou N-acilação (MATHUR; NAIN, 2004). Essas características fazem com que esse composto seja muito utilizado em síntese orgânica (SILVA *et al.*, 2010), uma vez que permite a formação de novos compostos heterocíclicos com diferentes atividades (KHAN *et al.*, 2015).

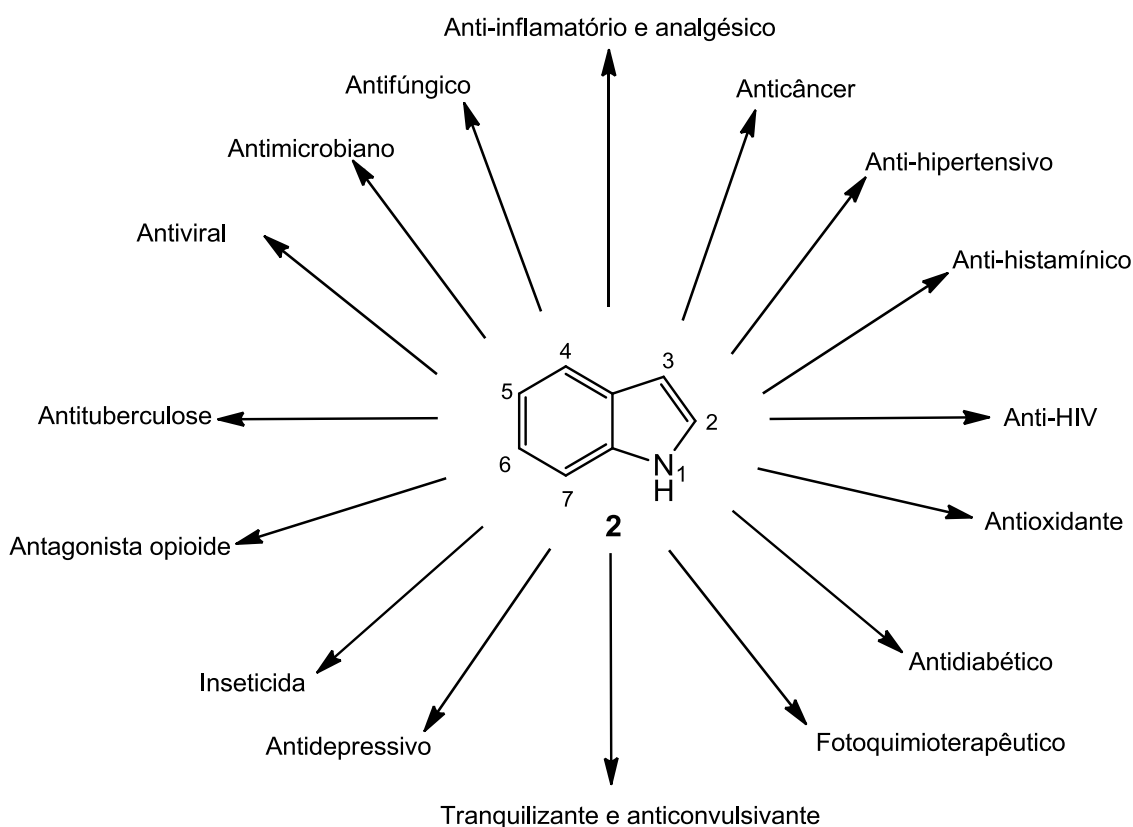


**Figura 1** - Estrutura da Isatina (1H-indol-2,3-diona).

Compostos heterocíclicos são aqueles compostos cíclicos em que um ou mais dos carbonos do anel são substituídos por outro átomo, chamados de

"heteroátomos". Os compostos heterocíclicos bicíclicos contendo anel pirrol com anel de benzeno fundido nas posições  $\alpha$  e  $\beta$ , compartilhando uma ligação dupla, são conhecidos como indóis, que se caracterizam por um e heterocíclico com 10 elétrons de quatro ligações duplas e o par de elétrons livres do átomo de nitrogênio (SHARMA *et al.*, 2010).

O indol é um importante sistema heterocíclico por estar inserido em proteínas formando o aminoácido triptofano, por ser a base de fármacos como a indometacina e por fazer parte do esqueleto de alcalóides indólicos - compostos biologicamente ativos de plantas, incluindo estricnina e LSD. A incorporação de um núcleo indol (**2**) em compostos medicinais têm dado a esse heterociclo um amplo espectro de atividades biológicas (**Figura 2**) (SHARMA *et al.*, 2010).



**Figura 2** - Núcleo indol e suas principais atividades biológicas. Fonte: SHARMA *et al.*, 2010.

### 1.1.2 Origem e metabolismo

Na natureza, o alcalóide isatina é um composto encontrado em *Strobilanthes cusia* (Nees), sendo isolado pela primeira vez de plantas do *Isatis*

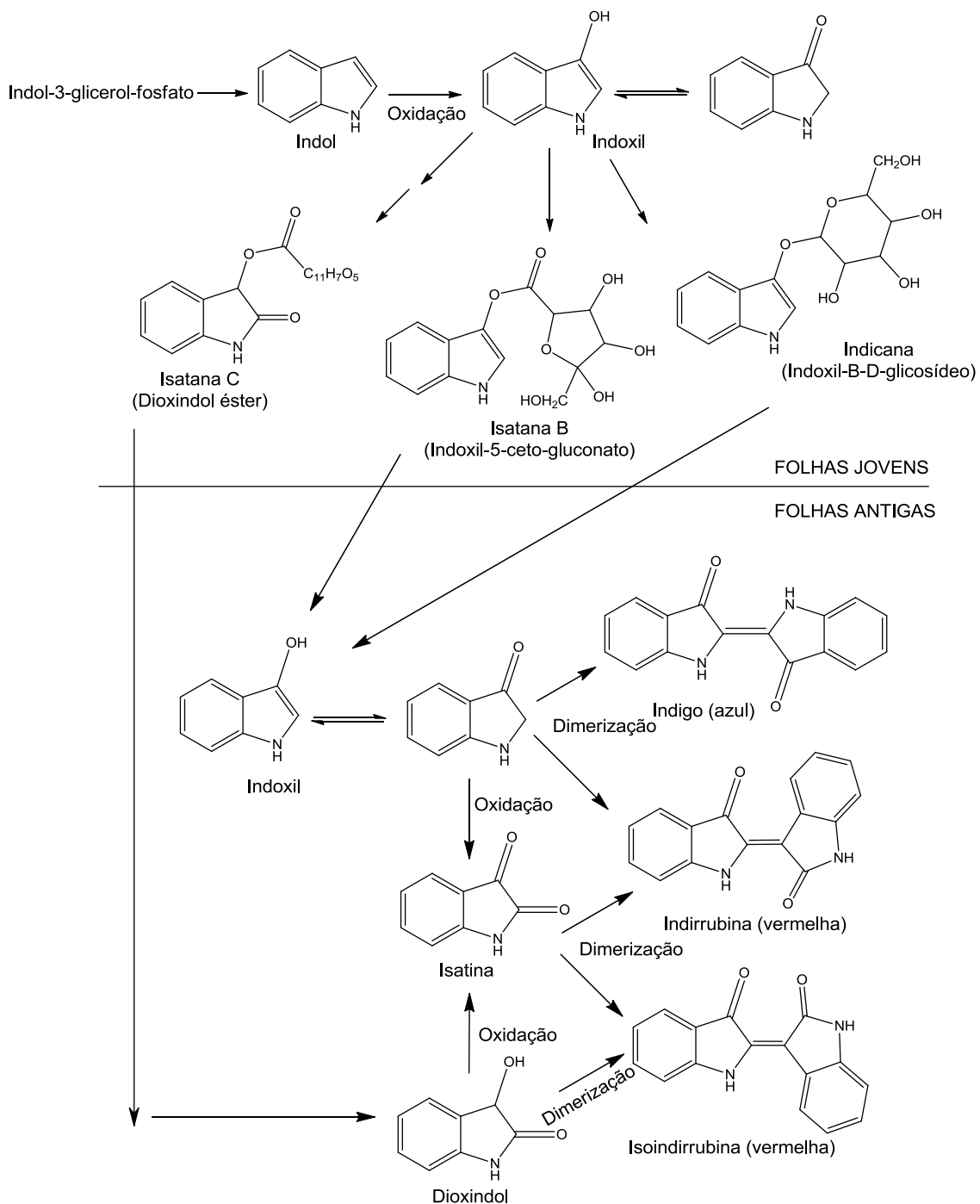
*tinctoria*, *Couroupita guianensis* e *Calanthe discolor* em 1840 (GANG *et al.*, 2012). Essas plantas são de importância étnica na terapêutica tradicional, presentes no norte e centro da China (KHAN *et al.*, 2015). A isatina também foi encontrada como um componente da secreção da glândula parótida de sapos do gênero *Bufo* (SILVA; GARDEN; PINTO, 2001), em fungos, moluscos marinhos (KHAN *et al.*, 2015) e como componente do alcatrão de carvão (PALENIK *et al.*, 1990).

Isatinas substituídas também são encontradas em plantas, por exemplo, os alcalóides de melosina (metoxifenilpentilisatinas) obtidos da planta tumorigênica caribenha *Melochia tomentosa* (KAPADIA; SHUKLA, 1993), bem como em bactérias como o 6-(3'-metilbuten-2'-il) isatina que foi isolado a partir de *Streptomyces albus* e o 5-(3'-metilbuten-2'-il) isatina isolado do fungo *Chaetomium globosum* (BREINHOLT *et al.*, 1996).

Os alcalóides são compostos orgânicos cíclicos contendo nitrogênio em um estado de oxidação negativo e de distribuição limitada entre os seres vivos (MANN *et al.*, 1993). Estima-se que esta classe corresponda a cerca de 15 a 20% dos produtos naturais conhecidos, abrangendo mais de 4000 compostos no total e que está dividida em diferentes grupos com destaque para o grupo dos alcalóides indólicos, devido à sua grande variedade no que se refere a estrutura e propriedades farmacológicas (VERPOORTE, 1986; CORDELL *et al.*, 2001).

Os indigóides, que pertencem à classe dos alcalóides bis-indólicos, são encontrados em plantas (MAUGARD *et al.*, 2001), fungos (HOSOE *et al.*, 1999) e na urina humana (GILLAM *et al.*, 2000). Além disso, possuem uma longa história em razão do uso como tinturas (ENSLEY *et al.*, 1983). Em plantas, esses pigmentos indigóides, são característicos do gênero *Indigofera* e das espécies *Polygonum tinctorium* e *Isatis tinctoria* (MAUGARD *et al.*, 2001).

A formação da isatina ocorre através da oxidação do indoxil, a partir do anel indol na via de obtenção do corante índigo (**Figura 3**).



**Figura 3** - Formação do pigmento em *Isatis tinctoria*. Fonte: MAUGARD *et al.*, 2001.

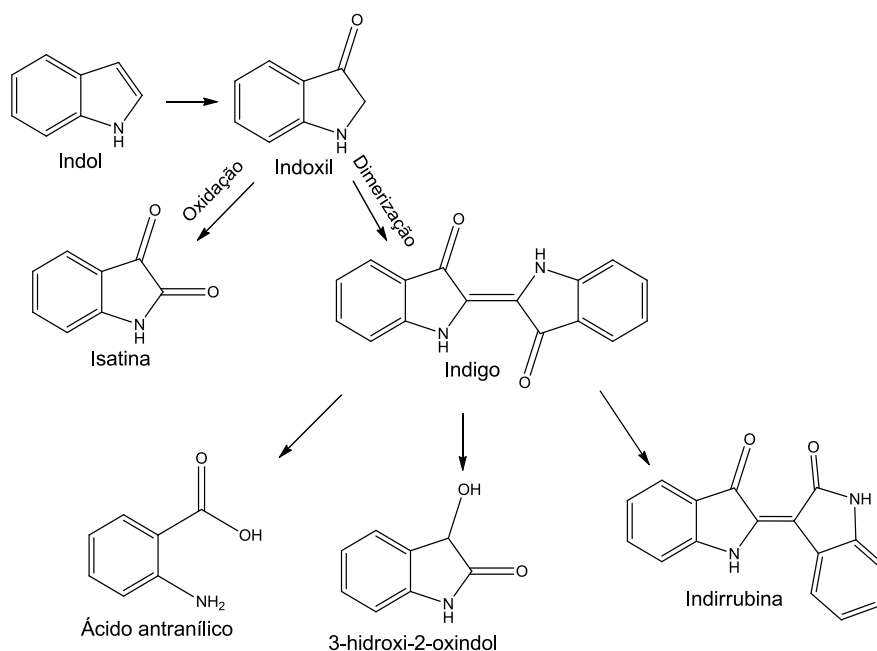
É provável que o indol seja um produto de indol-3-glicerol fosfato (XIA; ZENK, 1992), e não do catabolismo de triptofano em vegetais. O anel indol pode ser oxidado pela enzima citocromo P450 produzindo indoxil e também o dioxindol por adicionais oxidações. Nas folhas jovens, as plantas protegem o indoxil, um intermediário altamente instável, pela glicosilação através da adição de 5-cetogluconato produzindo isatana B. As plantas podem proteger a formação de

dioxindol através do indoxil por adição de um ácido orgânico produzindo a isatana C. Ainda, tem-se a indicana, que é sintetizada a partir de indoxil e UDP-glicose por uma via localizada em vacúolos (MINAMI *et al.*, 2000; MARCINEK *et al.*, 2000). Estes precursores do índigo são afetados por hidrolases quando as folhas são antigas ou danificadas. O indoxil liberado de isatana B e indicana em folhas antigas é oxidado espontaneamente pelo ar produzindo o índigo. A isatina é gerada a partir de indoxil e/ou dioxindol em um ambiente oxigenado como uma reação lateral. Dioxindol é formado de isatana C. A condensação de indoxil com isatina produz indirrubina, enquanto a condensação de dioxindol com isatina produz isoindirrubina e indirrubina, que são subprodutos da biossíntese do índigo.

Em humanos, a isatina é um composto endógeno, metabólito derivado da adrenalina (CHEN *et al.*, 2011), amplamente distribuído em diversos tecidos e fluidos biológicos (GLOVER *et al.*, 1988). Em cérebros de ratos, a isatina está distribuída de forma distinta e descontínua, apresentando maior concentração no cerebelo e hipocampo (SONAWANE; TRIPATHI, 2013), e atua regulando os níveis de acetilcolina (ACh) neste local (HAMAUE *et al.*, 1999). Glover e colaboradores (1980) encontraram evidências de um inibidor da monoamina oxidase (MAO) endógena em urina humana e deram-lhe o nome de tribulina. A MAO é uma enzima que metaboliza uma grande variedade de monoaminas e é importante no controle da concentração de neurotransmissores. A isatina foi o primeiro componente da tribulina identificado, substância essa que foi originalmente sintetizada para usos na fabricação de corantes e química analítica (GLOVER, 1988). Os papéis fisiológicos e patológicos de isatina e tribulina ainda não são claros.

Embora as vias de formação de isatina endógena ainda exijam melhor suporte experimental, há evidências *in vitro* de que a isatina pode ser formada a partir de indol, tipicamente produzido pelo catabolismo de triptofano no intestino e que isso envolve o citocromo microssomal P450 (GILLAM *et al.*, 2000). No corpo humano, o indol é produto do catabolismo do triptofano através de bactérias do intestino e é absorvido em quantidades significativas. Ele é oxidado para indoxil e excretado na urina como indoxil-(3-hidroindol)-sulfato. Além da excreção na urina, as vias catabólicas da isatina incluem mais, possivelmente espontânea, oxidação e dimerização, produzindo pigmentos indigoides, índigo e

indirrubina (MEDVEDEV *et al.*, 1996; GILLAM *et al.*, 2000), conversão dependente de peróxido de hidrogênio em ácido antranílico (MEDVEDEV; GLOVER, 2004) e redução dependente de NADPH para 3-hidroxi-2-oxindol (USAMI *et al.*, 2001) (**Figura 4**). Todos estes compostos foram encontrados na urina (USAMI *et al.*, 2001; MEDVEDEV; GLOVER, 2004). No entanto, ainda não está claro se a formação indigóide antecede a excreção urinária. Curiosamente, durante a oxidação *in vitro* de indol pelas enzimas do citocromo P450, a isatina era um intermediário, que depois foi transformado em produtos finais principais do pigmento indigoideo (GILLAM *et al.*, 2000).



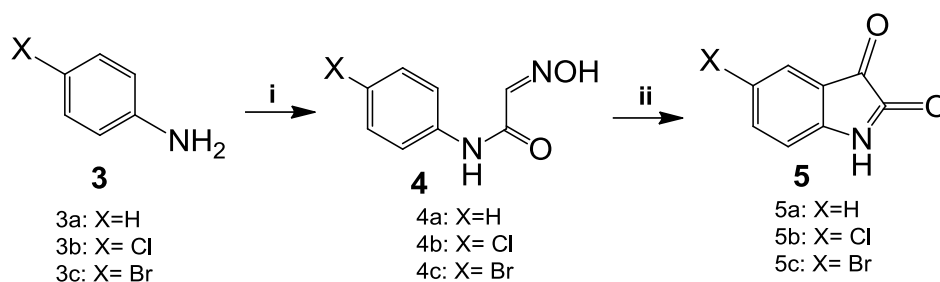
**Figura 4** - Origem e metabolismo da isatina endógena. Fonte: MEDVEDEV *et al.*, 2004.

### 1.1.3 Síntese

A isatina foi sintetizada pela primeira vez por Erdman e Laurent em 1840, como um produto da oxidação do corante índigo por ácido nítrico e cromo (CANDIDO-BACANI *et al.*, 2011).

O procedimento mais comum para a síntese de isatina é o método de Sandmeyer (SANDMEYER, 1919) que utiliza uma mistura de hidrato de cloral, anilina (ou seu sal cloridrato) (**3**), hidroxilamina e ácido clorídrico em meio aquoso saturado com sulfato de sódio aquecido formando a isonitrosoacetanilida (**4**), e

esta por sua vez, quando isolada e tratada com ácido sulfúrico, gera a isatina (5) através de uma ciclização (**Esquema 1**).



**Esquema 1** - Síntese de isatina pelo método de Sandmeyer. (i):  $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})_2$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{HCl}$ , aquecimento. (ii):  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , aquecimento. Fonte: SANDMEYER, 1919.

Uma alternativa importante ao método Sandmeyer é o método de Stolle. Esta abordagem segue com reações químicas, onde o produto final são oxindois a partir das arilaminas que reagem com o cloreto de oxalilo ( $\text{COCl}_2$ ), formando o intermediário cloro-oxalilanilida, que por sua vez sofre reação de ciclização na presença do cloreto de alumínio anidro (STOLLE; PRAK, 1922), eterato de trifluoreto de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) (LOLOIU; MAIOR, 1997) ou tetracloreto de titânio ( $\text{TiCl}_4$ ) (FUKUDA *et al.*, 1994) para formar derivados 1-aryl isatina ou derivados policíclicos da isatina.

Existem ainda outras metodologias: a que faz uso de nitroacetanilida (KEARNEY, 1992); o método Gassman (GASSMAN; BERGEN, 1974); metalação de derivados de anilina (HEWAWASAM; MEANWELL, 1994), além de outras metodologias menos gerais e que levam ao produto desejado em menor rendimento.

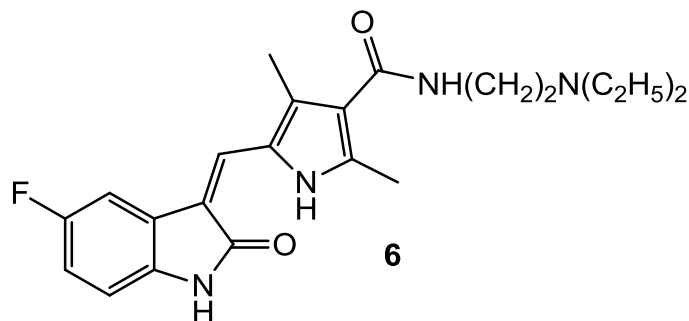
#### 1.1.4 Atividade Biológica e Derivados de Isatina

Estudos têm demonstrado que a isatina, assim como seus derivados, possuem um amplo espectro de atividade, como: atividade antifúngica (GIL-TURNES *et al.*, 1989; NANDAKUMAR *et al.*, 2010), antimicrobiana (CHALUVARAJU; ZARANAPPA, 2011), antiviral (KANG *et al.*, 2011), anticancerígena (KRISHNEGOWDA *et al.*, 2011), anti-inflamatória e analgésica (PANNEERSELVAM *et al.*, 2010), antituberculose (MADELLA; MAKULA, 2016),

antidepressiva (POPP *et al.*, 1980), antibacteriana (NANDAKUMAR *et al.*, 2010; SINGH *et al.*, 2010), antiasmática (KANDASAMY *et al.*, 2010), antimalárica (KUMAR *et al.*, 2014), anticonvulsivante (EGGADI *et al.*, 2013), antioxidante (CHEN *et al.*, 2011), herbicida (TAN *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2011) entre outras.

A isatina tem se mostrado como agente promissor para o descobrimento de novos fármacos uma vez que tem um baixo custo de produção e possui uma estrutura que permite a realização de modificações químicas para síntese de novas substâncias com ação em vários alvos biológicos (MEDVEDEV *et al.*, 1998; GABRIEL *et al.*, 2011).

Um exemplo do uso da isatina como matéria-prima de fármacos é o caso do sunitinibe (**6**) (**Figura 5**), aprovado, em 2006, pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) para o tratamento de carcinoma de células renais (RCC) e de tumores do estroma gastrointestinal (GIST) (FAIVRE *et al.*, 2007). Em 2011, também foi aprovado para o tratamento de câncer pancreático raro (VINIK; RAYMOND, 2013). O alvo principal desse fármaco são os receptores de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFR), proteínas quinases que regulam a angiogênese (SUN; SCHILLER, 2007).

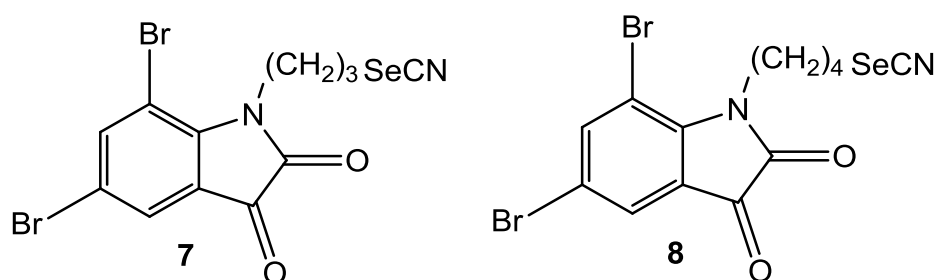


**Figura 5** - Estrutura do sunitinibe. Fonte: FAIVRE *et al.*, 2007.

#### 1.1.4.1 Atividade anticancerígena

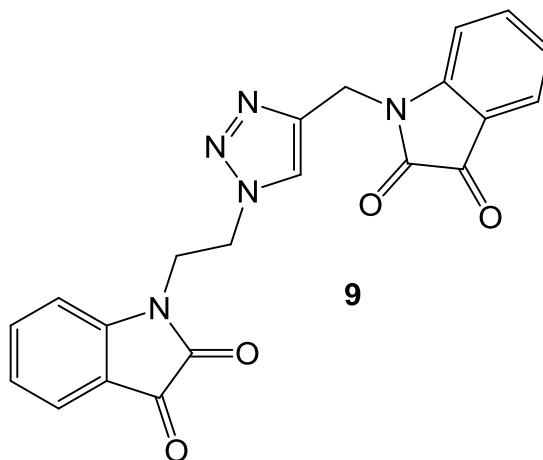
Compostos a base do indol atuam como inibidores de várias classes de proteínas quinases, importantes para a terapêutica no tratamento do câncer. A isatina é uma molécula pequena com presente função de retardar ou interromper a proliferação de células cancerosas, uma vez que as enzimas quinases são as responsáveis pela regulação das vias intra e extracelulares que controlam o crescimento, diferenciação e morte celular (KHAN *et al.*, 2015).

O estudo de Krishnegowda e colaboradores (2011) mostrou que algumas isatinas *N*-alquiladas e contendo átomos de bromo nas posições 5 e 7 apresentaram atividade citotóxica sobre células humanas de mama (MCF-7), pulmão (A549), cólon (HT29), e melanoma (UACC903). Análogos **7** e **8** (Figura 6), contendo um grupo selenocianato na cadeia alquílica foram os compostos mais promissores na linhagem de câncer de mama MCF-7, com valores de IC<sub>50</sub> de 1,65 µM e 1,53 µM, respectivamente. Não foi testado fármaco padrão.



**Figura 6** – Derivados da isatina com atividade antitumoral. Fonte: KRISHNEGOWDA *et al.*, 2011.

Singh e colaboradores (2012) realizaram a síntese de conjugados de isatina ligados por um anel 1,2,3-triazólico e avaliaram suas atividades anticancerígenas contra quatro linhagens celulares de câncer humano: A-549 (pulmão), PC-3 (próstata), THP-1 (leucemia) e Caco2 (cólon) usando ensaio de sulforodamina B. O composto (**9**) se destacou na atividade contra as células THP-1, com IC<sub>50</sub> < 1 µM, e provou ser duas vezes mais potente que o 5-fluorouracil usado como controle para essa linhagem nesse estudo (Figura 7).

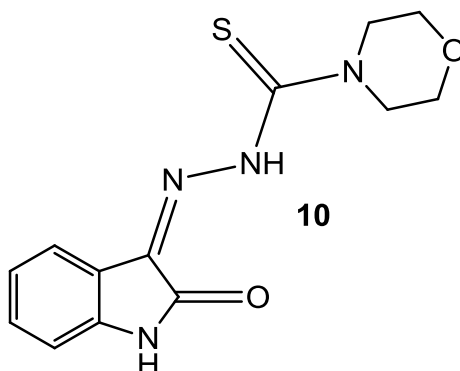


**Figura 7** - Derivado da isatina com atividade citotóxica contra as células THP-1. Fonte: SINGH *et al.*, 2012.

#### 1.1.4.2 Atividade antiviral

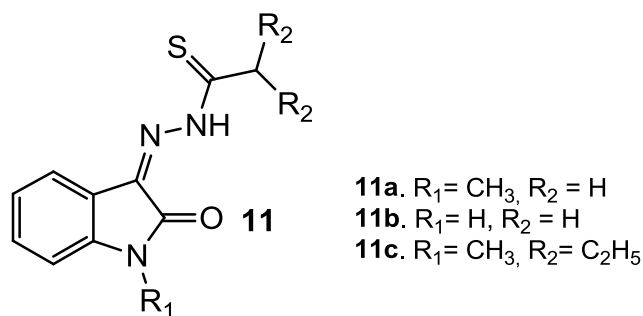
A herpes é uma doença causada pelo vírus pertencente à família *Herpesviridae*, podendo-se citar 2 tipos de vírus: o herpes simples do tipo 1 (HSV-1), sendo aquele que se dissemina pela saliva infectada e lesões periorais ativas, e o herpes simples do tipo 2 (HSV-2), relacionado às regiões genitais (NEVILLE *et al.*, 2004).

A avaliação da atividade antiviral, relacionada a HSV-1 e HSV-2 utilizando compostos derivados  $\beta$ -tiossemicarbazona de isatina, mostrou-se seletiva e de baixa toxicidade a células de *rabdomiossarcoma humano* (células RD). O composto (**10**) demonstrou atividade significativa contra HSV-1 e HSV-2, com  $IC_{50} = 1,30 \mu M$  e  $2,74 \mu M$ , respectivamente, porém um pouco menos ativo do que o Aciclovir, com  $IC_{50} = 0,30 \mu M$  para HSV-1 e  $IC_{50} = 1,27 \mu M$  para HSV-2, um dos fármacos mais comumente usados como anti-herpéticos (**Figura 8**) (KANG *et al.*, 2011).



**Figura 8** - Derivado da isatina com atividade antiviral. Fonte: KANG *et al.*, 2011.

Um estudo realizado por Bauer e colaboradores em 1963, demonstrou que a tiossemicarbazona derivada da isatina (**11**) (**Figura 9**) foi efetiva na profilaxia do vírus da varíola, um dos primeiros agentes antivirais utilizados clinicamente. O composto, comercializado com o nome de Marboran<sup>®</sup>, após ter sido empregado na profilaxia do vírus, devido aos seus efeitos colaterais pronunciados teve seu uso interrompido.



**Figura 9** - Tiossemicarbazonas derivadas de isatina, com atividade antiviral.  
 Fonte: BAUER *et al.*, 1963.

#### 1.1.4.3 Atividade antiasmática

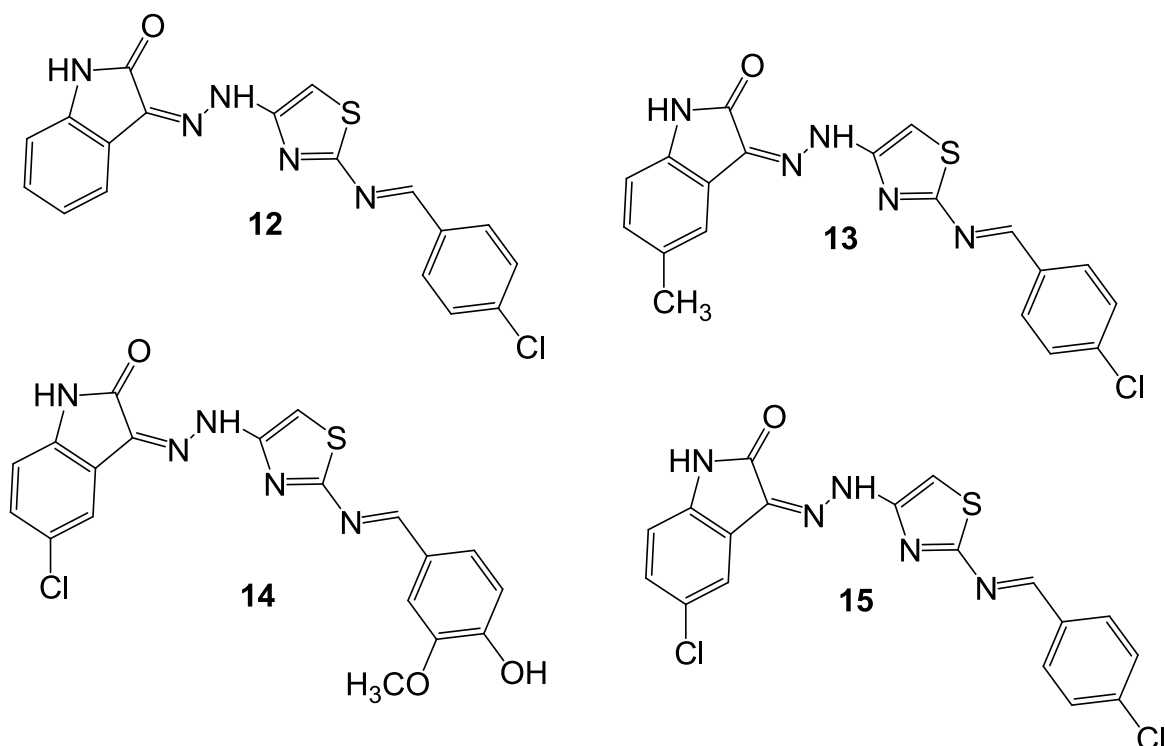
A asma transforma as vias aéreas em hiper-responsivas e obstruídas devido a instalação da inflamação crônica. Sintomas de tosse, sibilância, dispneia e desconforto torácico são os mais expressivos durante a noite e ao despertar. Alguns processos *in vivo* da doença são estudados em modelos animais com intenção de estudar com maior profundidade esta doença (GUALDI *et al.*, 2010).

A isatina impede o peptídeo natriurético atrial (ANP) de sinalizar através de seu receptor de superfície celular, o receptor A do peptídeo natriurético atrial (NPRA). A inflamação alérgica das vias aéreas tem sido associada à sinalização do peptídeo natriurético e ao bloqueio deste eixo de sinalização no pulmão, que impede a patologia induzida por alérgenos (MEDVEDEV *et al.*, 2005). Assim, Kandasamy e colaboradores (2010) em seu estudo, encapsularam a isatina em nanopartículas de quitosana e as testaram por via intranasal até o pulmão em um modelo de camundongo com asma alérgica. A metodologia mostrou-se eficaz contra a asma alérgica em linhagem de rato murino BALB/c, podendo ser terapeuticamente eficaz na prevenção da inflamação das vias aéreas.

#### 1.1.4.4 Atividade anticonvulsivante

A epilepsia se caracteriza pelo desequilíbrio dos neurotransmissores excitatórios, estendendo a sintomas de convulsões. Eggadi e colaboradores (2013) sintetizaram derivados de isatina a fim de avaliar o seu potencial anticonvulsivo, através de avaliação *in vivo* por teste do pentilenotetrazol subcutâneo (PZT) e de eletrochoque em animais (MES). Em conclusão, os

compostos (12), (13), (14) e (15) (Figura 10) mostraram redução nas fases da convulsão epiléptica quando comparados ao fármaco controle Diazepam. Há comprovação dos efeitos antiepiléticos nos dois modelos quando medidos os níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibidor no sistema nervoso central, no cérebro dos ratos, pois notou-se um aumento significativo.



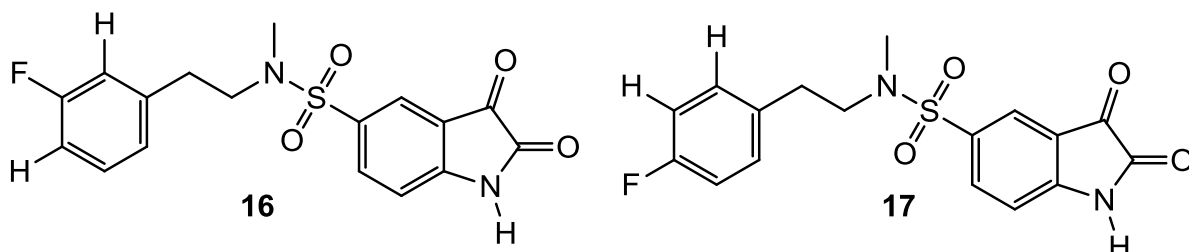
**Figura 10** - Derivados de isatina com efeito antiepilético. Fonte: EGGADI *et al.*, 2013.

#### 1.1.4.5 Atividade de inibição da Monoamina Oxidase (MAO)

A MAO é uma classe de enzima responsável por catalisar a oxidação de serotonina e norepinefrina, através de dopamina como substrato. A isatina é um inibidor reversível tanto de MAO-A como de MAO-B em humanos, isso se torna favorável ao pensar em novos fármacos para a doença de *Parkinson* (DP), doença de *Alzheimer* (DA) e a doença de *Huntington* (DH), já que essas enzimas se direcionam ao tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos (OGATA *et al.*, 2003).

Tavari, Maland e Joubert (2016) sintetizaram derivados 5-fluorosulfenil de isatina que foram submetidos a testes de atividades em relação à inibição

enzimática de MAO-A e MAO-B. Os compostos (**16**) ( $IC_{50} = 8,32 \mu M$  para MAO-B) e (**17**) ( $IC_{50} = 8,26 \mu M$  para MAO-A;  $IC_{50} = 5,96 \mu M$  para MAO-B) foram os que demonstraram melhor atividade inibidora para essas enzimas, em relação ao fármaco Selegilina usado como controle ( $IC_{50} = 67,25 \mu M$  para MAO-A;  $IC_{50} = 0,020 \mu M$  para MAO-B) (**Figura 11**).



**Figura 11** - Derivados de isatina inibidores das enzimas MAO-A e MAO-B. Fonte: TAVARI; MALAND; JOUBERT, 2016.

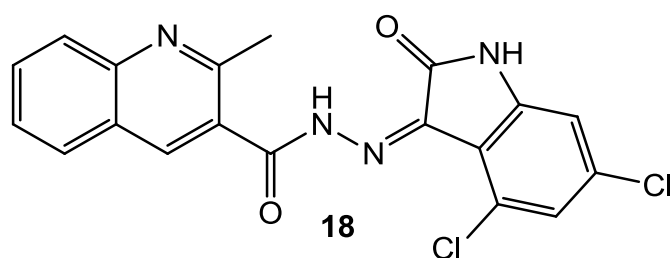
Segundo os autores, a substituição funcional nos carbonos 5 da isatina promoveu uma ligação mais eficiente com a enzima, quando comparada a molécula de isatina sozinha, sendo assim a inibição enzimática se tornou mais potente (TAVARI; MALAND; JOUBERT, 2016).

#### 1.1.4.6 Atividade antituberculose

O agravo da doença causada pelo agente *Mycobacterium tuberculosis* se torna sinérgico na presença de epidemias de AIDS no mundo. Estudos comparativos de fármacos contra a tuberculose, como a rifampicina, já não exercem seus efeitos esperados devido a multiplicação de cepas multirresistentes, o que preocupa no que diz respeito ao desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que as opções terapêuticas se tornam limitadas (MATTEELLI *et al.*, 2007).

Madella e Makula (2016) realizaram o *design* e síntese de um conjunto de novos análogos de híbridos de Isatina-quinolina. O rastreamento antituberculoso preliminar dos compostos teste foi previsto contra a enzima enoil-ACP-redutase utilizando estudos de *docking* molecular. Os estudos de *docking* revelaram que as características estruturais dos compostos formam ligações bem estabelecidas com o bolsão ativo da enzima. Além disso, a atividade antituberculosa *in vitro* foi avaliada contra *M. tuberculosis* usando o ensaio de microdiluição. O híbrido mais ativo, o composto (**18**), possuía um valor de Concentração Inibitória Mínima

(CIM) de 0,09 mg/L e exibiu 10 vezes mais atividade entre todos os outros compostos (**Figura 12**). Este composto mostrou boa atividade em comparação ao fármaco de referência Isoniazida, que apresentou CIM = 0,03  $\mu$ M. A relação estrutura-atividade revelou que a presença de grupos retiradores de elétrons melhorou a atividade antitubercular dos híbridos.

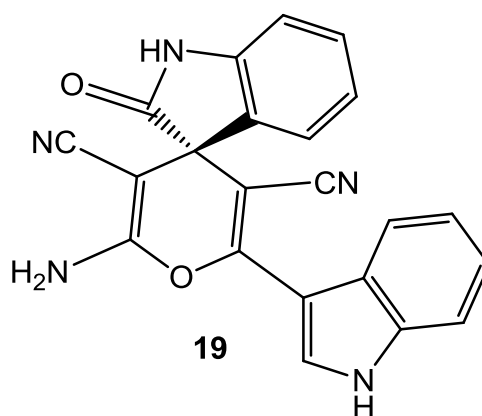


**Figura 12** - Derivado de isatina N'-[(3Z)-4,6-dicloro-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno]-2-metilquinolina-3-carbohidrazida com atividade antituberculose. Fonte: MADELLA; MAKULA, 2016.

#### 1.1.4.7 Atividade antibacteriana e antifúngica

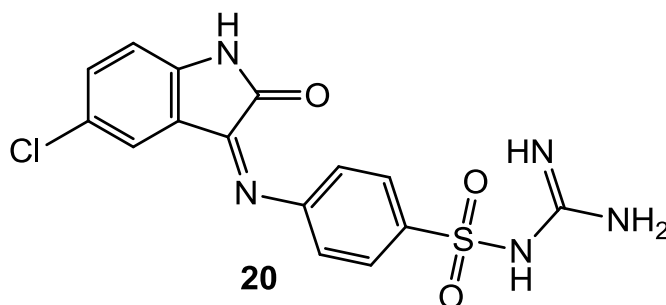
O esqueleto do espiroxindol representa uma importante estrutura presente em vários produtos naturais bioativos (MARTI; CARREIRA, 2003). O núcleo indol 3-substituído é um dos mais importantes heterociclos encontrados em produtos naturais, fármacos e importante também na química medicinal (GRIBBLE; PERKIN, 2000). A ampla atividade biológica associada a muitos derivados de indol 3-substituído e espiroxindol, tanto naturais como sintéticos, assegura que merecem uma atenção especial.

Nandakumar e colaboradores (2010) relataram em seu estudo a síntese de espiroxindóis derivados da isatina apresentando atividade antimicrobiana e antifúngica contra as cepas de *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Bacillus subtilis* e *Aspergillus niger* em uma concentração de 100 mg.L<sup>-1</sup>. O composto (**19**) mostrou boa atividade, medindo o diâmetro da zona de inibição, contra todas cepas testadas em relação ao padrão Cloranfenicol (**Figura 13**).



**Figura 13** - Derivado de isatina com atividade antibacteriana e antifúngica. Fonte: NANDAKUMAR *et al.*, 2010.

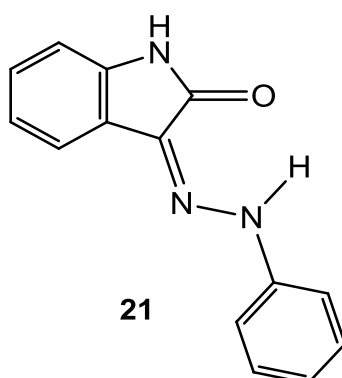
Singh e colaboradores (2010) relataram a síntese das bases de Schiff e N-Mannich de derivados de isatina com 4-Amino-N-Carbamimidoil benzenosulfonamida, todos os compostos exibiram excelente atividade antibacteriana para as cepas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus pumilus*, *B. subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella abony* e *Klebsiella pneumoniae*; mas não antifúngica para as cepas de *Saccharomyces cerevisiae* e *Candida albicans*. O composto mais ativo com a CIM mais baixa contra todas as estirpes bacterianas gram-positivas e gram-negativas foi o composto (20) (Figura 14). Esse composto exibiu uma CIM de 50 mg.L<sup>-1</sup> para *S. aureus*, 200 mg.L<sup>-1</sup> para *B. pumilus*, 125 mg.L<sup>-1</sup> para *B. subtilis*, 100 mg.L<sup>-1</sup> para *E. coli*, 250 mg.L<sup>-1</sup> para *S. abony* e 225 mg.L<sup>-1</sup> para *K. pneumoniae*, contra uma CIM exibida pelo controle Sulfaguanidina de 1200 mg.L<sup>-1</sup>, 1400 mg.L<sup>-1</sup>, 1200 mg.L<sup>-1</sup>, 1500 mg.L<sup>-1</sup>, >1500 mg.L<sup>-1</sup> e 1700 mg.L<sup>-1</sup>, respectivamente. A substituição pelo átomo de Cl na posição 5 produziu o composto antibacteriano mais ativo da série.



**Figura 14** - Derivado de isatina 4-Amino-N-Carbamimidoil benzenosulfonamida com atividade antibacteriana. Fonte: SINGH *et al.*, 2010.

Konstantinović e colaboradores (2008), durante estudos *in vitro*, sintetizaram o derivado isatina-3-fenil-hidrazona (21) (Figura 15) e descreveram

sua atividade antimicrobiana contra *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Esse composto apresentou uma CIM de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ,  $240 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  e  $200 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  para *E. coli*, *P. aeruginosa* e *P. vulgaris*, respectivamente, enquanto o controle amoxicilina apresentou CIM de  $128 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ,  $1020 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  e  $500 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  para as mesmas cepas, respectivamente. Já em relação ao *S. aureus*, o derivado **21** testado apresentou uma CIM de  $140 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , enquanto o controle Norfloxacino usado demonstrou  $2500 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .



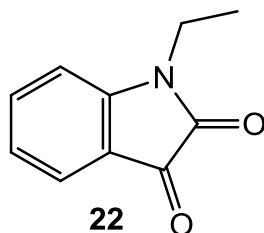
**Figura 15** - Derivado de isatina-3-fenil-hidrazona com atividade antibacteriana. Fonte: KONSTANTINOVIĆ *et al.*, 2008.

#### 1.1.4.8 Atividade antioxidante

Os radicais livres desempenham papéis importantes em muitas condições fisiológicas e patológicas. De uma forma geral, a geração e eliminação de radicais livres de oxigênio é equilibrada e qualquer desequilíbrio pode contribuir para o desenvolvimento de diversas doenças (VALKO *et al.*, 2006).

Chen e colaboradores (2011) propuseram em seu trabalho sintetizar uma série de derivados N-substituídos de isatina por reações de substituição e avaliar o efeito citoprotetor, como captador de radicais livres, na apoptose de células derivadas do feocromocitoma da medula suprarrenal de rato (PC12) induzidas por  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Todos os compostos demonstraram certa atividade, porém o composto **(22)** (**Figura 16**) foi o mais potente com 69,8% de efeito protetor sobre as células PC12, quando comparado ao padrão Tocoferol, que apresentou 22,5%, ambos na concentração de  $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Análises de relação estrutura-atividade mostraram que a bioatividade dos derivados declinou com o aumento da cadeia do grupo alquila, além disso, o efeito ímpar-par foi encontrado na atividade,

demonstrando que a cadeia lateral com número par de carbonos demonstrou maior atividade, o que é interessante para futuras investigações.



**Figura 16** - Derivado de isatina 1-etilindolina-2,3-diona com atividade antioxidante. Fonte: CHEN *et al.*, 2011.

#### 1.1.4.9 Atividade herbicida

Os herbicidas, cuja função é combater plantas invasoras, estão incluídos na classe dos agrotóxicos (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012). Estes compostos ao serem aplicados nas folhas da planta e no solo, irão sofrer absorção e translocação de acordo com o metabolismo e a sensibilidade da planta a este herbicida, determinando sua eficiência ao exercer sua ação. A grande maioria dos herbicidas utilizados atualmente são moléculas orgânicas obtidas por rotas sintéticas. Pesquisas recentes objetivando encontrar herbicidas mais seletivos e menos prejudiciais ao ambiente, têm descoberto produtos naturais vindos de micro-organismos e plantas (OLIVEIRA; BRIGHENTI, 2011), quando descobrem que as moléculas possuem atividade herbicida, os pesquisadores modificam sua estrutura básica fazendo substituições no grupo funcional com o intuito de potencializar essa atividade sobre plantas (DEVINE; DUKE; FEDTKE, 1993).

Há muitos anos, a produtividade de plantas cultivadas tem sido reduzida por pragas, doenças e pela competição com as plantas daninhas, as quais existem desde os primórdios da produção agrícola (ORDISH, 1976). No início, praticava-se a agricultura extrativista e não havia a preocupação excessiva com as plantas indesejáveis que cresciam junto a cultura, uma vez que as mesmas eram eliminadas pelo arranque manual. Entretanto, os efeitos dessas plantas passaram a ser mensuráveis quando o homem partiu para o cultivo em maior escala, e a queda de produtividade passou a refletir a necessidade de buscar novos métodos para seu controle (BARBOSA *et al.*, 2004).

O controle químico de plantas invasoras de culturas apresenta algumas vantagens em relação aos outros métodos, tais como: eficiência, execução

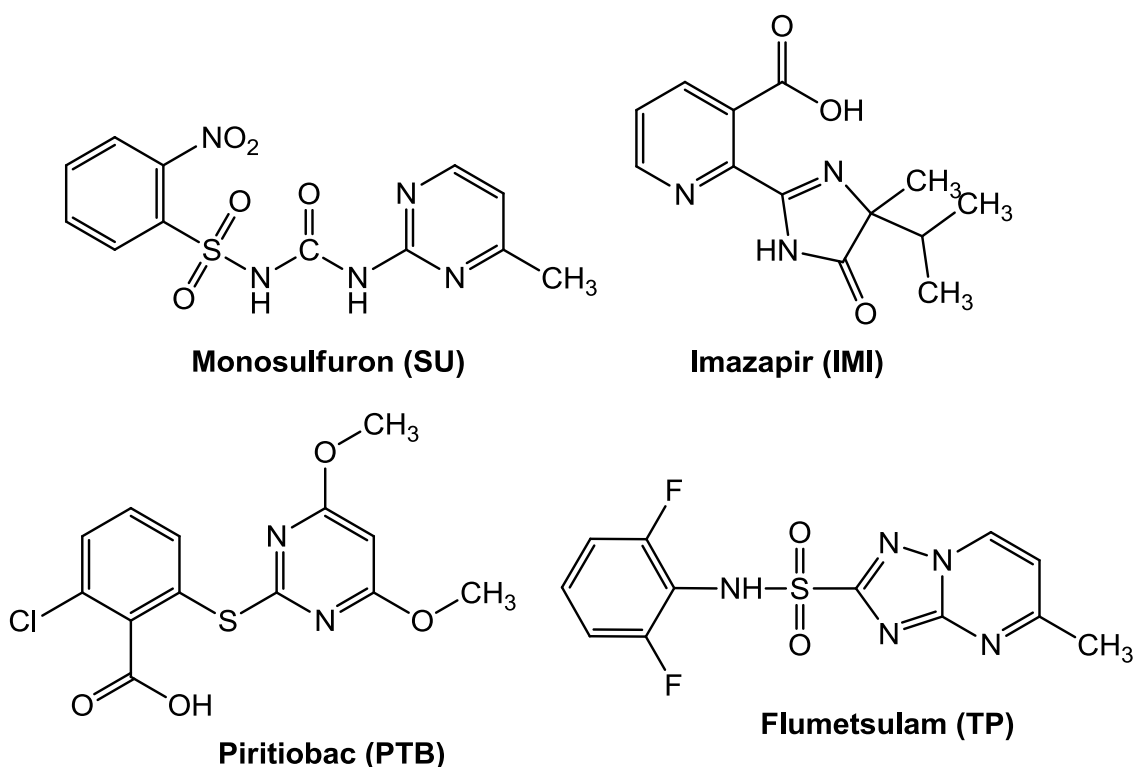
rápida e possibilidade de destruir as plantas daninhas (PY, 1959). Em períodos chuvosos, quando as capinas se tornam inviáveis, a aplicação de herbicida constitui a única alternativa de combate às plantas invasoras (CUNHA *et al.*, 1999). Apesar dos problemas ambientais e ecológicos que cercam os herbicidas e outros agentes químicos de proteção às culturas, estes são indubitavelmente responsáveis pelo aumento da oferta mundial de alimentos (BARBOSA *et al.*, 2004).

De fato, a introdução do controle herbicida na década de 1940 desencadeou uma intensificação dos sistemas de produção agrícola, principalmente pelo aumento considerável na produtividade laboral. Por esta razão, a abordagem química se tornou padrão fazendo com que as outras opções de controle de ervas daninhas se tornassem menos importantes (BASTIAANS *et al.*, 2008). Desta forma explica-se o mercado bilionário envolvendo a produção e procura de novos herbicidas, como, por exemplo, estima-se que em 2010 foram vendidos 17 bilhões de dólares de produtos químicos com esta finalidade em todo mundo, representando mais de 40% de toda a venda de agroquímicos (KRAEHMER, 2012).

Os herbicidas disponíveis no mercado mundial possuem 27 mecanismos de ação distintos (MALLORY-SMITH; RETZINGER, 2003). Ao longo do tempo a classificação dos herbicidas com base em seu mecanismo de ação tem sofrido mudanças, isso se deve a descoberta de novos compostos e também a elucidação dos sítios de atuação nas plantas. Atualmente, a classificação internacionalmente aceita é aquela proposta pelo *Herbicide Resistance Action Committee* (HRAC). Nela, os herbicidas são classificados por ordem alfabética de acordo com seus sítios de atuação e classes químicas (OLIVEIRA JR, 2011).

Um dos principais alvos dos herbicidas, o qual tem sido utilizado com muito sucesso desde a década de 1980, é a enzima *Acetohidroxiácido Sintase* (AHAS; EC 2.2.1.6; antigamente, EC 4.1.3.18) (CHALEFF; MAUVAIS, 1984), esses são classificados no grupo B pelo HRAC (OLIVEIRA JR, 2011). Esta enzima, também conhecida como *Acetolactato Sintase* (ALS), é responsável pela catálise da primeira etapa comum da biossíntese de aminoácidos de cadeias ramificadas, como valina, leucina e isoleucina. Em virtude de somente plantas e alguns micro-organismos serem capazes de sintetizar esses compostos, a utilização de inibidores desta enzima como herbicidas permitiria o

desenvolvimento de compostos altamente seletivos e atóxicos para animais e humanos (DUGGLEBY *et al.*, 2003). Aproximadamente 50 compostos inibidores da ALS, disponíveis comercialmente, tem sido amplamente utilizado como herbicidas, os quais são pertencentes a quatro famílias químicas diferentes: Sulfonilureias (SU), Imidazolinonas (IMI), Pirimidinil(tio)benzoatos (PTB) e Triazolopirimidinas (TP) (**Figura 17**) (MCCOURT; DUGGLEBY, 2006).



**Figura 17** - Exemplos de herbicidas das quatro famílias de inibidores da enzima *Acetolactato Sintase*. Fonte: MCCOURT; DUGGLEBY, 2006.

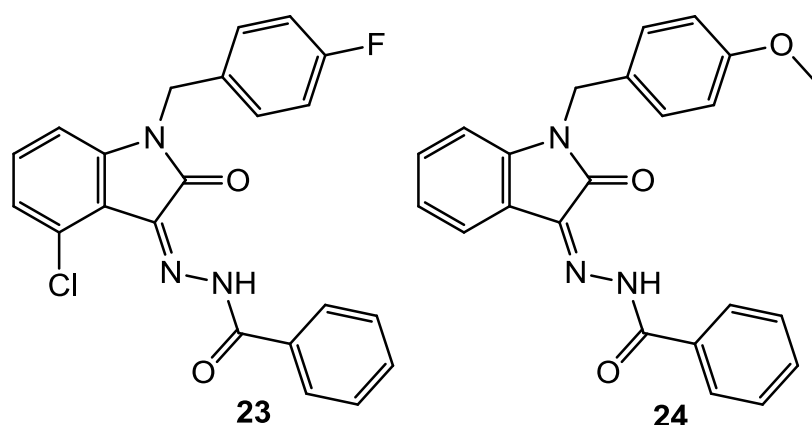
Existe ainda uma quinta família de herbicidas comerciais inibidores da ALS, as Sulfonilaminocarboniltriazolinas, porém a interação destes herbicidas com ALS ainda precisa ser melhor estudada a nível molecular (MCCOURT; DUGGLEBY, 2006).

Os herbicidas inibidores de ALS mais populares no mercado para o controle de ervas daninhas são as sulfonilureias e imidazolinonas devido sua seletividade, potência e por serem atóxicos aos animais (SHANER; SINGH, 1997).

Trabalhos anteriores descritos, desde 1957, relatam a possibilidade da isatina exercer atividade herbicida, mesmo sem o esclarecimento de seu

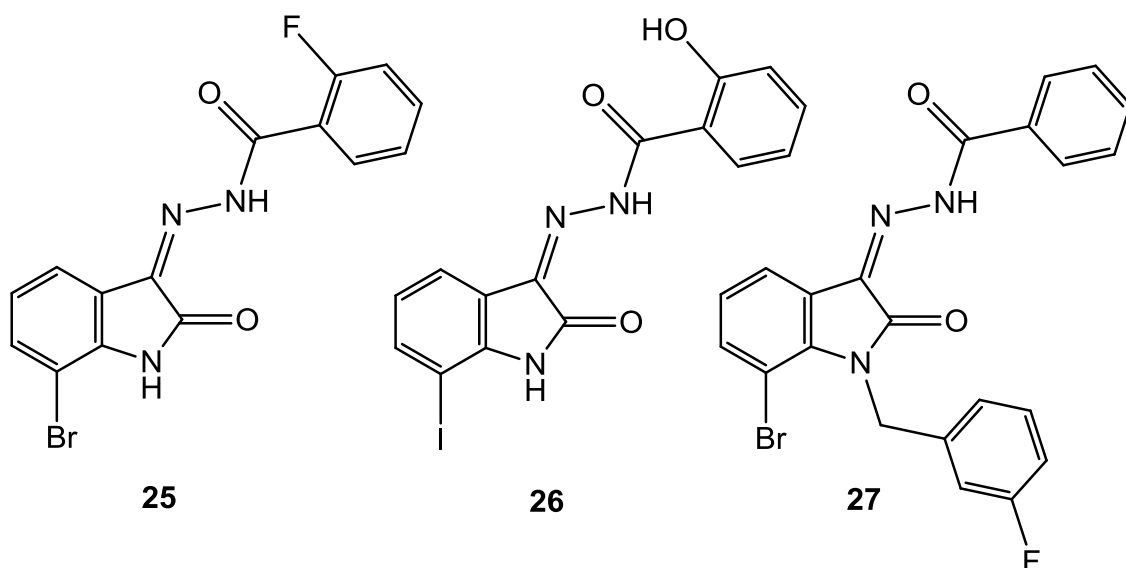
mecanismo de ação (HAMBSCHE, 1957). Foi sugerido que tal atividade é devido a inibição da enzima ALS (WANG *et al.*, 2011).

Através de triagem virtual, com base na qual alguns derivados da isatina foram sintetizados e avaliados como novos inibidores da ALS, Shang e colaboradores (2011) sintetizaram 2 novos derivados de isatina, (**23**) e (**24**), e avaliaram sua atividade herbicida contra a enzima ALS (**Figura 18**). Apesar desses compostos terem apresentado atividade mais fraca que os inibidores comerciais, uma modificação dessas novas estruturas pode ajudar a projetar e descobrir novas estruturas com afinidade de ligação aprimorada para tal enzima.



**Figura 18** - Derivados de isatina 1-(4-fluorobenzil)-4-cloro-(Z)-3-benzoylhidrazona-2-indolinona e 1-(4-metoxibenzil)-(Z)-3-benzoylhidrazona-2-indolinona. Fonte: SHANG *et al.*, 2011.

No trabalho de Wang e colaboradores (2011) foram sintetizados 13 novos derivados de isatina como inibidores de ALS e tiveram sua atividade *in vitro* e *in vivo* testadas. A atividade *in vitro* foi testada numa concentração de 100 mg.L<sup>-1</sup> contra a enzima ALS, tendo uma sulfonilureia, o monossulfuron, como controle. Dentre a biblioteca de derivados semissintéticos da isatina foram encontrados muitos compostos com atividade, porém os mais potentes, (**25**), (**26**) e (**27**), apresentaram atividade inibitória de 95% contra a enzima ALS enquanto a mesma concentração de monossulfuron apresentou porcentagem de inibição de 90% (**Figura 19**).



**Figura 19** - Derivados de isatina com atividade herbicida. Fonte: WANG *et al.*, 2011.

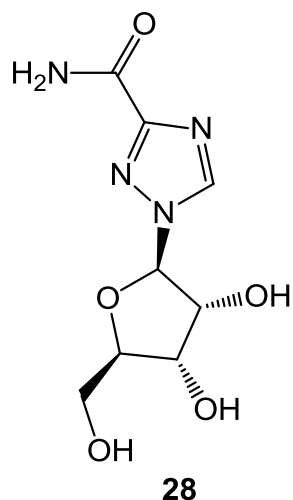
As isatinas recentes demonstraram baixa atividade *in vivo* quando comparadas com as sulfonilureias comerciais, porém, a descoberta de uma nova família de inibidores da ALS é de grande interesse tendo em vista o surgimento de ervas daninhas resistentes aos inibidores de ALS atualmente disponíveis. Assim, de fato se torna necessário a otimização estrutural das isatinas (WANG *et al.*, 2011) a fim de promover a descoberta de novos inibidores mais potentes contra a enzima ALS e suas mutantes resistentes.

## 1.2 TRIAZÓIS

### 1.2.1 Características e estrutura

Na área farmacêutica é grande o interesse pelo uso de compostos heterocíclicos para produção de medicamentos, pois estes apresentam diversas atividades biológicas. Pode-se citar alguns exemplos de atividade e o medicamento envolvido: antiviral (Ribavirina), antitumoral (Carbamato de fluorouracila), antimicrobiana (Benzilpenicilina), anti-hipertensiva (Losartan), anti-inflamatória e analgésica (Dipirona), antifúngica (Fluconazol), antiprotozoária (Metronidazol) e inibidores da  $\beta$ -lactamase (Tazobactama sódica), exercendo suas ações em diferentes alvos de sítios-ativos (GILMAM *et al.*, 1991). A Ribavirina (**28**) (**Figura 20**), utilizada para o combate do vírus da

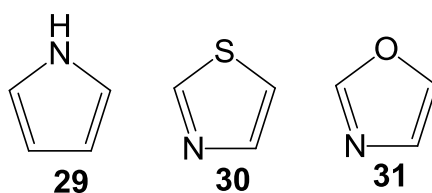
hepatite, foi o primeiro fármaco inserido no mercado possuindo o núcleo triazol em sua molécula (DE CLERCQ, 2004).



**Figura 20** - Estrutura do antiviral Ribavirina. Fonte: DE CLERCQ, 2004.

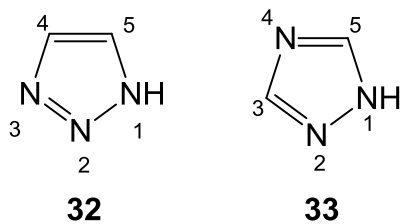
Recebe a classificação de azol os compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, com um ou mais átomos de nitrogênio (MELO *et al.*, 2006), sendo chamados de triazóis os compostos que apresentam três átomos de nitrogênio no mesmo núcleo cíclico (FREITAS *et al.*, 2011). Este último tem atraído cada vez mais a atenção da comunidade científica devido à grande variedade de atividades que esta classe exhibe (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011), que vai desde seu uso como explosivos, agroquímicos e até fármacos (FERREIRA *et al.*, 1999).

O modelo de composto mais simples dos azóis é chamado de pirrol (**29**) e quando esses compostos heterocíclicos de cinco membros aparecem com átomos de enxofre e oxigênio junto ao nitrogênio, são chamados de tiazol (**30**) e oxazol (**31**) (**Figura 21**) (FERREIRA *et al.*, 1999; DE SOUZA *et al.*, 2005).



**Figura 21** - Estrutura dos compostos pirrol (**29**), tiazol (**30**) e oxazol (**31**).

Os triazóis possuem duas formas isoméricas, sendo subclassificados como vicinais (1,2,3-triazóis) (**32**) ou simétricos (1,2,4-triazóis) (**33**) (**Figura 22**) A metodologia sintética adotada implicará na seletividade de cada forma (FERREIRA *et al.*, 1999).



**Figura 22** - Estruturas referentes a 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol.

Até 2004 os derivados 1,2,4-triazólicos eram os mais investigados, contudo, devido as descobertas mais recentes de métodos de obtenção mais eficientes e de diversas atividades biológicas e aplicações para 1,2,3-triazóis, esse último tem ganhado maior destaque (MELO *et al.*, 2006), pois além de serem considerados mais do que apenas ligantes passivos, possuem momento de dipolo moderado, capacidade de fazer ligação de hidrogênio e estabilidade *in vivo* (AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011).

Triazóis são de origem sintética, não apresentando relatos na literatura de que se possa encontrá-los na natureza (MELO *et al.*, 2006). Seu anel possui todos os átomos  $sp^2$ . Esse anel é considerado aromático, pois nele estão presentes os seis elétrons  $\pi$ , seguindo a lei de Huckel, na qual cada carbono juntamente com dois nitrogênios contribui com um elétron cada, e o terceiro nitrogênio vai contribuir com os outros 2 elétrons formando o sexteto aromático (THEOPHIL; SIEGFRIED; SPEICHER, 2003; MELO *et al.*, 2006).

O anel triazólico apresenta grande relevância para a química medicinal, pois não se limita a atuar apenas como grupo farmacofórico, tem atuação também como ponte entre biomoléculas de interesse para formação de híbridos e funciona, ainda, como bioisómero do grupo amida, por apresentar propriedades físico-químicas semelhantes a este, portanto melhora as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas dos fármacos que apresentem este grupo em sua estrutura (KOLB; SHARPLESS, 2003; AMBLARD; CHO; SCHINAZI, 2009). Porém, em contraste com as amidas, o anel triazólico é mais estável, já que não sofre hidrólise, oxidação ou redução que ocorrem na fase 1 da biotransformação (ARAGAO-LEONETI *et al.*, 2010; FREITAS *et al.*, 2011).

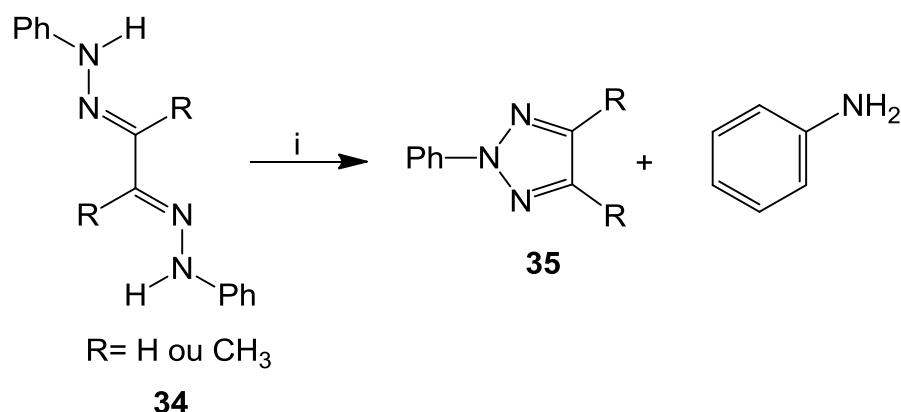
Como antes mencionado, os 1,2,3-triazóis e seus derivados são descritos na literatura com uma série de propriedades biológicas, tais como: fungicida (JORDÃO *et al.*, 2011), anti-HSV (AKSELSEN *et al.*, 2012), anti-HIV (DA SILVA

*et al.*, 2009), antitumoral (UZGÖREN-BARAN *et al.*, 2009), anti-inflamatórios, tripanocidas (DA SILVA *et al.*, 2010), antituberculose, antimicrobiana (THOMAS; ADHIKARI; SHETTY, 2010) e anticonvulsivante (KELLEY *et al.*, 1995). São ainda empregados como corantes, inibidores de corrosão, materiais fotográficos e também como herbicidas e inseticidas (KOLB; SHARPLESS, 2003; AGALAVE; MAUJAN; PORE, 2011).

Em relação às propriedades físico-químicas dos triazóis ressalta-se seu comportamento anfótero, sendo considerados ácidos e bases fracas. Quanto à reatividade, podem sofrer tanto reações de substituição eletrofílica quanto alquilação e acilação (KATRINSKI; RESS, 1984).

### 1.2.2 Síntese

Existem diversas rotas sintéticas para obtenção de compostos 1,2,3-triazólicos. O primeiro relato aconteceu em 1888 por Pechmann a partir de bis-fenil-hidrazonas (**34**) tratadas com ácido nítrico formando 2-aryl-1,2,3-2H-triazóis (**35**) (**Esquema 2**) (MELO *et al.*, 2006).



**Esquema 2** - Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazonas. i) HNO<sub>3</sub> e aquecimento. Fonte: MELO *et al.*, 2006.

Emil Fischer recebeu o prêmio Nobel em 1901 por ter implantado uma metodologia para síntese de triazóis a partir de carboidratos via osazonas, onde após o aquecimento de uma suspensão de fenil-D-glicosazona com uma solução aquosa de sulfato de cobre ocasionou a produção de anilina e um osotriazol, uma substância muito estável, chamada de fenil-D-glicosetriazol (HUDSON;

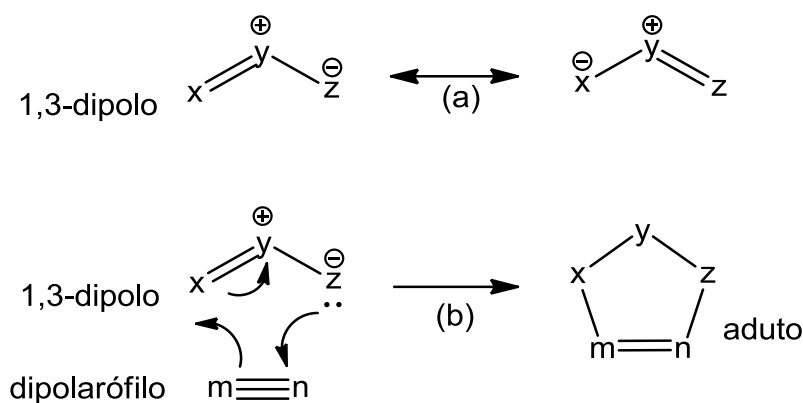
HANN, 1944). Este método também foi destinado para preparação de triazóis com intuito de utilizá-los na preparação de corantes para celulose e na preparação de sulfas (MELO *et al.*, 2006).

A síntese de 1,2,3-triazóis pode acontecer a partir de vários métodos diferentes, incluindo reações de ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou bis-semicarbazidas, reações de aromatização de triazolinas através de reações de oxidação ou eliminação, ou ainda através da transformação de outros heterociclos. Porém, o método mais usual para a síntese de 1,2,3-triazóis consiste na reação de cicloadição 1,3-dipolar (reação de Huisgen) entre uma azida e um alcino (KATRINSKI; RESS, 1984).

#### 1.2.2.1 Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen – *Click Chemistry*

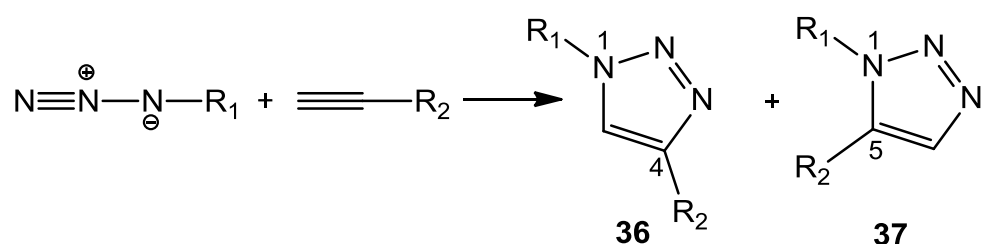
A clássica metodologia via cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas (dipolo) e alcinos terminais ou internos (dipolarófilo) surgiu em 1893. Arthur Michael sintetizou um composto com o anel 1,2,3-triazol a partir de fenil-azida e o acetilenodicarboilato de etila (alcino substituído) (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998). Essa metodologia também é conhecida como reação de Huisgen, pois em 1967 foi ele quem padronizou a aplicação dessa síntese e atualmente é uma das rotas mais empregadas na síntese de triazóis (HUISGEN, SZEIMIES, MÖBIUS, 1967; GOTHELF; JØRGENSEN, 1998). O mecanismo da reação dispõe de quatro elétrons  $\pi$  do 1,3-dipolo e dois elétrons  $\pi$  do sistema do alcino reagindo entre si em um processo concertado (não há um intermediário distinto), envolvendo um estado de transição de seis elétrons e formando um ciclo-aduto (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998).

Os 1,3-dipolos, ânions do tipo alil e propargil, que como exemplo pode-se citar o grupo azida, diazoalcano, óxido nitroso, imina de nitrila, ozônio, carbonil iminas, entre outros, (GOTHELF; JØRGENSEN, 1998) são definidos como espécies que sofrem reações de cicloadição 1,3-dipolar com sistemas de múltiplas ligações, o dipolarófilo (**Figura 23**). A maioria dos dipolarófilos são alquinos, alquenos e moléculas possuindo grupos funcionais heteroatômicos relacionados, tais como: carbonilas e nitrilas (PADAWA, 1984).



**Figura 23** - a) Estrutura de um 1,3-dipolo; b) Cicloadição 1,3-dipolar entre o 1,3-dipolo e o dipolarófilo gerando o aduto.

Entretanto, esta reação concertada entre azidas e alcinos, apresentava vários problemas, entre eles a necessidade de altas temperaturas e longos tempos reacionais. Além disso, havia formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos, **(36)** e **(37)**, respectivamente, quando alcinos assimétricos estavam envolvidos e apresentava baixos rendimentos (**Esquema 3**) (FREITAS *et al.*, 2011).



**Esquema 3** - Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica clássica de Huisgen. Fonte: FREITAS *et al.*, 2011.

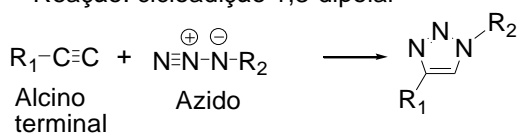
A partir dos estudos independentes de Meldal e Sharpless, foi identificado que a utilização de cobre acelerava a reação de azidas com acetilenos terminais aumentando sua velocidade na ordem de 7 vezes, além disso levava à formação de triazóis 1,4-dissubstituídos de forma regioseletiva e sem a necessidade de aquecimento (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002). Outra vantagem destacada é a tolerância a diferentes substituintes no acetileno terminal e na azida orgânica (GONZALEZ *et al.*, 2011), favorecendo assim a aplicabilidade da metodologia de Huisgen. Dessa forma, essa metodologia passou então a ser amplamente utilizada e denominada como *Click chemistry*.

Sharpless definiu *Click chemistry* como uma abordagem de ampla aplicação para ser utilizada na preparação de uma série de substâncias com grande diversidade química. Dentre esses, a reação em questão, deve produzir derivados em altos rendimentos, gerar subprodutos mínimos e inofensivos e ser estereoespecífica. Se necessária, a purificação deve ser realizada por métodos simples, como cristalização ou destilação, além de o produto ser estável sob condições fisiológicas (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001; KOLB; SHARPLESS, 2003; AMBLARD; CHO; SCHINAZI, 2009).

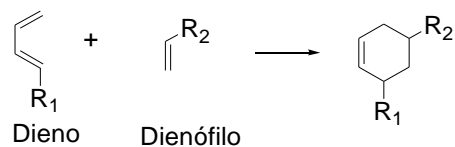
As reações de *click* possuem essas características por apresentarem uma maior energia termodinâmica (> 84 kJ/mol) que favorece a reação gerar um único produto. Além disso, a utilização de irradiação por micro-ondas reduz consideravelmente o tempo de reação a qual, de horas no método convencional em temperatura ambiente, passa a ser realizada em minutos através deste método (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; AMBLARD; CHO; SCHINAZI, 2009).

Os exemplos mais comuns são as reações que formam ligações entre carbono e um heteroátomo, sendo elas: reações de cicloadição de espécies insaturadas, como transformações de Diels-Alder e especialmente cicloadição 1,3-dipolar (i); substituição nucleofílica, como por exemplo reações de abertura de anel (ii); reações em grupos carbonila, com formação de ureias, tioureias, heterocíclicos aromáticos e amidas (iii); e reações de adição em ligações carbono-carbono, especialmente casos oxidativos como epoxidação e adição de Michael (iv) (**Figura 24**) (ARAGAO-LEONETI *et al.*, 2010).

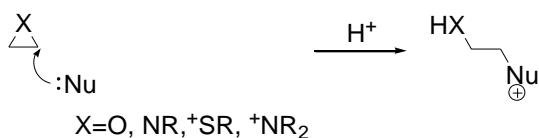
(i) Reação: cicloadição 1,3-dipolar



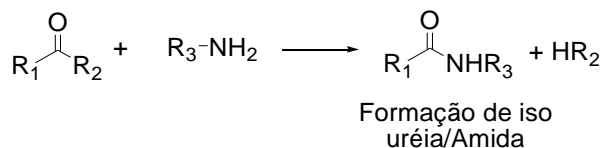
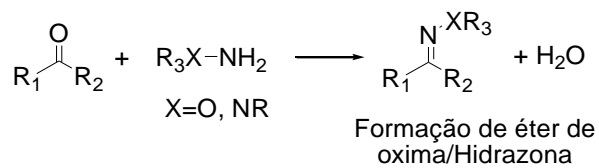
Reação: cicloadição [4+2] (Diels-Alder)



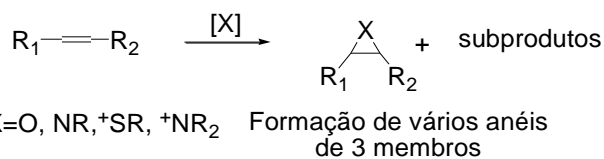
(ii) Reação de abertura de anel



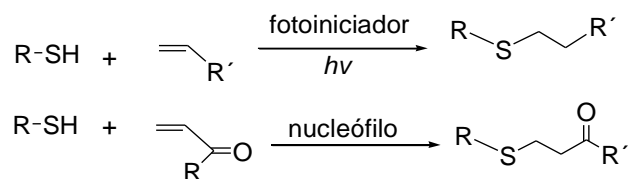
(iii) Reação não-aldólica de grupo carbonílico



(iv) Reação: adição C=C



Reação: Tiol-Eno



**Figura 24** - Exemplos de reações que formam ligações entre carbono e um heteroátomo. Fonte: ARAGAO-LEONETI *et al.*, 2010.

A ideia de *click chemistry* está muito bem representada dentre as reações de cicloadição envolvendo heteroátomos, como já mencionado. Esta fusão une dois reagentes insaturados e permite um fácil acesso a uma enorme variedade de interessantes compostos heterocíclicos de 5 e 6 membros (ARAGAO-LEONETI *et al.*, 2010). Nesta classe de reações de *click* concertadas, a cicloadição dipolar de Huisgen, entre alcinos e azidos, com formação regioseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos, também conhecida como cicloadição azido-alcino catalisada por Cu(I) (CuAAC: “*copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*”), merece atenção especial (ARAGAO-LEONETI *et al.*, 2010; FREITAS *et al.*, 2011).

O Cu(I) catalisa a reação através da formação de acetiletos de cobre, e a ele é atribuída a regioseletividade. Segundo Sharpless, essas reações não requerem cuidados especiais, nem mesmo o uso direto de sais de cobre (I) como CuI, CuOTf.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, [Cu(CNCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>][PF<sub>6</sub>]. O Cu(I) pode ser gerado *in situ* a partir de sais de Cu(II) como CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O através de um agente redutor. Além disso, uma grande variedade de solventes orgânicos pode ser empregada nestas reações, tais como Tetraidrofurano (THF), Dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-Dimetilformamida (DMF), Clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), piridina, tolueno, Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), acetonitrila, entre outros, incluindo soluções aquosas de *t*-butanol ou etanol (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002). Porém, apesar de tantas opções, a decisão definitiva sobre o tipo de solvente a ser usado depende não só da fonte de cobre utilizada, mas também das propriedades dos reagentes em questão, sendo interessante realizar um estudo prévio com os solventes candidatos (BOCK *et al.*, 2006).

Entretanto, recentemente, Chatkewitz e colaboradores (2018) otimizaram uma reação de cicloadição 1,3 dipolar assistida por micro-ondas sem o uso do cobre para aliviar a necessidade desse catalisador. Uma pequena série de triazóis foi preparada por esse método com bons rendimentos e a metodologia foi aplicada a um contexto proteico através da utilização de aminoácidos não naturais em bioconjugações. Além de todas as vantagens, esse trabalho foi pensado especialmente para reações específicas, como por exemplo a aplicação da proteína num ambiente biológico que pode necessitar da ausência de cobre para prevenir a citotoxicidade. Os autores acreditam que esta seja uma

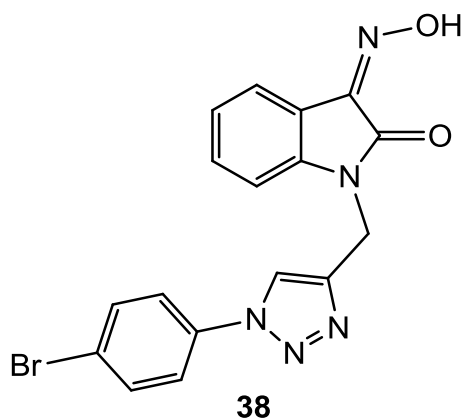
das primeiras bioconjugações de proteínas relatadas utilizando irradiação de micro-ondas.

Todas essas vantagens têm impulsionado a cicloadição de Huisgen a ser uma das reações mais populares e eficientes dentro do conceito de *click chemistry* e, como resultado, um grande número de trabalhos tem sido publicado nos últimos anos. Além disso, é bem provável que essa estratégia envolvendo a fusão de duas substâncias com atividade biológica resulte em compostos também ativos (GUANTAI *et al.*, 2010).

#### 1.2.2.2 *Click Chemistry* na síntese de derivados triazólicos de isatina

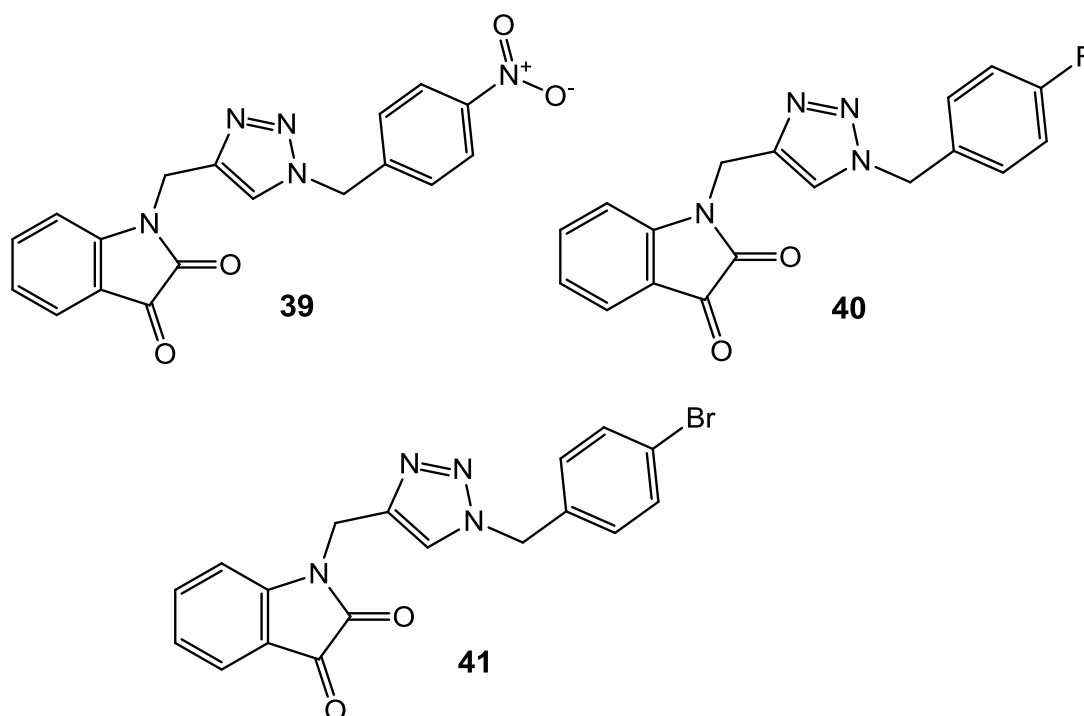
Nos últimos 10 anos, uma biblioteca de derivados de 1,2,3-triazol conjugados com a estrutura do núcleo da isatina foram sintetizados e provaram possuir ampla atividade (SHAIKH *et al.*, 2016).

Lal e Yadav (2016), sintetizaram uma série de conjugados de isatina-oxima-triazol pelo método de cicloadição catalisada por nanopartículas de cobre entre o alcino 3-(hidroxiimino)-1-(prop-2-inil)indolina-2-ona e azidas orgânicas em água. Todos os compostos sintetizados tiveram sua atividade antibacteriana *in vitro* avaliada contra as cepas gram-positivas de *Staphylococcus epidermidis* e *Bacillus subtilis* e as gram-negativas de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. O composto (**38**) (**Figura 25**) contendo um 4-bromofenil ligado ao anel triazólico exibiu atividade de amplo espectro e foi ativo contra todas as cepas testadas. Os dados sugeriram que a incorporação do anel triazólico melhorou a atividade contra *S. epidermidis* e *E. coli*.



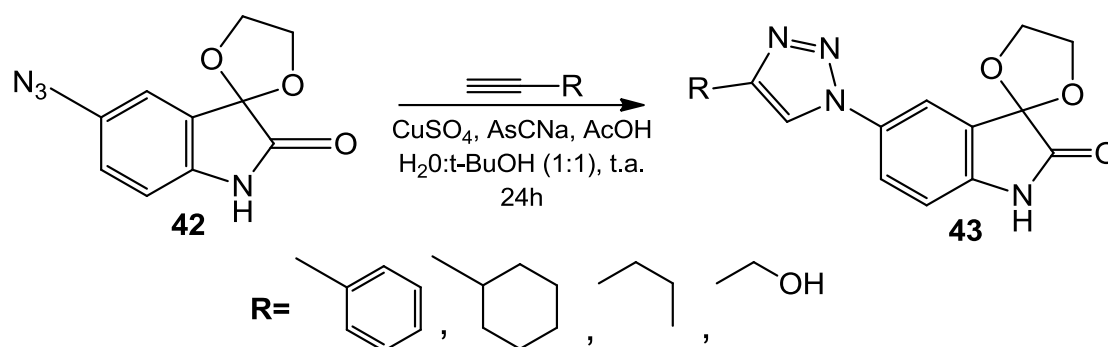
**Figura 25** - Derivado triazólico de isatina 3-(hidroxiimino)-1-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2-ona com atividade antibacteriana. Fonte: LAL; YADAV, 2016.

No estudo de Shaikh e colaboradores (2016) foi relatada a síntese de novos derivados triazólicos de isatina formados pela reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcino via *click chemistry*, a partir de uma mistura de t-BuOH-H<sub>2</sub>O (3:1) e diacetato de cobre Cu(OAc)<sub>2</sub> à temperatura ambiente por 16 a 22h. Todos os compostos foram testados quanto às atividades antifúngica, antioxidante e antituberculose. Os compostos que demonstraram maior atividade antifúngica, antioxidante e antituberculose foram os (39), (40) e (41) respectivamente (**Figura 26**).



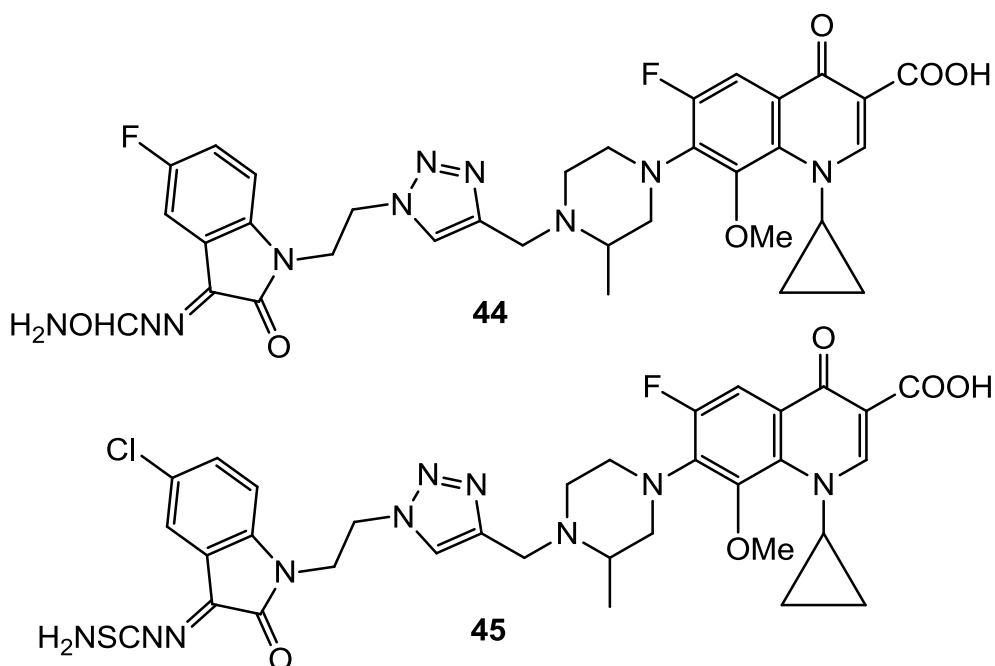
**Figura 26** - Derivados triazólicos de isatina com atividade antifúngica, antioxidante e antituberculose. Fonte: SHAIKH *et al.*, 2016.

Outro trabalho que também realizou a síntese de derivados triazólicos de isatina foi o de Silva e colaboradores (2013), que descreveram a síntese, em bons rendimentos, a partir do 5-azido-spiro[1,3-dioxolane-2,3'-indol]-2'(1'H)-ona (**42**) e vários alcinos terminais de uma nova série 5'-(4-alkil/aryl-1H-1,2,3-triazóis) (**43**) via reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por ácido acético, (**Esquema 4**). Segundo os autores, esses novos derivados de isatina são candidatos promissores para o tratamento de diferentes doenças, incluindo câncer e doenças negligenciadas, além da possível capacidade de agir sobre o sistema nervoso central.



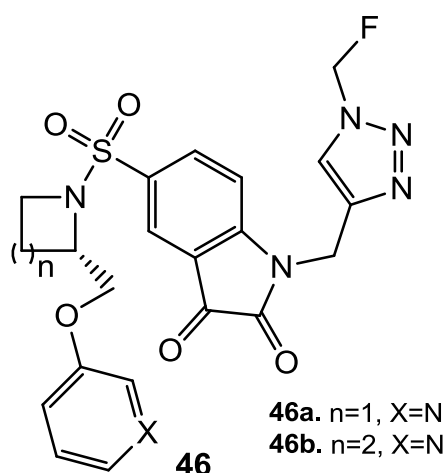
**Esquema 4** - Síntese de Derivados 5'-(4-alkil/aryl-1H-1,2,3-triazóis). Fonte: SILVA *et al.*, 2013.

Recentemente, Xu e colaboradores (2017) desenvolveram e sintetizaram via cicloadição 1,3-dipolar um conjunto de novos híbridos de gatifloxacino-1H-1,2,3-triazol-isatina e os avaliaram quanto a suas atividades antimicrobianas *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) H<sub>37</sub>Rv e TB resistente a multidrogas (MDR-TB). Os resultados mostraram que todos os alvos exibiram excelente atividade inibitória contra MTB H<sub>37</sub>Rv e MDR-TB, mas foram muito mais tóxicos do que o fármaco de referência, a gatifloxacina (GTFX). Entre eles, o derivado (**44**) (MIC: 0,025  $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ ) foi de 2 a 32 vezes mais potente *in vitro* do que as referências Isoniazida (INH) (MIC: 0,05  $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ ), GTFX (MIC: 0,78  $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ ) e rifampicina (RIF) (MIC: 0,39  $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ ) contra o MTB H<sub>37</sub>Rv. E o derivado (**45**) (MIC: 0,06  $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ ) foi de 16 a 2048 vezes mais potente que as três referências (MIC: 1,0-128  $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ ) contra a MDR-TB (**Figura 27**). Apesar disso, ambos híbridos merecem mais investigações.



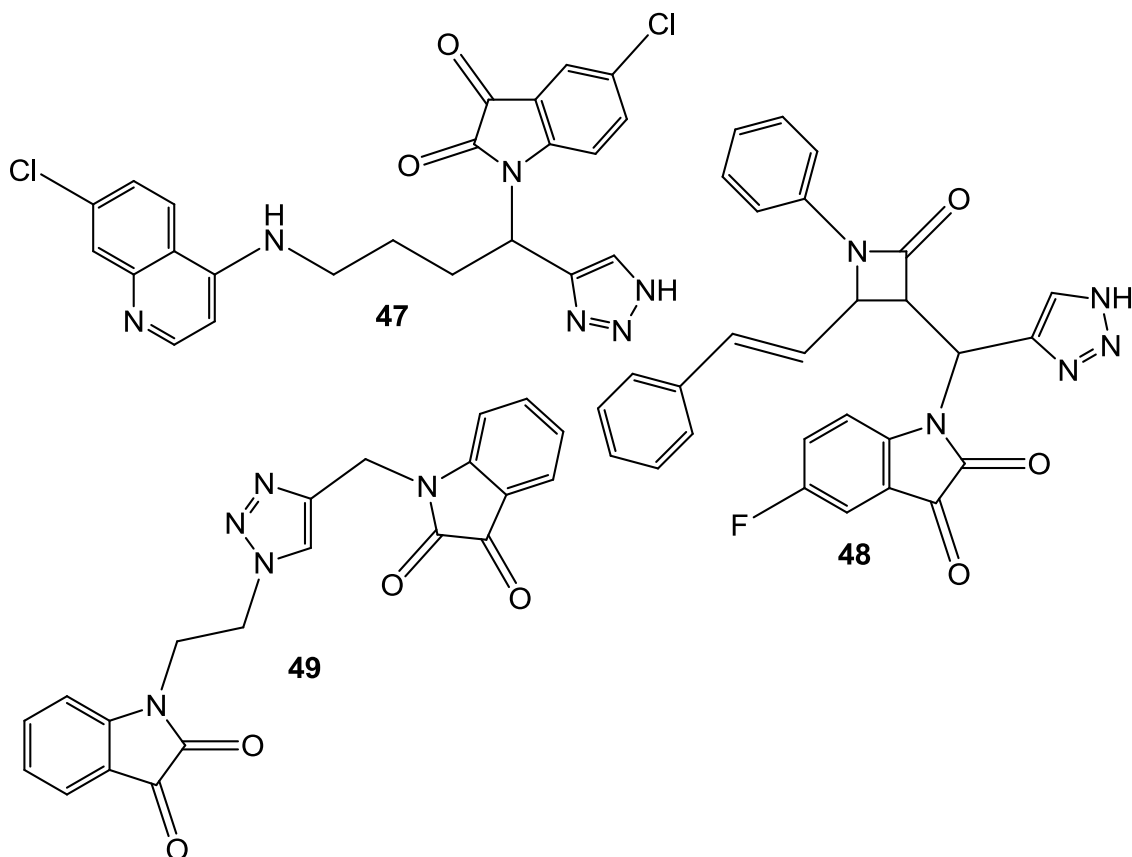
**Figura 27** - Derivados gatifloxacino-1H-1,2,3-triazol-isatina com atividade antimicobacteriana. Fonte: XU *et al.*, 2017.

No estudo de Chu e colaboradores (2011), uma série de análogos de isatina contendo um grupo hidrofílico, incluindo um anel de piridina, grupo etilenoglicol e um anel de triazol, foi sintetizado, e sua potência de inibição para a enzima caspase-3, envolvida na apoptose, foi medida *in vitro* (enzima recombinante) e em células saudáveis (células HeLa). Os análogos com um grupo hidrofílico (**46**) aumentaram drasticamente a atividade *in vitro* e em células HeLa, em comparação com os correspondentes análogos de N-fenil isatina não substituídos (**Figura 28**).



**Figura 28** - Derivados 5'-(4-alkil/aril-1H-1,2,3-triazóis). Fonte: CHU *et al.*, 2011.

Além das atividades descritas, foram relatados também por outros autores vários sistemas conjugados com isatina-triazol exibindo atividade antimalárica (**47**) (RAJ *et al.*, 2013a), antitricomoníase (**48**) (RAJ *et al.*, 2013), e ainda atividade citotóxica contra linhagens celulares de câncer humano (**49**) (SINGH *et al.*, 2012), todos os produtos foram obtidos pelo método de cicloadição entre alcinos e azidas (**Figura 29**).



**Figura 29** - Derivados triazólicos de isatina com atividade antimalárica, antitricomoníase e antitumoral. Fonte: RAJ *et al.*, 2013a; RAJ *et al.*, 2013; SINGH *et al.*, 2012.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Realizar a síntese de híbridos de isatina (1H-indol-2,3-diona) pela preparação de novos derivados triazóis substituídos em N-1 da 1H-indol-2,3-diona (**1**), via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, e preparação de derivados de isatina por N-alquilação, bem como avaliação *in vivo*, pelo teste de germinação e desenvolvimento inicial frente a cultura de sementes de plantas modelo.

### 2.2 ESPECÍFICOS

1. Síntese dos híbridos isatina (**50 – 54**) obtidos por reação de N-alquilação entre a isatina e brometos de arila comerciais;
2. Funcionalização de brometos e cloretos comerciais pela introdução do grupo azido;
3. Síntese dos híbridos isatina (**62 – 74**) obtidos pelo acoplamento do protótipo alquilil da 1H-indol-2,3-diona (**55**) com azidos funcionalizados comerciais, através da reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen;
4. Caracterização espectroscópica dos compostos sintetizados através de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de Carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ), Espectroscopia Heteronuclear de Correlação Simples (HSQC), Espectroscopia Heteronuclear de Correlação Múltipla (HMBC), Espectroscopia de Correlação (COSY), Espectroscopia no Infravermelho (IV) e Espectrometria de Massas (HRESIMS);
5. Avaliação *in vivo* pelo ensaio de inibição da germinação e desenvolvimento inicial frente a cultura de sementes de alface, *Lactuca sativa*, e cebola, *Allium cepa*.

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 MATERIAIS

#### 3.1.1 Aparelhagem Analítica

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ), Espectroscopia Heteronuclear de Correlação Simples (HSQC), Espectroscopia Heteronuclear de Correlação Múltipla (HMBC) e Espectroscopia de Correlação (COSY) foram registrados a 400 MHz, e os de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) a 100 MHz, em espectrômetro Varian VNMRS-400, utilizando como solvente Dimetilsulfóxido- $d_6$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) ou Clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). As multiplicidades dos sinais são indicadas pelas abreviações: singleto (s), dubleto (d), duplo dubleto (dd), dubleto largo (dl), duplo tripleto (dt), tripleto (t), triplo dubleto (td), multiplete (m). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), aplicado como padrão interno, e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrômetro IVFT - Bruker, modelo Tensor 27, com acessório de ATR.

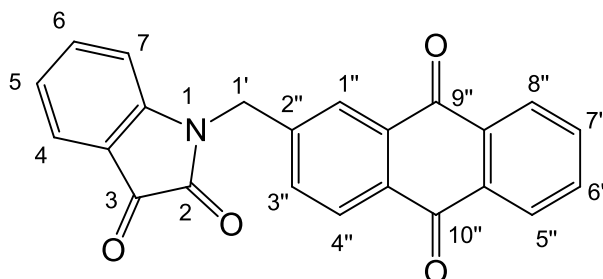
Os espectros de Massas (HRESIMS) foram registrados por espectrômetro ultrOTOF-Q II - ESI-TOF Bruker Daltonics de alta resolução, por injeção direta da amostra solubilizada em metanol.

A reação em micro-ondas foi realizada no reator Discover SP da CEM, que opera a uma frequência de 2,45 GHz e potência máxima de 300W. O equipamento pode realizar reações em temperaturas variando de -80 até 300°C e pressão máxima de 300 psi.

## 3.2 MÉTODOS

### 3.2.1 Síntese de Derivados *N*-Alquilados de Isatina

#### 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (50)



50

Em um balão de 50 mL sob agitação, a uma solução de isatina (0,05 g, 0,35 mmol) em DMF (4 mL), na presença de carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) (0,05 g, 0,35 mmol), após 20 minutos a  $0^\circ C$ , foi adicionado o brometo de metilenoantraquinona (0,154 g, 0,51 mmol) e a reação mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e, após o consumo de todo material de partida, a fase orgânica foi co-evaporada com tolueno em evaporador rotatório. Por fim, uma coluna cromatográfica foi realizada em sílica comum (63-200  $\mu m$ ) utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato na proporção de 7:3. Foi obtido um produto de aspecto de pó e coloração alaranjada em rendimento de 70,29 % (0,0876 g: 0,23 mmol) RF 0,42 (hexano:acetato 7:3).

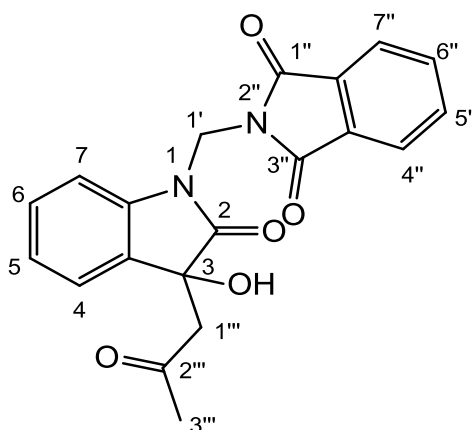
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ : 5,10 (2H, s,  $CH_2-1'$ ); 6,76 (1H, dl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,13 (1H, td,  $J_{4,5}$  7,8 Hz,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J_{0,8}$  Hz, H-5); 7,50 (1H, td,  $J_{5,6}$  7,8 Hz,  $J_{6,7}$  7,8 Hz,  $J_{1,2}$  Hz, H-6); 7,66 (1H, dd,  $J_{5,4}$  7,8 Hz,  $J_{0,8}$  Hz, H-4); 7,76 (1H, dd,  $J_{3'',4''}$  8,2 Hz,  $J_{1,9}$  Hz, H-3''); 7,79 - 7,86 (2H, m, H-6'' e H-7''); 8,26 - 8,33 (4H, m, H-1'', H-4'', H-5'' e H-8'').

RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_C$ : 43,8 (C-1'); 110,6 (C-7); 117,8 (C-3a); 124,3 (C-5); 125,8 (C-4); 127,3 (C-5'' e C-8''); 128,4 (C-4''); 132,7 (C-3''); 133,2 (C-4''a); 133,3 (C-6''); 133,3 (C-7''); 134,0 (C-1''); 134,3 (C-9''a); 134,4 (C-5''a); 134,4 (C-8''a); 138,5 (C-6); 141,3 (C-2''); 150,1 (C-7a); 158,3 (C-2); 182,4 (C-3); 182,5 (C-10''); 182,7 (C-9'').

HRESIMS  $[M + H]^+$  Encontrado: 368.0817. Calculado para  $C_{23}H_{14}NO_4^+$ : 368.0917.

IV (ATR)  $\nu_{max} / cm^{-1}$ : 2922, 1730, 1673, 1605, 1292, 706.

**2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona**  
**(51)**



**51**

Em um balão de 50 mL sob agitação, a uma solução de isatina (0,05 g, 0,35 mmol) em acetona (4 mL), na presença de carbonato de potássio (0,05 g, 0,35 mmol), após 20 minutos a 0°C, foi adicionado o brometo de N-metilftalimida (0,104 g, 0,51 mmol) e a reação mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e, após o consumo de todo material de partida, a fase orgânica foi co-evaporada com tolueno em evaporador rotatório. Por fim, uma coluna cromatográfica foi realizada em sílica comum (63-200  $\mu m$ ) utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato na proporção de 7:3. Foi obtido um produto de aspecto de pó e coloração amarelada em rendimento de 10,40 % (0,0128 g: 0,03 mmol) RF 0,20 (hexano:acetato 1:1).

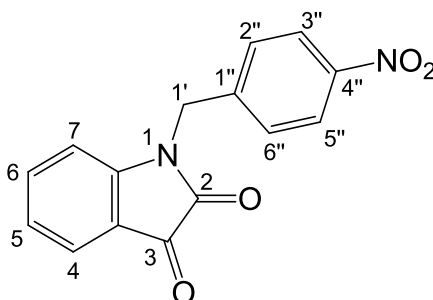
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ : 2,18 (3H, s,  $CH_3-3''$ ); 2,96 (1H, d,  $J$  16,1 Hz,  $CH_2-1'''$ ); 3,18 (1H, d,  $J$  16,1 Hz,  $CH_2-1'''$ ); 5,56 (1H, d,  $J$  14,1 Hz,  $CH_2-1'$ ); 5,71 (1H, d,  $J$  14,1 Hz,  $CH_2-1'$ ); 7,05 (1H, td,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J_{6,5}$  7,4 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-5); 7,19 (1H, dl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,28 (1H, td,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J_{7,6}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-6); 7,34 (1H, dd,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J$  0,8 Hz, H-4); 7,71 - 7,75 (2H, m, H-5'' e H-6''); 7,84 - 7,88 (2H, m, H-4'' e H-7'').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta\text{C}$ : 31,5 (C-3''); 42,5 (C-1'); 48,8 (C-1'''); 74,3 (C-3); 109,7 (C-7); 123,6 (C-5); 123,8 (C-4'' e C-7''); 124,0 (C-4); 129,3 (C-3a); 130,2 (C-6); 131,6 (C-7a'' e C-3a''); 134,5 (C-5'' e C-6''); 140,9 (C-7a); 167,3 (C-1'' e C-3'') 175,9 (C-2); 207,6 (C-2''').

HRESIMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 368.0817. Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$ : 368.0917.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2922, 1778, 1717, 1614, 727.

### 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (52)



52

Em um balão de 50 mL sob agitação, a uma solução de isatina (0,05 g, 0,35 mmol) em DMF (4 mL), na presença de carbonato de potássio (0,05 g, 0,35 mmol), após 20 minutos a  $0^\circ\text{C}$ , foi adicionado o brometo de 4-nitrobenzeno (0,11 g, 0,51 mmol) e a reação mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e, após o consumo de todo material de partida, a fase orgânica foi co-evaporada com tolueno em evaporador rotatório. Por fim, uma coluna cromatográfica foi realizada em sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato na proporção de 7:3. Foi obtido um produto de aspecto de pó e coloração alaranjada em rendimento de 29,35 % (0,0273 g: 0,09 mmol) RF 0,39 (hexano:acetato 7:3).

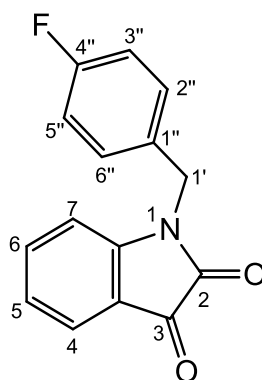
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{H}$ : 5,03 (2H, s,  $\text{CH}_2$ -1'); 6,71 (1H, dl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,14 (1H, td,  $J_{5,4}$  7,8 Hz,  $J_{0,8}$  Hz, H-5); 7,50-7,54 (3H, m, H-2'', H-6'' e H-6); 7,66 (1H, dd,  $J_{4,5}$  7,8 Hz,  $J_{0,8}$  Hz, H-4); 8,22 (2H, d,  $J_{5'',6''}$  8,6 Hz,  $J_{3'',2''}$  8,6 Hz, H-5'' e H-3'').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta\text{C}$ : 43,4 (C-1'); 110,5 (C-7); 117,7 (C-3a); 124,3 (C-2'' e C-6''); 124,4 (C-5); 125,8 (C-4); 128,1 (C-3'' e C-5''); 138,4 (C-6); 141,8 (C-1''); 149,9 (C-7a); 158,2 (C-2); 182,4 (C-3).

HRESIMS [M + H]<sup>+</sup> Encontrado: 283.0713. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 283.0713, [M + Na]<sup>+</sup> Encontrado: 305.0538. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 305.0533.

IV (ATR)  $\nu_{\max}$  / cm<sup>-1</sup>: 2925, 1733, 1372, 759.

### 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (53)



**53**

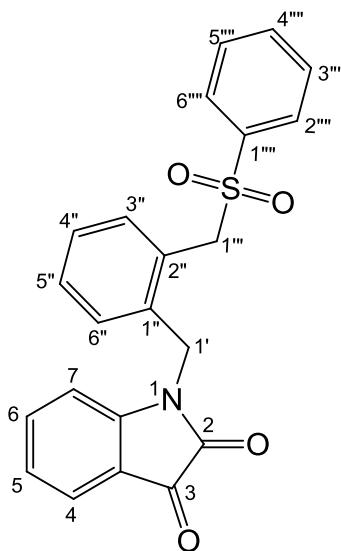
Em um balão de 50 mL sob agitação, a uma solução de isatina (0,05 g, 0,35 mmol) em DMF (4 mL), na presença de carbonato de potássio (0,05 g, 0,35 mmol), após 20 minutos a 0°C, foi adicionado o brometo de 4-fluorobenzila (0,096 g, 0,51 mmol) e a reação mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e, após o consumo de todo material de partida, a fase orgânica foi co-evaporada com tolueno em evaporador rotatório. Por fim, realizou-se a partição com acetato de etila e água por 3 vezes, a fase orgânica foi coletada e evaporada com auxílio de um evaporador rotatório. Foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 55,13 % (0,0478 g: 0,18 mmol) RF 0,58 (hexano:acetato 7:3).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$ : 4,90 (2H, s, CH<sub>2</sub>-1'); 6,77 (1H, dl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,01-7,07 (2H, m, H-2'' e H-6''); 7,14 (1H, t,  $J_{6,7}$  7,4 Hz,  $J_{6,5}$  7,4 Hz, H-5); 7,29-7,35 (2H, m, H-3'' e H-5''); 7,50 (1H, td,  $J_{6,7}$  7,8 Hz,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J_{1,2}$  1,2 Hz, H-6); 7,62 (1H, dd,  $J_{5,4}$  7,4 Hz,  $J_{0,8}$  Hz, H-4).

HRESIMS [M + H]<sup>+</sup> Encontrado: 256.0764. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 256.0768, [M + Na]<sup>+</sup> Encontrado: 278.0583. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNNaO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 278.0588, [2M + Na]<sup>+</sup> Encontrado: 533.1269. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 533.1283.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2924, 1726, 1608, 762.

**1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (54)**



**54**

Em um balão de 50 mL sob agitação, a uma solução de isatina (0,05 g, 0,35 mmol) em DMF (4 mL), na presença de carbonato de potássio (0,05 g, 0,35 mmol), após 20 minutos a 0°C, foi adicionado o brometo de 2-[(fenilsulfonil)metil]benzila (0,166 g, 0,51 mmol) e a reação mantida sob agitação constante e à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e, após o consumo de todo material de partida, a fase orgânica foi co-evaporada com tolueno em evaporador rotatório. Por fim, uma coluna cromatográfica foi realizada em sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato na proporção de 7:3. Foi obtido um produto de aspecto de pó e coloração laranja em rendimento quantitativo RF 0,57 (hexano:acetato 1:1).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 4,91 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}''''$ ); 5,07 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 6,80 (1H, d,  $J_{7,6}$  8,2 Hz, H-7); 7,10-7,16 (2H, m, H-5 e H-3''); 7,22 (1H, td,  $J_{4',5''}$  7,4 Hz;  $J_{4'',3''}$  7,4 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-4''); 7,27 (1H, td,  $J_{5'',6''}$  7,4 Hz;  $J_{5'',4''}$  7,4 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-5''); 7,40 (1H, dd,  $J_{6'',5''}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-6''); 7,56 (1H, td,  $J_{5,6}$  7,8 Hz;  $J_{6,7}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-6); 7,60 (1H, dd,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-4); 7,66 (2H, td,  $J_{3''',2''}$  7,4 Hz,  $J_{3''',4''}$  7,4 Hz,  $J_{5''',6''}$  7,4 Hz,  $J_{5''',4''}$  7,4 Hz,  $J$  1,6 Hz, H-3'''' e

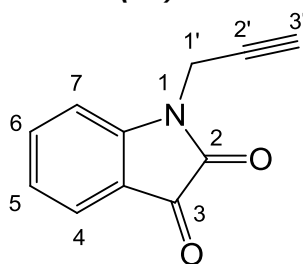
H-5'''''); 7,78 (1H, tt,  $J_{4''''',3''''}$  7,4 Hz;  $J_{4''''',5''''}$  7,4 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-4'''''); 7,85-7,89 (2H, m, H-2'''' e H-6'''').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta\text{C}$ : 41,1 (C-1'); 57,9 (C-1'''); 111,2 (C-7); 118,0 (C-3a); 123,4 (C-5); 124,4 (C-4); 126,3 (C-2''); 127,1 (C-6''); 127,3 (C-4''); 128,1 (C-2'''' e C-6'''); 129,0 (C-5''); 129,4 (C-3'''' e C-5'''); 133,4 (C-3''); 134,1 (C-4'''); 135,3 (C-1''); 137,8 (C-6); 138,8 (C-1'''''); 150,2 (C-7a); 158,6 (C-2); 183,0 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 414.0768. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4\text{S}^+$ : 414.0770,  $[\text{M} + \text{K}]^+$  Encontrado: 430.0509. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{KNO}_4\text{S}^+$ : 430.0510,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 805.1640. Calculado para  $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}_2^+$ : 805.1649.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ : 3497, 1739, 1663, 1609, 1141, 721.

### 1-(prop-2-in-1-il)indolina-2,3-diona (**55**)



**55**

Em um balão de 100 mL, a uma mistura de isatina (**1**) (1 g, 6,7 mmol), em DMF (20 mL), foi adicionado 0,92 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,92g, 6,7 mmol), e mantido sob agitação por 20 minutos em banho de gelo. Em seguida foi vagarosamente adicionado 1,5 mL de brometo de propargila (8,37 mmol). A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Após esse período a solução resultante foi concentrada no rotaevaporador, dissolvida em acetato de etila e realizada uma partição acetato/água sendo a fase orgânica lavada com água (3 x 10,0 mL). Por fim a fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador. Ao final, foi obtido o produto 1-(prop-2-in-1-il)indolina-2,3-diona com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento quantitativo, RF 0,75 (hexano:acetato 1:1).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta\text{H}$ : 3,34 (1H, m,  $\text{CH-3}'$ ); 4,56 (2H, d,  $J$  2,3 Hz,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 7,19 (1H, t,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J_{6,5}$  7,4 Hz, H-5); 7,24 (1H, dl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,60 (1H, dl,  $J_{5,4}$  7,4 Hz, H-4); 7,72 (1H, tl,  $J_{5,6}$  7,8 Hz,  $J_{6,7}$  7,8 Hz, H-6).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{C}$ : 29,4 (C-1'); 73,3 (C-3''); 75,6 (C-2''); 111,1 (C-7); 117,7 (C-3a); 124,2 (C-5); 125,5 (C-4); 138,4 (C-6); 149,6 (C-7a); 157,1 (C-2); 182,5 (C-3).

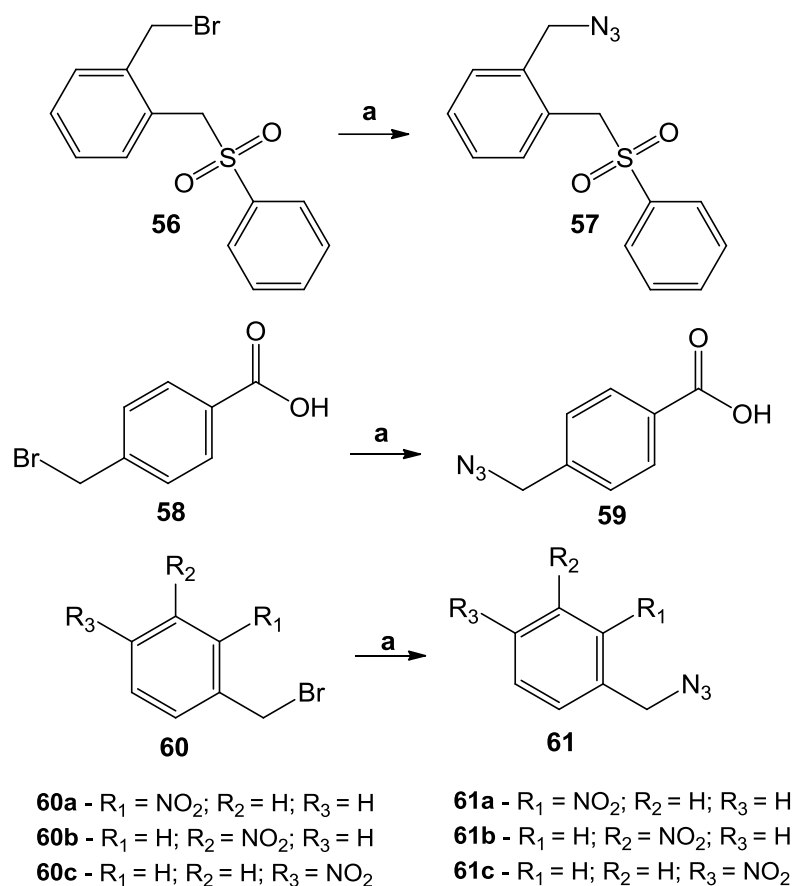
HRESIMS  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 208.0369. Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NNaO}_2^+$ : 208.0369,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 393.0848. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$ : 393.0846.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ : 3263, 2360, 1735, 1614, 1343, 677.

### 3.2.2 Preparação de derivados azidos funcionalizados

**1-(azidometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno (57), 4-(azidometil)ácido benzoico (59), 1-(azidometil)-2-nitrobenzeno (61a), 1-(azidometil)-3-nitrobenzeno (61b) e 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno (61c)**

Em um balão de 100 mL, a uma mistura do brometo comercial (1 eq.) em acetona, foi adicionado  $\text{NaN}_3$  (1,5 eq.) em água gota a gota, a  $0^\circ\text{C}$  (**Esquema 5**). A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação até que todo haleto de arila fosse consumido, durante 3 horas à temperatura ambiente. Após, a acetona da reação foi removida com auxílio de um evaporador rotatório e a solução resultante extraída com acetato de etila utilizando funil de separação por três vezes. Posteriormente, o filtrado foi concentrado no evaporador rotatório.

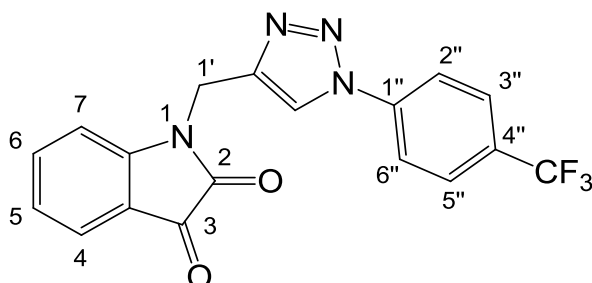


**Esquema 5** - Reagentes e condições para síntese dos azidos: (a) NaN<sub>3</sub>, acetona, água, 3 horas. (56): 1-(bromometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno; (57): 1-(azidometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno; (58): 14-(bromometil)ácido benzoico; (59): 4-(azidometil)ácido benzoico; (60a): 1-(bromometil)-2-nitrobenzeno; (60b): 1-(bromometil)-3-nitrobenzeno; (60c): 1-(bromometil)-4-nitrobenzeno; (61a): 1-(azidometil)-2-nitrobenzeno; (61b): 1-(azidometil)-3-nitrobenzeno; (61c): 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno.

A formação dos azidos correspondentes foram confirmados por espectro no Infravermelho.

### 3.2.3 Síntese de Derivados Triazólicos de Isatina

#### 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (62)



62

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,1 g; 0,5 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 4-trifluorometil benzeno (0,392 g; 2,1 mmol), ascorbato de sódio (10 mg; 0,05 mmol) e 150  $\mu$ L de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (2,4 mg; 0,015 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 15 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada e evaporada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. Após, realizou-se a partição com acetato de etila e água por 3 vezes, a fase orgânica foi concentrada com auxílio de um evaporador rotatório. Ao final, foi obtido um produto com presente aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 70,38 % (0,1414 g; 0,37 mmol) RF 0,67 (hexano:acetato 1:1).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 5,08 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 7,15 (1H, tl,  $J_{4,5}$  7,8 Hz,  $J_{6,5}$  7,8 Hz, H-5); 7,20 (1H, dl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,59 (1H, dl,  $J_{5,4}$  7,4 Hz, H-4); 7,64 (1H, tl,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J_{6,7}$  7,8 Hz, H-6); 7,96 (2H, d,  $J_{2'',1''}$  8,6 Hz,  $J_{6'',5''}$  8,6 Hz, H-2'' e H-6''); 8,10 (2H, d,  $J_{1'',2''}$  8,6 Hz,  $J_{5'',6''}$  8,6 Hz, H-3'' e H-5''); 8,98 (1H, s, *H*-triazol).

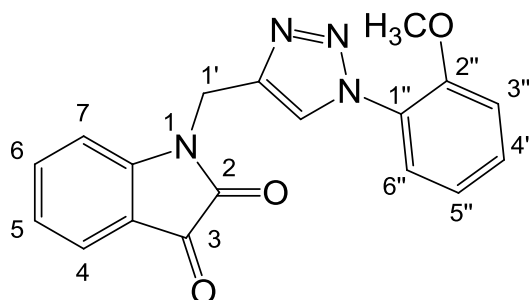
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,4 (C-1'); 111,5 (C-7); 118,1 (C-3a); 120,8 (C-1''); 122,5 (C-triazol); 123,9 (C-5); 124,9 (C-4); 125,5 (C-3'' e C-5''); 127,6 (C-2'' e C-6''); 129,1 ( $\text{CF}_3$ ); 138,6 (C-6); 139,6 (C-4'); 143,6 (C-1'a); 150,4 (C-7a); 158,4 (C-2); 183,3 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 395.0720. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_2^+$ : 395.0726,  $[\text{M} + \text{K}]^+$  Encontrado: 411.0486. Calculado para

$C_{18}H_{11}F_3KN_4O_2^+$ : 411.0466,  $[2M + Na]^+$  Encontrado: 767.1529. Calculado para  $C_{36}H_{22}F_6N_8NaO_4^+$ : 767.1560.

IV (ATR)  $\nu_{max}$  /  $cm^{-1}$ : 3145, 1739, 1721, 1612, 1154, 751.

**1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (63)**



**63**

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,1 g; 0,5 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se 2-azido anisol (0,322 g; 2,1 mmol), ascorbato de sódio (10 mg; 0,05 mmol) e 150  $\mu$ L de uma solução de  $CuSO_4$  0,1 M (2,4 mg; 0,015 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 15 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu$ m) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao final, foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 17,66 % (0,0318g; 0,09 mmol) RF 0,48 (hexano:acetato 1:1).

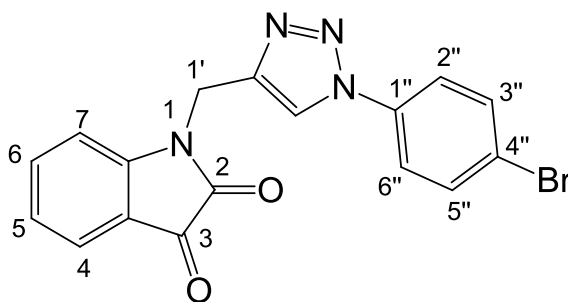
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta_H$ : 3,81 (3H, s, O- $CH_3$ ); 5,06 (2H, s,  $CH_2-1'$ ); 7,09-7,16 (2H, m, H-5 e H-5''); 7,23 (1H, d,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,29 (1H, dl,  $J_{3'',4''}$  8,2 Hz, H-3''); 7,51 (1H, t,  $J_{4'',3''}$  8,2 Hz,  $J_{4'',5''}$  8,2 Hz, H-4''); 7,57 (2H, dl,  $J_{5,4}$  7,4 Hz,  $J_{3'',4''}$  7,4 Hz, H-4 e H-6''); 7,65 (1H, tl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz,  $J_{6,5}$  7,8 Hz, H-6); 8,51 (1H, s, H-*triazol*).

RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta_C$ : 35,0 (C-1'); 56,2 (O- $CH_3$ ); 111,3 (C-7); 113,1 (C-3''); 117,7 (C-3a); 120,9 (C-5''); 123,4 (C-5); 124,5 (C-4); 125,6 (C-4'' e C-6''); 125,7 (C-*triazol*); 130,8 (C-1''); 138,1 (C-6); 141,3 (C-1'a); 150,2 (C-7a); 151,6 (C-2''); 157,9 (C-2); 183,1 (C-3).

HRESIMS  $[M + H]^+$  Encontrado: 335.1140. Calculado para  $C_{18}H_{15}N_4O_3^+$ : 335.1139,  $[M + Na]^+$  Encontrado: 357.0977. Calculado para  $C_{18}H_{14}N_4NaO_3^+$ : 357.0958.

IV (ATR)  $\nu_{max}$  /  $cm^{-1}$ : 2925, 1741, 1613, 752.

**1-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (64)**



**64**

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,1 g; 0,5 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 4-bromobenzeno (0,415 g; 2,1 mmol), ascorbato de sódio (10 mg; 0,05 mmol) e 150  $\mu$ L de uma solução de  $CuSO_4$  0,1 M (2,4 mg; 0,015 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 15 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu$ m) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 9:1. Ao final foi obtido um produto com aspecto de gel e coloração laranja em rendimento de 24,12 % (0,0497g: 0,12 mmol) RF 0,61 (hexano:acetato 1:1).

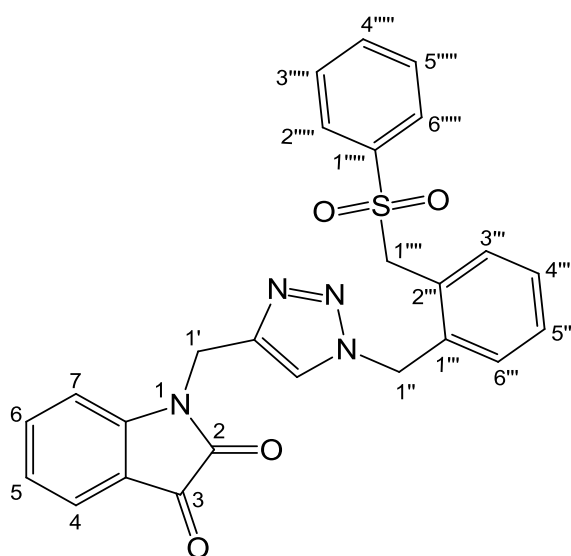
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta_H$ : 5,06 (2H, s,  $CH_2-1'$ ); 7,14 (1H, t,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J_{6,5}$  7,4 Hz, H-5); 7,19 (1H, dl,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,59 (1H, dl,  $J_{4,5}$  7,4 Hz, H-4); 7,64 (1H, tl,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J_{6,7}$  7,8 Hz,  $J_{1,2}$  1,2 Hz, H-6); 7,78 (2H, d,  $J_{3'',2''}$  9,0 Hz,  $J_{6'',5''}$  9,0 Hz, H-3'' e H-5''); 7,82 (2H, d,  $J_{3'',2''}$  9,0 Hz,  $J_{6'',5''}$  9,0 Hz, H-2'' e H-6''); 8,88 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta_C$ : 35,0 (C-1'); 111,1 (C-7); 117,7 (C-3a); 121,4 (C-3'' e C-5''); 121,9 (C-2'', C-6'' e C-triazol); 123,5 (C-5); 124,5 (C-4); 132,8 (C-1''); 135,7 (C-4''); 138,2 (C-6); 143,0 (C-1'a); 150,1 (C-7a); 158,0 (C-2); 183,1 (C-3).

HRESIMS  $[M + H]^+$  Encontrado: 383.0139. Calculado para  $C_{17}H_{12}BrN_4O_2^+$ : 383.0138.

IV (ATR)  $\nu_{max}$  /  $cm^{-1}$ : 2917, 1735, 1718, 749.

**1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (65)**



**65**

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,025 g; 0,14 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 2-[(fenilsulfonil)metil]benzila (0,155 g; 0,54 mmol), ascorbato de sódio (3 mg; 0,014 mmol) e 42  $\mu$ L de uma solução de  $CuSO_4$  0,1 M (0,67 mg; 0,0042 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 15 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu$ m) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 19,46 % (0,0124g: 0,026 mmol) RF 0,51 (hexano:acetato 1:1).

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ : 4,87 (2H, s,  $CH_2-1''''$ ); 4,95 (2H, s,  $CH_2-1'$ ); 5,63 (2H, s,  $CH_2-1''$ ); 7,00 (1H, dd,  $J_{3''',4'''} 7,8$  Hz,  $J_{0,8}$  Hz H-3'''); 7,08 - 7,14 (3H, m, H-5, H-7 e H-6'''); 7,24 (1H, td,  $J_{5''',4'''} 7,4$  Hz,  $J_{6''',5'''} 7,4$  Hz,  $J_{1,5}$  Hz, H-5'''); 7,30 (1H, td,  $J_{3''',4'''} 7,4$  Hz,  $J_{5''',4'''} 7,4$  Hz,  $J_{1,5}$  Hz, H-4'''); 7,55 (1H, dd,  $J_{4,5} 7,4$  Hz,  $J_{1,2}$  Hz, H-4); 7,60 (1H, dd,  $J_{6,5} 7,8$  Hz;  $J_{6,7} 7,8$  Hz,  $J_{1,2}$  Hz, H-6); 7,66

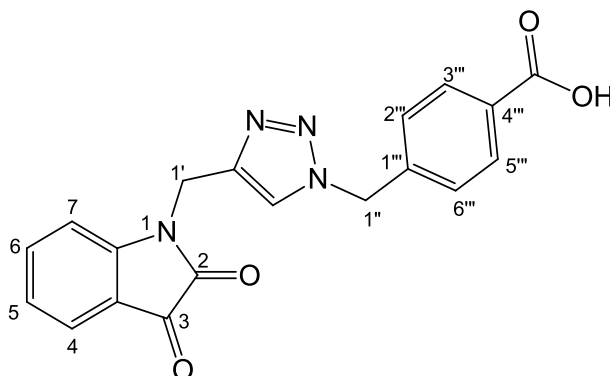
(2H, m, H-3'''' e H-5'''''); 7,75 (1H, dt,  $J_{3''''',4''''}$  8,2 Hz;  $J_{4''''',5''''}$  8,2 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-4'''''); 7,80 (2H, m, H-2'''' e H-6'''''); 8,14 (1H, s, *H*-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,1 (C-1'); 50,2 (C-1''); 57,8 (C-1'''); 111,2 (C-7); 117,7 (C-3a); 123,5 (C-5); 124,1 (C-triazol); 124,5 (C-4); 126,6 (C-1'''); 128,1 (C-3'''' e C-5'''''); 128,2 (C-5'''); 128,7 (C-6'''); 129,3 (C-4'''); 129,4 (C-2'''' e C-6'''''); 133,2 (C-3'''); 138,1 (C-6); 138,5 (C-1'''''); 142,0 (C-1'a); 150,2 (C-7a); 157,9 (C-2); 183,1 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 473.1275. Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}^+$ : 473.1278,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 495.1092. Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}^+$ : 495.1097,  $[\text{M} + \text{K}]^+$  Encontrado: 511.0843. Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{KN}_4\text{O}_4\text{S}^+$ : 511.0837.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2924, 1734, 1610, 755.

#### **4-((4-((2,3-dioxoindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (66)**



#### **66**

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,03 g; 0,16 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se ácido benzóico (0,114 g; 0,64 mmol), ascorbato de sódio (3,2 mg; 0,016 mmol) e 42  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (0,67 mg; 0,0042 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 5 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 8:2. Ao final foi obtido um produto com aspecto de

pó e coloração laranja em rendimento de 51,44 % (0,0302 g: 0,083 mmol) RF 0,27 (hexano:acetato 1:1).

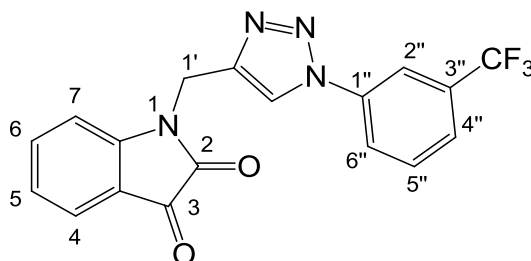
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 4,95 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 5,55 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}''$ ); 7,12 (2H, m, H-5 e H-7); 7,16 (2H, d,  $J_{2''',3''}$  8,2 Hz,  $J_{5'',6''}$  8,2 Hz, H-2''' e H-6'''); 7,55 (1H, dl,  $J_{4,5}$  7,4 Hz, H-4); 7,62 (1H, td,  $J_{5,6}$  7,8 Hz,  $J_{7,6}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-6); 7,84 (2H, d,  $J_{2''',3''}$  8,2 Hz,  $J_{5'',6''}$  8,2 Hz, H-3''' e H-5'''); 8,20 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,1 (C-1'); 52,8 (C-1''); 111,2 (C-7); 117,6 (C-3a); 123,4 (C-5); 123,8 (C-triazol); 124,5 (C-4); 126,8 (C-2'' e C-6''); 129,4 (C-3'' e C-5''); 136,5 (C-1''); 138,1 (C-6); 139,5 (C-4''); 141,7 (C-1'a); 150,2 (C-7a); 157,8 (C-2); 169,5 (C-OOH); 183,1 (C-3).

HRESIMS [M - H]<sup>-</sup> Encontrado: 361.0941. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4$ <sup>-</sup>: 361.0942.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 2925, 1713, 1610, 1608, 1380, 747.

### 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (67)



67

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,27 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 3-trifluorometil benzeno (0,140 g; 0,81 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 84,20 % (0,0842 g: 0,22 mmol) RF 0,50 (hexano:acetato 1:1).

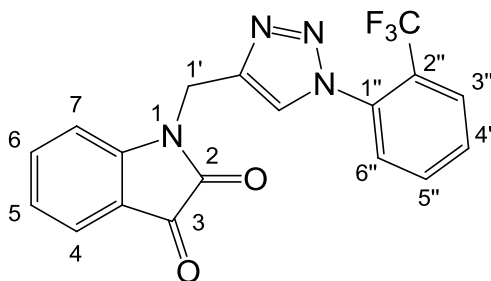
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CDCl}_3)$   $\delta_{\text{H}}$ : 5,06 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 7,12 (1H, td,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J_{6,5}$  7,4 Hz,  $J_{0,8}$ , H-5); 7,18 (1H, d,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,57 (1H, dd,  $J_{5,4}$  7,4 Hz,  $J_{0,8}$  Hz, H-4); 7,62 (1H, td,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J_{6,7}$  7,8 Hz,  $J_{1,2}$  Hz, H-6); 7,78-7,84 (2H, m, H-5'' e H-6''); 8,17-8,20 (2H, m, H-2'' e H-4''); 8,99 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,4 (C-1'); 111,5 (C-7); 116,95 (C-F<sub>3</sub>); 116,99 (C-2''); 118,1 (C-3a); 122,5 (C-triazol); 123,8 (C-5); 124,3 (C-4''); 124,9 (C-4); 125,7 (C-1''); 130,8 (C-1''); 131,7 (C-5''); 137,3 (C-3''); 138,5 (C-6); 143,5 (C-1'a); 150,4 (C-7a); 158,2 (C-2); 183,4 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 373.0911. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2^+$ : 373.0907,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 395.0724. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_2^+$ : 395.0726,  $[2\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 745.1749. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_4^+$ : 745.1741,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 767.1566. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_8\text{NaO}_4^+$ : 767.1560.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2924, 1742, 1613, 1328, 1114, 753.

**1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (68)**



**68**

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,27 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 2-trifluorometil benzeno (0,140 g; 0,81 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao final foi obtido um produto com aspecto de

pó e coloração laranja em rendimento de 87,20 % (0,0872 g; 0,23 mmol) RF 0,58 (hexano:acetato 1:1).

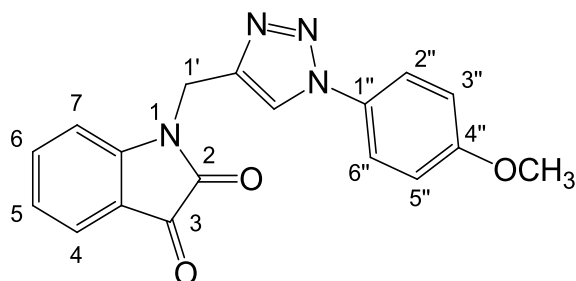
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 5,06 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 7,11-7,15 (2H, m, H-5 e H-7); 7,56 (1H, d,  $J_{5,4}$  7,4 Hz, H-4); 7,59-7,67 (2H, m, H-6 e H-6''); 7,81 (1H, t,  $J_{4'',5''}$  7,4 Hz,  $J_{4'',5''}$  7,4 Hz, H-4''); 7,86 (1H, t,  $J_{4'',5''}$  7,4 Hz,  $J_{6'',5''}$  7,4 Hz, H-5''); 7,98 (1H, d,  $J_{4'',3''}$  7,4 Hz, H-3''); 8,56 (1H, s, *H*-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,3 (C-1'); 111,6 (C-7); 118,0 (C-3a); 123,8 (C-5); 124,9 (C-4); 126,8 (C-triazol); 127,8 (C-3''); 129,0 ( $\text{CF}_3$ ); 129,3 (C-1''); 129,6 (C-5''); 131,6 (C-4''); 134,0 (C-2''); 134,4 (C-6''); 138,4 (C-6); 142,1 (C-1'a); 150,5 (C-7a); 158,2 (C-2); 183,3 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 373.0911. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2^+$ : 373.0907,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 395.0726. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_2^+$ : 395.0726,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 767,1554. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_8\text{NaO}_4^+$ : 767.1560.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2922, 1753, 1609, 1335, 1134, 759.

### 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (69)



69

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,25 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 4-anisol (0,120 g; 0,81 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao

final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 48,66 % (0,0438 g: 0,213 mmol) RF 0,51 (hexano:acetato 1:1).

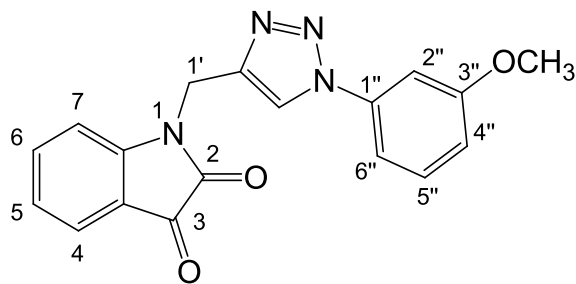
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 3,77 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>); 5,01 (2H, s, CH<sub>2</sub>-1'); 7,07 (2H, d,  $J_{2'',3''}$  8,9 Hz,  $J_{5'',6''}$  8,9 Hz, H-2'' e H-6''); 7,11 (1H, td,  $J_{6,5}$  7,4 Hz,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J$  0,8 Hz, H-5); 7,16 (1H, d,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,55 (1H, dd,  $J_{4'',5''}$  7,4 Hz,  $J$  0,8 Hz, H-4); 7,61 (1H, td,  $J_{6,7}$  7,8 Hz,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-6); 7,70 (2H, dd,  $J_{2'',3''}$  8,9 Hz,  $J_{5'',6''}$  8,9 Hz, H-3'' e H-5''); 8,69 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,4 (C-1'); 55,9 (O-CH<sub>3</sub>); 111,2 (C-7); 115,3 (C-3'' e C-5''); 118,0 (C-3a); 122,0 (C-triazol); 122,1 (C-2'' e C-6''); 123,8 (C-5); 124,9 (C-4); 130,2 (C-1''); 138,6 (C-6); 142,9 (C-1'a); 150,1 (C-7a); 158,2 (C-2); 159,6 (C-2''); 183,3 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 335.1139. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3^+$ : 335.1139,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 357.0958. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_3^+$ : 357.0962,  $[2\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 669.2206. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_6^+$ : 669.2205,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 691.2022. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{NaO}_6^+$ : 691.2024.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2962, 1732, 1612, 1250, 755.

### 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (70)



70

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,27 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 3-anisol (0,120 g; 0,81 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao

final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 18,55 % (0,0167 g: 0,05 mmol) RF 0,65 (hexano:acetato 1:1).

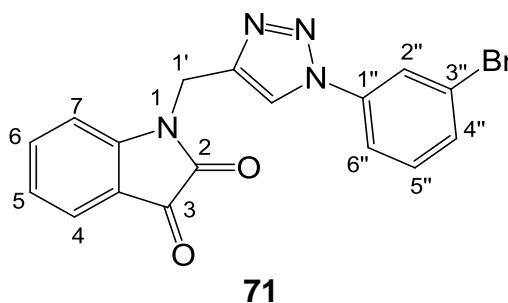
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 3,80 (3H, s, O-CH<sub>3</sub>); 5,05 (2H, s, CH<sub>2</sub>-1'); 7,01 (1H, dt,  $J_{4'',5''}$  7,4 Hz,  $J$  1,5 Hz, H-4''); 7,11 (1H, td,  $J_{6,5}$  7,4 Hz,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J$  0,8 Hz, H-5); 7,17 (1H, d,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,37-7,41 (2H, m, H-2'' e H-6''); 7,44 (1H, d,  $J_{5'',6''}$  7,4 Hz, H-5''); 7,56 (1H, dd,  $J_{5,4}$  7,4 Hz,  $J$  0,8 Hz, H-4); 7,61 (1H, td,  $J_{5,4}$  7,8 Hz,  $J_{5,4}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-6); 8,83 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,4 (C-1'); 56,0 (O-CH<sub>3</sub>); 106,0 (C-2''); 111,5 (C-7); 112,3 (C-6''); 114,8 (C-4''); 118,1 (C-3a); 122,3 (C-triazol); 123,8 (C-5); 124,9 (C-5); 131,2 (C-5''); 137,9 (C-1''); 138,5 (C-6); 143,1 (C-1'a); 150,5 (C-7a); 158,2 (C-2''); 160,6 (C-3''); 183,4 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 335.1138. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3^+$ : 335.1139,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 357.0981. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_3^+$ : 357.0962,  $[\text{M} + \text{K}]^+$  Encontrado: 363.0719. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{KN}_4\text{O}_3^+$ : 363.0697,  $[2\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 669.2255. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_6^+$ : 669.2205,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 691.2069. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{NaO}_6^+$ : 691.2024.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2925, 1734, 1609, 754.

### 1-((1-(3-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (71)



Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,27 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 3-bromobenzeno (0,160 g; 0,81 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna

cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 9:1. Ao final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento de 40,88 % (0,0423 g: 0,11 mmol) RF 0,37 (hexano:acetato 1:1).

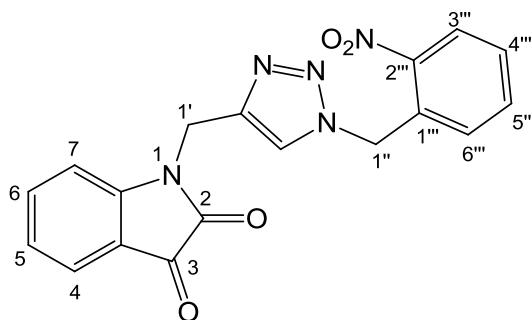
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 5,04 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 7,11 (1H, td,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J_{6,5}$  7,4 Hz, J 0,8 Hz, H-5); 7,15 (1H, d,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, H-7); 7,50 (1H, t,  $J_{5'',6''}$  8,2 Hz,  $J_{5'',4''}$  8,2 Hz, H-5''); 7,56 (1H, dd,  $J_{4,5}$  7,4 Hz, J 0,8 Hz, H-4); 7,58-7,66 (2H, m, H-6 e H-6''); 7,88 (1H, d,  $J_{4'',5''}$  8,2 Hz, H-4''); 8,05 (1H, s, H-2''); 8,89 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,4 (C-1'); 111,5 (C-7); 118,1 (C-3a); 119,3 (C-4''); 122,3 (C-triazol); 122,80 (C-1''); 122,85 (C-2''); 123,8 (C-5); 124,9 (C-4); 131,8 (C-6''); 132,3 (C-5''); 137,9 (C-3''); 138,5 (C-6); 143,4 (C-1'a); 150,4 (C-7a); 158,2 (C-2); 183,4 (C-3).

HRESIMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Encontrado: 383.0138. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_4\text{O}_2^+$ : 383.0138,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  Encontrado: 406.9932. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{NaO}_2^+$ : 404.9958.

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2932, 1744, 1612, 750.

### 1-((1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (72)



### 72

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,27 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 2-nitrobenzeno (0,192 g; 1,08 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a  $70^\circ\text{C}$  durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel

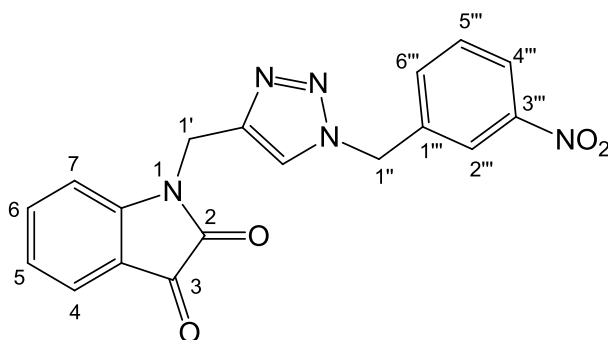
hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento quantitativo, RF 0,30 (hexano:acetato 1:1).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 4,96 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 5,89 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}''$ ); 6,99 (1H, d,  $J_{6''',5''}$  7,8 Hz, H-6'''); 7,05-7,14 (2H, m, H-5 e H-7); 7,53 (1H, d,  $J_{4,5}$  7,4 Hz, H-4); 7,56-7,64 (2H, m, H-6 e H-5'''); 7,68 (1H, td,  $J_{4''',3''}$  7,8 Hz,  $J_{4''',5''}$  7,8 Hz,  $J$  1,5 Hz, H-4'''); 8,09 (1H, dd,  $J_{3''',4''}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-3'''); 8,18 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 35,0 (C-1'); 50,3 (C-1''); 111,6 (C-7); 118,0 (C-3a); 123,8 (C-5); 124,8 (C-triazol); 125,0 (C-4); 125,4 (C-3'''); 130,1 (C-5'''); 130,5 (C-6'''); 131,1 (C-1'''); 134,7 (C-4'''); 138,4 (C-6); 141,8 (C-1'a); 150,1 (C-7a); 158,0 (C-2); 183,0 (C-3).

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2922, 1731, 1607, 1530, 759.

### 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (73)



### 73

Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,27 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 3-nitrobenzeno (0,192 g; 1,08 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 7:3. Ao final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja em rendimento quantitativo, RF 0,22 (hexano:acetato 1:1).

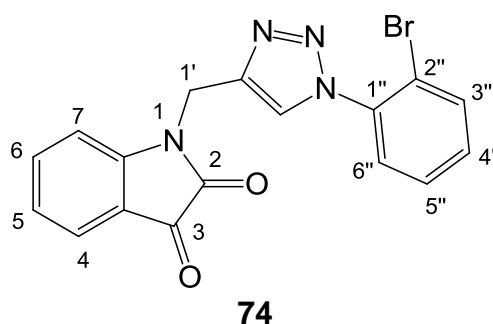
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 4,94 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}'$ ); 5,71 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-1}''$ ); 7,07-7,14 (2H, m, H-5 e H-7); 7,53 (1H, dt,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J$  0,8 Hz, H-4); 7,59 (1H,

td,  $J_{6,5}$  7,8 Hz,  $J_{6,7}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-6); 7,63 (1H, t,  $J_{6'',5''}$  7,8 Hz;  $J_{5'',4''}$  7,8 Hz, H-5''); 7,69 (1H, d,  $J_{6'',5''}$  7,8 Hz, H-6''); 8,13-8,17 (2H, m, H-2''' e H-4'''); 8,25 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta\text{C}$ : 35,4 (C-1'); 52,2 (C-1''); 111,5 (C-7); 118,0 (C-3a); 123,1 (C-2'''); 123,5 (C-4'''); 123,8 (C-5); 124,5 (C-triazol); 124,8 (C-4); 130,7 (C-5'''); 135,1 (C-6'''); 138,41 (C-1'''); 138,47 (C-6); 142,3 (C-1'a); 148,2 (C-3'''); 150,5 (C-7a); 158,2 (C-2); 183,4 (C-3).

IV (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2923, 1736, 1613, 1521, 725.

### 1-((1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (74)



Em um tubo para micro-ondas, contendo *N*-Alquinil isatina (**55**) (0,05 g; 0,27 mmol) em 1 mL de DMF, adicionou-se azido 2-bromobenzeno (0,160 g; 0,81 mmol), ascorbato de sódio (5,2 mg; 0,027 mmol) e 81  $\mu\text{L}$  de uma solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M (1,296 mg; 0,0081 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas a 70°C durante 10 minutos e a 150W. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada utilizando tolueno com o auxílio de um evaporador rotatório. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica contendo sílica comum (63-200  $\mu\text{m}$ ) com fase móvel hexano/acetato, na proporção 9:1. Ao final foi obtido um produto com aspecto de pó e coloração laranja de 20,10 % (0,0208 g; 0,054 mmol) RF 0,40 (hexano:acetato 1:1).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta\text{H}$ : 5,12 (2H, s,  $\text{CH}_2$ -1'); 7,13 (1H, t,  $J_{4,5}$  7,4 Hz,  $J_{6,5}$  7,4 Hz, H-5); 7,35-7,40 (2H, m, H-7 e H-6''); 7,43-7,51 (2H, m, H-4'' e H-5''); 7,59-7,63 (2H, m, H-4 e H-6); 7,73 (1H, dd,  $J_{3'',4''}$  7,8 Hz,  $J$  1,2 Hz, H-3'''); 8,00 (1H, s, H-triazol).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta\text{C}$ : 35,3 (C-1'); 111,5 (C-7); 118,4 (C-3a); 124,0 (C-5); 125,0 (C-triazol); 125,3 (C-4); 128,0 (C-4''); 128,4 (C-5''); 131,3

(C-6''); 133,9 (C-3''); 136,1 (C-1''); 136,2 (C-2''); 138,6 (C-6); 141,4 (C-1'a); 150,1 (C-7a); 157,0 (C-2); 183,0 (C-3).

IV (ATR)  $v_{max}$  /  $cm^{-1}$ : 2922, 1732, 1610, 756.

### 3.2.4 Ensaio com Derivados de Isatina

O ensaio para avaliação da atividade dos compostos sintetizados derivados da isatina (itens 3.2.1 e 3.2.3) na germinação e desenvolvimento inicial foi realizado no Laboratório de Análise de Sementes do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias da Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre-ES, utilizando sementes de alface (*Lactuca sativa*) e cebola (*Allium cepa*) obtidas comercialmente.

Ao total foram testados 16 compostos derivados de isatina em ambas sementes, todos diluídos em soluções a 0,1% DMSO na concentração de 100  $mg.L^{-1}$ , conforme descrito no artigo de Wang e colaboradores (2011). Além dos compostos de isatina foi inserido um controle negativo (água destilada) e controle positivo (Trifluralina 100  $mg.L^{-1}$ ).

As variáveis avaliadas após sete dias de inoculação das sementes foram: porcentagem de germinação (%G), índice de velocidade de germinação (IVG), comprimento da parte aérea (CPA), comprimento da raiz (CR) e massa fresca (MF), da seguinte maneira:

% Germinação - conduzida em triplicata com 25 sementes em cada tratamento, distribuídas em placas de Petri cobertas com duas folhas de papel germitest e embebidas em 10 mL de cada solução preparada, contendo os compostos derivados de isatina (**52-54**, **62-74**). Posteriormente, as placas de Petri foram mantidas em sala de crescimento com temperatura regulada de  $25 \pm 2$  °C, equipadas com lâmpadas fluorescentes brancas e frias, com fotoperíodo de 16-8h (claro-escuro). As avaliações foram realizadas diariamente e, ao final, o resultado da germinação foi expresso em porcentagem média.

Índice de velocidade de germinação (IVG) - cálculo diário do número de sementes que apresentaram protrusão de raiz primária com comprimento  $\geq 2$  mm, sendo realizadas as medições sempre no mesmo horário do experimento. O índice de velocidade de germinação foi calculado pela soma do número de sementes germinadas por dia, dividido pelo número de dias decorridos entre a

semeadura e a germinação, segundo a fórmula de Maguire (1962):  $IVG = G_1/N_1 + G_2/N_2 + \dots + G_n/N_n$ , onde:  $G_1, G_2, G_n$  = número de plântulas germinadas na primeira, segunda, até a última contagem e  $N_1, N_2, N_n$  = número de dias desde a primeira, segunda, até a última contagem.

Comprimento da parte aérea (CPA) e raiz (CR) – foram selecionadas aleatoriamente 25 plântulas de cada tratamento e suas partes medidas com auxílio de paquímetro digital graduado.

Massa Fresca - foi quantificada através de pesagem das plântulas em balança de precisão.

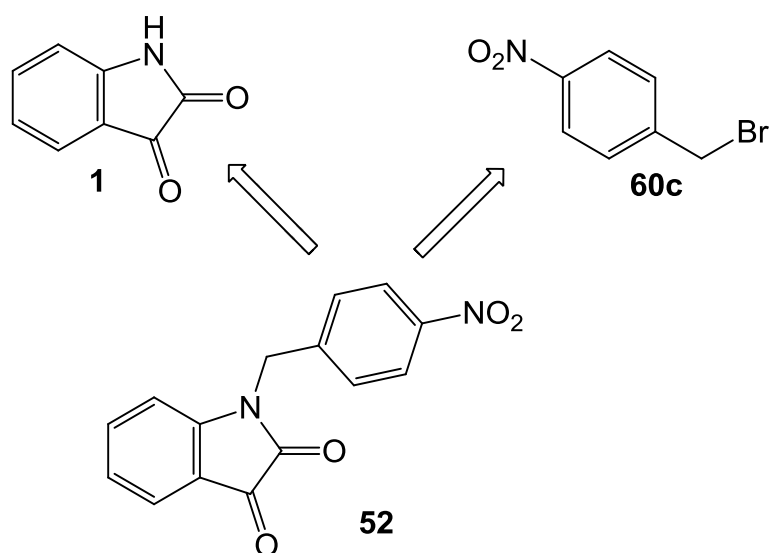
Delineamento experimental e análise estatística – o experimento foi conduzido com delineamento inteiramente casualizado (DIC), com três repetições por tratamento, sendo constituída de uma placa de petri com 25 sementes (%G e IVG) ou 25 plântulas (CPA, CR e MF). Os resultados foram inicialmente verificados quanto à normalidade dos desvios e homogeneidade das variâncias, após submetidos à análise de variância e as médias comparadas pelo teste de Dunnet ( $p \leq 0,05$ ), tomando como tratamento referência o controle positivo, utilizando-se software Assistat versão 7.7 (SILVA; AZEVEDO, 2009). Para análise de variância, os dados em porcentagem de germinação foram transformados em arco-seno  $\sqrt{(x/100)}$  e os dados do IVG em  $\sqrt{(x+0,5)}$ .

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seção de resultados e discussão deste trabalho foi dividida em três partes principais. Na primeira parte é descrita a síntese de compostos derivados da isatina obtidos por reação de *N*-alquilação. Na segunda parte é descrita a síntese de derivados triazólicos da isatina, obtidos pela reação de cicloadição azido-alcino catalisada por Cu(I), (CuAAC: “*copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*”). E na terceira são descritos os resultados do ensaio de atividade com derivados de isatina.

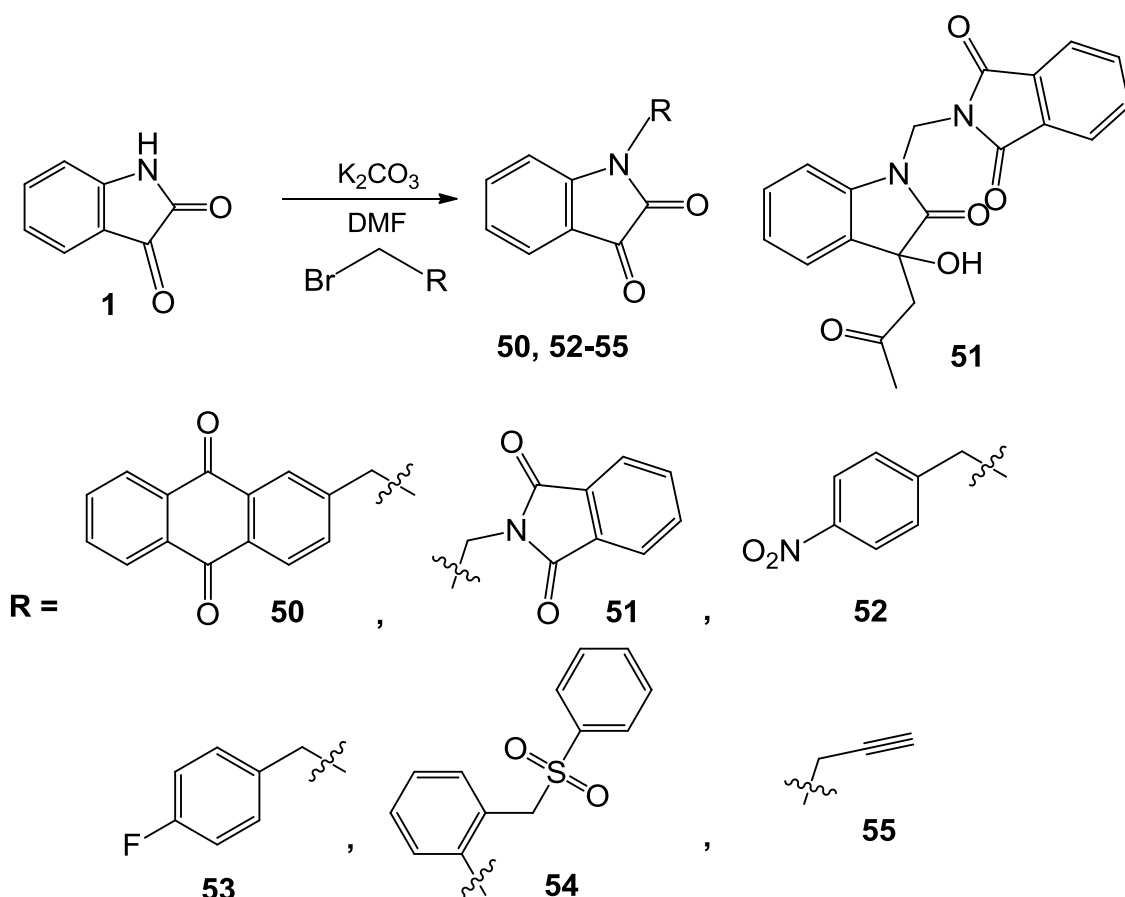
### 4.1 SÍNTESE DE DERIVADOS *N*-ALQUILADOS DA ISATINA

Para preparação dos compostos 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**), 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**), 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**), 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (**53**), 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**) e 1-(prop-2-in-1-il)indolina-2,3-diona (**55**), utilizou-se a estratégia de *N*-alquilação, via substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) (**Esquema 6**).



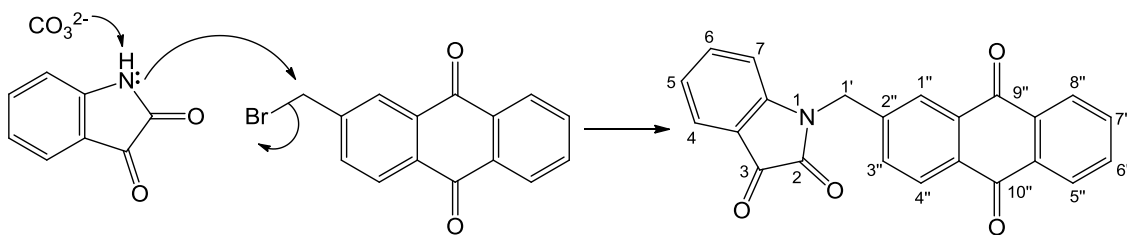
**Esquema 6** - Retrossíntese para preparação do produto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**) via S<sub>N</sub>2.

Esse método de *N*-alquilação, via S<sub>N</sub>2, foi realizado através do tratamento da isatina (**1**), em DMF ou acetona, na presença de carbonato de potássio e brometos de arila comerciais (**Esquema 7**) (CHEN *et al.*, 2011).



**Esquema 7** – Derivados da isatina formados através da reação de *N*-alquilação.

O carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) atua como base, favorecendo a retirada do próton a partir da função lactama e produzindo assim o ânion amideto o qual atua como nucleófilo. Esta reação é classificada como  $\text{S}_{\text{N}}2$ , pois ao ter o ataque do nucleófilo ( $\text{N}^-$ ) da molécula de isatina sobre o carbono eletrofílico presente na estrutura do brometo de arila, promove a quebra da ligação entre o carbono e grupo abandonador ( $\text{Br}^-$ ) (**Esquema 8**). Portanto, a reação ocorre em uma única etapa, uma vez que ao mesmo tempo em que o nucleófilo se liga o grupo abandonador sai. É um processo de segunda ordem, no qual a velocidade é proporcional à concentração de ambos reagentes e, além disso, o ataque do nucleófilo ocorre pelo lado oposto (CONSTANTINO, 2012).



**Esquema 8** - Mecanismo de *N*-alquilação para formação do produto 1-((9,10-dioxo-9,10-dihidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**).

A partir da análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((9,10-dioxo-9,10-dihidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**) foi possível observar a presença de um singlete integrando para 2 hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico  $\text{CH}_2\text{-1}'$  proveniente da molécula do brometo, em respectiva região de  $\delta$  5,10 (s). Em  $\delta$  6,76 (dl) tem a presença do hidrogênio H-7 do anel benzênico da isatina que se acopla com hidrogênio H-6 com  $J_{7,6}$  7,8 Hz, o qual está presente na região de  $\delta$  7,50 (td). Ainda, o sinal do hidrogênio H-6 do anel benzênico da isatina acopla-se com o H-7 e H-5 com  $J_{7,8}$  Hz. Na região de deslocamento químico  $\delta$  7,13 (t), o hidrogênio H-5 do anel benzênico foi observado acoplando-se ao hidrogênio H-4 e H-6 com  $J_{7,8}$  Hz. Próximo a esse, na região de  $\delta$  7,66 (dd) observa-se a presença do H-4, acoplando com H-5 com  $J_{5,4}$  7,8 Hz. Por fim, pode-se observar os sinais de hidrogênio do anel da antraquinona. Um sinal de multiplete em  $\delta$  7,79 – 7,86 (m) integra para dois hidrogênios, sendo eles o H-6'' e H-7''. Por fim, os sinais mais desblindados correspondem aos hidrogênios H-1'', H-4'', H-5'' e H-8'' presentes na região de  $\delta$  8,26 – 8,33 (m) (**Apêndice A**). Esses hidrogênios são mais desblindados por estarem mais próximos aos grupos carbonila presentes na estrutura da antraquinona, uma vez que elementos mais eletronegativos na molécula tendem a diminuir a densidade eletrônica em volta do núcleo de hidrogênio, deslocando sua absorção para frequências maiores (CONSTANTINO, 2012). Conseqüentemente, quanto menor a blindagem, maior é o campo efetivo no próton e assim maior o sinal da frequência (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006). Os valores do deslocamento químico desses hidrogênios corroboram com o descrito na literatura (PRETSCH; BÜHLMANN; BADERTSCHER, 2009; SDBS, 2004).

Quanto a análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **50** foi possível observar os deslocamentos químicos dos carbonos da antraquinona em  $\delta$  127,3 para C-5'' e C-8'';  $\delta$  128,4 para C-4'';  $\delta$  132,7 para C-3'';  $\delta$  133,3 para C-

6";  $\delta$  133,3 para C-7";  $\delta$  182,5 para C-10" e  $\delta$  182,7 para C-9" (**Apêndice Aa**). Esses resultados são semelhantes aos descritos por Pretsch; Bühlmann; Badertscher (2009), sendo em  $\delta$  126,2 para C-4", C-5" e C-8";  $\delta$  133,7 para C-3", C-6" e C-7" e  $\delta$  184,7 para C-9" e C-10" e Breitmaier; Voelter (1987) os descrevem, na sequência, em  $\delta$  127,2;  $\delta$  133,5 e  $\delta$  183,1. Também são apresentados os espectros de HMBC, IV e HRESIMS (**Apêndices Ab, Ac e Ad**).

O produto 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**) foi preparado a partir do tratamento da isatina, em acetona, na presença de carbonato de potássio e brometo N-metilftalimida. Em contrapartida, a realização desta reação utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente não conduziu a formação do produto.

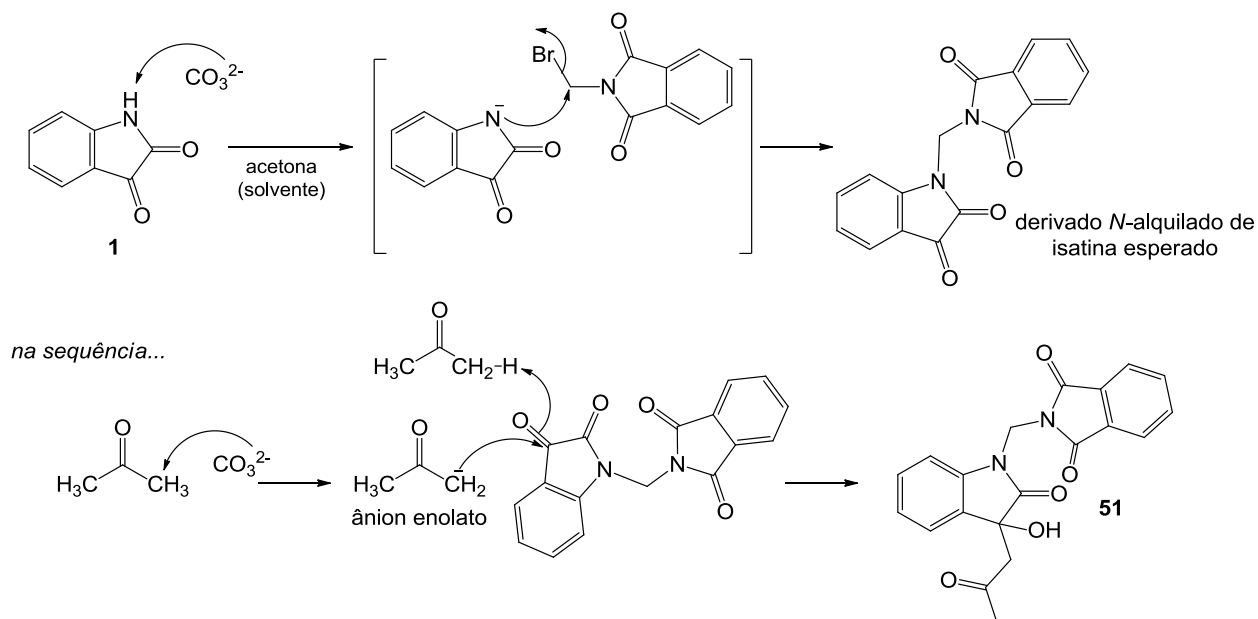
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **51** foi possível observar na região de  $\delta$  2,18 (s) os três hidrogênios do grupo  $\text{CH}_3\text{-3}''$ , em um deslocamento químico em  $\delta$  2,96 (d) e  $\delta$  3,18 (d) nota-se a presença dos dois hidrogênios do  $\text{CH}_2\text{-1}''$ , e, sequencialmente, na região  $\delta$  5,56 (d) e  $\delta$  5,71 (d), a presença dos dois hidrogênios metilênicos do  $\text{CH}_2\text{-1}'$  com acoplamento geminal  $^2J$  16,1 Hz e  $^2J$  14,1 Hz, respectivamente. Segundo Constantino (2012), pode-se observar um acoplamento geminal  $J_{\text{gem}}$  ( $^2J$ ) num espectro se a molécula contiver alguma característica estrutural especial que faça com que os dois hidrogênios do mesmo grupo absorvam em frequências diferentes, essa constante de acoplamento se encontra na faixa de -22 a +13 Hz e varia muito, conforme: a hibridização do carbono ao qual estão ligados os hidrogênios, o ângulo H-C-H, a presença de elétrons  $\pi$  vizinhos e a presença ou ausência de certos substituintes (PAVIA *et al.*, 2010). A eletronegatividade do grupo substituinte influencia na magnitude da constante de acoplamento geminal, quanto maior for a eletronegatividade do substituinte ligado ao carbono a constante  $J$  receberá um efeito aditivo, sendo mais positiva. O carbono do grupo  $\text{CH}_2\text{-1}'$  encontra-se ligado a dois átomos de nitrogênio. No espectro bidimensional HMBC (**Apêndice Bb**), ambos os H do  $\text{CH}_2\text{-1}'$  aparecem acoplando com os mesmos carbonos.

Ainda sobre a análise de RMN  $^1\text{H}$  de **51**, em um sinal de deslocamento químico  $\delta$  7,05 (td) encontra-se o hidrogênio da posição 5 do anel da isatina acoplando com H-4 e H-6 com  $J$  7,4 Hz. Na região de  $\delta$  7,19 (d) o sinal do hidrogênio H-7 aromático pertencente a isatina acopla-se com o hidrogênio H-6,  $J_{7,6}$  7,8 Hz, enquanto que H-6 aparece em  $\delta$  7,28 (td) e acopla-se com o H-7,

como citado anteriormente, e H-5,  $J_{6,5}$  7,8 Hz. Na região de  $\delta$  7,34 (dd) observa-se a presença do H-4, acoplado com H-5,  $J_{5,4}$  7,4 Hz. Por fim, na região  $\delta$  7,71-7,75 (m) encontra-se o sinal correspondente aos hidrogênios H-5'' e H-6'' e em  $\delta$  7,84-7,88 (m) os hidrogênios H-4'' e H-7'' do substituinte *N*-metilftalimida, sendo que esses dois últimos se encontram mais próximos aos grupos carbonila (**Apêndice B**). O acoplamento entre os hidrogênios presentes em **51** também foi confirmado pela análise bidimensional de COSY (**Apêndice Bc**).

Com relação a análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **51** destacam-se os deslocamentos químicos dos carbonos carbonílicos da porção *N*-metilftalimida (C-1'' e C-3'') em  $\delta$  167,3 (**Apêndice Ba**), o que se assemelha ao descrito por Pretsch; Bühlmann; Badertscher (2009) que os descrevem em 167,5 ppm e Breitmaier; Voelter (1987) em 167,6 ppm. Também são apresentados os espectros de HMBC, IV e HRESIMS (**Apêndice Bd, Bd e Be**).

No decorrer da preparação de derivados de *N*-alquil-isatina ocorreu um evento interessante e inesperado em relação ao composto **51**. Além da substituição nucleofílica bimolecular que conduz ao derivado de isatina conveniente, na presença de carbonato de potássio e *N*-(Bromometil) ftalimida, foi preparado um novo derivado de isatina **51** como consequência da adição nucleofílica no grupo carbonila na posição 3 na isatina. O mecanismo proposto destacado na **Figura 30** em direção a **51** ocorre via ânion enolato obtido pela reação entre carbonato de potássio e acetona, que participa como solvente e reagente. Assim, o nucleófilo ânion enolato ataca o grupo carbonila em C-3 e, conseqüentemente, produz o ânion alcóxido e, finalmente, o álcool em **51**.



**Figura 30** - Mecanismo proposto em direção à síntese do composto **51**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**), foi possível observar na região  $\delta$  5,03 (s) a presença de dois hidrogênios metilênicos do  $\text{CH}_2-1'$ , como também mostrado no composto **50**, com deslocamento químico em  $\delta$  5,10 (s). Em um sinal de deslocamento químico  $\delta$  6,71 (dl) encontra-se o H-7 do anel da isatina acoplado com H-6 com  $J_{7,6}$  7,8 Hz. Na região de  $\delta$  7,14 (td) tem o sinal de hidrogênio H-5 do anel benzênico da isatina acoplado com o hidrogênio H-4,  $J_{4,5}$  7,8 Hz. O hidrogênio H-6 do anel benzênico da isatina aparece junto aos dois hidrogênios H-2'' e H-6'' do nitrobenzeno, que foram observados em uma região entre  $\delta$  7,50-7,54 (m). Na região  $\delta$  7,66 (dd) observa-se o hidrogênio H-4 referente ao anel benzênico da isatina. Por fim, na região de maior desblindagem, em virtude do grupo nitro eletronegativo, encontram-se em  $\delta$  8,22 (d) o sinal dos hidrogênios H-3'' e H-5'' do nitrobenzeno com  $J_{3'',2''}$  8,60 Hz e  $J_{5'',6''}$  8,60 Hz (**Apêndice C**). O efeito elétron-atraente desse grupo diminui a densidade eletrônica sobre os hidrogênios, reduzindo a blindagem destes.

Segundo Constantino (2012), a absorção dos hidrogênios do benzeno ocorre em  $\delta$  7,27 ppm, e para benzenos substituídos usa-se a expressão  $\delta_{\text{Ar-H}} = 7,27 + \sum_i Z_i$  encontrando então o valor do deslocamento químico. Aplicando a fórmula para uma substituição em *orto* do grupo nitro ( $-\text{NO}_2$ ), com o valor tabelado de 0,85 ppm, encontra-se um resultado de  $\delta$  8,12 ppm, bem próximo ao observado na análise do presente estudo para os hidrogênios H-3'' e H-5''.

Com relação a análise do espectro de  $^{13}\text{C}$  para o composto **52** foi possível observar os deslocamentos químicos dos carbonos do anel 4-nitrobenzil em  $\delta$  124,3 para C-2'' e C-6'';  $\delta$  128,1 para C-3'' e C-5''; em  $\delta$  141,8 para C-1'' e  $\delta$  147,8 para C-4'' (**Apêndice Ca**). Todos os valores observados são semelhantes aos já descritos na literatura para esse composto (MAKHIJA *et al.*, 2004; FURDAS *et al.*, 2012; GUI *et al.*, 2012;). Também são apresentados os espectros de HMBC, IV e HRESIMS (**Apêndices Cb, Cc e Cd**).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do derivado 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (**53**), apresentou os sinais de deslocamentos correspondentes aos hidrogênios H-7, H-5, H-6 e H-4 da isatina em  $\delta$  6,77 (dd), 7,14 (td), 7,50 (t) e 7,62 (dl) respectivamente. Além disso, os hidrogênios aromáticos do substituinte *p*-fluorobenzil foram observados com deslocamento químico na região entre  $\delta$  7,29-7,35 (m), correspondentes aos hidrogênios H-3'' e H-5'', mais desblindados devido à proximidade ao halogênio, e os hidrogênios H-2'' e H-6'' em  $\delta$  7,01-7,07 (m) (**Apêndice D**). Estes sinais estão presentes em frequências mais altas (maior  $\delta$ ) pois o flúor, sendo um halogênio, tem tendência em sacar elétrons. Devido ao seu efeito eletronegativo alto tem a capacidade de alterar as características eletrônicas do composto, modificando sua atividade e reatividade (CONSTANTINO, 2012). Todos os valores observados são semelhantes aos já descritos na literatura para esse composto (SHI *et al.*, 2012; TEHRANI *et al.*, 2016). O produto formado foi confirmado pelos espectros de COSY (**Apêndice Da**), IV (**Apêndice Db**) e HRESIMS (**Apêndice Dc**).

O composto 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**) foi preparado a partir do tratamento da isatina, em DMF, na presença de carbonato de potássio e brometo de 2-[(fenilsulfonil)metil]benzila. Não foi observado formação de produto utilizando acetona como solvente.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **54** foi possível observar na região  $\delta$  4,91 (s) a presença dos hidrogênios metilênicos  $\text{CH}_2\text{-1}''$ , e, em  $\delta$  5,07 (s),  $\text{CH}_2\text{-1}'$ . Em um sinal de deslocamento químico  $\delta$  6,80 (d) encontra-se o H-7 do anel da isatina acoplado com H-6 com constante  $J_{7,6}$  8,2 Hz. Na região de  $\delta$  7,10-7,16 (m) aparece o sinal de hidrogênio H-5 do anel benzeno da isatina juntamente com o hidrogênio H-3'' do 2-[(fenilsulfonil)metil]benzila. Próximo a essa região, em  $\delta$  7,22 (td) e  $\delta$  7,27 (td) observa-se os sinais de H-4'' e H-5'' respectivamente, acoplado com  $J$  7,4 Hz. O hidrogênio H-6 do anel benzênico da isatina foi

observado em  $\delta$  7,56 (td) e o H-4 em  $\delta$  7,60 (dd). Na região  $\delta$  7,66 (dt) aparecem mais 2 hidrogênios do 2-[(fenilsulfonyl)metil]benzila, sendo H-3''' e H-5''' acoplando com  $J$  7,4 Hz. Bem próximo, em  $\delta$  7,78 (tt) o sinal é do H-4''' acoplando com H3''' e H-5''' com  $J$  7,4 Hz, corroborando com as constantes já descritas para esse anel. Por fim, na região mais desblindada, próximo ao grupo sulfonil, encontra-se em  $\delta$  7,85-7,89 (m) o sinal dos hidrogênios H-2''' e H-6''' (**Apêndice E**).

Quanto a análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **54** destaca-se o deslocamento químico do carbono C-1''' ligado ao grupo sulfonil em  $\delta$  139,1 (**Apêndice Ea**), o que se assemelha ao descrito por Pretsch; Bühlmann; Badertscher (2009), em 140,8 ppm. As análises bidimensionais HMBC (**Anexo Eb**), HSQC (**Anexo Ec**), e COSY (**Anexo Ed**) confirmaram os sinais de deslocamentos dos hidrogênios. Os espectros de IV e HRESIMS também foram apresentados (**Apêndice Ee e Ef**).

Ao se analisar as características espectrais da isatina em cada um dos compostos *N*-alquilados pode-se observar a presença dos quatro hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7 pertencentes ao anel benzênico da molécula. Todos os sinais são satisfatórios, afinal os hidrogênios presentes na molécula isatina estão ligados a carbono  $\text{sp}^2$ , e considerando os efeitos dos elétrons  $\pi$  da ligação dupla entre carbonos espera-se um efeito de desproteção forte, pois além desses elétrons terem muito mais espaço para circular desprotegendo os hidrogênios seus movimentos são menos restringidos pela atração do núcleo. Além disso, considera-se que os hidrogênios ligados a aromáticos sofrem uma desproteção ainda maior, devido a corrente eletrônica ao longo dos anéis. Sendo assim, átomos de hidrogênios ligados a carbonos aromáticos normalmente apresentam-se na região de  $\delta \sim 6,5$  a 8,0 ppm, sendo que os mesmos são mais desblindados do que os hidrogênios ligados à dupla ligação por causa do grande campo anisotrópico gerado pela circulação de elétrons  $\pi$  no anel (PAVIA *et al.*, 2010).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **50**, **52**, **53**, **54** apresentaram em comum os sinais correspondentes ao deslocamento químico dos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7 pertencentes à isatina e aos hidrogênios metilênicos  $\text{CH}_2\text{-1}'$  (**Tabela 1**).

**Tabela 1** - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7 e H-CH<sub>2</sub>1' apresentados nos espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **50**, **52**, **53**, **54**.

Hidrogênio	Composto 50	Composto 52	Composto 53	Composto 54
H-4	7,66 (dd)	7,66 (dd)	7,62 (dd)	7,60 (dd)
H-5	7,13 (td)	7,14 (td)	7,14 (td)	7,10-7,16 (m)
H-6	7,50 (td)	7,50-7,54 (m)	7,50 (t)	7,56 (td)
H-7	6,76 (dl)	6,71 (dl)	6,77 (dl)	6,80 (d)
H-CH <sub>2</sub> 1'	5,10 (s)	5,03 (s)	4,90 (s)	5,07 (s)

Como já mencionado, o ânion amideto formado na posição 1 da molécula de isatina (**1**) atua como um nucleófilo apresentando um par de elétrons que irá atacar o carbono deficiente de elétrons presente na molécula de haleto de alquilas ou arila enquanto brometo (Br<sup>-</sup>), um bom grupo abandonador, sai. Esta substituição é facilmente confirmada principalmente devido a presença do CH<sub>2</sub>-1' presente nos espectros dos produtos **50**, **52**, **53** e **54** nas respectivas regiões  $\delta$  5,10 (s), 5,03 (s), 4,90 (s) e 5,07 (s), conforme ilustrado na **Tabela 1**.

Os espectros de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **50**, **52** e **54** também apresentaram em comum os sinais correspondentes ao deslocamento químico dos hidrogênios dos carbonos C-2, C-3, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a pertencentes à isatina e ao C-1' (**Tabela 2**).

**Tabela 2** - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos carbonos C-2, C-3, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a e C-1' apresentados nos espectros de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **50**, **52**, **54**.

Carbono	Composto 50	Composto 52	Composto 54
C-2	158,1	158,20	158,6
C-3	182,4	182,42	183,0
C-3a	117,7	117,74	118,0
C-4	125,77	125,81	124,4
C-5	124,2	124,37	123,4
C-6	138,4	138,45	137,8
C-7	110,5	110,47	111,2
C-7a	150,0	149,95	150,2
C-1'	43,7	43,40	41,1

Os sinais encontrados para os deslocamentos químicos dos carbonos da isatina nos compostos sintetizados estão de acordo com o descrito na literatura (SDBS, 2004; SILVA *et al.*, 2010).

É importante destacar que os derivados *N*-alquilados de isatina **50**, **51** e **54** são inéditos na literatura. Entretanto, apesar dos compostos **52** e **53** terem sido descritos na literatura, foram sintetizados por métodos diferentes do descrito no presente trabalho e testados para outras atividades. No trabalho de Furdas e

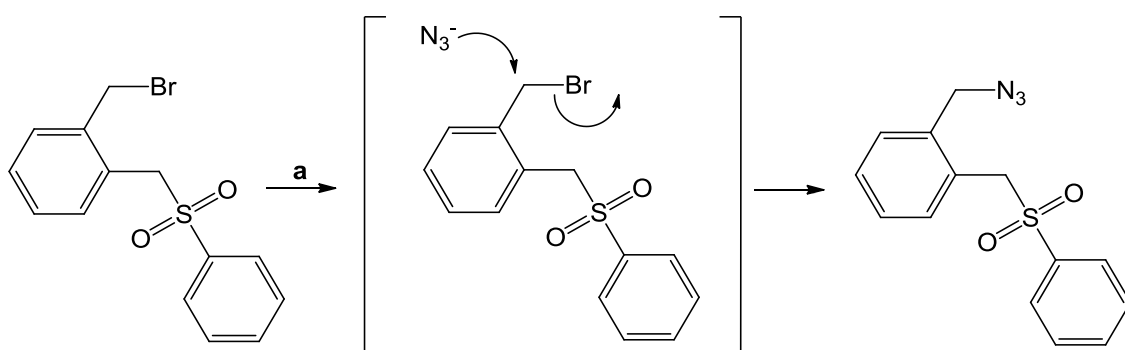
colaboradores (2012), o composto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**), foi obtido através de isatina em acetonitrila, carbonato de potássio, iodeto de potássio e o cloreto de 4-nitrobenzil, a preparação foi agitada à temperatura ambiente por 60 horas. Além disso, esse composto foi sintetizado também em outros trabalhos (MAKHIJA *et al.*, 2004; VINTONYAK *et al.*, 2011; GUI *et al.*, 2012; SHMIDT *et al.*, 2012; STUCCHI *et al.*, 2016). Já o composto 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (**53**) foi obtido por Shi e colaboradores (2012) a partir de uma suspensão de NaH em THF, isatina, DMF e o haleto de benzila correspondente. O rendimento obtido pelo método utilizado neste trabalho para o referido produto foi de 55,13 %, semelhante ao de Shi e colaboradores (2012), 59,0 %. Outros autores também descrevem a síntese desse produto (TEHRANI *et al.*, 2016; ABO-ASHOUR *et al.*, 2018; THAKUR *et al.*, 2019).

A espectroscopia na região do infravermelho também foi utilizada para a caracterização dos produtos *N*-alquilados derivados de isatina. Similarmente, em todos os espectros, em aproximadamente 3100 cm<sup>-1</sup> observa-se a banda de deformação axial de C-H de aromáticos; entre 2960 e 2850 cm<sup>-1</sup> bandas de deformação axial de C-H de alifáticos, no caso o CH<sub>2</sub>; na região de 1700 cm<sup>-1</sup> bandas referentes às carbonilas de cetona e amida; entre 1600-1585 cm<sup>-1</sup> e 1500-1400 cm<sup>-1</sup> bandas da deformação axial de C=C de anel aromático; entre 1300-1000 cm<sup>-1</sup> bandas de deformação angular no plano de C-H de aromáticos e entre 900-675 cm<sup>-1</sup> bandas de deformação angular fora do plano de C-H de aromáticos. Ainda, em aproximadamente 1250 cm<sup>-1</sup> é possível verificar uma banda referente a ligação N-C. O composto **52** apresentou absorção característica da deformação axial assimétrica e simétrica de Ar-NO<sub>2</sub>, em torno de 1517 e 1341 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, e em 860 cm<sup>-1</sup> banda de deformação axial de C-N de Ar-NO<sub>2</sub> (**Apêndice Cc**). O composto **53** apresentou em torno de 1400-1000 cm<sup>-1</sup> absorção do estiramento da ligação Ar-F (**Apêndice Db**). Já o composto **54**, em 1308 cm<sup>-1</sup> e em 1141 cm<sup>-1</sup> apresentou bandas de absorção intensas, originadas, respectivamente, das deformações assimétrica e simétrica do grupo SO<sub>2</sub> (**Apêndice Ee**) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

## 4.2 SÍNTESE DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS DA ISATINA

### 4.2.1 Preparação de derivados azidos a partir de Haletos de Alquila funcionalizados

Foram formados azidos a partir dos brometos comerciais: 1-(bromometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno (**Esquema 9**), 1-(bromometil)-2-nitrobenzeno, 1-(bromometil)-3-nitrobenzeno, 1-(bromometil)-4-nitrobenzeno e 4-(bromometil)ácido benzoico (SÁ; RAMOS; FERNANDES, 2006).



**Esquema 9** - Mecanismo de substituição do brometo por azido para formação do reagente azido. Reagentes e condições para síntese: (a) NaN<sub>3</sub>, acetona, água, 3 horas.

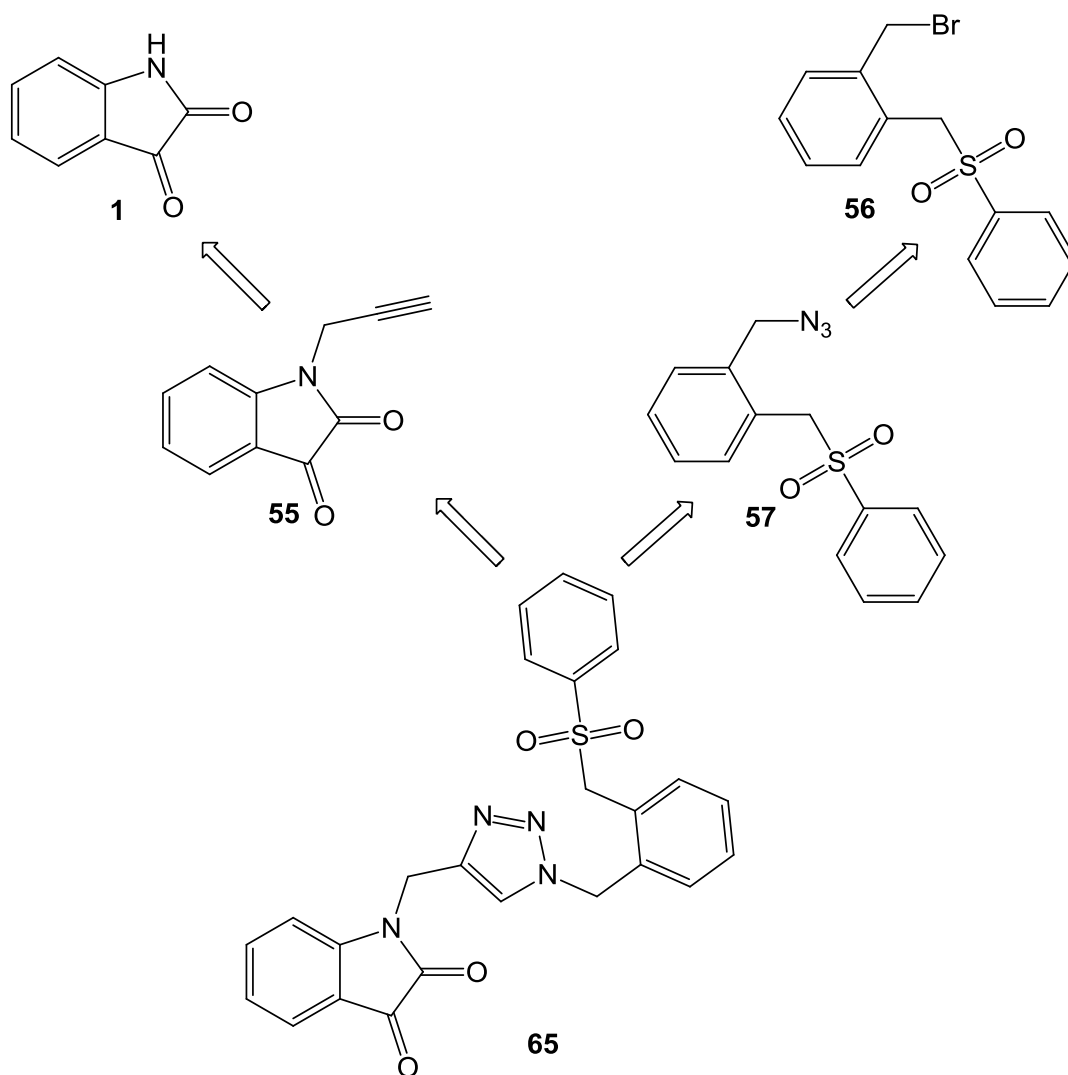
O mecanismo desta reação segue uma substituição nucleofílica bimolecular, síntese de Williamson, onde o íon azido, um nucleófilo forte, ataca o carbono ligado ao átomo de bromo com a saída deste bom grupo abandonador. A formação dos derivados azidos 1-(azidometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno (**57**), 4-(azidometil)ácido benzoico (**59**), 1-(azidometil)-2-nitrobenzeno (**61a**), 1-(azidometil)-3-nitrobenzeno (**61b**) e 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno (**61c**) foi confirmada pela espectroscopia no Infravermelho, nos **Apêndices F, G e Ha, Hb e Hc**, respectivamente. Em todos eles observa-se uma banda característica de estiramento do grupamento azida (N<sub>3</sub>) na região de 2100 cm<sup>-1</sup> (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

Foi realizada também a funcionalização de cloretos de sulfas comerciais da mesma forma como descrita anteriormente para os brometos, porém, não observou-se formação de derivados triazólicos após as reações de cicloadição azido-alcino catalisada por Cu(I) utilizando esses azidos como reagentes (**Apêndice X**).

Existem na literatura outras metodologias de preparação de azidos, como por exemplo, as que utilizam como solvente DMF e DMSO (KUMAR; MAULIK; MISRA, 2008), porém, ambos os solventes são tóxicos, caros e difíceis de separar do produto bruto. Em contraste, uma combinação de acetona/água provou ser um ótimo sistema de solvente para a reação (SÁ; RAMOS; FERNANDES, 2006).

#### **4.2.2 Preparação dos derivados triazólicos**

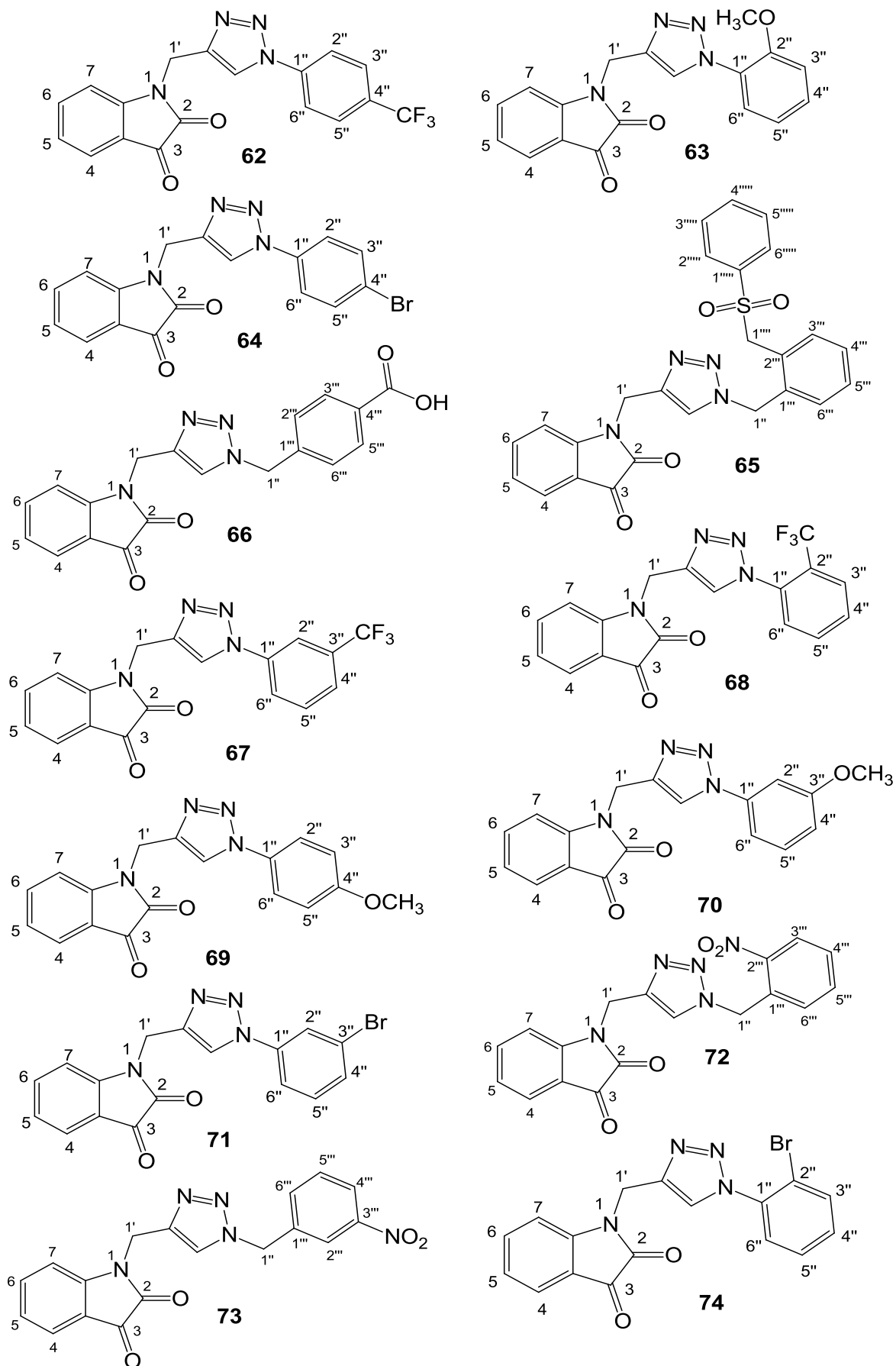
A partir da síntese do composto 1-(prop-2-in-1-il)indolina-2,3-diona (**55**) (SILVA *et al.*, 2013) e da funcionalização dos brometos comerciais a derivados azido, foram realizadas as reações de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (I) (CuAAC) (**Esquema 10**).



**Esquema 10** - Retrossíntese para preparação do produto 1-((1-(2-((fenilsulfonyl)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**), via estratégia de “click chemistry”.

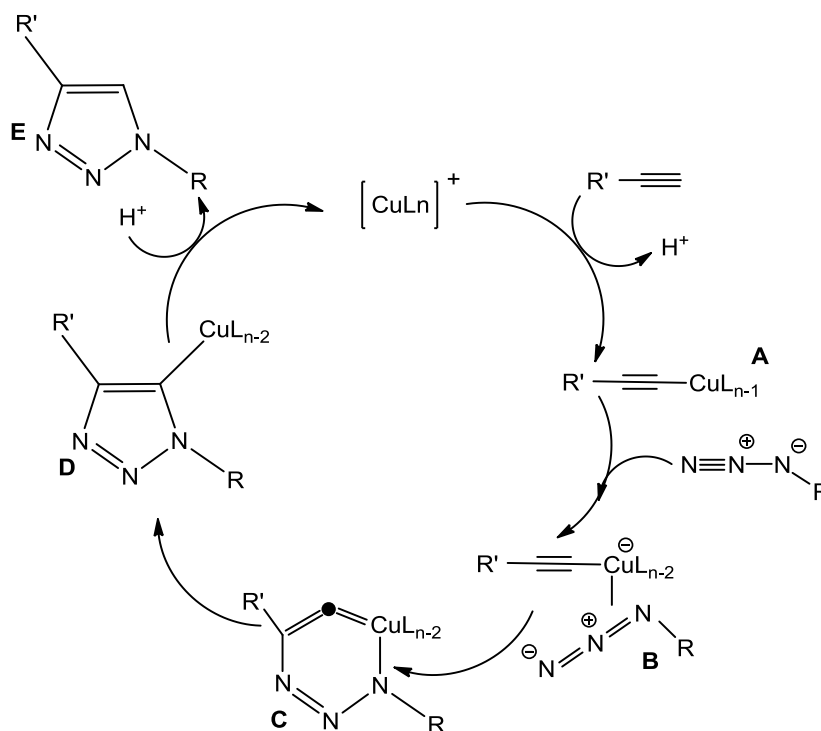
A condensação entre os grupos alcino e azido, na presença de  $\text{CuSO}_4$  e ascorbato de sódio, para geração do catalisador  $\text{Cu(I)}$  em DMF e irradiação por micro-ondas a 150W, 70°C, por 15 minutos, forneceu os compostos triazólicos: 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**62**); 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**63**); 1-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**); 1-((1-(2-((fenilsulfonyl)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**). Nessas mesmas condições, porém por 10 minutos, os compostos: 4-((4-((2,3-dioxoindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil) ácido benzoico (**66**); 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**); 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**); 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**); 1-((1-(3-

metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (70); 1-((1-(3-  
bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (71); 1-((1-(2-  
nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (72); 1-((1-(3-  
nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (73); 1-((1-(2-  
bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (74) (Figura 31) (BEW  
*et al.*, 2007; ARAGÃO-LEONETI *et al.*, 2010).



**Figura 31** - Compostos triazólicos derivados da isatina.

A cicloadição azido-alcino catalisada por Cu(I), gerado a partir de sais de Cu (II) na presença de ascorbato de sódio como agente redutor, acontece a uma velocidade muito maior em relação a cicloadição 1,3-dipolar não catalisada, em grande variedade de temperatura e pH, além de ser aplicável a diversos grupos funcionais. A cicloadição 1,3-dipolar é uma reação que envolve um dipolarófilo, neste caso, o alcino terminal, com um composto 1,3-dipolar, grupo azido, que resulta num heterociclo de 5-membros. O mecanismo desta reação envolve a participação de 2 elétrons  $\pi$  do grupo alcino e 4 elétrons do azido em um periciclo concertado. Sendo assim, esta reação de adição é dita uma cicloadição [2s+4s], quando se relaciona com o número de elétrons envolvidos, ou [2+3], quando o número de átomos participantes. O mecanismo desta reação envolve a coordenação do Cu(I) ao alcino (**A**), com posterior ligação do grupo azido ao cobre (**B**), formando um metalociclo de seis membros (**C**). A contração do anel a um derivado Cu-triazolila (**D**) é seguida por uma protonólise que libera o produto triazol (**E**) completando o ciclo catalítico (**Esquema 11**) (ARAGÃO-LEONETI *et al.*, 2010; HIMO *et al.*, 2005).



**Esquema 11** - Mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, catalisada por Cu(I). Ln:ligante.

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**62**) demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do intermediário *N*-alquinil isatina (**55**), que

foram evidenciados em  $\delta$  7,59 (dl),  $\delta$  7,15 (tl),  $\delta$  7,64 (tl) e  $\delta$  7,20 (dl), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,98 (s). Os hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico CH<sub>2</sub> estão evidenciados em  $\delta$  5,08 (s). Na região  $\delta$  7,96 (d) aparecem os hidrogênios H-2'' e H-6'' com  $J$  8,6 Hz do substituinte 4-trifluorometilbenzeno. Por fim, na região mais desblindada, por efeito do grupo trifluorometil eletronegativo ligado ao anel, encontram-se em  $\delta$  8,10 (d) o sinal dos hidrogênios H-3'' e H-5'' com  $J$  8,6 Hz, confirmando os acoplamentos descritos anteriormente (**Apêndice I**).

Com relação a análise a partir do espectro de RMN <sup>13</sup>C para o composto **62** foi possível observar os deslocamentos químicos dos carbonos do 4-trifluorometilbenzeno em  $\delta$  127,6 para C-2'' e C-6'';  $\delta$  125,5 para C-3'' e C-5'';  $\delta$  120,8 para C-1'';  $\delta$  139,6 para C-4''; e  $\delta$  129,1 C-CF<sub>3</sub> (**Apêndice Ia**). Esses resultados são semelhantes aos descritos por Pretsch; Bühlmann; Badertscher (2009), que mostram uma tabela sobre o efeito dos substituintes nos deslocamentos químicos do C dos benzenos, onde através da fórmula  $\delta_{Ci} = 128.5 + Z_i$  é possível encontrar cada um. Os espectros de HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Ib, Ic e Id**).

A análise de RMN <sup>1</sup>H do composto 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**63**) demonstrou a presença dos hidrogênios característicos pertencentes ao grupo metoxila (O-CH<sub>3</sub>) com deslocamento químico em  $\delta$  3,81. Os hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do *N*-alquilnil isatina (**55**), foram evidenciados em  $\delta$  7,57 (dl),  $\delta$  7,09-7,16 (m),  $\delta$  7,65 (tl) e  $\delta$  7,23 (d), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,51 (s) e os hidrogênios pertencente ao grupo metilênico CH<sub>2</sub> demonstrados em  $\delta$  5,06 (s). Os quatro hidrogênios do anel benzênico da cadeia lateral também foram evidenciados. Em um multiplete em  $\delta$  7,09-7,16 (m) observam-se os hidrogênios H-5 e H-5'', o hidrogênio H-3'' aparece em  $\delta$  7,29 (dl) acoplando com H-4'' com  $J_{3'',4''}$  8,2 Hz, e os 2 hidrogênios mais desblindados, H-4'' e H-6'' aparecem, respectivamente, em  $\delta$  7,51 (t) e  $\delta$  7,57 (dl). O hidrogênio H-4'' acopla com H-3'' e H-5'' com  $J$  8,2 Hz, e o H-3'', por sua vez acopla somente com H-4'' com  $J_{3'',4''}$  8,2 Hz, confirmando as constantes de acoplamento descritas (**Apêndice J**).

A análise a partir do espectro de RMN <sup>13</sup>C para o composto **63**, permitiu observar que o C-2'' presente no anel benzênico proveniente do azido

correspondente, aparece bem desblindado no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\delta$  151,6 (**Apêndice Ja**). Esta informação se confirma pela presença do átomo de oxigênio pertencente ao grupo metoxila, visto que os átomos de oxigênio desblindam o átomo de carbono (BREITMAIER; VOELTER, 1987). Os espectros de HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Jb, Jc e Jd**).

. A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**) demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do material de partida **55**, que foram evidenciados em  $\delta$  7,59 (dl),  $\delta$  7,14 (t),  $\delta$  7,64 (tl) e  $\delta$  7,19 (dl), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,88 (s) e os hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  evidenciados em  $\delta$  5,06 (s). Devido a substituição no anel ser em *para* no 4-bromobenzeno, os hidrogênios aromáticos deste substituinte surgem como dupletos, sendo que em  $\delta$  7,78 (d) aparecem os hidrogênios H-3'' e H-5'' e em  $\delta$  7,82 (d), os hidrogênios H-2'' e H-6'', todos com constante de acoplamento  $J$  9 Hz (**Apêndice K**).

Quanto a análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **64** foi possível observar os deslocamentos químicos dos carbonos do 4-bromobenzeno em  $\delta$  121,4 para C-3'' e C-5'';  $\delta$  121,9 para C-2'' e C-6'';  $\delta$  132,8 para C-1'' e  $\delta$  135,7 para C-4'' (**Apêndice Ka**). Os espectros de HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Kb, Kc e Kd**).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**), similarmente ao supracitado, demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos de **55**, que foram evidenciados em  $\delta$  7,55 (dd),  $\delta$  7,08-7,14 (m),  $\delta$  7,60 (dd) e  $\delta$  7,08-7,14 (m), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,14. Na região de  $\delta$  4,87 (s) pode-se observar a presença dos hidrogênios metilênicos,  $\text{CH}_2$ -1''', em  $\delta$  4,95 (s)  $\text{CH}_2$ -1' e em  $\delta$  5,63 (s)  $\text{CH}_2$ -1''. Em um sinal de deslocamento químico  $\delta$  7,00 (dd) encontra-se o H-3''' do 2-[(fenilsulfonil)metil]benzila acoplando com H-4''' com  $J_{3''',4'''} 7,8$  Hz. Na região de  $\delta$  7,08-7,14 (m) aparece o sinal de hidrogênio H-5 do anel benzênico da isatina juntamente com os hidrogênios H-7 e H-6''' do 2-[(fenilsulfonil)metil]benzila. Próximo a esse, em  $\delta$  7,24 (td) observa-se o sinal do H-5''' acoplando com H-4''' e H-6''' com  $J$  7,4 Hz. Na região de  $\delta$  7,30 (td) tem-se o sinal do H-4''' acoplando com H-3''' e H-5''' com  $J$  7,8 Hz. Em  $\delta$  7,66 (m) aparecem 2 hidrogênios do 2-

[(fenilsulfonyl)metil]benzila, H-3'''' e H-5'''''. Próximo, em  $\delta$  7,75 (dt) o sinal é do H-4'''' acoplado com H-3'''' e H-5'''' com  $J$  8,2 Hz. Por fim, na região mais desblindada, próximo ao grupo sulfonyl, encontra-se em  $\delta$  7,80 (m) o sinal referente aos hidrogênios H-2'''' e H-6'''' (**Apêndice L**). As análises bidimensionais HMBC (**Apêndice Lb**) e COSY (**Apêndice Lc**) confirmaram os sinais de deslocamentos dos hidrogênios.

Quanto a análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **65** destaca-se o deslocamento químico do carbono C-1'''' ligado ao grupo sulfonyl em  $\delta$  138,5 (**Apêndice La**), sendo o mais desblindado desse grupo, o que se assemelha ao descrito por Pretsch; Bühlmann; Badertscher (2009), em 140,8 ppm. Os espectros de IV e HRESIMS também foram apresentados (**Apêndices Ld e Le**).

A formação do composto **65**, o 1-((1-(2-((fenilsulfonyl)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona, une os grupos derivados da isatina, o triazol que se formou e um grupo com uma sulfa presente em sua estrutura derivado do azido 2-[(fenilsulfonyl)metil]benzila. Esse tipo de estrutura impulsionou a ideia inicial desse trabalho, que era formar produtos compostos por esses três grupos, visto a importante atividade biológica presente em cada um deles.

Ao invés de 15 minutos de reação, como descrito para os demais produtos, o produto 4-((4-((2,3-dioxindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (**66**) foi obtido com 5 e 10 minutos de reação, obtendo-se rendimentos de 51,44 % e 33,39 %, respectivamente. Com 15 minutos de reação não foi observada formação de produto.

A análise de RMN  $^1\text{H}$  de **66** demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do *N*-alquil isatina (**55**), que foram evidenciados em  $\delta$  7,55 (dl),  $\delta$  7,12 (m),  $\delta$  7,62 (td) e  $\delta$  7,12 (m), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,20 (s) e os hidrogênios pertencentes aos grupos metilênicos CH<sub>2</sub>-1' e CH<sub>2</sub>-1'' evidenciados em  $\delta$  4,95 (s) e  $\delta$  5,55 (s), respectivamente. Na região de  $\delta$  7,16 (d) aparecem os hidrogênios H-2''' e H-6''' do derivado 4-(azidometil)ácido benzoico, acoplado com os hidrogênios H-3''' e H-5''', respectivamente, com  $J_{2''',3'''} 8,2$  Hz e  $J_{6''',5'''} 8,2$  Hz. Por fim, na região mais desblindada, por efeito do grupo eletronegativo (COOH) ligado ao anel, encontram-se em  $\delta$  7,84 (d) o sinal dos hidrogênios H-3''' e H-5''' acoplado com

$J_{3'',2''}$  8,2 Hz e  $J_{5'',6''}$  8,2 Hz, confirmando os acoplamentos descritos anteriormente (**Apêndice M**).

Quanto a análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **66** destaca-se o deslocamento químico do carbono do grupo ácido carboxílico presente em  $\delta$  169,5 (**Apêndice Ma**), o que se assemelha ao descrito por Pretsch; Bühlmann; Badertscher (2009). Os espectros de HSQC, HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Mb, Mc, Md e Me**).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**) demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do intermediário *N*-alquinil isatina (**55**), que foram evidenciados em  $\delta$  7,57 (dd),  $\delta$  7,12 (td),  $\delta$  7,62 (td) e  $\delta$  7,18 (d), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,99 (s). Os hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  estão evidenciados em  $\delta$  5,06 (s). Na região de deslocamento químico  $\delta$  7,78-7,84 (m) aparecem os hidrogênios H-5'' e H-6''. Por fim, outro multiplete em  $\delta$  8,17-8,20 (m) com integral para 2 hidrogênios, encontram-se o H-2'' e o H-4'' (**Apêndice N**).

Com relação a análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **67** pode-se observar em  $\delta$  137,36 o deslocamento químico do carbono C-3'' ligado ao grupo  $\text{CF}_3$  pertencente ao 3-trifluorometilbenzeno (**Apêndice Na**). Os espectros de HSQC, HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Nb, Nc, Nd e Ne**).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**) demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do *N*-alquinil isatina (**55**), em  $\delta$  7,56 (d),  $\delta$  7,11-7,15 (m),  $\delta$  7,59-7,67 (m) e  $\delta$  7,11-7,15 (m), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,56 (s) e os hidrogênios pertencente ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  evidenciados em  $\delta$  5,06 (s). Os quatro hidrogênios do anel benzênico da cadeia lateral também foram demonstrados. Em um sinal de deslocamento  $\delta$  7,59-7,67 (m) está o hidrogênio H-6'', o H-4'' aparece em seguida em  $\delta$  7,81 (d) acoplando com H-5'' e H-3'' com  $J$  7,4 Hz, e os 2 hidrogênios mais desblindados, H-5'' e H-3'' aparecem, respectivamente, em  $\delta$  7,86 (t) e  $\delta$  7,98 (d). O hidrogênio H-5'' acopla com H-4'' e H-6'' com  $J$  7,4 Hz, e o H-3'', por sua vez, acopla somente com H-4'' com  $J_{3'',4''}$  7,4 Hz (**Apêndice O**).

A análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **68**, permitiu observar que o C-2", ligado ao grupo  $\text{CF}_3$ , presente no anel benzênico proveniente do azido correspondente, aparece no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\delta$  134,03 (**Apêndice Oa**). Os espectros de HSQC, HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Ob, Oc, Od e Oe**).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**) demonstrou a presença dos hidrogênios característicos pertencentes ao grupo metoxila ( $\text{O-CH}_3$ ) com deslocamento químico em  $\delta$  3,77. Os hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do intermediário *N*-alquinil isatina (**55**), foram evidenciados em  $\delta$  7,55 (dd),  $\delta$  7,11 (td),  $\delta$  7,61 (td) e  $\delta$  7,16 (d), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,69 (s). Os hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  estão evidenciados em  $\delta$  5,01 (s). Na região  $\delta$  7,07 (d) aparecem os hidrogênios H-2" e H-6" do substituinte 4-anisol acoplando com  $J$  8,9 Hz. Por fim, na região mais desblindada, por efeito do grupo eletronegativo ligado ao anel, encontra-se em  $\delta$  7,70 (d) o sinal dos hidrogênios H-3" e H-5" ambos acoplando com  $J$  8,9 Hz, confirmando os acoplamentos descritos anteriormente (**Apêndice P**).

Com relação a análise a partir do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **69** pode-se observar em  $\delta$  159,6 o deslocamento químico do carbono C-4" ligado ao grupo metoxila derivado do azido 4-anisol (**Apêndice Pa**). Os espectros de HSQC, HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Pb, Pc, Pd e Pe**).

Assim como os produtos **63** e **69**, o composto 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**70**) também é um derivado do azido anisol, porém, na posição *meta*. Sua análise de RMN  $^1\text{H}$  demonstrou a presença dos hidrogênios característicos pertencentes ao grupo metoxila ( $\text{O-CH}_3$ ) com deslocamento químico em  $\delta$  3,80 (s). Os hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7 foram evidenciados em  $\delta$  7,56 (dd),  $\delta$  7,11 (td),  $\delta$  7,61 (td) e  $\delta$  7,17 (d), respectivamente, e o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,83 (s). Os hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  estão evidenciados em  $\delta$  5,05 (s). Na região  $\delta$  7,37-7,41 (m) aparecem os hidrogênios H-2" e H-6" do substituinte 3-anisol. E, nas regiões de deslocamento  $\delta$  7,01 (dt) e  $\delta$  7,44 (td) encontram-se os sinais dos hidrogênios H-4" e H-5" ambos acoplando com  $J$  7,4 Hz, confirmando os acoplamentos descritos anteriormente (**Apêndice Q**).

A análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **70**, permitiu observar que o C-3'' presente no anel benzênico proveniente do azido correspondente, aparece bem desblindado em  $\delta$  160,6 (**Apêndice Qa**). Os espectros de HSQC, HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Qb, Qc, Qd e Qe**).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do produto 1-((1-(3-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**71**) demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do material de partida **55**, que foram evidenciados em  $\delta$  7,56 (dd),  $\delta$  7,11 (td),  $\delta$  7,58-7,66 (m) e  $\delta$  7,15 (d), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,89 (s) e os hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  evidenciados em  $\delta$  5,04 (s). Os quatro hidrogênios do anel benzênico da cadeia lateral também foram evidenciados. Em um sinal de deslocamento  $\delta$  7,50 (t) está o hidrogênio H-5'', acoplando com  $J$  8,2 Hz com os hidrogênios H-4'' e H-6'', que aparecem respectivamente em  $\delta$  7,88 (d) e  $\delta$  7,58-7,66 (m). Por fim, em  $\delta$  8,05 (s) encontra-se o H-2'', próximo ao grupo retirador de elétrons, o Br (**Apêndice R**).

Quanto a análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **71** destaca-se o deslocamento químico do carbono C-3'' do 3-bromobenzeno em  $\delta$  137,0 (**Apêndice Ra**). Os espectros de HSQC, HMBC e IV também foram demonstrados (**Apêndices Rb, Rc, Rd e Re**).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-((1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**72**) destaca a presença dos quatro hidrogênios dos dois grupos metilênicos  $\text{CH}_2$  com deslocamento químico em  $\delta$  4,96 (s) e  $\delta$  5,89 (s). Os hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do *N*-alquinil isatina (**55**), foram evidenciados em  $\delta$  7,53 (d),  $\delta$  7,05-7,14 (m),  $\delta$  7,56-7,64 (m) e 7,05-7,14 (m), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,18 (s). Quanto aos hidrogênios da cadeia lateral, observa-se em  $\delta$  6,99 (d) o H-6''' acoplando com H-5''' com  $J_{6''',5'''} 7,8$  Hz, que aparece na sequência em  $\delta$  7,56-7,64 (m). Os 2 hidrogênios mais desblindados, H-4''' e H-3''' aparecem, respectivamente, em  $\delta$  7,68 (td) e  $\delta$  8,09 (dd), todos acoplando também com  $J$  7,8 Hz, confirmando assim os deslocamentos anteriormente descritos (**Apêndice S**).

A análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **72**, permitiu observar que o C-2'' presente no anel benzênico proveniente do azido

correspondente, aparece bem desblindado no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\delta$  148,0 (**Apêndice Sa**). Os espectros de HSQC, HMBC e IV também foram demonstrados (**Apêndices Sb, Sc e Sd**).

Assim como o produto **72**, o composto 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**73**) também é um derivado do azido nitrobenzeno, porém, na posição *meta*. A análise de RMN  $^1\text{H}$  destaca a presença dos hidrogênios dos dois grupos metilênicos  $\text{CH}_2$  com deslocamento químico em  $\delta$  4,94 (s) e  $\delta$  5,71 (s). Os hidrogênios H-5 e H-7 foram evidenciados em um multiplete com deslocamento químico  $\delta$  7,07-7,14 (m), na sequência observa-se o H-4 em  $\delta$  7,53 (dt) acoplado com H-5 com  $J$  7,4 Hz e o H-6 em  $\delta$  7,59 (td) acoplado com H-5 e H-7 com  $J$  7,8 Hz. Em  $\delta$  8,25 (s) observa-se o hidrogênio do anel triazol. Na região mais desblindada aparecem os hidrogênios da cadeia lateral, todos acoplado com  $J$  7,8 Hz. Em  $\delta$  7,63 (t) aparece o hidrogênio H-5''', em  $\delta$  7,69 (d) o H-6''', e em  $\delta$  8,13-8,17 (m) os hidrogênios H-2''' e H-4''' (**Apêndice T**).

A análise a partir do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **73**, permitiu observar que o C-3''' presente no anel benzênico proveniente do azido correspondente, aparece bem desblindado em  $\delta$  148,2 (**Apêndice Ta**). Os espectros de HSQC, HMBC e IV também foram demonstrados (**Apêndices Tb, Tc e Td**).

Assim como os produtos **64** e **71**, o composto 1-((1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**74**) também é um derivado do azido bromo benzeno, porém na posição *orto*. A análise de RMN  $^1\text{H}$  demonstrou a presença dos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, característicos do material de partida **55**, que foram evidenciados em  $\delta$  7,59-7,63 (m),  $\delta$  7,13 (t),  $\delta$  7,59-7,63 (m) e  $\delta$  7,35-7,40 (m), respectivamente, bem como, o hidrogênio do anel triazol em  $\delta$  8,00 (s) e os hidrogênios pertencentes ao grupo metilênico  $\text{CH}_2$  evidenciados em  $\delta$  5,12 (s). Os quatro hidrogênios do anel benzênico da cadeia lateral também foram demonstrados. Em um multiplete com sinal de deslocamento  $\delta$  7,35-7,40 (m) está o hidrogênio H-6'', juntamente com o H-7 do anel da isatina. Os hidrogênios H-4'' e H-5'', aparecem em  $\delta$  7,43-7,51 (m). Por fim, em  $\delta$  7,73 (dd) encontra-se o H-3'', próximo ao grupo retirador de elétrons, o Br, acoplado com H-4'' com  $J$  7,8 Hz (**Apêndice U**).

Quanto a análise a partir do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **74** foi possível observar que o C-2'' presente no anel benzênico proveniente do azido correspondente, aparece bem desblindado em  $\delta$  136,2 (**Apêndice Ua**). Os espectros de HSQC, HMBC, IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Ub, Uc, Ud e Ue**).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos triazólicos **62-74** apresentaram em comum os sinais correspondentes ao deslocamento químico dos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7 pertencentes ao *N*-alquinil isatina (**55**), ao *H*-CH<sub>2</sub>1' e também ao *H*-triazol (**Tabela 3**).

**Tabela 3** - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7, H-CH<sub>2</sub>1' e H-triazol apresentados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **62-74**.

Hidrogênio	H-4	H-5	H-6	H-7	H-CH <sub>2</sub> 1'	H-triazol
Composto 62	7,59 (dl)	7,15 (tl)	7,64 (tl)	7,20 (dl)	5,08 (s)	8,98 (s)
Composto 63	7,57 (dl)	7,09-7,16 (m)	7,65 (tl)	7,23 (d)	5,06 (s)	8,51 (s)
Composto 64	7,59 (dl)	7,14 (t)	7,64 (td)	7,19 (dl)	5,06 (s)	8,88 (s)
Composto 65	7,55 (dd)	7,08-7,14 (m)	7,60 (dd)	7,08-7,14 (m)	4,95 (s)	8,14 (s)
Composto 66	7,55 (dl)	7,12 (m)	7,62 (td)	7,12 (m)	4,95 (s)	8,20 (s)
Composto 67	7,57 (dd)	7,12 (td)	7,62 (td)	7,18 (d)	5,06 (s)	8,99 (s)
Composto 68	7,56 (d)	7,11-7,15 (m)	7,59-7,67 (m)	7,11-7,15 (m)	5,06 (s)	8,56 (s)
Composto 69	7,55 (dd)	7,11 (td)	7,61 (td)	7,16 (d)	5,01 (s)	8,69 (s)
Composto 70	7,56 (dd)	7,11 (td)	7,61 (td)	7,17 (d)	5,05 (s)	8,83 (s)
Composto 71	7,56 (dd)	7,11 (td)	7,58-7,66 (t)	7,15 (d)	5,04 (s)	8,89 (s)
Composto 72	7,53 (d)	7,05-7,14 (m)	7,56-7,64 (m)	7,05-7,14 (m)	4,96 (s)	8,18 (s)
Composto 73	7,53 (dt)	7,07-7,14 (m)	7,59 (td)	7,07-7,14 (m)	4,94 (s)	8,25 (s)
Composto 74	7,59-7,63 (m)	7,13 (t)	7,59-7,63 (m)	7,35-7,40 (m)	5,12 (s)	8,00 (s)

O composto *N*-alquinil isatina (**55**), foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  com sinais de deslocamento químico em  $\delta$  7,60 (dl);  $\delta$  7,19 (t);  $\delta$  7,72 (tl);  $\delta$  7,24 (dl);  $\delta$  4,56 (d) e  $\delta$  3,31 (m) para os hidrogênios H-4, H-5, H-6, H-7, *H*-CH<sub>2</sub> 1' e *H*-CH 3', respectivamente (**Apêndice V**).

A partir da análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **55** foi possível identificar todos os carbonos do anel da isatina, com deslocamentos químicos para C-2, C-3, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a e C-1' respectivamente em:  $\delta$  157,1,  $\delta$  182,5,  $\delta$  117,7,  $\delta$  125,5,  $\delta$  124,2,  $\delta$  138,4,  $\delta$  111,1,  $\delta$  149,6 e  $\delta$  29,4 (**Apêndice Va**). Todos os sinais encontrados são semelhantes aos descritos na literatura para esse composto (MACPHERSON *et al.*, 2007; BOUHFID *et al.*, 2011). Os espectros de IV e HRESIMS também foram demonstrados (**Apêndices Vb e Vc**).

Os espectros de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **62-74** também apresentaram em comum os sinais correspondentes ao deslocamento químico dos carbonos C-2, C-3, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a pertencentes ao *N*-alquinil isatina (**55**) e ao C-1' (Tabela 4).

**Tabela 4** - Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos carbonos C-2, C-3, C-3a, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a e C-1' apresentados nos espectros de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **62-74**.

Carbano	C-2	C-3	C-3a	C-4	C-5	C-6	C-7	C-7a	C-1'
Composto <b>62</b>	158,4	183,3	118,1	124,9	123,9	138,6	111,5	150,4	35,4
Composto <b>63</b>	157,9	183,1	117,1	124,5	123,4	138,1	111,3	150,2	35,0
Composto <b>64</b>	158,0	183,3	117,7	124,5	123,5	138,2	111,1	150,1	35,0
Composto <b>65</b>	157,9	183,1	117,1	124,5	123,5	138,1	111,2	150,2	35,1
Composto <b>66</b>	157,8	183,1	117,6	124,5	123,4	138,1	111,2	150,2	35,1
Composto <b>67</b>	158,2	183,4	118,1	124,9	123,8	138,5	111,5	150,4	35,4
Composto <b>68</b>	158,2	183,3	118,0	124,9	123,8	138,4	111,6	150,5	35,3
Composto <b>69</b>	158,1	183,3	118,0	124,9	123,8	138,6	111,2	150,1	35,4
Composto <b>70</b>	158,2	183,4	118,1	124,9	123,8	138,5	111,5	150,5	35,4
Composto <b>71</b>	158,2	183,4	118,1	124,9	123,8	138,5	111,5	150,4	35,4
Composto <b>72</b>	158,0	183,0	118,0	125,0	123,8	138,4	111,6	150,1	35,0
Composto <b>73</b>	158,2	183,4	118,0	124,8	123,8	138,4	111,5	150,5	35,4
Composto <b>74</b>	157,0	183,0	118,4	125,3	124,0	138,6	111,5	150,1	35,3

É importante destacar que os derivados triazólicos de isatina **62**, **63**, **65**, **66**, **67**, **68**, **70**, **71**, **72** e **74**, são inéditos na literatura. Entretanto, apesar dos compostos **64**, **69** e **73** terem sido descritos na literatura, foram sintetizados por métodos diferentes do descrito no presente trabalho e testados para outras atividades. O composto 1-((1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**), foi obtido através do alquinil isatina e o derivado azido em THF:H<sub>2</sub>O (3:1) na presença de sulfato de cobre e ascorbato de sódio, em agitação durante 1 hora a 65°C (JAIN *et al.*, 2018). O composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**), foi descrito por MacDonald e colaboradores (2012), sua síntese foi através do alquinil isatina e o derivado azido na presença de Cu (I) e DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) em THF entre 12 a 24h. Já o composto 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**73**), foi obtido através do alquinil isatina e o derivado azido na presença de diacetato de cobre (Cu(OAc)<sub>2</sub>) em t-BuOH-H<sub>2</sub>O (3:1), em agitação à temperatura ambiente por 16-22 h (SHAIKH *et al.*, 2016). Nenhum deles utilizou o micro-ondas para as reações.

O composto *N*-alquinil isatina (**55**) também foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho (Apêndice Vb), com uma banda

observada em  $3263\text{ cm}^{-1}$  correspondente a deformação axial de C-H de alquinos que é intensa e estreita, o que se confirma pela presença de uma banda fraca de deformação axial de ligação tripla em  $2120\text{ cm}^{-1}$ . Em  $3064\text{ cm}^{-1}$  tem a banda de deformação axial de C-H de aromáticos; entre  $2963$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$  bandas de deformação axial de C-H de alifáticos, no caso o  $\text{CH}_2$ ; em  $1735\text{ cm}^{-1}$  uma banda referente às carbonilas de cetona e amida; em  $1558\text{ cm}^{-1}$  e  $1464\text{ cm}^{-1}$  bandas da deformação axial de  $\text{C}=\text{C}$  de anel aromático; entre  $1300$ - $1000\text{ cm}^{-1}$  bandas de deformação angular no plano de C-H de aromáticos e entre  $900$ - $675\text{ cm}^{-1}$  bandas de deformação angular fora do plano de C-H de aromáticos (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

Quanto à caracterização dos derivados triazólicos de isatina por espectroscopia na região do infravermelho, além das bandas observadas anteriormente descritas para os produtos *N*-alquilados, no que se refere ao anel benzênico e a molécula de isatina presentes nas estruturas, compõem ainda os espectros dos compostos bandas provenientes do heterociclo 1,2,3-triazol. Em todos os espectros dos compostos que apresentam esse anel em sua estrutura, observa-se que na região de  $1500\text{ cm}^{-1}$  tem uma absorção que está associada ao acoplamento dos modos de estiramento  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}-\text{N}$ . Os modos acoplados  $\text{C}-\text{N} + \text{N}=\text{N}$  e  $\text{N}=\text{N} + \text{C}=\text{C}$  são responsáveis pelas bandas observadas, respectivamente, nas regiões de  $1420$  e  $1160\text{ cm}^{-1}$ . A deformação axial  $\text{N}=\text{N}$  dá origem a uma forte absorção por volta de  $1270\text{ cm}^{-1}$ . Aparece também, em aproximadamente  $1050\text{ cm}^{-1}$  uma banda relacionada à deformação angular  $\text{N}-\text{N}-\text{C}$  e por volta de  $750\text{ cm}^{-1}$  relacionada à deformação  $\text{C}-\text{H}$  fora do plano (TOERNKVIST; BERGMAN; LIEBERG, 1991; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006). O composto **62** mostrou uma forte absorção em  $1323\text{ cm}^{-1}$  devido a presença do grupo  $\text{CF}_3$  (**Apêndice Ic**). O composto **63** apresentou bandas de deformação axial assimétrica e simétrica de  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  em  $1258\text{ cm}^{-1}$  e  $1042\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (**Apêndice Jc**). O composto **64** em  $749\text{ cm}^{-1}$  demonstrou uma banda relacionada a ligação  $\text{C}-\text{Br}$  (**Apêndice Kc**). Já o composto **65**, em  $1312\text{ cm}^{-1}$  e em  $1138\text{ cm}^{-1}$  apresentou bandas de absorção intensas, originadas, respectivamente, das deformações assimétrica e simétrica do grupo  $\text{SO}_2$  (**Apêndice Ld**). O composto **66** mostrou uma deformação axial de  $\text{OH}$  em  $3368\text{ cm}^{-1}$  (**Apêndice Mc**). Os compostos **67** e **68** apresentaram absorções em  $1328\text{ cm}^{-1}$  (**Apêndice Nd**) e  $1335\text{ cm}^{-1}$  (**Apêndice Od**),

respectivamente, devido a presença do grupo CF<sub>3</sub>. Já os compostos **69** e **70** demonstraram bandas de deformação axial assimétrica e simétrica de C-O-C em 1250 cm<sup>-1</sup> e 1032 cm<sup>-1</sup> (**Apêndice Pd**) e em 1257 cm<sup>-1</sup> e 1042 cm<sup>-1</sup> (**Apêndice Qd**). Devido a presença da ligação C-Br, observa-se a presença das bandas em 750 cm<sup>-1</sup> (**Apêndice Rd**) e 756 cm<sup>-1</sup> (**Apêndice Ud**) nos espectros dos compostos **71** e **74**. Por fim, os compostos **72** e **73** apresentaram absorções em 1530 cm<sup>-1</sup> (**Apêndice Sd**) e 1521 cm<sup>-1</sup> (**Apêndice Td**), respectivamente, devido a presença do grupo NO<sub>2</sub> (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006).

Outros autores como Rao e Venkataraghavan (1964); Borello, Zecchina e Guglielminotti (1969) e Billes, Endrédi e Keresztury (2000) também encontraram bandas de absorção representativas atribuíveis a unidades de 1,2,3-triazol por volta de 1550, 1450, 1250, 1050 e 750 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.3 ENSAIO DE ATIVIDADE DOS DERIVADOS DE ISATINA (**52-54, 62-74**) NA GERMINAÇÃO E DESENVOLVIMENTO INICIAL DE ALFACE E CEBOLA

##### 4.3.1 Alface (*Lactuca sativa*)

A atividade dos compostos derivados de isatina, em relação à germinação de sementes de *L. sativa*, não apresentou diferença significativa quando comparados com o controle positivo (**Tabela 5**) nas variáveis %G, IVG e MF. Neste ensaio todos os tratamentos apresentaram valores superiores a 80% para a porcentagem de germinação, o que caracteriza a ausência de efeitos danosos sobre essa variável, mantendo-se dentro dos padrões estabelecidos pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 2009).

**Tabela 5** - Médias da porcentagem de germinação (%G), índice de velocidade de germinação (IVG), comprimento de parte aérea (CPA), comprimento de raiz (CR) e massa fresca total (MF) das sementes de *L. sativa* tratadas com os derivados de isatina sintetizados **52-54, 62-74**.

Composto	%G	IVG	CPA (mm)	CR (mm)	MF (g)
Controle negativo	90.66 a	4.7202 a	5.3168 a	25.5392 a	0.0183 a
Controle positivo	<b>84.00 a</b>	<b>4.4607 a</b>	<b>6.1220 a</b>	<b>3.9396 b</b>	<b>0.0146 a</b>
<b>52</b>	94.66 a	4.7202 a	4.9628 a	31.7908 a	0.0176 a
<b>53</b>	93.33 a	4.7665 a	4.2220 b	41.0820 a	0.0150 a
<b>54</b>	92.00 a	4.6469 a	4.5444 a	33.6096 a	0.0176 a
<b>62</b>	86.66 a	4.5300 a	4.5924 a	39.2216 a	0.0170 a

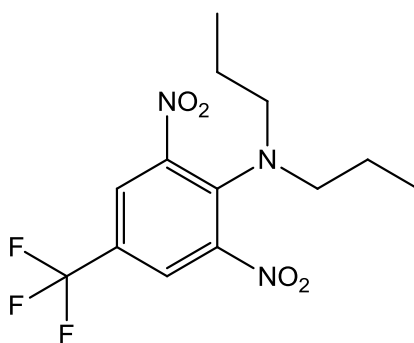
<b>63</b>	90.66 a	4.5049 a	6.4572 a	28.9468 a	0.0156 a
<b>64</b>	90.66 a	4.6004 a	6.2440 a	29.9480 a	0.0186 a
<b>65</b>	93.33 a	4.6515 a	3.4256 b	30.7368 a	0.0180 a
<b>66</b>	93.33 a	4.7835 a	4.5980 a	30.4012 a	0.0180 a
<b>67</b>	92.00 a	4.5354 a	3.7336 b	28.6800 a	0.0193 a
<b>68</b>	88.00 a	4.5769 a	4.5936 a	8.8552 b	0.0133 a
<b>69</b>	86.66 a	4.4049 a	4.7472 a	32.5100 a	0.0170 a
<b>70</b>	88.00 a	4.5763 a	8.5148 b	26.8124 a	0.0160 a
<b>71</b>	84.00 a	4.1806 a	4.9140 a	26.8152 a	0.0180 a
<b>72</b>	92.00 a	4.5697 a	5.0284 a	28.0108 a	0.0196 a
<b>73</b>	90.66 a	4.6866 a	8.1324 b	26.0020 a	0.0180 a
<b>74</b>	92.00 a	4.5719 a	4.4148 a	22.3100 a	0.0170 a

\*Médias seguidas pela mesma letra não diferem do tratamento referência (controle positivo) pelo teste de Dunnet, em nível de 5% de probabilidade.

Na avaliação do comprimento da parte aérea (CPA), os compostos **53**, **65** e **67** apresentaram 20,59% (4.22 mm), 35,57% (3.42 mm) e 29,77% (3.73 mm), respectivamente, de inibição do crescimento da parte aérea comparados com o controle negativo. Considerando o composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona, **65**, um dos mais ativos, uma possível relação estrutura-atividade que justifique tal ação deste derivado, permite afirmar que o grupo sulfonil presente na sua estrutura, e conhecidamente nos herbicidas da classe das sulfonilureias, mostrou-se de grande interesse na direção de um maior potencial herbicida dentre os compostos ensaiados. As sulfonilureias tem como mecanismo de ação a inibição irreversível da enzima acetolactato sintase (ALS), impedindo assim a síntese de aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina) que são componentes essenciais em proteínas e necessários para produção de novas células (VIDAL, 1997). Desta forma, pode-se extrapolar um possível mecanismo de ação para o composto **65** em consequência do melhor resultado obtido frente ao crescimento da parte aérea de *Lactuca sativa* relacionado a presença do grupo sulfonil em sua estrutura. Adicionalmente, o composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**) (35,57 % de inibição do CPA), foi mais ativo como inibidor do comprimento da parte aérea do que o composto 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**) (14,52 % de inibição do CPA), podendo a maior atividade para 65 estar relacionada a presença do anel triazólico, o qual se trata da única diferença estrutural entre ambos. Na literatura é amplamente descrito a importância da presença do anel triazólico frente a potencial atividade herbicida de compostos orgânicos, atuando na inibição de enzimas essenciais para o desenvolvimento da planta. Como exemplo pode-se

citar o estudo de Mori e colaboradores (1995), no qual os compostos triazólicos desenvolvidos inibiram a enzima que converte o IGP (imidazol glicerol fosfato) em IAP (imidazol acetil fosfato), etapa fundamental na biossíntese da histidina, e Yamada e colaboradores (2002) que sintetizaram alguns triazóis e avaliaram atividade frente a enzima fitoeno desaturase envolvida na rota biossintética dos carotenoides, que desempenham um papel fundamental nas plantas pela fotoproteção da clorofila.

Já em relação à análise do comprimento da raiz, o composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**) foi estatisticamente similar ao controle positivo. Apresentando uma atividade de inibição do crescimento da raiz de 65,33% (8.85 mm), enquanto o controle positivo 84,61% (3.93 mm), comparados ao controle negativo. A trifluralina (**Figura 32**), usada como controle positivo, atua basicamente onde há intenso metabolismo, como em raízes, rizomas, tubérculos e sementes. Além disso, é largamente utilizada como herbicida pré-emergente graminicida (DEUBER, 2003), possuindo efetivo controle também em algumas espécies dicotiledôneas (BRIGHENTI *et al.*, 2002), como, por exemplo, em *L. sativa*, para a qual é considerado seletivo (GIORDANI *et al.*, 2000).



**Figura 32** - Estrutura da Trifluralina.

Uma possível explicação para este resultado obtido com a análise do comprimento da raiz é a relação estrutura-atividade, em que, tanto a trifluralina, usada como controle positivo no presente trabalho, quanto o composto **68**, derivado de isatina mais ativo frente a inibição do crescimento da raiz, possuem 3 átomos de flúor em sua estrutura, o que pode estar relacionado a tal atividade. De acordo com Jeschke (2010), foi observado um crescente interesse na pesquisa e desenvolvimento de agroquímicos halogenados. Desta forma, este

autor descreve em seu trabalho que compostos contendo um ou mais átomos de flúor foram potencialmente eficazes como herbicidas, principalmente os que contem 3 átomos. Em virtude do pequeno tamanho total da ligação C–F e um raio de van der Waals semelhante ao dos grupos C=O e C–O, o flúor pode mimetizar tanto exigências estéricas de moléculas bioativas quanto influenciar no reconhecimento da enzima pelo substrato ou sítio receptor (BIFFINGER *et al.*, 2004). Além disso, dependendo da posição do substituinte flúor em relação ao grupo ácido ou básico na molécula, uma mudança de pKa pode ser observada melhorando suas propriedades de absorção (BÖHM *et al.*, 2004). Em estudo realizado por Wang e colaboradores (2011), no teste de inibição do crescimento da raiz, 8 dos compostos derivados de isatina avaliados apresentaram de 80 a 95% de inibição do crescimento a uma concentração também de 100 mg.L<sup>-1</sup>, valores melhores que os observados para o herbicida controle, monossulfuron, com 78,0%. Vale destacar que 75,0% desses compostos apresentavam halogênios em sua estrutura, e o composto que se destacou com 93,0% de inibição possuía o grupo CF<sub>3</sub>, semelhante ao composto **68** do presente trabalho.

Portanto, para alface os compostos derivados de isatina não afetam sua germinação e o conteúdo de água, contudo, existe um efeito no desenvolvimento inicial das plântulas, demonstrado pelo comprimento da parte aérea e, principalmente, do comprimento da raiz para o composto **68**.

#### 4.3.2 Cebola (*Allium cepa*)

De modo semelhante ao realizado no ensaio para *L. sativa*, as porcentagens de inibição foram calculadas em relação ao controle negativo (água destilada), bem como, a trifluralina foi usada como controle positivo uma vez que é conhecidamente um indutor de aberrações cromossômicas em *A. cepa*, uma monocotiledônea (FERNANDES *et al.*, 2007).

Em relação à inibição da germinação (%G), IVG e MF, semelhantemente ao descrito para o ensaio em *L. sativa*, os derivados de isatina testados, bem como o controle positivo, não apresentaram diferenças significativas (**Tabela 6**).

**Tabela 6** - Médias da porcentagem de germinação (%G), índice de velocidade de germinação (IVG), comprimento de parte aérea (CPA), comprimento de raiz (CR) e massa fresca total (MF) das sementes de *A. cepa* tratadas com os derivados de isatina sintetizados **52-54**, **62-74**.

Composto	%G	IVG	CPA (mm)	CR (mm)	MF (g)
Controle negativo	85.33 a	3.0285 a	19.3444 a	13.2240 a	0.0190 a
Controle positivo	<b>85.33 a</b>	<b>2.8667 a</b>	<b>4.9468 b</b>	<b>5.5468 b</b>	<b>0.0153 a</b>
<b>52</b>	89.33 a	2.9851 a	17.7328 a	11.8988 a	0.0183 a
<b>53</b>	76.00 a	2.7345 a	10.6536 a	6.6256 b	0.0156 a
<b>54</b>	89.33 a	3.0131 a	15.5376 a	12.5656 a	0.0186 a
<b>62</b>	92.00 a	3.0554 a	16.0000 a	11.4904 a	0.0190 a
<b>63</b>	92.00 a	2.9411 a	12.4696 a	9.1496 a	0.0156 a
<b>64</b>	84.00 a	2.8871 a	15.1964 a	10.2764 a	0.0170 a
<b>65</b>	84.00 a	2.8826 a	16.3244 a	11.4232 a	0.0190 a
<b>66</b>	81.33 a	2.8063 a	12.0688 a	9.2748 a	0.0143 a
<b>67</b>	89.33 a	3.0103 a	10.7940 a	6.7784 b	0.0160 a
<b>68</b>	93.33 a	3.0103 a	9.6108 a	9.7060 a	0.0186 a
<b>69</b>	93.33 a	2.9951 a	12.5184 a	9.6064 a	0.0223 a
<b>70</b>	94.66 a	3.0532 a	11.8476 a	9.3424 a	0.0170 a
<b>71</b>	81.33 a	2.7241 a	10.9620 a	6.1944 b	0.0153 a
<b>72</b>	86.66 a	2.8881 a	13.0192 a	8.0232 b	0.0163 a
<b>73</b>	88.00 a	3.0061 a	11.1152 a	6.9428 b	0.0153 a
<b>74</b>	80.00 a	2.8050 a	8.8780 a	6.4740 b	0.0140 a

\*Médias seguidas pela mesma letra não diferem do tratamento referência (controle positivo) pelo teste de Dunnett, em nível de 5% de probabilidade.

Quanto a análise de inibição do comprimento da raiz, os compostos **53**, **67**, **71**, **73** e **74** foram estatisticamente similares ao controle positivo, porcentagem de inibição de 58,09% (5.54 mm), sendo os valores de inibição desses derivados da isatina de 49,92% (6.62 mm), 48,78% (6.77 mm), 53,17% (6.19 mm), 47,50% (6.94 mm) e 51,05% (6.47 mm), respectivamente. Conforme estudo citado anteriormente estes resultados obtidos tem relação também com o fator importante, para moléculas promissoras frente a atividade herbicida, a presença de um ou mais átomos de halogênio em sua estrutura. Dentre outros fatores, isto se deve a propriedades físico-químicas, pois elementos eletronegativos com par de elétrons livres atuam como receptores de ligações de hidrogênio (ADAMS *et al.*, 2004). Sendo assim, tanto na inibição do comprimento da parte aérea quanto da raiz, os derivados de isatina mais eficazes apresentam átomos de F, **53** e **67**, e Br, **71** e **74**, em sua estrutura. Além disso, esses derivados, com exceção do **53**, possuem também em sua estrutura o anel triazólico importante para tal atividade, como já discutido anteriormente. Em trabalho realizado por Shang e colaboradores (2011), 2 compostos derivados de isatina foram sintetizados e testados para o crescimento da raiz de *Brassica campestris*, porém, apenas um

dos compostos apresentou inibição do crescimento de 25,9% na concentração de 100 mg.L<sup>-1</sup>, vale destacar que esse composto não possuía halogênio e nem anel triazólico em sua estrutura.

Por fim, os resultados obtidos no presente trabalho permitem afirmar que, dentre os compostos testados, alguns apresentaram ação estatisticamente significativa, à concentração de 100 mg.L<sup>-1</sup>, destacando-se principalmente a inibição do comprimento da parte aérea em alface e do comprimento da raiz em cebola em relação ao controle positivo utilizado, como por exemplo os derivados de isatina **65** e **71**, respectivamente. Testes posteriores, como ensaio de inibição da enzima ALS e de mutagenicidade são necessários para comprovar efetivamente essa propriedade herbicida destes derivados de isatina. Por fim, faz-se também necessária a otimização estrutural dos derivados preparados neste trabalho na direção da descoberta de novos inibidores mais potentes, tendo em vista o surgimento de ervas daninhas resistentes aos inibidores atualmente disponíveis.

## 5 CONCLUSÕES

A investigação dos diferentes métodos realizada ao longo do trabalho foi fundamental para expansão dos objetivos propostos inicialmente de síntese, com a finalidade de gerar maior diversidade estrutural de derivados de isatina. Frente às dificuldades encontradas na síntese, é importante destacar que os métodos utilizados na preparação de alguns compostos foram reavaliados, repetidos e/ou alterados a fim de que se obtivesse os compostos esperados. Desta forma, o trabalho permitiu a síntese e elucidação estrutural de dezoito derivados de isatina. Destaca-se que a reação de ciclo-adição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) foi conveniente para gerar treze análogos com diversidade estrutural e regioseletividade contendo núcleo triazol 1,4-dissubstituído.

Os compostos inéditos derivados de isatina obtidos através da estratégia de *N*-alquilação foram **50**, **51** e **54**, e os derivados triazólicos também inéditos obtidos por cicloadição 1,3-dipolar foram **62**, **63**, **65**, **66**, **67**, **68**, **70**, **71**, **72** e **74**. Assim, dos dezoito compostos sintetizados no presente trabalho, treze são inéditos na literatura, ressaltando que os não inéditos foram obtidos por métodos diferentes dos já descritos.

Quanto ao ensaio de atividade dos derivados de isatina na germinação e desenvolvimento inicial de alface e cebola, com base nos resultados discutidos, nota-se que não houve inibição à germinação ou vigor das sementes, aferido no teste de índice de velocidade de germinação e nem no conteúdo de água, avaliado pela massa fresca total. Porém, existe um efeito no desenvolvimento e crescimento inicial das plântulas, demonstrado pelo comprimento da parte aérea de alface e, do comprimento da raiz de cebola, avaliado principalmente pelos derivados de isatina **65** e **71**, respectivamente. Assim, alguns compostos avaliados exibiram propriedades sugerindo sua potencial utilidade como herbicidas, entretanto, testes posteriores e mais aprofundados são necessários para que essa ação seja de fato comprovada, além também da otimização estrutural destes derivados na direção da descoberta de novos inibidores mais potentes.

## 6 REFERÊNCIAS

ABO-ASHOUR, M. F.; ELDEHNA, W. M.; NOCENTINI, A.; IBRAHIM, H. S.; BUA, S.; ABOU-SERI, S. M.; SUPURAN, C. T. Novel hydrazido benzenesulfonamides-isatin conjugates: Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity and molecular modeling studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 28-36, 2018.

ADAMS, H.; COCKROFT, L.; GUARDIGLI, C.; HUNTER, C. A.; LAWSON, K. R.; PERKINS, J.; SPEY, S. E.; URCH, C. J.; FORD, R. Experimental measurement of noncovalent interactions between halogens and aromatic rings. **ChemBioChem**, v. 5, p. 657–665, 2004.

AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. **Asian Journal of Chemistry**, v. 6, p. 2696, 2011.

AKSELSEN, Ø. W.; ODLO, K.; CHENG, J.-J.; MACCARI, G.; BOTTA, M.; HANSEN, T. V. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of 1,2,3-triazole analogs of combretastatin A-1. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 234, 2012.

AMBLARD, F.; CHO, J. H.; SCHINAZI, R. F. Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide, and oligonucleotide chemistry. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 9, p. 4207-20, 2009.

ARAGÃO-LEONETI, V.; CAMPO, V. L.; GOMES, A. S.; FIELD, R. A.; CARVALHO, I. Application of copper (I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. **Tetrahedron**, v. 66, n. 49, p. 9475-9492, 2010.

BASTIAANS, L.; PAOLINI, R.; BAUMANN, D. T. Focus on ecological weed management: what is hindering adoption? **Weed Research**, v. 48, n. 6, p. 481-491, 2008.

BAUER, D. J.; ST. VINCENT, L.; KEMPE, C. H.; DOWNIE A. W. Prophylactic treatment of smallpox contacts with N-methylisatin  $\beta$ -thiosemicarbazone (compound 33T57, Marboran). **Lancet**, v. 494, 1963.

BEKIRCAN, O.; BEKTAS, H. Synthesis of Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives with 4-Amino-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazole-5-Ones. **Molecules**, v. 13, n. 9, p. 2126-2135, 2008.

BEW, S. P.; BRIMAGE, R. A., L'HERMITE, N; SHARMA, S. V. Upper Rim Appended Hybrid Calixarenes via Click Chemistry. **Organic Letters**, v. 9, n. 19, p. 3713-3716, 2007.

BIFFINGER, J. C.; KIM, H. W.; DIMAGNO, S. G. The polar hydrophobicity of fluorinated compounds. **ChemBioChem**, v. 5, p. 622–627, 2004.

BILLES, F.; ENDRÉDI, H.; KERESZTURY, G. Vibrational spectroscopy of triazoles and tetrazole. **Journal of Molecular Structure: Theochem**, v. 530, p. 183-200, 2000.

BOCK, V. D.; PERCIACCANTE, R.; JANSEN, T. P.; HIEMSTRA, H.; VAN MAARSEVEEN, J. H. Click chemistry as a route to cyclic tetrapeptide analogues: synthesis of cyclo-[Pro-Val-psi(triazole)-Pro-Tyr]. **Organic Letters**, v. 8, n. 919, 2006.

BOHM, H. J.; BANNER, D.; BENDELS, S.; KANSY, M.; KUHN, B.; MULLER, K; OBST-SANDER, U. ;STAHL, M. Fluorine in medicinal chemistry. **ChemBioChem**, v. 5, p. 637–643, 2004.

BORELLO, E.; ZECCHINA, A.; GUGLIELMINOTTI, E. The Infrared Spectra of 1,2,3-triazole N-oxides. **Journal of the Chemical Society**, p. 1243-1245, 1966.

BOUHFID, R.; JOLY, N.; ESSASSI, E. M.; LEQUART, V.; MASSOUI, M.; MARTIN, P. Synthesis of New Spiro[1,4,2-dioxazole-5,3'-indolin]-2'-one by 1,3-Dipolar Cycloaddition. **Synthetic Communications**, v. 41, p. 2096-2102, 2011.

BRAIBANTE, M.E.F.; ZAPPE, J.A. A química dos agrotóxicos. **Química Nova na Escola**, v. 34, p. 10-15, 2012.

BRASIL. Ministério da Agricultura e da Reforma Agrária. **Regras para análise de sementes**. Brasília, 2009. 395 p.

BREINHOLT, J.; DEMUTH, H.; HEIDE, M.; JENSEN, G. W.; MOELLER, I. L.; *et al.* Prenisatin (5-(3-methyl-2-butenyl) indole-2, 3-dione): an antifungal isatin derivative from *Chaetomium globosum*. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 50 n. 443, 1996.

BREITMAIER, E.; VOELTER, W. **Carbon-13 NMR spectroscopy**. 3. ed. VCH: Weinheim, 1987.

BRIGHENTI, A.M.; ADEGAS, F.S.; BORTOLUZI, E.S.; ALMEIDA, L.A.; VOLL, E. Tolerância de genótipos de soja aos herbicidas trifluralin e imazaquin. **Planta Daninha**, v.20, n.1, p.63-69, 2002.

CANDIDO-BACANI, P. D.; REIS, B. D.; SERPELONI, J. M.; CALVO, T. R.; VILEGAS, W.; VARANDA, E. A.; COLUS, I. M. D. Mutagenicity and genotoxicity of isatin in mammalian cells in vivo. **Mutation Research**, v. 719, p. 47-51, 2011.

CHALEFF, R. S.; MAUVAIS, C. *Acetolactate synthase* is the site of action of two sulfonylurea herbicides in higher plants. **Science**, v. 224, n. 4656, p. 1443-1445, 1984.

CHALUVARAJU, K. C.; ZARANAPPA. Synthesis and biological evaluation of some isatin derivatives for antimicrobial properties. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 2, p. 541-6, 2011.

CHATKEWITZ, L. E.; HALONSKI, J. F.; PADILLA, M. S.; YOUNG, D. D. Investigation of copper-free alkyne/azide 1,3-dipolar cycloadditions using microwave irradiation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, p. 81–84, 2018.

CHEN, G.; WANG, Y.; HAO, X.; MU, S.; SUN, Q. Simple isatin derivatives as free radical scavengers: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. **Chemistry Central Journal**, 2011.

CHU, W.; ROTHFUSS, J.; ZHOU, D.; MACH, R. H. Synthesis and evaluation of isatin analogs as caspase-3 inhibitors: Introduction of a hydrophilic group increases potency in a whole cell assay. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 2192, 2011.

CONSTANTINO, M. G. **Química orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2012. v.3.

CORDELL, G. A.; QUINN-BEATTIE, M. L.; FARNSWORTH, N. R. The potential of alkaloids in drug discovery. **Phytotherapy Research**, v. 15, p. 183-205. 2001.

COSTANTINO, L.; BARLOCCO, D. Privileged Structures as Leads in Medicinal Chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 65-85, 2006.

CUNHA, G. D.; CABRAL, J. R. S.; SOUZA, L. D. S. **O abacaxizeiro: cultivo, agroindústria e economia**. Brasília: Embrapa, 1999.

DA SILVA E. N. JR; GUIMARÃES T. T.; MENNA-BARRETO R. F. S.; PINTO, F. R. M. DO C; DE SIMONE C. A; PESSOA C.; CAVALCANTI, B. C.; SABINO, J. R.; ANDRADE, C. K. Z.; GOULART, M.O.F.; DE CASTRO, S. L., PINTO, A. V. The evaluation of quinonoid compounds against *Trypanosoma cruzi*: Synthesis of imidazolic anthraquinones, nor- $\beta$ -lapachone derivatives and  $\beta$ -lapachone-based 1,2,3-triazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 3224, 2010.

DA SILVA, F. D.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FRUGULHETTI, I. I. P.; CASTRO, H. C.; SOUZA, S. L. D.; DE SOUZA, T. M. L.; RODRIGUES, D. Q.; SOUZA, A. M. T.; ABREU, P. A.; PASSAMANI, F.; RODRIGUES, C. R.; FERREIRA, V. F. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 373-383, 2009.

DE ALMEIDA BARBOSA, L. C. MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; FILOMENO, C. A. Síntese de novos herbicidas derivados do 1, 2 $\alpha$ , 4 $\alpha$ , 5-tetrametil-8-oxabicyclo [3.2.1] oct-6-en-3-ona. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 241-146, 2004.

DE CLERCQ, E. Antiviral drugs in current clinical use. **Journal Clinical Virology**, v. 30, p. 115-133, 2004.

DE SOUZA, M. V. N.; FERREIRA, S. B.; MENDONÇA, J. S.; COSTA, M.; REBELLO, F. R. Métodos de obtenção e aplicações sintéticas de tiazóis, uma

importante classe de compostos heterocíclicos. **Química Nova**, v. 28, n. 77, 2005.

DESIMONE, R. W.; CURRIE, K. S.; MITCHELL, S. A.; DARROW, J. W.; PIPPIN, D. A. Privileged structures: applications in drug discovery. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 7, n. 5, p. 473-494, 2004.

DEUBER, R. **Ciência das plantas infestantes**. 2. ed. Jaboticabal: Funep, 2003. 452p.

DEVINE, M D.; DUKE, S. O.; FEDTKE, C. **Physiology of herbicide action**. Englewood Cliffs, EUA: Prentice Hall, 1993. 441p.

DUGGLEBY, R. G. et al. Systematic characterization of mutations in yeast acetohydroxyacid synthase. Interpretation of herbicide-resistance data. **European Journal Biochemistry**, v. 270, n. 13, p. 2895- 904, 2003.

EGGADI, V.; KULANDAIVELU, U.; SHARVANABHAVA, B.S.; JUPALLY, V.R. Screening of the anticonvulsant activity of some isatin derivatives in experimental seizure models and its effect on brain GABA Levels in Mice. **American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 42-46, 2013.

ENSLEY, B. D.; RATZKIN, B. J.; OSSLUND, T. D.; SIMON, M. J.; WACKETT, L. P.; GIBSON, D. T. Expression of naphthalene oxidation genes in *Escherichia coli* results in the biosynthesis of indigo. **Science**, v. 222, p.167-169, 1983.

FAIVRE, S.; DEMETRI, G.; SARGENTE, W.; RAYMOND, E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, p. 734, 2007.

FERNANDES, T. C. C.; MAZZEO, D. E. C.; MARIN-MORALES, M. A. Mechanism of micronuclei formation in polyploidized cells of *Allium cepa* exposed to trifluralin herbicide. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 88, p. 252–259, 2007.

FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos Contendo o Núcleo Triazólico: Métodos de Síntese, Reatividade e Atividade Biológica. **Cadernos do Instituto de Química UFRJ**, 1999.

FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P. Reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

FUKUDA, Y.; ITOH, Y.; NAKATANI, K.; TERASHIMA, S. Synthetic studies on duocarmycin, 1. Totalsynthesis of dL-duocarmycin A and its 2-epimer. **Tetrahedron**, v. 50, p. 2793-2808, 1994.

FURDAS, S. D.; SHEKFEH, S.; KANNAN, S.; SIPPL, W.; JUNG, M. Rhodanine carboxylic acids as novel inhibitors of histone acetyltransferases. **Medicinal Chemistry Communication**, v. 3, p. 305–311, 2012.

GABRIEL D.; PONTES L. B.; DA SILVA, J. S.; SUDO, R. T.; CORRÊA, M. B.; PINTO, A. C.; GARDEN, S. J.; ZAPATA-SUDO, G. Pharmacological activity of novel 2-hydroxyacetophenone isatin derivatives on cardiac and vascular smooth muscles in rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 57, n. 1, p. 20-7, 2011.

GANG, C.; HUI-JUN, S.; MIN ZHANG; FANG, H.; ZHANG, J.; XIAOJIANG, H.; JING-RUI, Z. New bactericide derived from Isatin for treating oilfield reinjection water. **Chemistry Central Journal**, v. 6, p. 90-94, 2012.

GASSMAN, P. G.; VAN BERGEN, T. G. Oxindoles. New, general method of synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, p. 5508-5512, 1974.

GILLAM, E. M. J.; NOTLEY, L. M.; CAI, H.; DE VOSS, J. J.; GUENGERICH, F. P. Oxidation of indole by cytochrome P450 enzymes. **Biochemistry**, v. 39, p. 13817-13824, 2000.

GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P. **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 8. ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.

GIL-TURNES, M. S.; HAY, M. E.; FENICAL, W. Symbiotic marine bacteria chemically defend crustacean embryos from a pathogenic fungus. **Science**, v. 246, p. 116–118, 1989.

GIORDANI, G. M. R.; SANTOS, H. S.; SCAPIM, C. A.; CONSTANTIN, J.; CALLEGARI, O. Seletividade de herbicidas aplicados em pré e pós transplante da cultura da alface. **Acta Scientiarum**, v. 22, n. 4 p. 985-991, 2000.

GLOVER, V.; HALKET, J. M.; WATKINS, P. J.; CLOW, A.; GOODWIN, B. L.; SANDLER, M. Isatin: identity with the purified monoamine oxidase inhibitor tribulin. **Journal of Neurochemistry**, v. 51, p. 656 –659, 1988.

GONZALEZ, S. D. Well-defined copper(I) complexes for Click azide-alkyne cycloaddition reactions: one Click beyond. **Catalysis science and technology**, v. 1, p. 166-178, 2011.

GOTHELF, K. V.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. **Chemical Reviews**, v. 98, p. 863, 1998.

GRIBBLE, G. W.; PERKIN, T. Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications. **Journal of the Chemical Society**, v. 1, p. 1045, 2000.

GUALDI, L. P.; PEREIRA, A.; MASIERO, L.; NUÑEZ, N. K.; CAO, R.; PITREZ, P. M. C. Modelos murinos para pesquisas em asma: uma análise crítica atualizada. **Revista Medica Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, v. 20, n. 3, p. 236-242, 2010.

GUANTAI, E. M.; NCOKAZI, K.; EGAN, T.J.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.J.; SMITH, P. J.; CHIBALE, K. Design, synthesis and *in vitro* antimalarial evaluation of triazole linked chalcone and dienonehybrid compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 8243-8256, 2010.

GUI, J.; CHEN, G.; CAO, P.; LIAO, J. Rh(I)-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to NH isatins. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, p. 554–563, 2012.

HAMAUE, N.; YAMAZAKI, N.; MINAMI, M. Effects of isatin, an endogenous MAO inhibitor, on acetylcholine and dopamine levels in the rat striatum. **Biogen Amines**, v. 5, p. 367-377, 1999.

HAMBSCH, E. **Isatins as selective herbicides**. German patent, n. 1013, p. 459, 1957.

HEWAWASAM, P.; MEANWELL, N. A general method for the synthesis of isatins: preparation of regiospecifically functionalized isatins from anilines. **Tetrahedron Letters**, v. 35 p. 7303-7306, 1994.

HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSE, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210–216, 2005.

HOSOE, T.; NOZAWA, K.; KAWAHARA, N.; FUKUSIMA, K.; NISHIMURA, K.; MIYAJI, M.; KAWAI, K. Isolation of a new potent cytotoxic pigment along with indigotin from the pathogenic basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. **Mycopathologia**, v. 146, p. 9-12. 1999.

HUDSON, C. S.; HANN, R. M. The Action of Copper Sulfate on Phenylsazones of the Sugars. Phenyl-D-glucosotriazole. **Journal of the American Chemical Society**, v. 66, p. 735, 1944.

HUISGEN, R., SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, II. Kinetik der Additionen organischer Azide an CCMehrfachbindungen. **Chemische Berichte**, v.100, p. 2494–2507, 1967.

JAIN, R.; GAHLYAN, P.; DWIVEDI, S.; KONWAR, R.; KUMAR, S.; BHANDARI, M.; ARORA, R.; KAKKAR, R.; KUMAR, R.; PRASAD, A. K. Design, Synthesis and Evaluation of 1H-1,2,3-Triazol-4-yl-methyl Tethered 3-Pyrrolylisatins as Potent Anti-Breast Cancer Agents. **ChemistrySelect**, v. 3, p. 5263 – 5268, 2018.

JESCHKE, P. The unique role of halogen substituents in design of modern agrochemicals. **Pesticide Management Science**, 66, 10-27, 2010.

JORDÃO, A. K.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, T. M. L.; FARIA, G. G. S.; MACHADO, V.; ABRANTES, J. L.; DE SOUZA, M. C. B. V.; CUNHA, A. C.

Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 1860–1865, 2011.

KANDASAMY, R.; PARK, S. J.; BOYAPALLE, S.; MOHAPATRA, S.; HELLERMANN, G. R.; LOCKEY, R. F.; MOHAPATRA, S. S. Isatin down-regulates expression of atrial natriuretic peptide receptor A and inhibits airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. **International Immunopharmacology**, v. 10, p. 218-225, 2010.

KANG, I. J.; WANG, L.W.; HSU, T. A.; YUEH, A.; LEE, C. C.; LEE, Y. C.; LEE, C.Y.; CHAO, Y. S.; SHIH, S. R.; CHERN, J. H. Isatin-beta-thiosemicarbazones as potent herpes simplex virus inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 1948-1952, 2011.

KAPADIA, G. J.; SHUKLA, Y. N. Melosatin D: A New Isatin Alkaloid from *Melochia tomentosa* Roots. **Planta Medica**, v. 59, p. 568-569, 1993.

KATRINSKI, A. R.; RESS, C. W. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compound. **Pergamon Press**, v.5, p. 669-732, 1984.

KEARNEY, T.; HARRIS, P. A.; JACKSON, A.; JOULE, J. A. Synthesis of Isatin 3-Oximes from 2-Nitroacetanilides. **Synthesis**, v. 769, 1992.

KELLEY, J. L.; KOBLE, C. S.; DAVIS, R. G.; MCLEAN, E. W.; SOROKO, F. E.; COOPER, B. R. 1-(Fluorobenzyl)-4-amino-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]pyridines: synthesis and anticonvulsant activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 4131, 1995.

KHAN, A. F.; MAALIK, A.; NOOR, T.; ZAIDI, A.; FAROOQ, U.; BUKHARI, S. M. Advances in Pharmacology of Isatin and its Derivatives: A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 10, p. 1937-1942, 2015.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. **Angewandte Chemie**, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.

KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. **Drug Discov Today**, v. 8, n. 24, p. 1128-37, 2003.

KONSTANTINOVIĆ, S. S.; KAPOR, A.; RADOVANOVIĆ, B. C.; DEAK, A. Synthesis, X-ray and antimicrobial activity of isatin-3-phenylhydrazone. **Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly**, v. 14, n. 1, p. 27–34, 2008.

KRAEHMER, H. Innovation: Changing Trends in Herbicide Discovery. **Outlooks on Pest Management**, v. 23, n. 3, p. 115-118, 2012.

KRISHNEGOWDA, G.; GOWDA, A. S. P.; TAGARAM, H. R. S.; CARROLL, K. F. S.-O'; IRBY, R. B.; SHARMA, A. K.; AMIN, S. Synthesis and biological evaluation

of a novel class of isatin analogs as dual inhibitors of tubulin polymerization and Akt pathway. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.19, n. 6006, 2011.

KUMAR, K.; PRADINES, B.; MADAMET, M.; AMALVICT, R.; BENOIT, N.; KUMAR, V. 1H-1,2,3-triazole tethered isatin-ferrocene conjugates: Synthesis and in vitro antimalarial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 801-804, 2014.

KUMAR, R.; MAULIK, P. R.; MISRA, A. K. Significant rate accelerated synthesis of glycosyl azides and glycosyl 1,2,3-triazole conjugates. **Glycoconjugate Journal**, v. 25 p. 595–602, 2008.

LAL, K.; YADAV, P. Green synthesis and antibacterial evaluation of isatin–oxime-triazole conjugates. **Chemistry & Biology Interface**, v. 6, n. 4, p. 234-242, 2016.

LOLOIU, G.; MAIOR, O. Isatin chemistry, Synthesis of N-methyl-2,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[2,3- b]phenoxatiin. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 42, p. 67-69, 1997.

MACPHERSON, L. J.; DUBIN, A. E.; EVANS, M. J.; MARR, F.; SCHULTZ, P. G.; CRAVATT, B. F.; PATAPOUTIAN, A. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. **Nature**, v. 445, p. 541-545, 2007.

MADELLA, S.; MAKULA, A. Design, synthesis and docking Study of some novel isatin-quinoline hybrids as potential antitubercular agents. **Anti-Infective Agents - Bentham Science**, v. 14, p. 53 – 62, 2016.

MAGUIRE, J. D. Speeds of germination-aid selection and evaluation for seedling emergence and vigor. **Crop Science**, Madison, v. 2, p. 176-177, 1962.

MAKHIJA, M. T.; KASLIWAL, R. T.; KULKARNI, V. T.; NEAMATI, N. De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 2317–2333, 2004.

MALLORY-SMITH, C. A.; RETZINGER, E. J. Revised Classification of Herbicides by Site of Action for Weed Resistance Management Strategies. **Weed Technology**, v. 17, n. 3, p. 605-619, 2003.

MANN, M.; HOJRUP, P.; ROEPSTORFF P. Use of mass spectrometric molecular weight information to identify proteins in sequence databases. **Biological Mass Spectrometry**, v. 22, p.338-345, 1993.

MARCINEK, H., WEYLER, W., DEUS-NEUMANN, B., ZENK, M.H., Indoxyl-UDPG-glucosyltransferase from *Baphicacanthus cusia*. **Phytochemistry**, v. 53, p. 201–208, 2000.

MARTI, C.; CARREIRA, E. M. Construction of Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – Recent Applications to the Synthesis of Oxindole Alkaloids. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 63, p. 2209, 2003.

MATHUR G.; NAIN S. Recent Advancement in Synthesis of Isatin as Anticonvulsant Agents: A Review. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 4, p. 417-416, 2004.

MATTEELLI, A.; MIGLIORI, G.B.; CIRILLO, D.; CENTIS, R.; GIRARD, E.; RAVIGLION, M. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: epidemiology and control. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 5, p. 857-871, 2007.

MAUGARD, T.; ENAUD, E.; CHOISY, P.; LEGOY, M. D. Identification of an indigo precursor from leaves of *Isatis tinctoria* (Woad). **Phytochemistry**, v. 58, p. 897-904, 2001.

MCCOURT, J. A.; DUGGLEBY, R. G. Acetohydroxyacid synthase and its role in the biosynthetic pathway for branched-chain amino acids. **Amino Acids**, v. 31, p. 173–210, 2006.

MACDONALD, J. P.; BADILLO, J. J.; AREVALO, G. E.; SILVA-GARCÍA, A.; FRANZ, A. K. Catalytic Stereoselective Synthesis of Diverse Oxindoles and Spirooxindoles from Isatins. **ACS Combinatorial Science**, v. 14, p. 285–293, 2012.

MEDVEDEV, A.; SANDLER, M.; GLOVER, V. Interaction of isatin with type-A natriuretic peptide receptor: possible mechanism. **Life Sciences**, v. 62, p. 2391–8, 1998.

MEDVEDEV, A.; CRUMEYROLLE-ARIAS, M.; CARDONA, C.; SANDLER, M.; GLOVER, V. Natriuretic peptide interaction with [<sup>3</sup>H]-isatin binding sites in rat brain. **Brain Research**, v. 1042, p. 119–24, 2005.

MEDVEDEV, A. E.; CLOW, A.; SANDLER, M.; *et al.* Isatin – a link between natriuretic peptides and monoamines? **Biochemical Pharmacology**, v. 52; p. 385–91, 1996.

MEDVEDEV, A. E.; GLOVER, V. Tribulin and endogenous MAO-inhibitory regulation in vivo. **Neurotoxicology**, v. 25, p. 185–92, 2004.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.

MINAMI, Y., NISHIMURA, O., HARA-NISHIMURA, I., NISHIMURA, M., MATSUBARA, H. Tissue and intracellular localization of indican and the purification and characterization of indican synthase from indigo plants. **Plant and Cell Physiology**, v. 41, p. 218–225, 2000.

MORI, I.; FONNÉ-PFISTER, R.; MATSUNAGA, S.; TADA, S.; KIMURA, Y.; IWASAKI, G.; MANO, J.; HATANO, M.; NAKANO, T.; KOIZUMI, S.; SHEIDEGGER, A.; HAYAKAWA, K.; OHTA, D. A novel class of herbicides: Specific Inhibitors of imidazoleglycerol phosphate dehydratase. **Plant Physiology**, 107, 719-723, 1995.

NANDAKUMAR, A.; THIRUMURUGAN, P.; PERUMAL, P. T.; VEMBU, P.; PONNUSWAMY, M. N.; RAMESH, P. One-pot multicomponent synthesis and anti-microbial evaluation of 2'-(indol-3-yl)-2-oxospiro(indoline-3,4'-pyran) derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 4252-4258, 2010.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia Oral & Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

OGATA, A.; HAMAUE, N.; TERADO, M.; MINAMI, M.; NAGASHIMA, K.; TASHIRO, K. Isatin, an endogenous MAO inhibitor, improves bradykinesia and dopamine levels in a rat model of Parkinson's disease induced by Japanese encephalitis virus. **Journal of the Neurological Sciences**, p. 79-83, 2003.

OLIVEIRA JR, R. S. Mecanismos de Ação de Herbicidas. In: OLIVEIRA JR, R. S.; CONSTANTIN, J.; INOUE, M. H. **Biologia e manejo de plantas daninhas**. Curitiba: Omnipax, 2011. p. 141-192.

OLIVEIRA, M. F.; BRIGHENTI, A. M. Comportamento dos herbicidas no ambiente. In: OLIVEIRA JR, R. B.; CONSTANTIN, J.; INOUE, M. H. **Biologia e Manejo de Plantas Daninhas**. Curitiba: Omnipax, 2011. p. 263-304.

ORDISH, G. The constant pest. A short history of pests and their control. **Medical History**, v.21, n. 2, p. 222, 1976.

PADWA, A. **1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry**. Wiley & Sons: New York, v.1, 1984.

PALENIK, G. J.; KOZIOL, A. E.; KATRITZKY, A. R.; FAN, W. Q. J. Nonbonded interactions. The influence of lone pair repulsions on bond lengths. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 9, p. 715-716, 1990.

PANNEERSELVAM, P.; REDDY, R. S.; MURALI, K.; KUMAR, N. R. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities of 5-substituted isatin derivatives. **Der Pharma Chemica**, v. 2, p. 28-37, 2010.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700p.

POPP, F. D.; PARSON, R.; DONIGAN, B. E. Synthesis of potential anticonvulsants, condensations of isatins with acetone and related ketones. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 69, p. 1235-1237, 1980.

PRETSCH; BÜHLMANN; BADERTSCHER. **Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data.** 4. ed. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2009.

PY, C. La lutte contre les mauvaises herbes en plantation d'ananas. **Fruits**, v. 14, n. 6, p. 247-261, 1959.

RAJ, R.; SINGH, P.; HABERKERN, N. T.; FAUCHER, R. M.; PATEL, N.; LAND, K. M.; KUMAR, V. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole linked b-lactameisatin bi-functional hybrids and preliminary analysis of in vitro activity against the protozoal parasite *Trichomonas vaginalis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, p. 897-906, 2013.

RAJ, R.; SINGH, P.; SINGH, P.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; KUMAR, V. Azide-alkyne cycloaddition en route to 1H-1,2,3-triazole-tethered 7-chloroquinoline-isatin chimeras: Synthesis and antimalarial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, p. 590-596, 2013a.

RAO, C. N. R.; VENKATARAGHAVAN, R. Contribution to the infrared spectra of five-membered n- and n,s-heterocyclic compounds. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 42, 1964.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. **Angewandte Chemie**, v.41, n. 14, p. 2596-2599, 2002.

SA, M. M.; RAMOS, M. D.; FERNANDES, L. Fast and efficient preparation of Baylis–Hillman-derived (E)-allylic azides and related compounds in aqueous médium. **Tetrahedron**, v. 62, p. 11652–11656, 2006.

SANDMEYER, T. Isonitrosoacetanilides and their condensation to form isatin derivatives. **Helvetica Chimica Acta**, v. 2, p. 234-232, 1919.

SDBS, Spectral Database for Organic Compounds. 2004. Disponível em: <<http://sdbs.db.aist.go.jp>>. Acesso em: 20 mai. 2018.

SHAIKH, M. H.; SUBHEDAR, D. .; KHAN, F. A. K.; SANGSHETTI, J. N.; NAWALE,L.; ARKILE, M.; SARKAR, D.; SHINGATE, B. B. Synthesis of Novel Triazole-incorporated Isatin Derivatives as Antifungal, Antitubercular, and Antioxidant Agents and Molecular Docking Study. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 54, n. 1, 2016.

SHANER, D. L.; SINGH, B. K. Acetohydroxyacid synthase inhibitors. In: ROE, M.; BURTON, J. D.; KUHR, R. J. **Herbicide activity: Toxicology, biochemistry and molecular biology**. IOS Press, Amsterdam, 1997. p. 69–110.

SHANG, J.; LI, H.; SHANG, J.; SONG, H.; LI, Z.; WANG, J. Syntheses, Crystal Structures and Bioactivities of Two Novel Isatin Derivatives. **Chemical Research in Chinese Universities**, v. 27, n. 4, p. 595–598, 2011.

SHARMA, V.; KUMAR, P.; PATHAK, D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 47, n. 3, p. 491–502, 2010.

SHI, F.; TAO, Z. L.; LUO, S. W.; TU, S. J.; GONG, L. Z. Scaffold-Inspired Enantioselective Synthesis of Biologically Important Spiro[pyrrolidin-3,2'-oxindoles] with Structural Diversity through Catalytic Isatin-Derived 1,3-Dipolar Cycloadditions. **Chemistry: A European Journal**, v. 18, n. 22, p. 6885-6894, 2012.

SHMIDT, M. S.; PERILLO, I. A.; GONZÁLEZ, M.; BLANCO, M. M. Reaction of isatin with alkylating agents with acidic methylenes. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 2514–2517, 2012.

SILVA, F. de A. S. E.; AZEVEDO, C. A. V. **Principal Components Analysis in the Software Assisat-Statistical Attendance**. In: WORLD CONGRESS ON COMPUTERS IN AGRICULTURE, 7, Reno-NV-USA: American Society of Agricultural and Biological Engineers, 2009.

SILVA, B. N. M.; BASTOS, R. S.; SILVA, B. V.; PINTO, A. C. Síntese de 5-nitroisatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2279–2282, 2010.

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. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 2, p. 179-183, 2013.

SILVA, J. F. M.; GARDEN, S. J.; PINTO, A. C. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 273–324, 2001.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2006. 490 p.

SINGH, P.; SHARMA P.; ANAND, A.; BEDI, P. M. S.; KAUR, T.; SAXENA, A. K.; KUMAR, V. Azide-alkyne cycloaddition en route to novel 1H-1,2,3-triazole tethered isatin conjugates with in vitro cytotoxic evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 455-461, 2012.

SINGH, U. K.; PANDEYA, S. N.; SINGH, A.; SRIVASTAVA, B. K.; PANDEY, M. Synthesis and antimicrobial activity of schiffs and N-mannich bases of isatin and its derivatives with 4-amino-n-carbamimidoyl benzene sulfonamide. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 2, p. 151-154, 2010.

SONAWANE R. P.; TRIPATHI R. R. The chemistry and synthesis of 1H-indole-2,3-dione (Isatin) and its derivatives. **International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy**, v.7, n .1, p. 30-36, 2013.

STOLLE, R., PRAK. J. N-Substituted oxindoles and isatins. **Journal fuer Praktische Chemie**, v. 105, p. 137-148, 1922.

STUCCHI, M.; LESMA, G.; MENEGHETTI, F.; RAINOLDI, G.; SACCHETTI, A.; SILVANI, A. Organocatalytic Asymmetric Biginelli-like Reaction Involving Isatin. **Journal of Organic Chemistry**, v., 81, p. 1877–18, 2016.

SUN, S.; SCHILLER, J. H. Angiogenesis inhibitors in the treatment of lung cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 62, n. 93, 2007.

TAN, H. Z.; WANG, W. M.; SHANG, J. L.; SONG, H. B.; LI, Z. M.; WANG, J. G. Syntheses, crystal structures and bioactivities of two isatin derivatives. **Chinese Journal of Structural Chemistry**, v. 30, n. 4, p. 502–507, 2011.

TAVARI, M.; MALAND. S. F.; JOUBERT. J. Design, synthesis, biological evaluation and docking studies of sulfonyl isatin derivatives as monoamine oxidase and caspase-3 inhibitors. **Medicinal Chemistry Communication**, v. 7, p. 1628, 2016.

TOERNKVIST, C.; BERGMAN, J.; LIEBERG, B. Correlated ab Initio Geometries and Vibrations of 1H- and 2AM,2,3-Triazole. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 95, n. 8, 1991.

TEHRANI, K. H. M. E.; HASHEMI, M.; HASSAN, M.; KOBARFARD, F.; MOHEBBI, S. Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins. **Chinese Chemical Letters**, v. 27, p. 221–225, 2016.

THAKUR, R. K.; JOSHI, P.; UPADHYAYA, K.; SINGH, K.; SHARMA, G.; SHUKLA, S. K.; TRIPATHI, R.; TRIPATHI, R. P. Synthesis of isatin based N1-alkylated 3-b-C-glycoconjugated-oxopropylidene oxindoles as potent antiplasmodial agent. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 162, p. 448-454, 2019.

THEOPHIL, E.; SIEGFRIED H.; SPEICHER, A. **The chemistry of heterocycles: structure, reactions, synthesis, and applications**. 2. ed. Weiheim: Wiley-VCH, 2003.

THOMAS, K. D.; ADHIKARI, A. V.; SHETTY, N. S. Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 3803, 2010.

USAMI, K.; KITAHARA, K.; ISHIKURA, S.; et al. Characterization of a major form of human isatin reductase and the reduced metabolite. **European Journal of Biochemistry**, v. 268, p. 5755–63, 2001.

UZGÖREN-BARAN, A.; TEL, B. C.; SARIGÖL, D.; ÖZTÜRK, E. I.; KAZKAYASI, I.; OKAY, G.; ERTAN, M.; TOZKOPARAN, B. Thiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4- triazole-5 (6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 398, 2012.

VALKO, M.; RHODES, C. J.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 1-40, 2006.

VERPOORTE, R. Methods for the structure elucidation of alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 49, p.1-25, 1986.

VIDAL, R.A. **Herbicidas: mecanismos de ação e resistência de plantas**. Porto Alegre, 1997. 1165 p.

VINIK, A. I.; RAYMOND, E. Pancreatic neuroendocrine tumors: approach to treatment with focus on sunitinib. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, n. 396, 2013.

VINTONYAK, V. V.; WARBURG, K.; OVER, B.; HEUBEL, K.; RAUH, D.; WALDMANN, H. Identification and further development of thiazolidinones spirofused to indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase B. **Tetrahedron**, v. 67, p. 6713-6729, 2011.

WANG, J. G.; XIAO, Y. J.; LI, Y. H.; MA, Y.; LI Z. M. Identification of some novel AHAS inhibitors via molecular docking and virtual screening approach. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 15, n. 1, p. 374-380, 2007.

WANG, J.; TAN H.; LI Y.; MA, Y.; LI, Z.; GUDDAT, L. W. Chemical synthesis, in vitro acetohydroxyacid synthase (AHAS) inhibition, herbicidal activity, and computational studies of isatin derivatives. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 59, n. 18, p. 9892-9900, 2011.

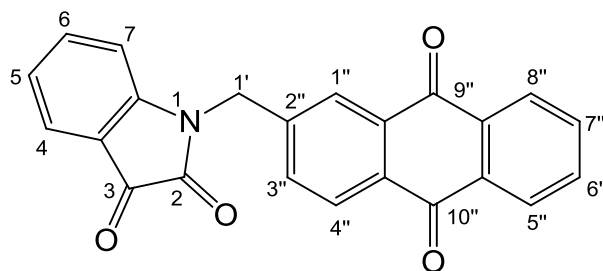
XIA, Z. K.; ZENK, M.H. Biosynthesis of indigo precursors in higher plants. **Phytochemistry**, v. 31, p. 2695–2697, 1992.

XU, Z.; ZHANG, S.; SONG, X.; QIANG, M.; LV, Z. Design, synthesis and in vitro anti-mycobacterial evaluation of gatifloxacin-1H-1,2,3-triazole-isatin hybrids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 3643–3646, 2017.

YAMADA, N.; KUSANO, D.; KUWANO, E. Bleaching activity of 4-phenyl-3-(substituted benzylthio)-4H-1,2,4-triazoles. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**, v. 66, n. 8, p. 1671-1676, 2002.

ZHENG, X.; WAN, Y.; LING, F.; MA, C. Copper-Catalyzed Tandem Reaction of Terminal Alkynes and Sulfonyl Azides for the Assembly of Substituted Aminotriazoles. **Organic Letters**, v. 19, p. 3859–3862, 2017.

## 8 APÊNDICES



50

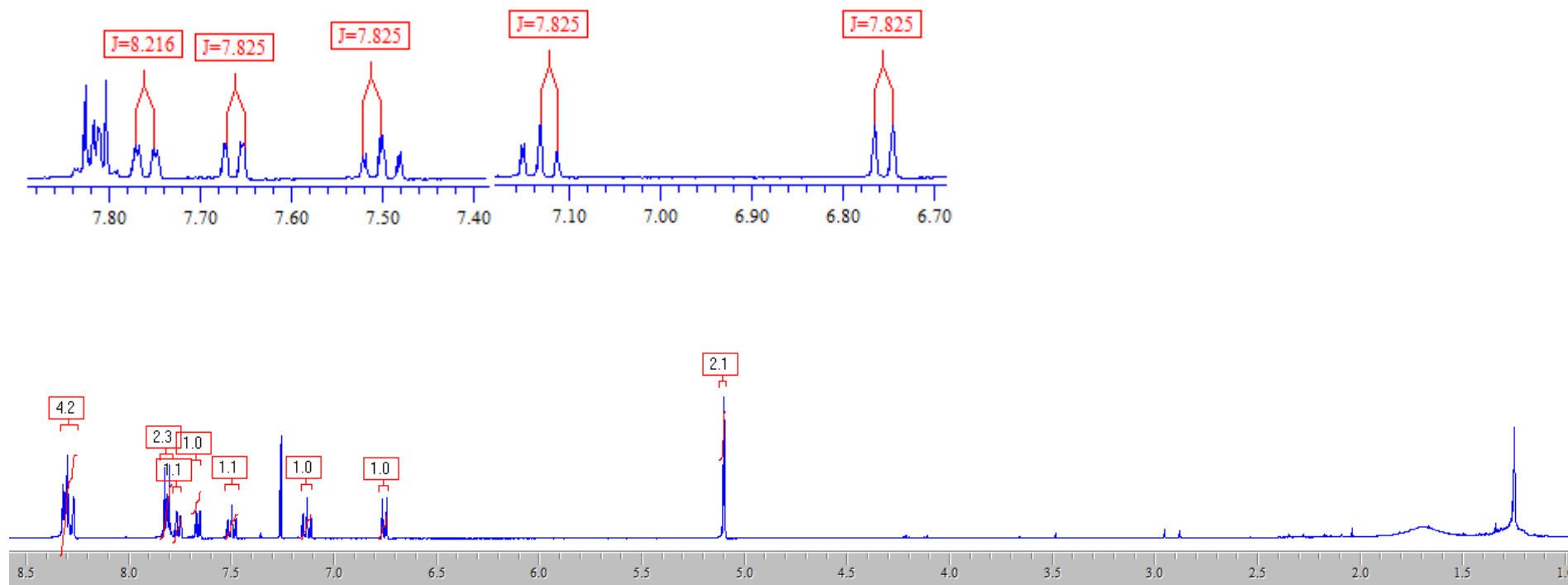
Tabela 7 - Dados espectroscópicos do composto 50.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
2	158,3	-			
3	182,4	-			
3a	117,8	-			
4	125,8	7,66	1	dd	$J_{4,5} = 7,8; J = 0,8$
5	124,3	7,13	1	td	$J_{5,6} = 7,8; J_{5,4} = 7,8; J = 0,8$
6	138,5	7,50	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
7	110,6	6,76	1	dl	$J_{7,6} = 7,8$
7a	150,1	-			
1'	43,8	5,1	2	s	-
1''	134,0	8,26 – 8,33	4	m	-
2''	141,3	-			
3''	132,7	7,76	1	dd	$J_{3'',4''} = 8,2; J = 1,9$
4''	128,4	8,26 – 8,33	4	m	-

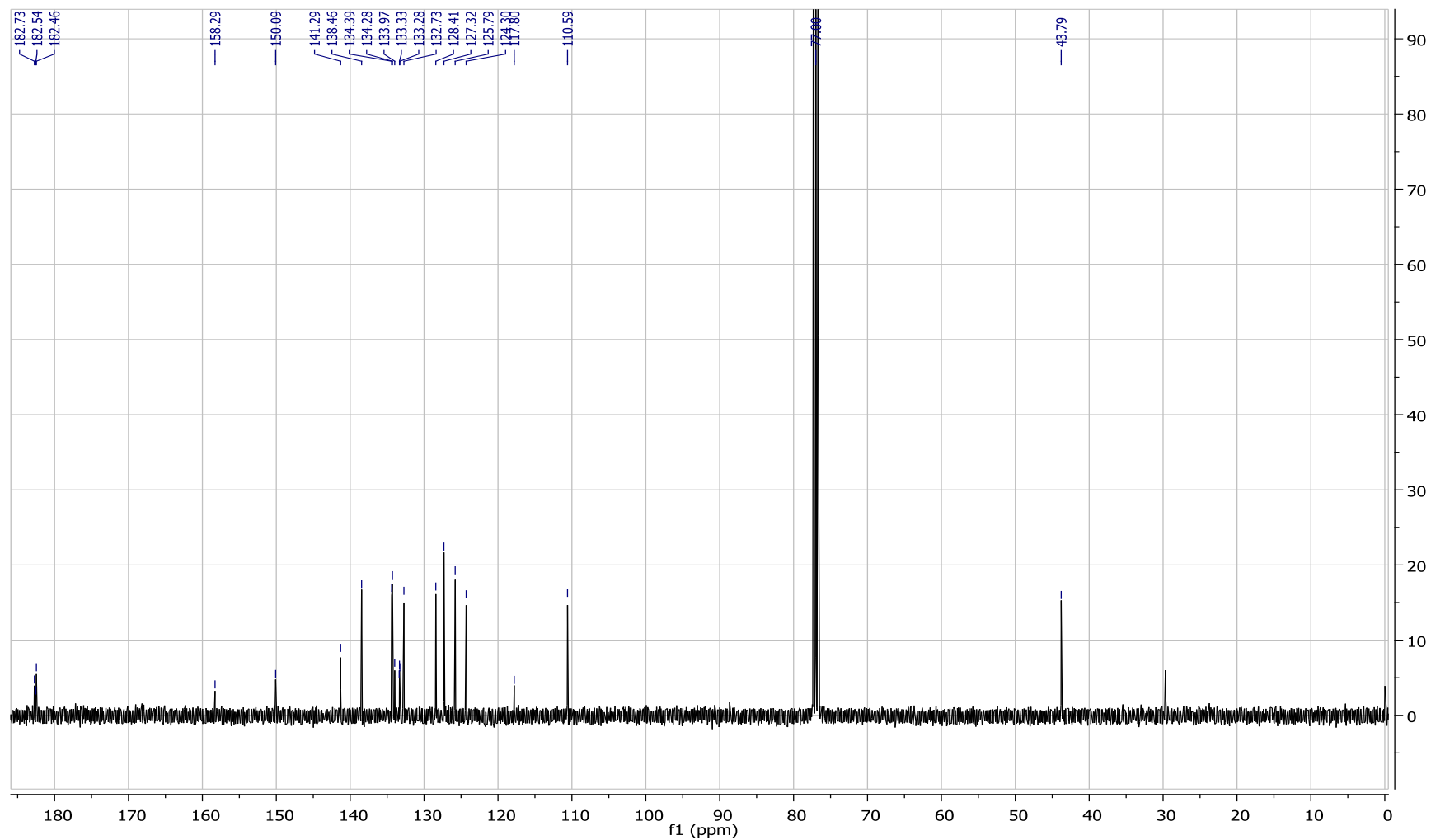
---

<b>4"a</b>	133,2	-				
<b>5"</b>	127,3	8,26 – 8,33	4	m	-	
<b>5"a</b>	134,4	-				
<b>6"</b>	133,3	7,79 – 7,86	2	m	-	
<b>7"</b>	133,3	7,79 – 7,86	2	m	-	
<b>8"</b>	127,3	8,26 – 8,33	4	m	-	
<b>8"a</b>	134,4	-				
<b>9"</b>	182,7	-				
<b>9"a</b>	134,3	-				
<b>10"</b>	182,5	-				

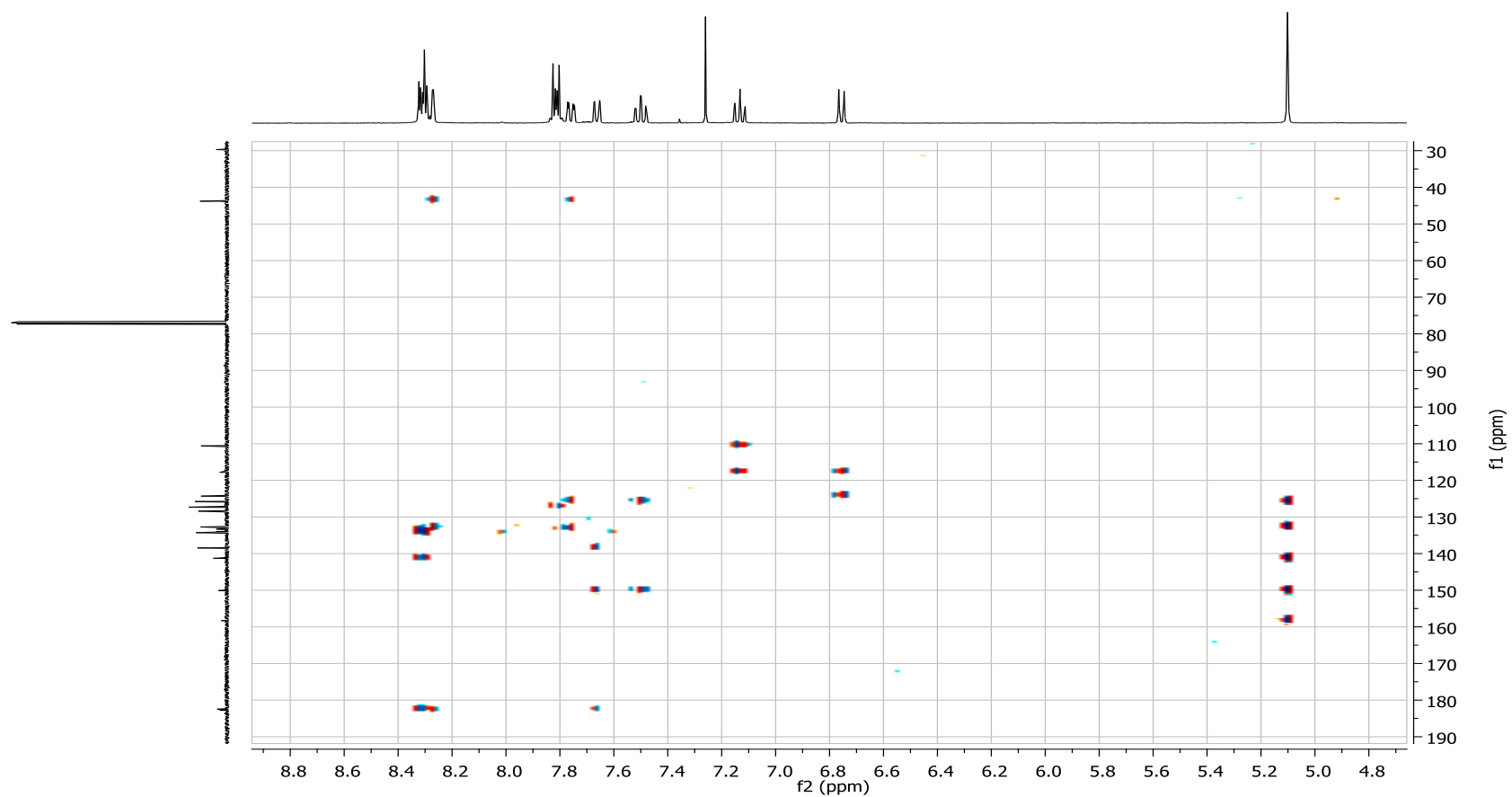
---



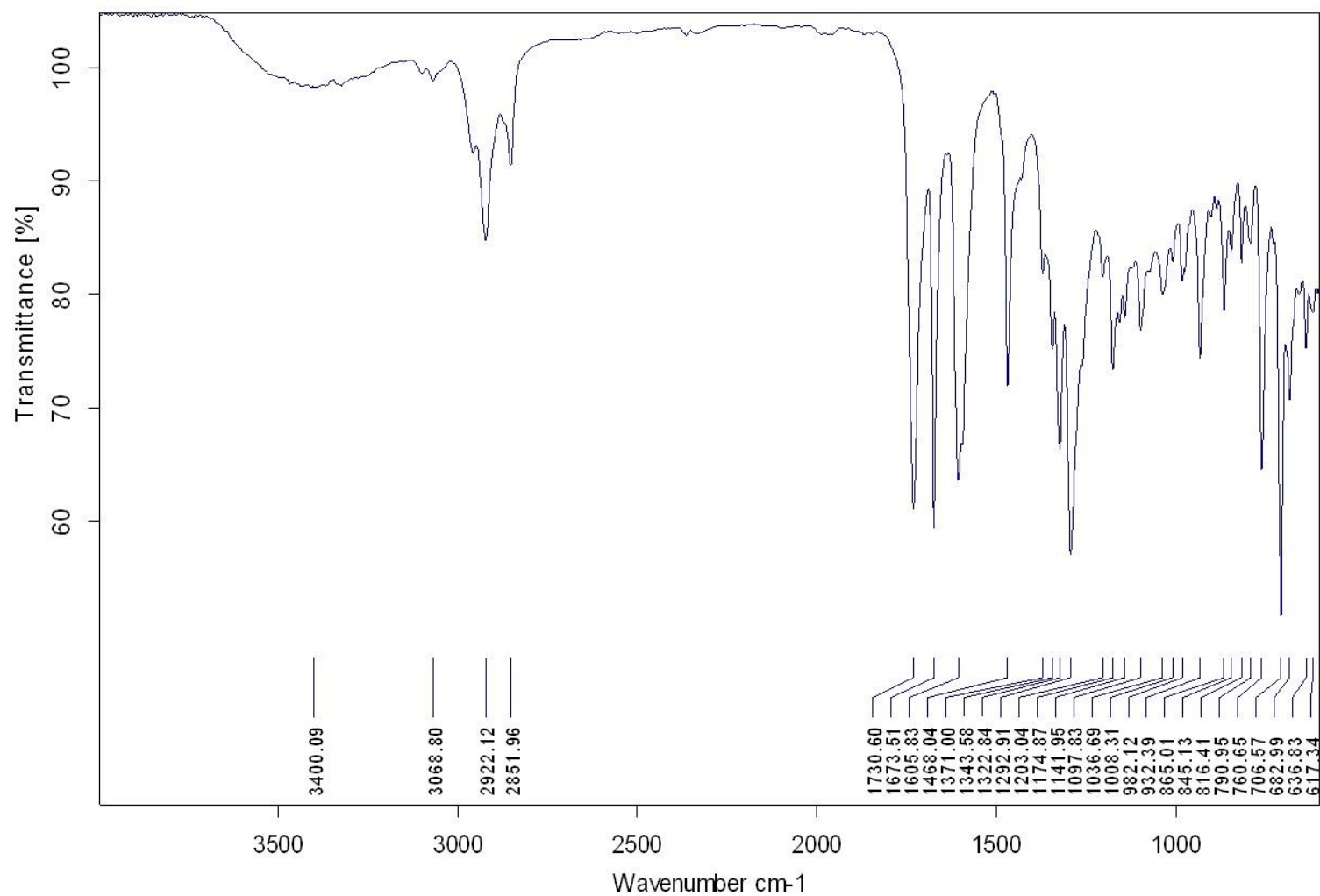
**APÊNDICE A:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracên-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**).



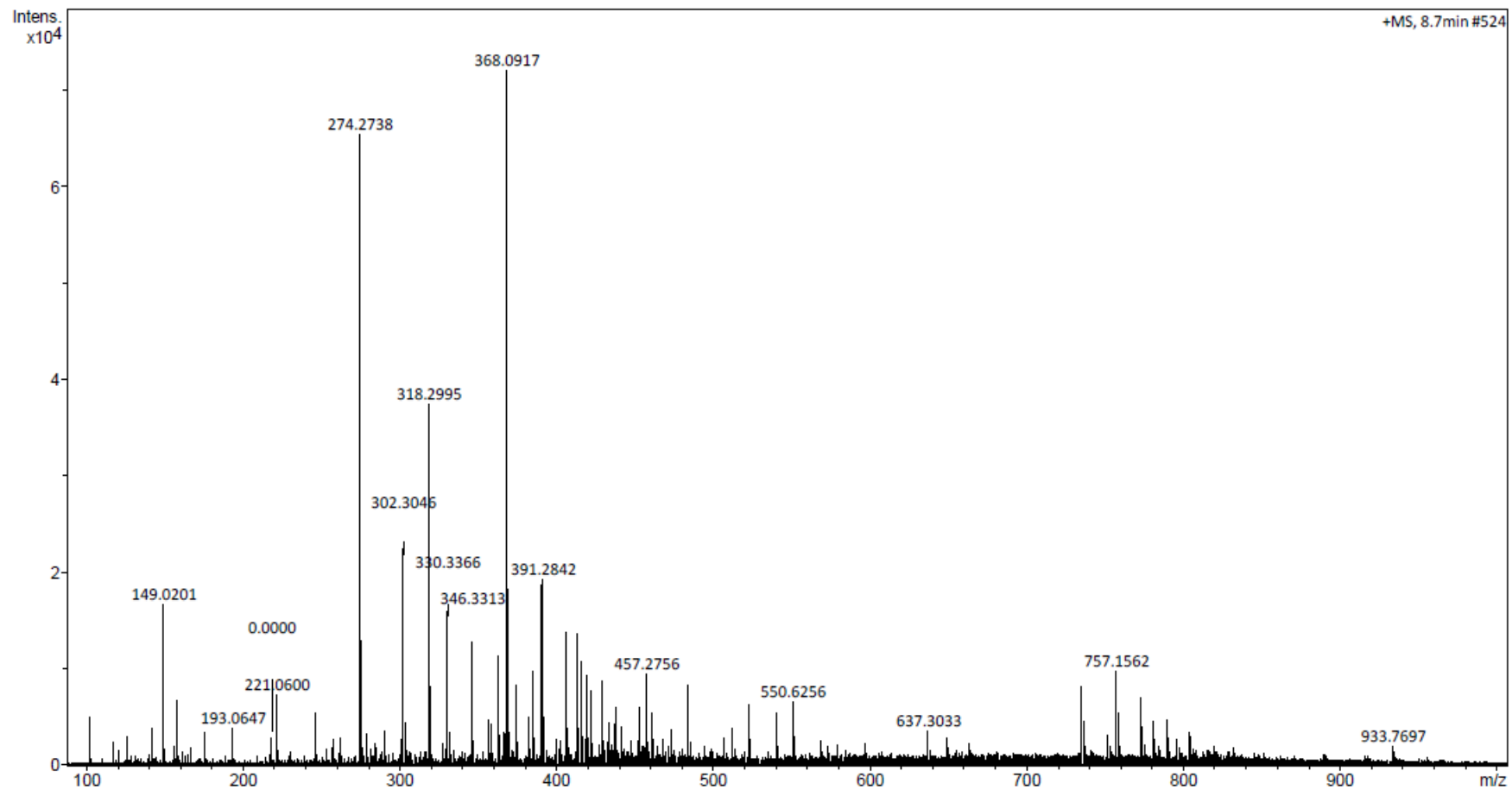
**APÊNDICE Aa:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracên-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**).



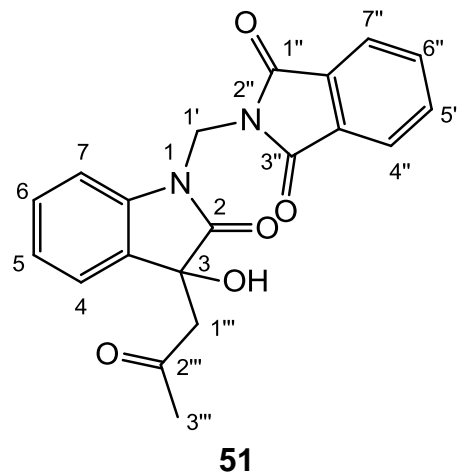
**APÊNDICE Ab:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**).



**APÊNDICE Ac:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**).



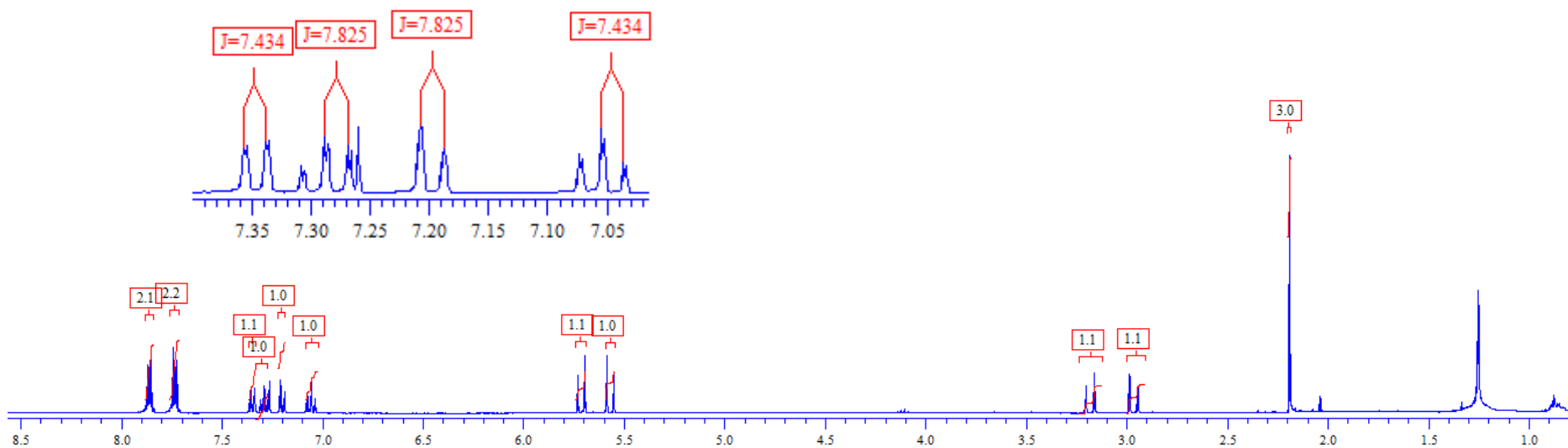
**APÊNDICE Ad:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((9,10-dioxo-9,10-diidroantracen-2-il)metil)indolina-2,3-diona (**50**).



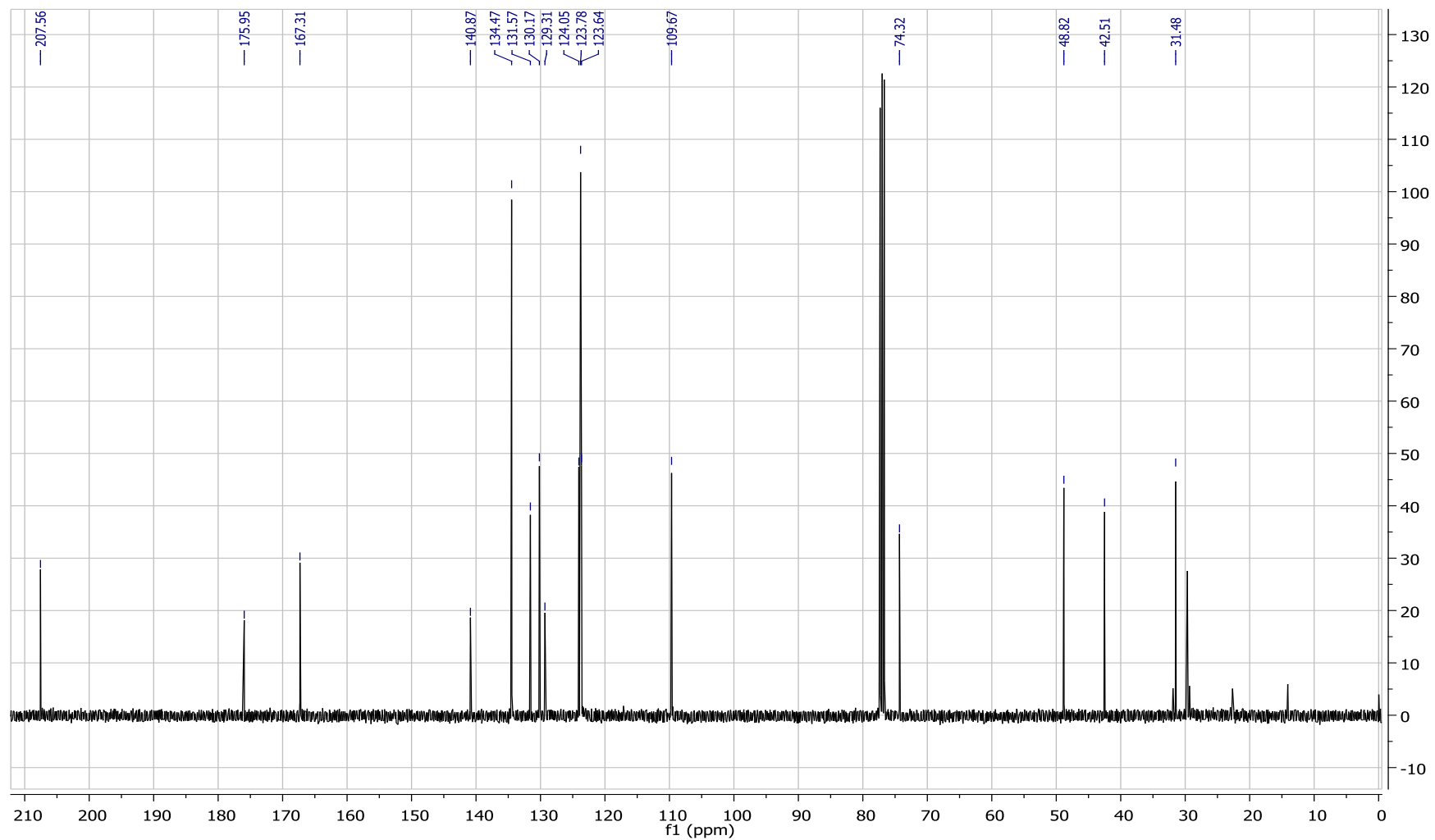
**Tabela 8 - Dados espectroscópicos do composto 51.**

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	175,9	-			
<b>3</b>	74,3	-			
<b>3a</b>	129,3	-			
<b>4</b>	124,0	7,34	1	dd	$J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
<b>5</b>	123,6	7,05	1	td	$J_{5,6} = 7,4; J_{5,4} = 7,4; J = 1,2$
<b>6</b>	130,2	7,28	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
<b>7</b>	109,7	7,19	1	dl	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	140,9	-			
<b>1'</b>	42,5	5,56 - 5,71	2	d	$J = 14,1$
<b>1''</b>	167,3	-			
<b>3''</b>	167,3	-			

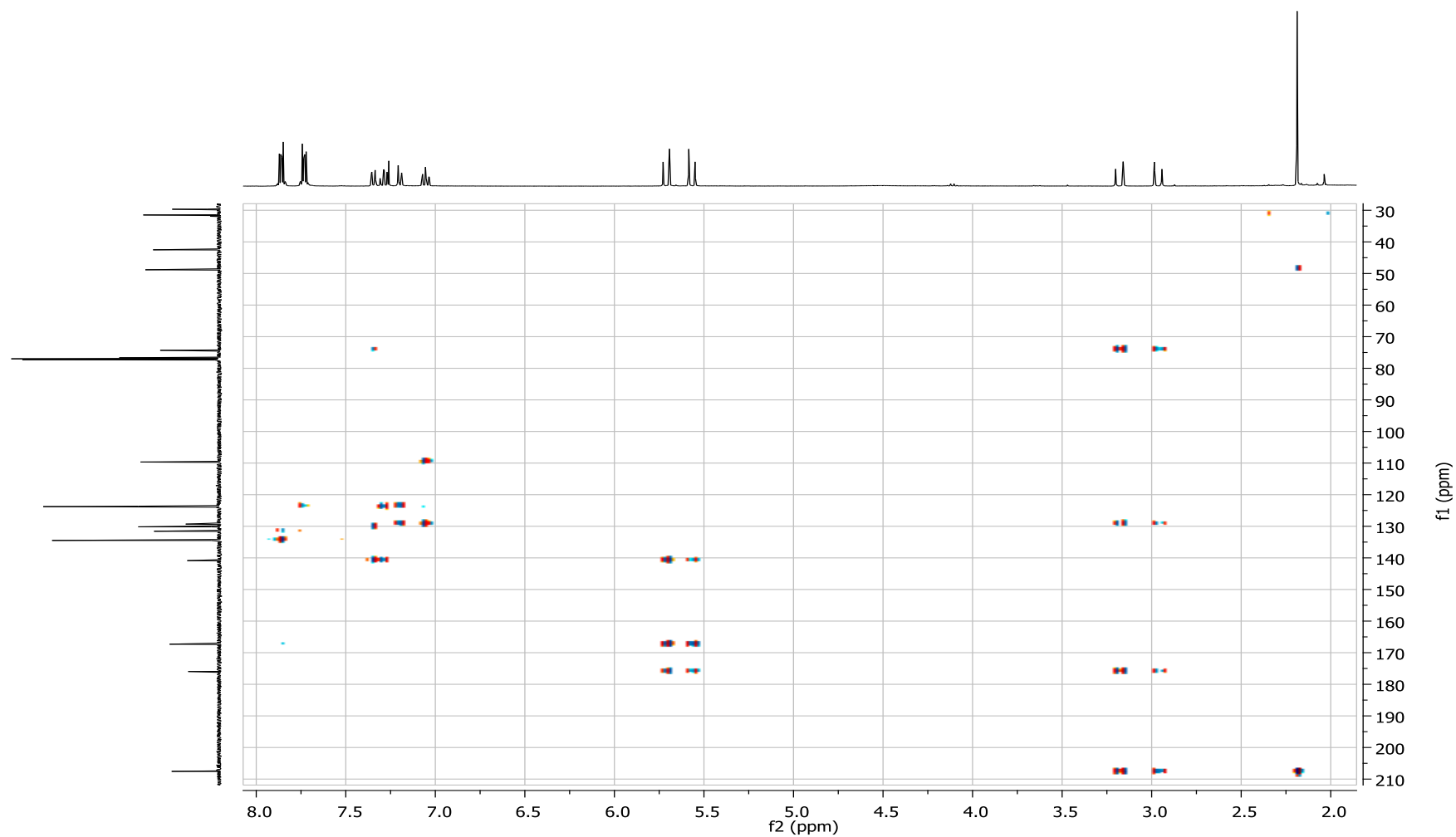
<b>3''a</b>	131,6	-			
<b>4''</b>	123,8	7,84 - 7,88	2	m	-
<b>5''</b>	134,5	7,71 - 7,75	2	m	-
<b>6''</b>	134,5	7,71 - 7,75	2	m	-
<b>7''</b>	123,8	7,84 - 7,88	2	m	-
<b>7''a</b>	131,6	-			
<b>1'''</b>	48,8	2,96 - 3,18	2	d	$J = 16,1$
<b>2'''</b>	207,6	-			
<b>3'''</b>	31,5	2,18	3	s	-



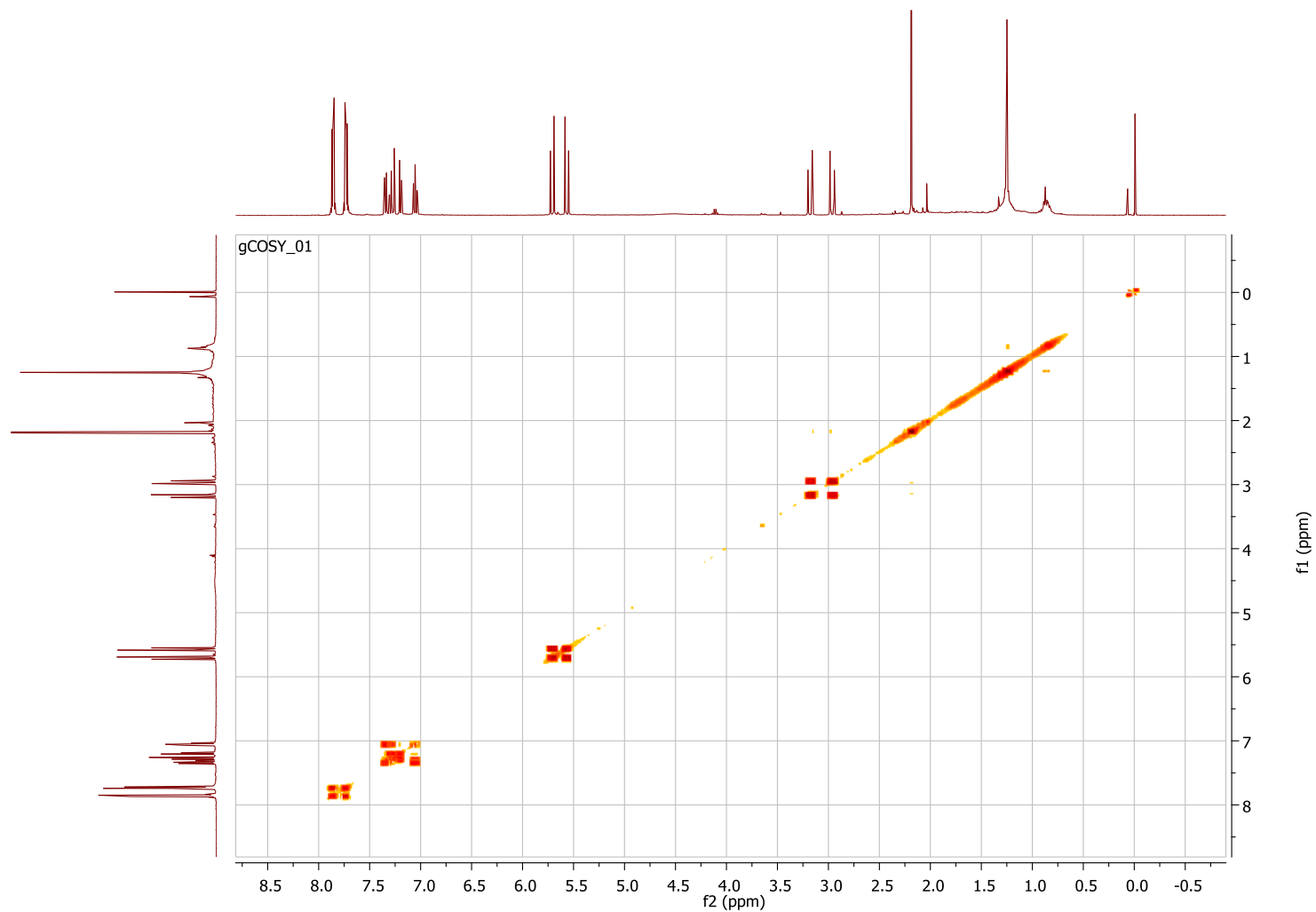
**APÊNDICE B:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**).



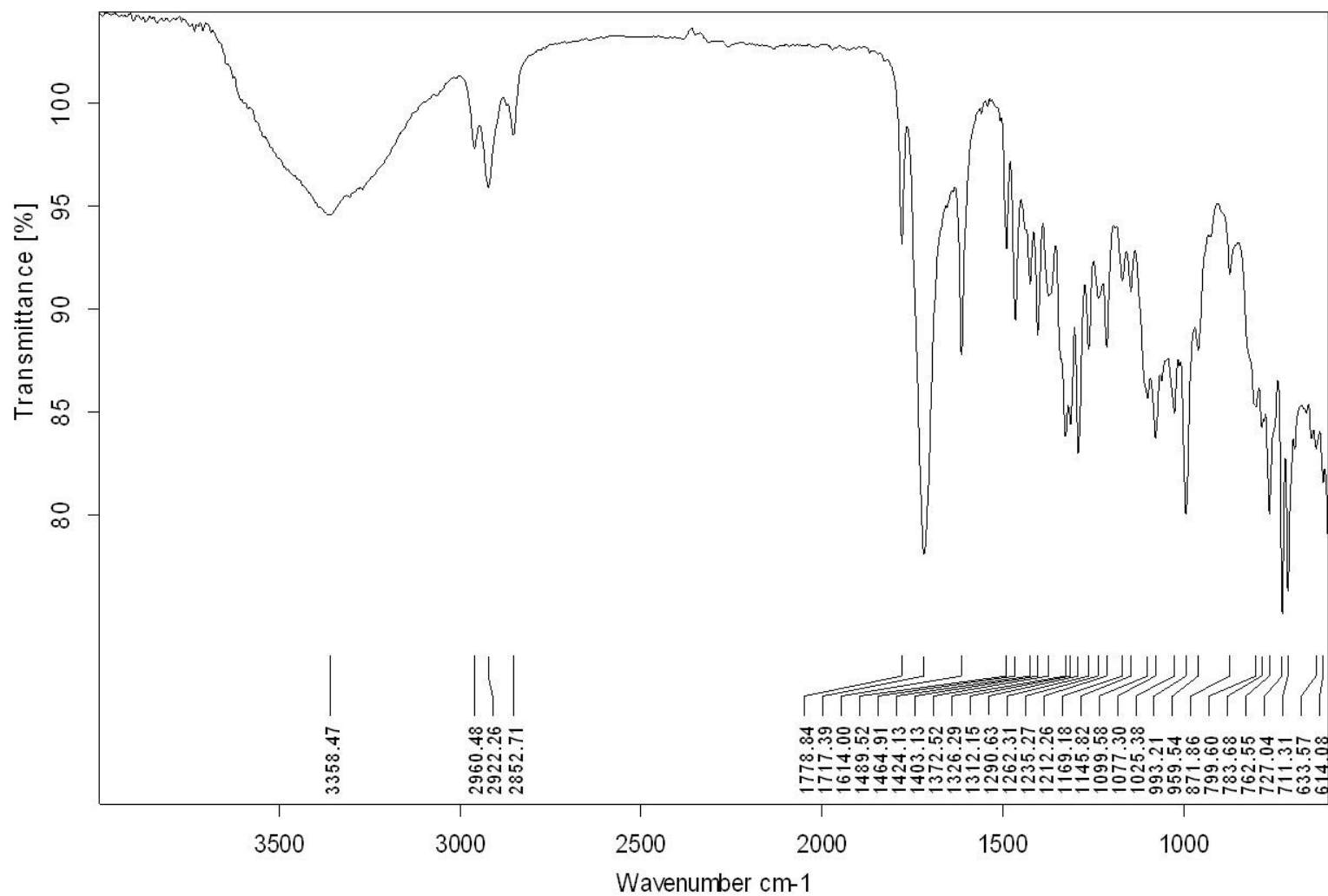
**APÊNDICE Ba:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**).



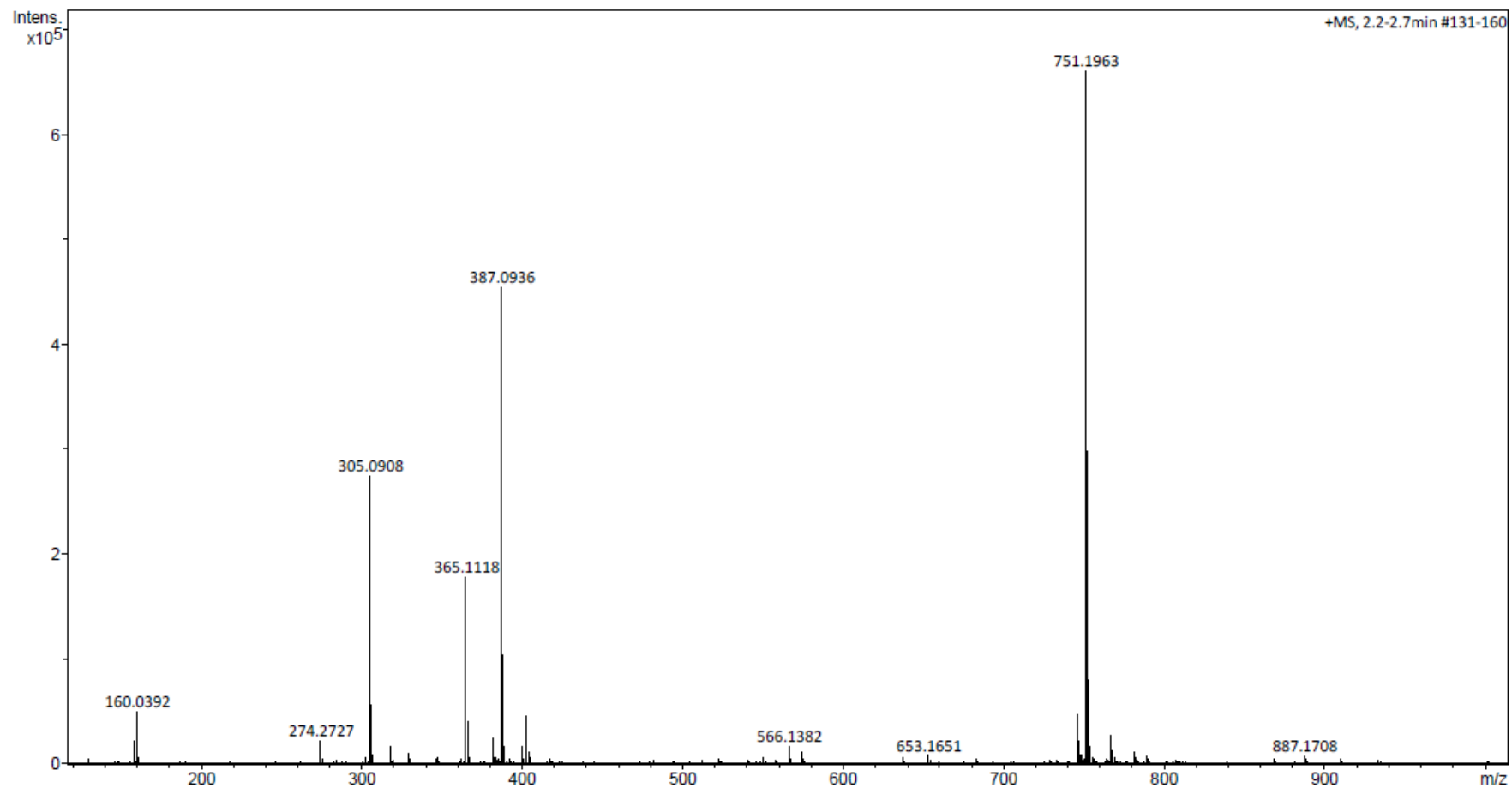
**APÊNDICE Bb:** Espectro de HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**).



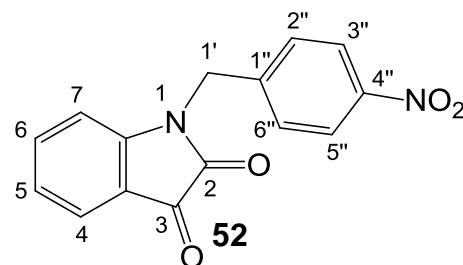
**APÊNDICE Bc:** Espectro de COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**).



**APÊNDICE Bd:** Espectro na região do infravermelho do composto 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**).

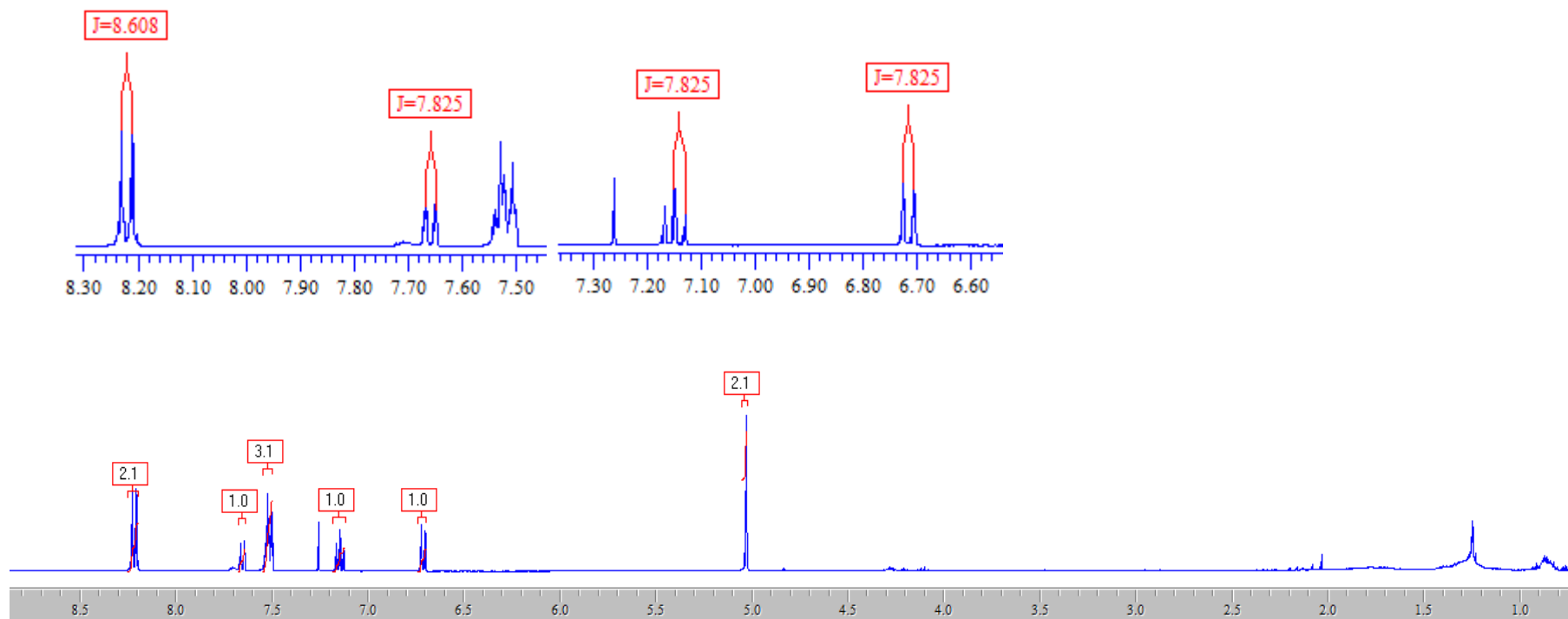


**APÊNDICE Be:** Espectro de massas de alta resolução do composto 2-((3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)indolin-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (**51**).

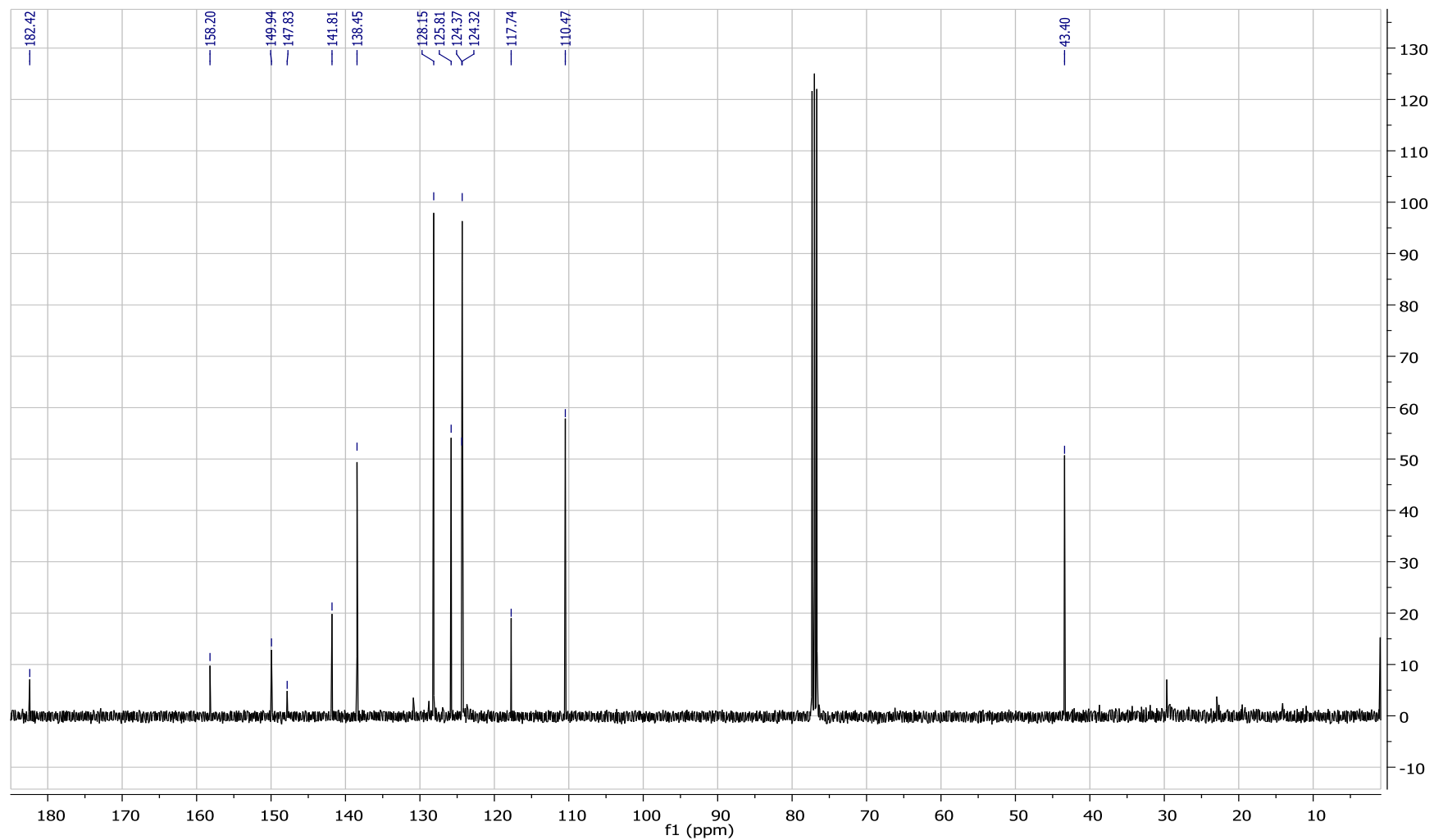


**Tabela 9** - Dados espectroscópicos do composto **52**.

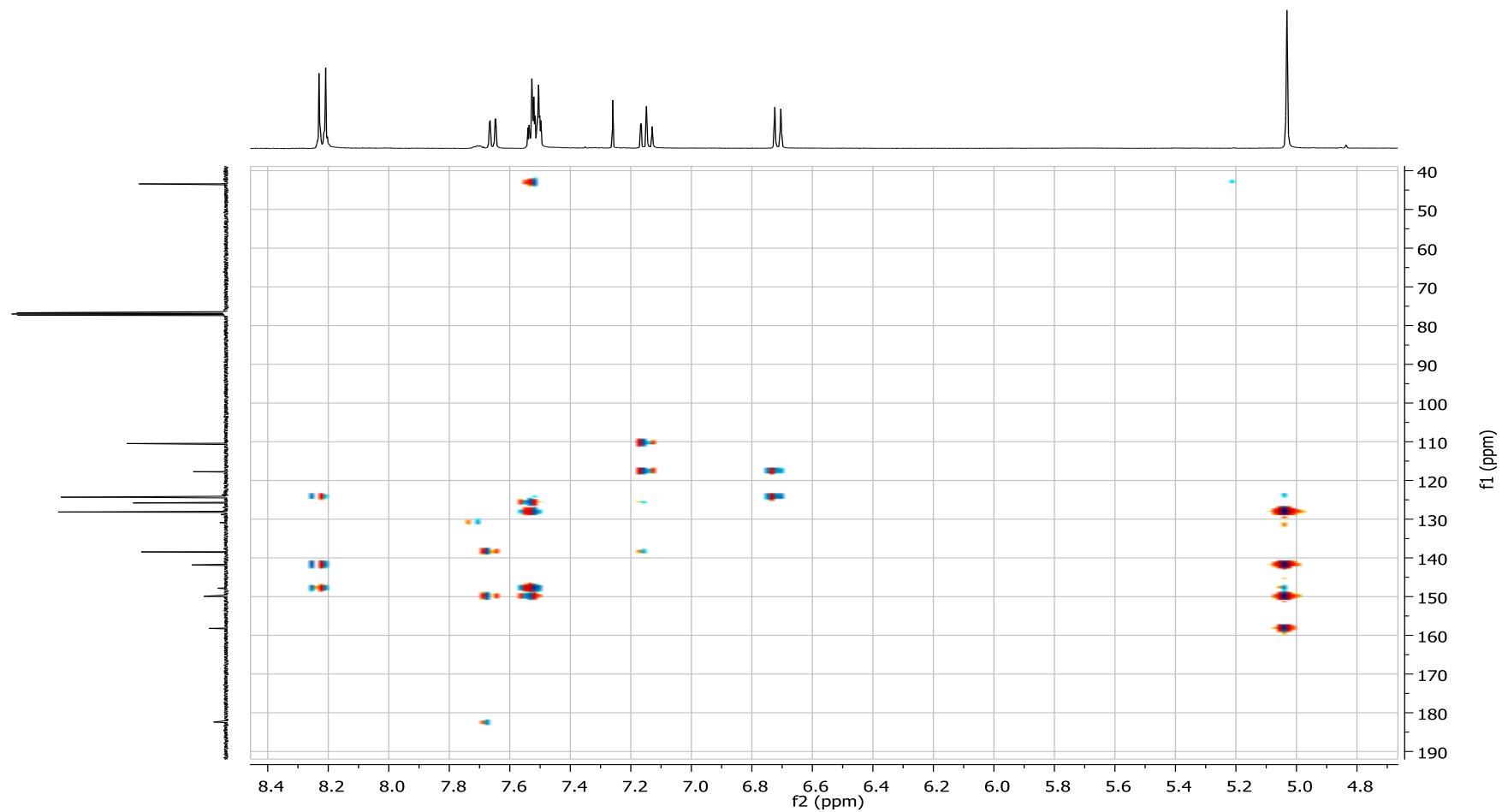
Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
2	158,2	-			
3	182,4	-			
3a	117,7	-			
4	125,8	7,66	1	dd	$J_{4,5} = 7,8; J = 0,8$
5	124,4	7,14	1	td	$J_{5,4} = 7,8; J = 0,8$
6	138,4	7,50-7,54	3	m	-
7	110,5	6,71	1	dl	$J_{7,6} = 7,8$
7a	149,9	-			
1'	43,4	5,03	2	s	-
1''	141,8	-			
2''	124,3	7,50-7,54	3	m	-
3''	128,1	8,22	2	d	$J_{3'',2''} = 8,6$
4''	147,8	-			
5''	128,1	8,22	2	d	$J_{5'',6''} = 8,6$
6''	124,3	7,50-7,54	3	m	-



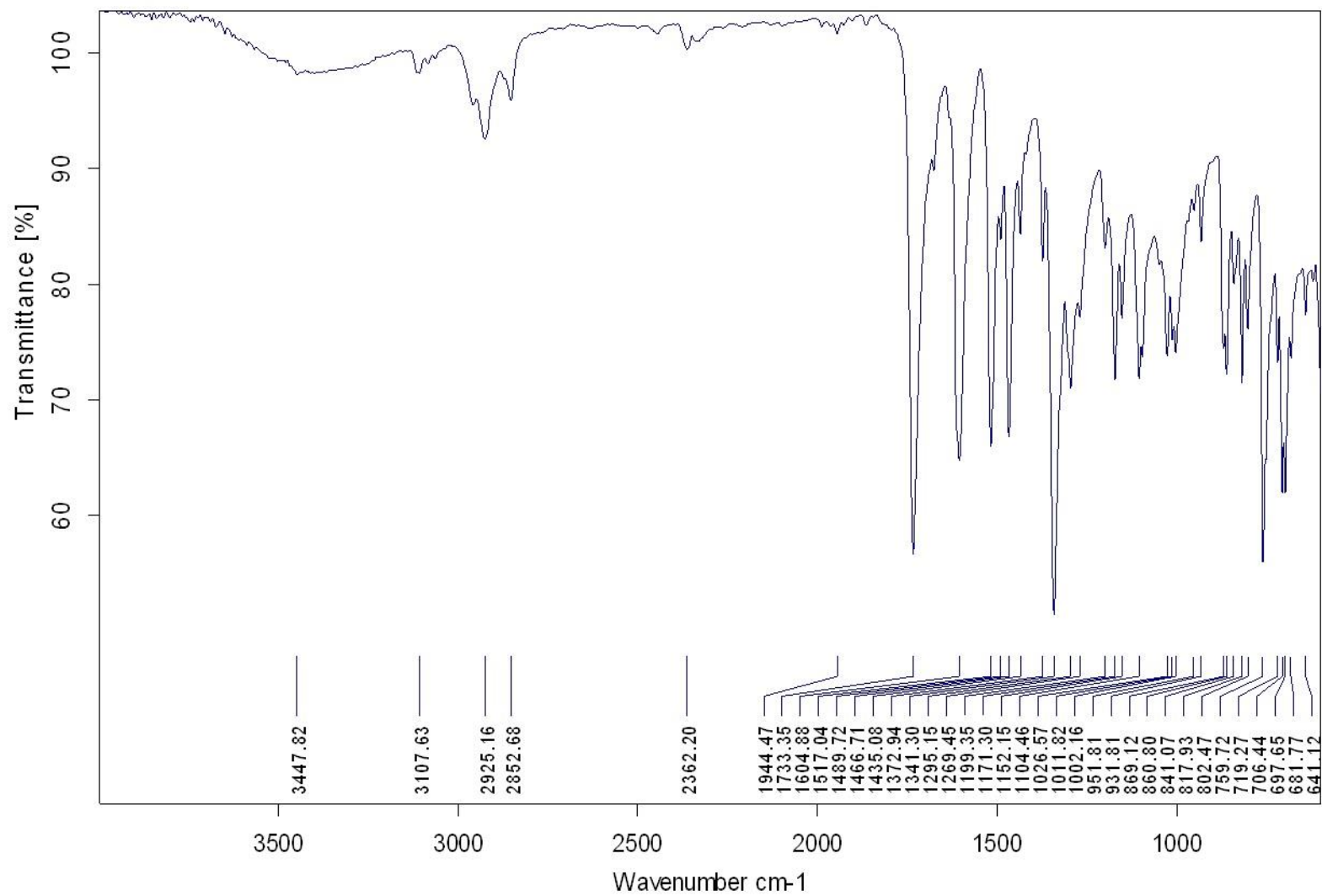
**APÊNDICE C:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**).



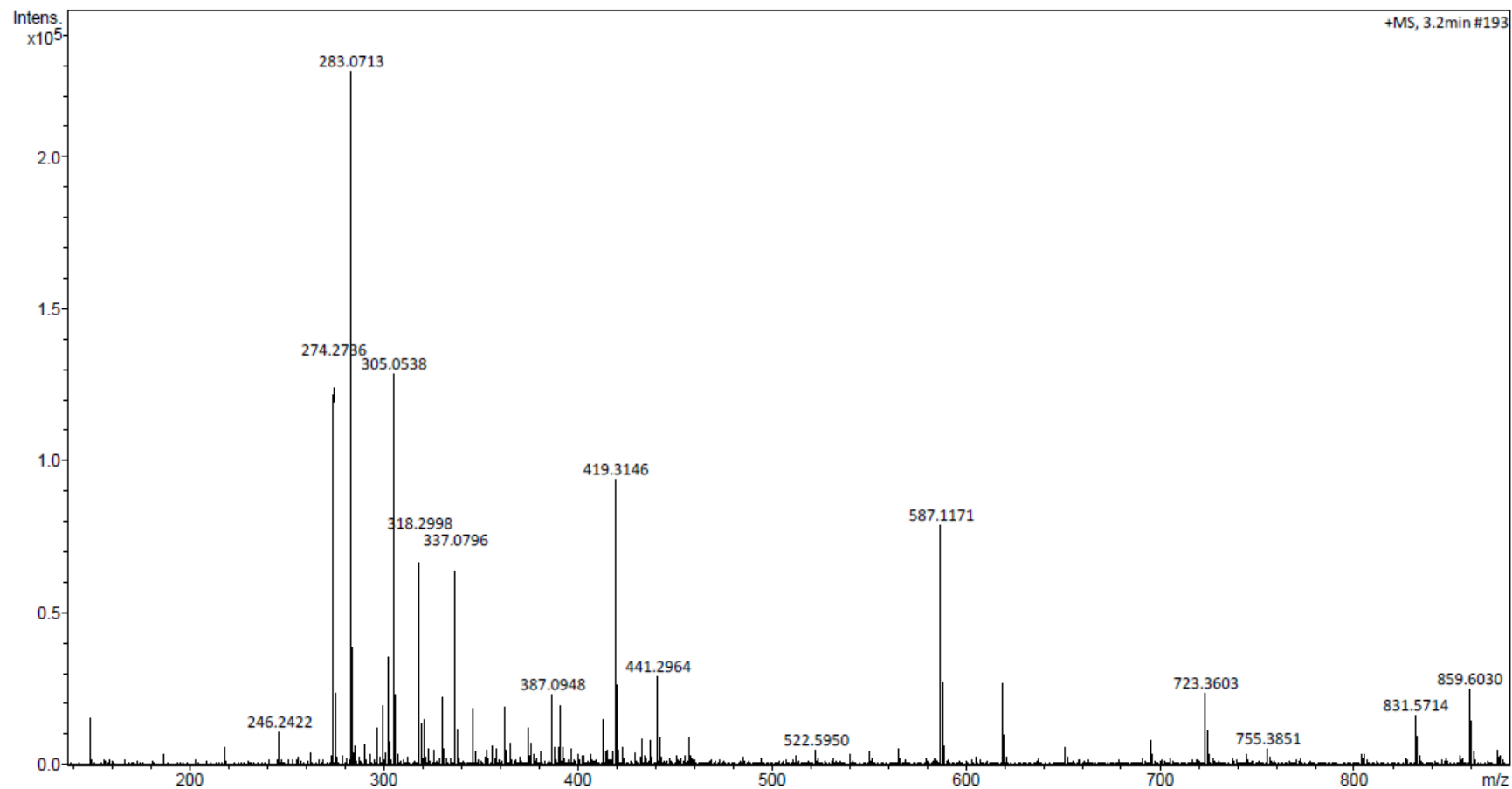
APÊNDICE Ca: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**).



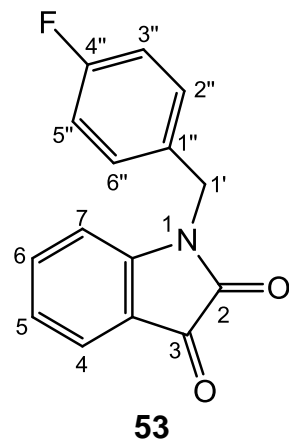
APÊNDICE Cb: Espectro de HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**).



**APÊNDICE Cc:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-(4-nitrobenzyl)indolizina-2,3-diona (**52**).

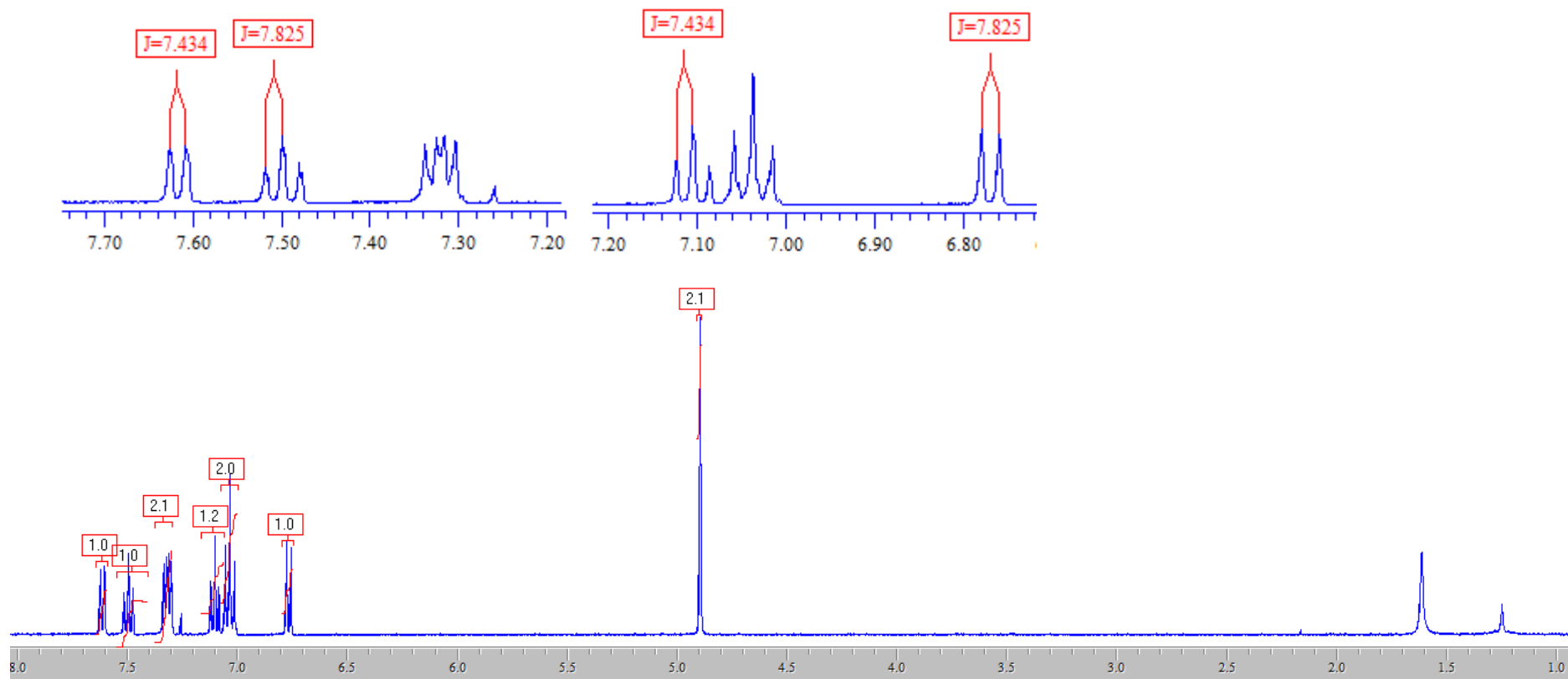


APÊNDICE Cd: Espectro de massas de alta resolução do composto 1-(4-nitrobenzil)indolina-2,3-diona (**52**).

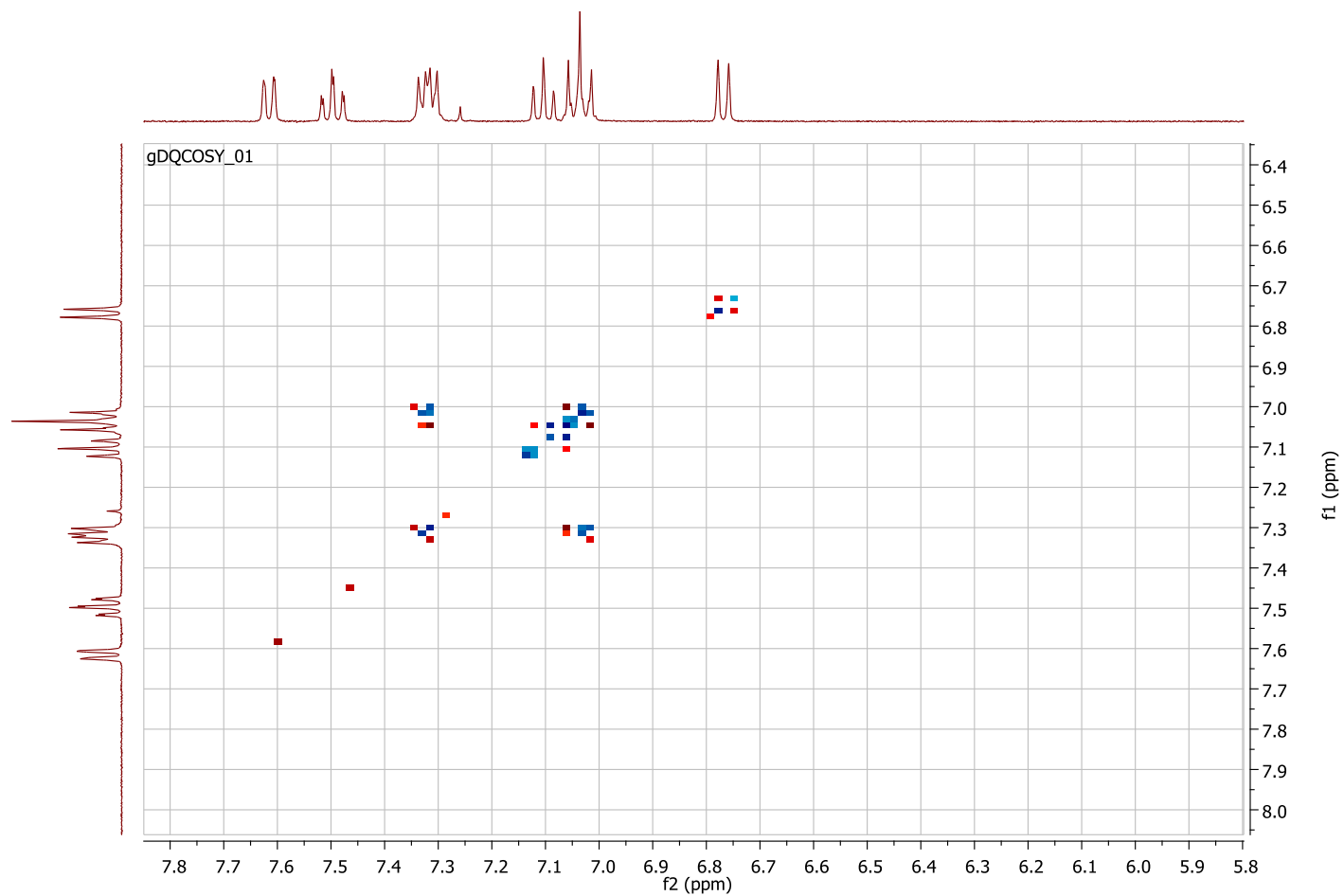


**Tabela 10** - Dados espectroscópicos do composto **53**.

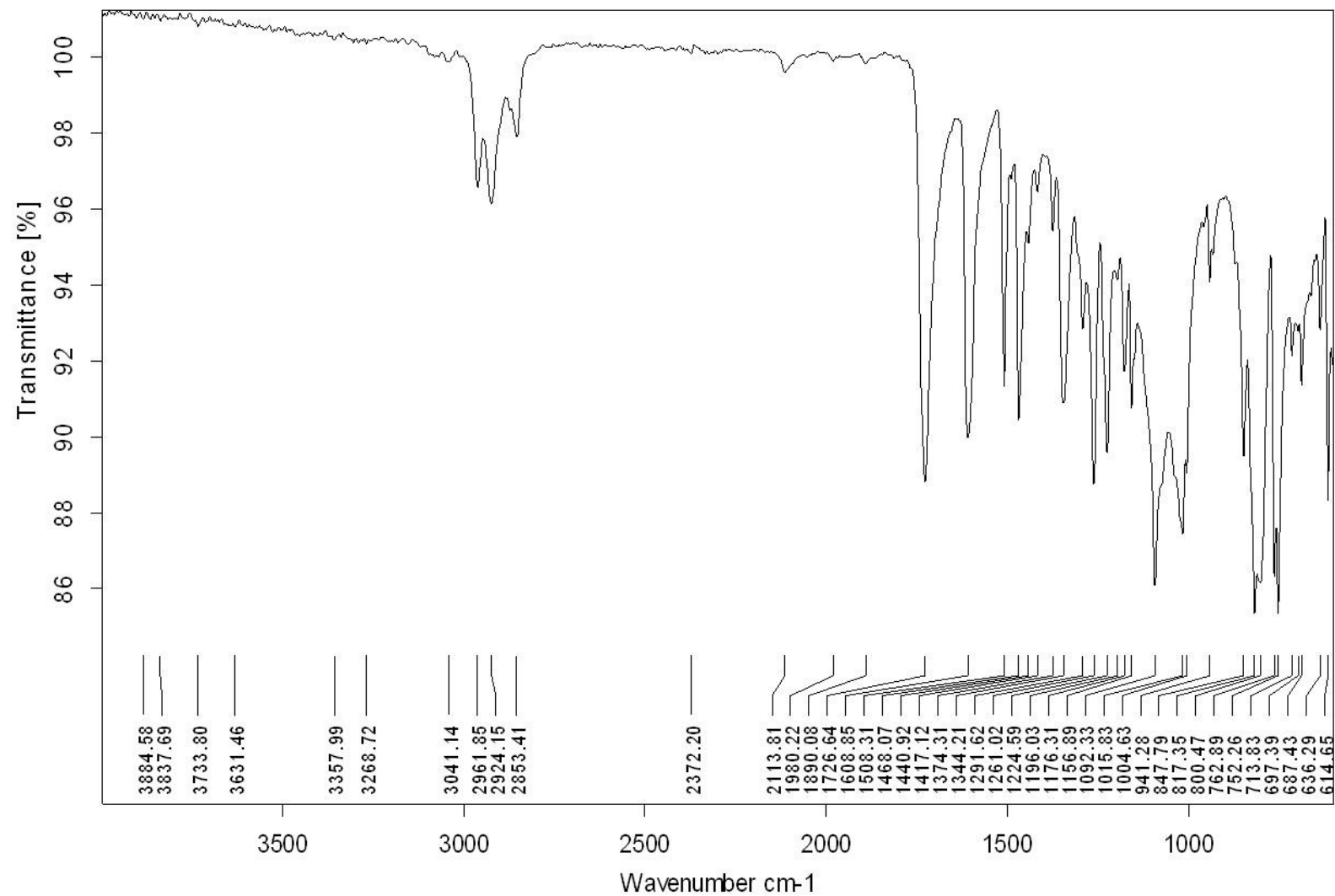
Número	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>4</b>	7,62	1	dd	$J_{4,5} = 7,4$ ; $J = 0,8$
<b>5</b>	7,14	1	t	$J_{5,6} = 7,4$ ; $J_{5,4} = 7,4$
<b>6</b>	7,50	1	td	$J_{6,7} = 7,8$ ; $J_{6,5} = 7,8$ ; $J = 1,2$
<b>7</b>	6,77	1	dl	$J_{7,6} = 7,8$
<b>1'</b>	4,90	2	s	-
<b>2''</b>	7,01-7,07	2	m	-
<b>3''</b>	7,29-7,35	2	m	-
<b>5''</b>	7,29-7,35	2	m	-
<b>6''</b>	7,01-7,07	2	m	-



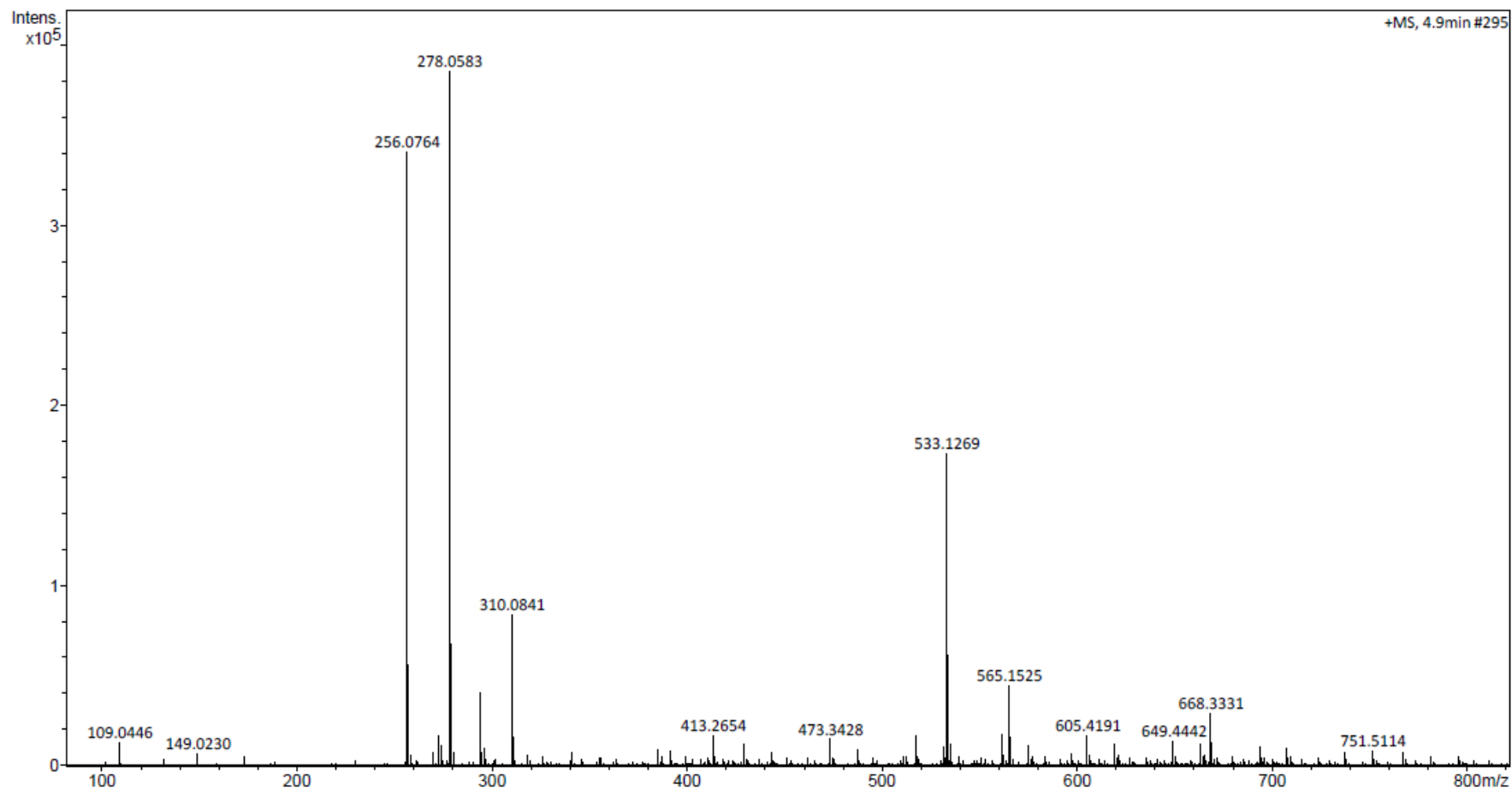
**APÊNDICE D:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (**53**).



APÊNDICE Da: Espectro de COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (**53**).



**APÊNDICE Db:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (**53**).



**APÊNDICE Dc:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-(4-fluorobenzil)indolina-2,3-diona (**53**).

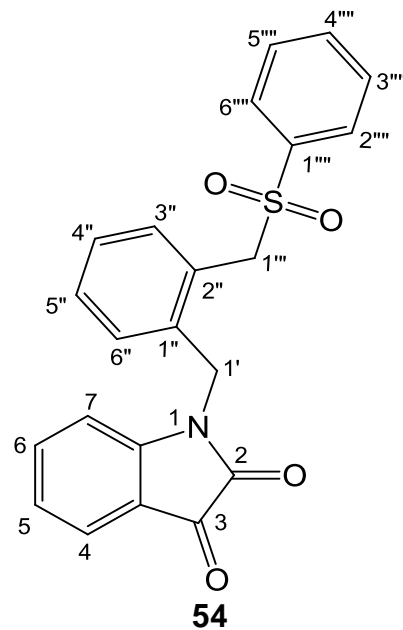
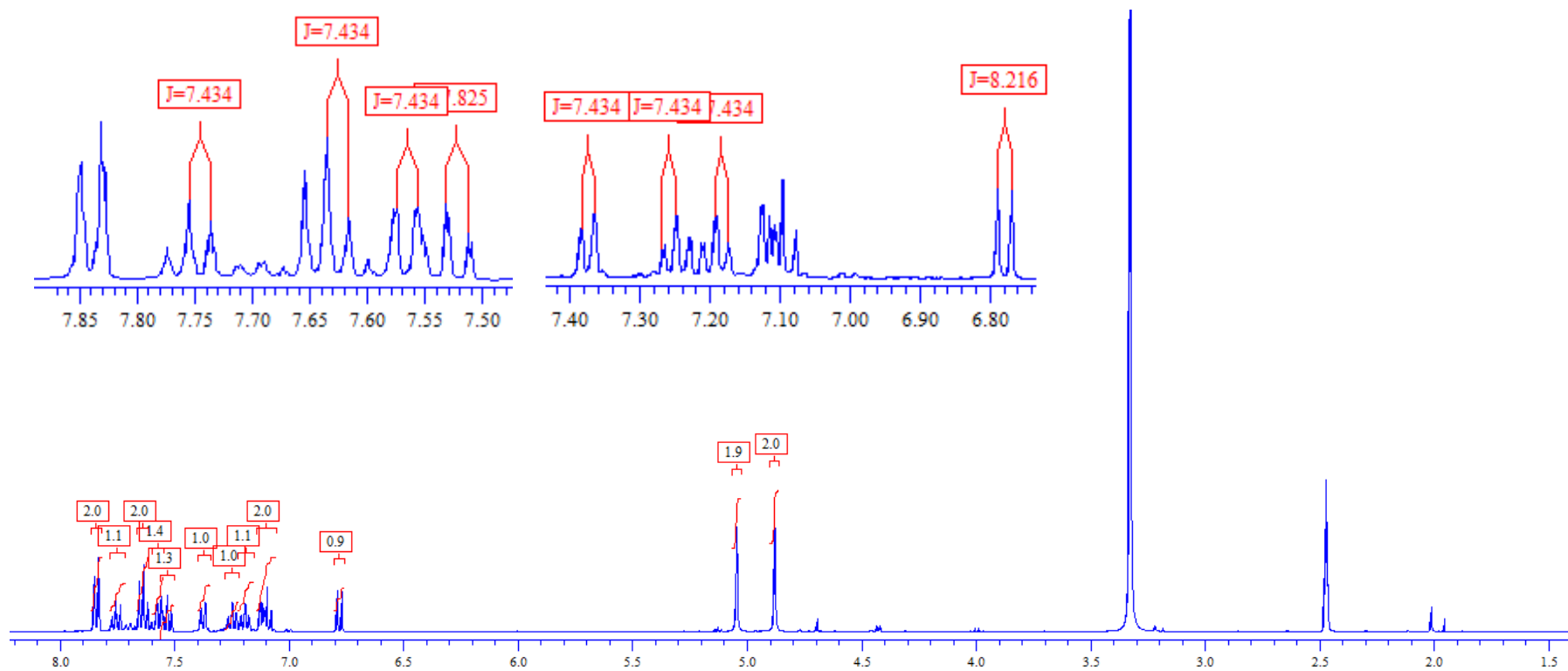


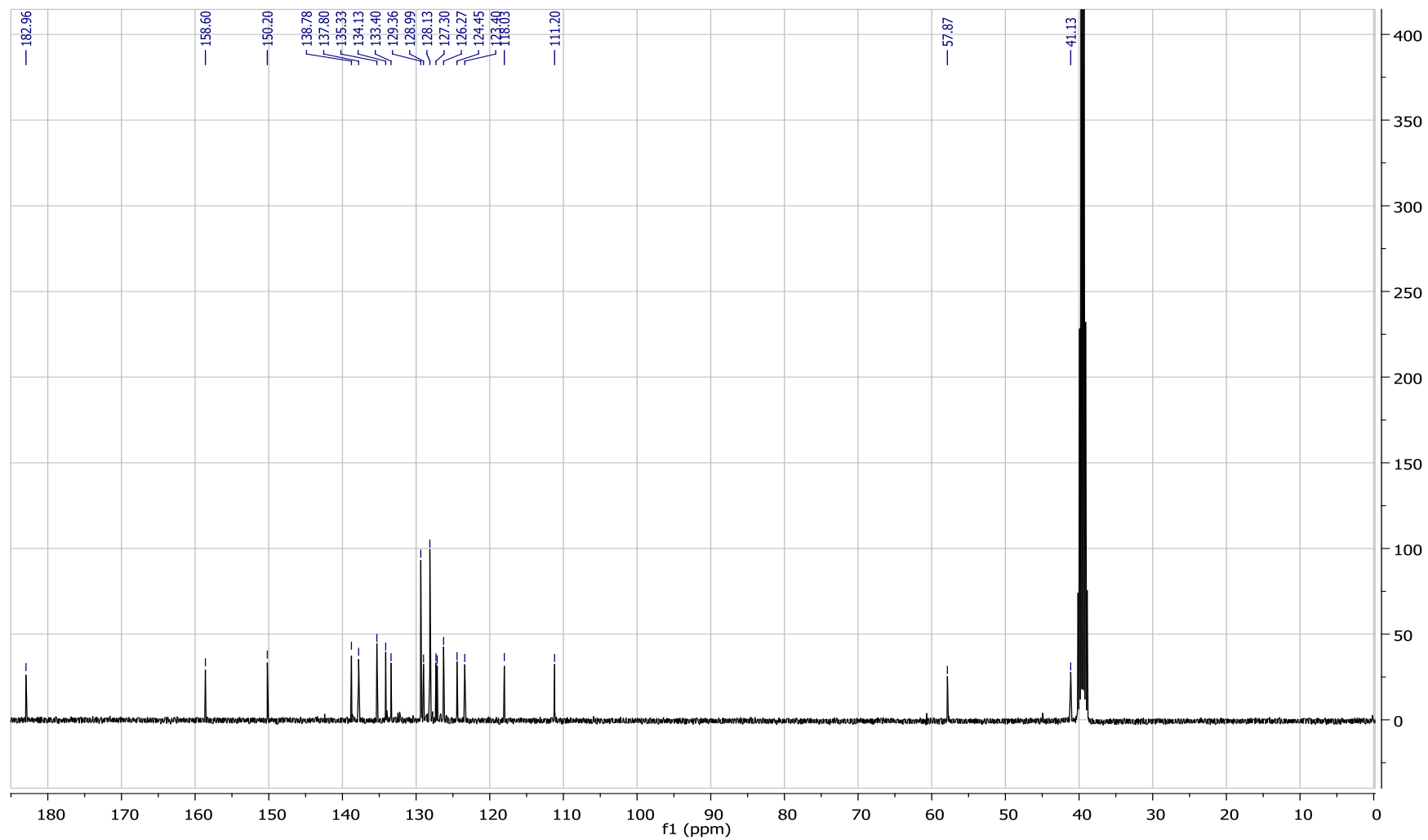
Tabela 11 - Dados espectroscópicos do composto **54**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,6	-			
<b>3</b>	183,0	-			
<b>3a</b>	118,0	-			
<b>4</b>	124,4	7,60	1	dd	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	123,4	7,10-7,16	2	m	-
<b>6</b>	137,8	7,56	1	td	$J_{5,6} = 7,8; J_{5,6} = 7,8; J = 1,2$
<b>7</b>	111,2	6,80	1	d	$J_{7,6} = 8,2$
<b>7a</b>	150,2	-			

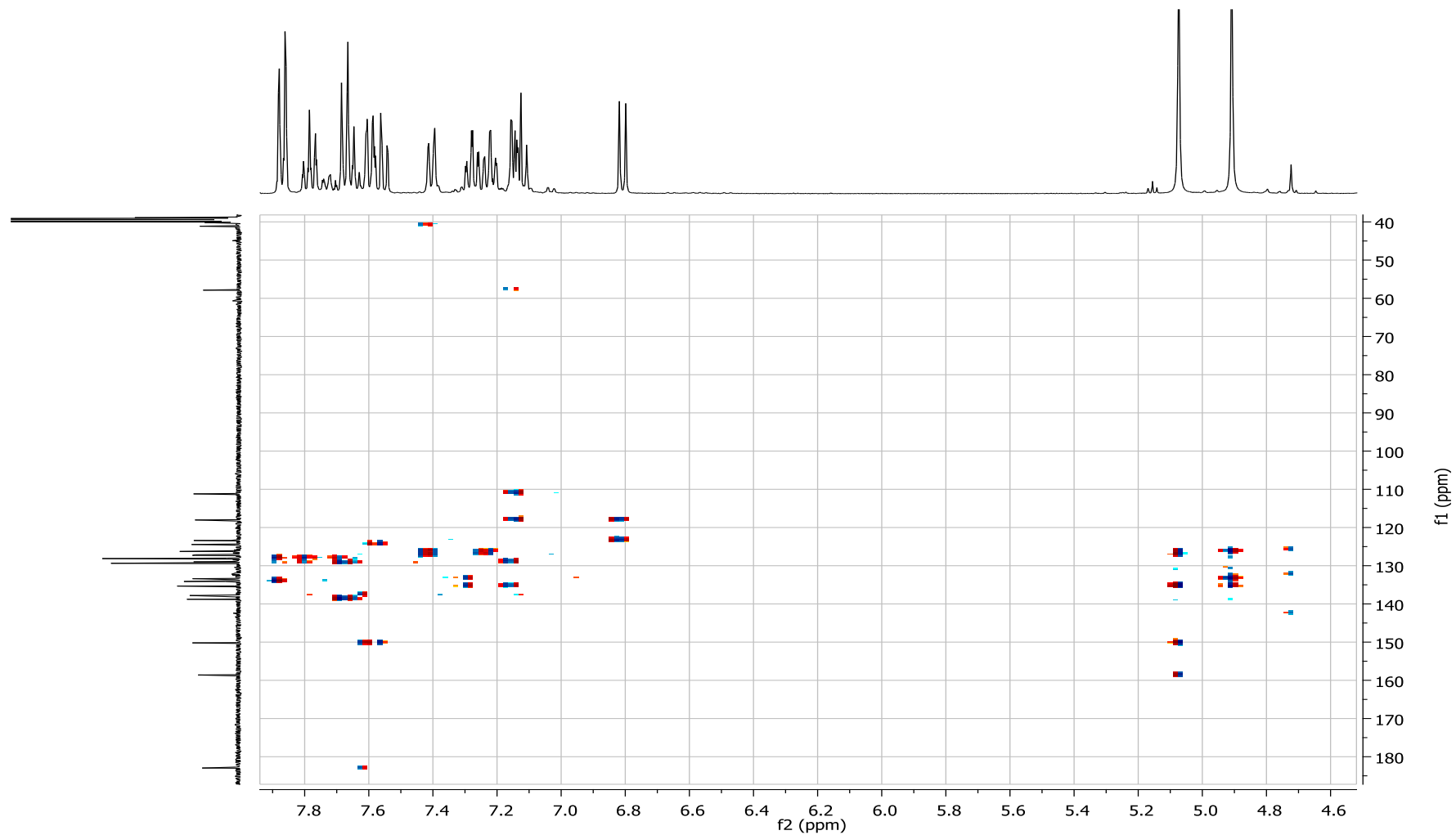
1'	41,1	5,07	2	s	-
1''	135,3	-			
2''	126,3	-			-
3''	133,4	7,10-7,16	2	m	-
4''	127,3	7,22	1	td	$J_{4'',3''} = 7,4; J_{4'',5''} = 7,4; J = 1,2$
5''	129,0	7,27	1	td	$J_{4'',5''} = 7,4; J_{6'',5''} = 7,4; J = 1,2$
6''	127,1	7,40	1	dd	$J_{6'',5''} = 7,8; J = 1,2$
1'''	57,9	4,91	2	s	-
1''''	138,8	-			
2''''	128,1	7,85-7,89	2	m	-
3''''	129,4	7,66	2	td	$J_{2''',3'''} = 7,4; J_{4''',5'''} = 7,4; J = 1,6$
4''''	134,1	7,78	1	t	$J_{4''',3'''} = 7,4; J_{4''',5'''} = 7,4; J = 1,2$
5''''	129,4	7,66	2	td	$J_{4''',5'''} = 7,4; J_{6''',5'''} = 7,4; J = 1,6$
6''''	128,1	7,85-7,89	2	m	-



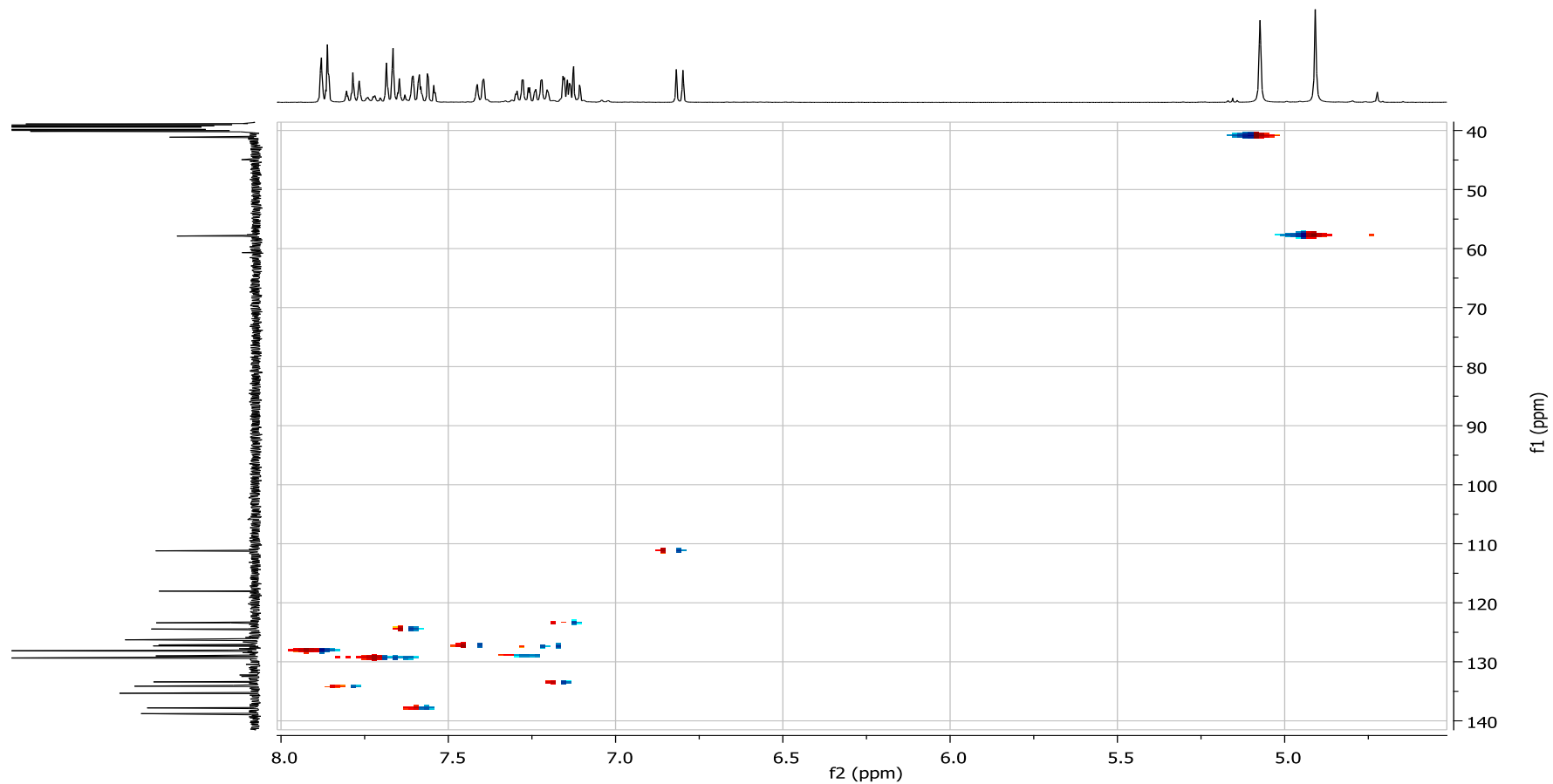
**APÊNDICE E:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**).



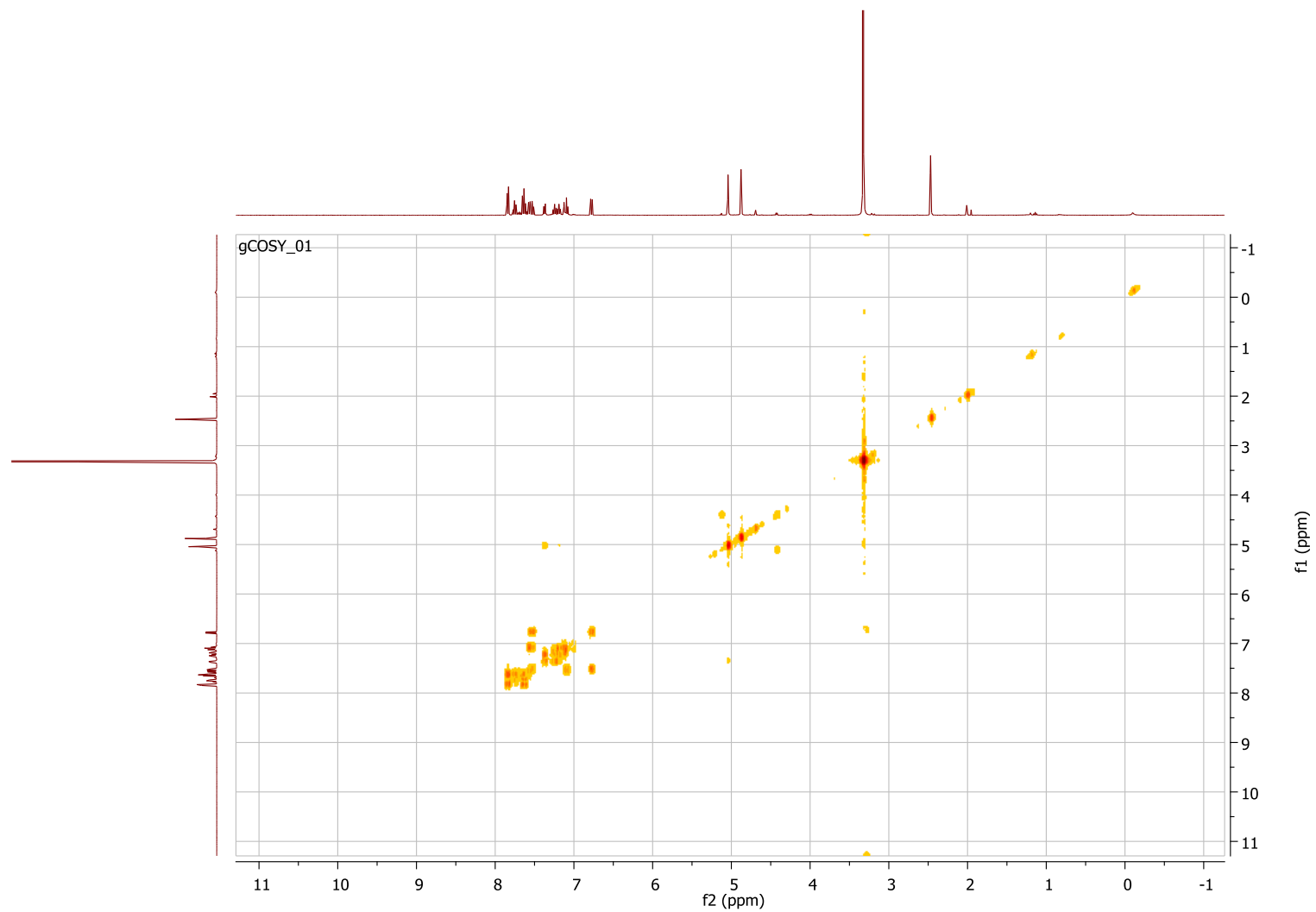
**APÊNDICE Ea:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (54).



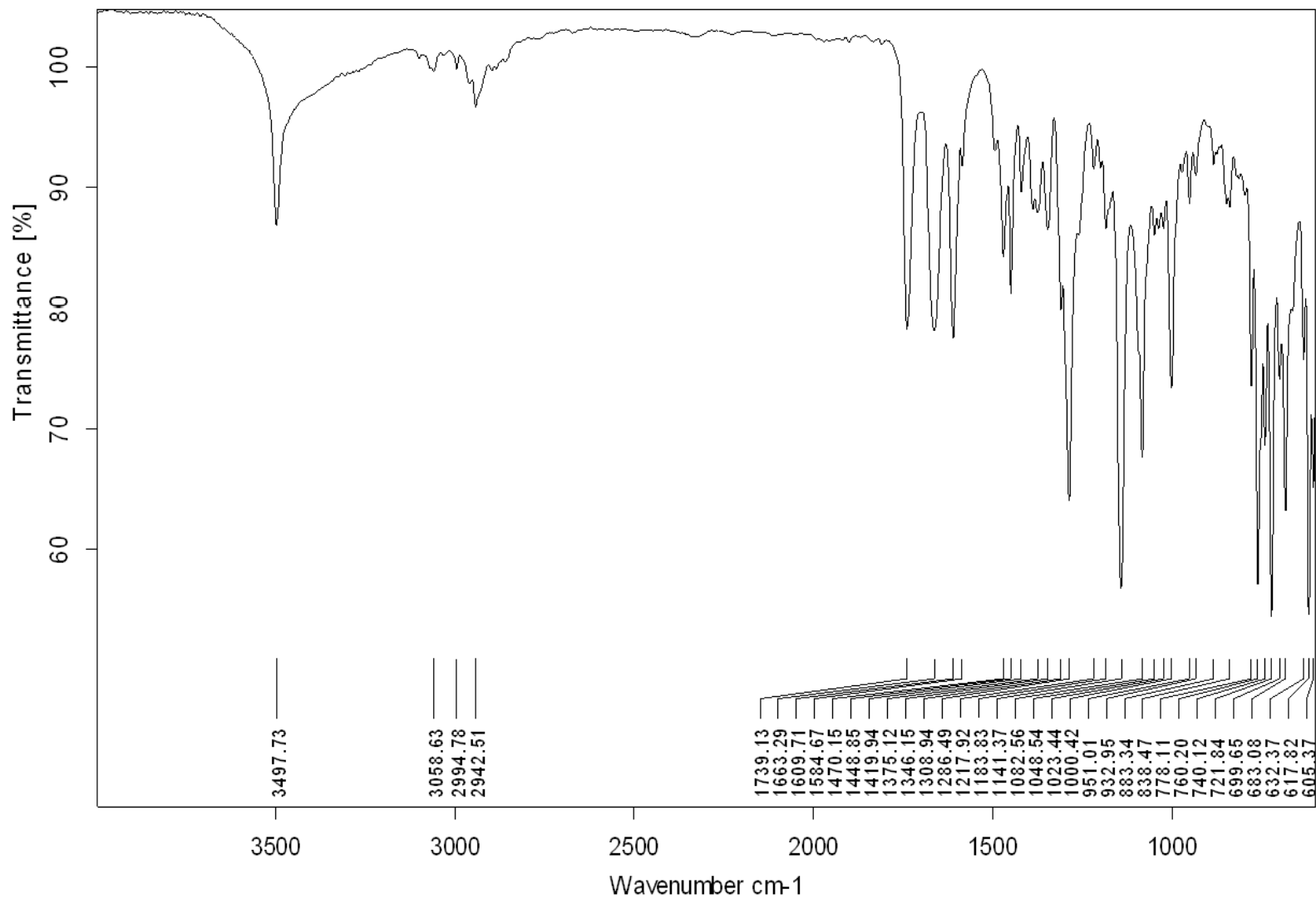
APÊNDICE Eb: Espectro de HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1-(2-((fenilsulfonyl)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**).



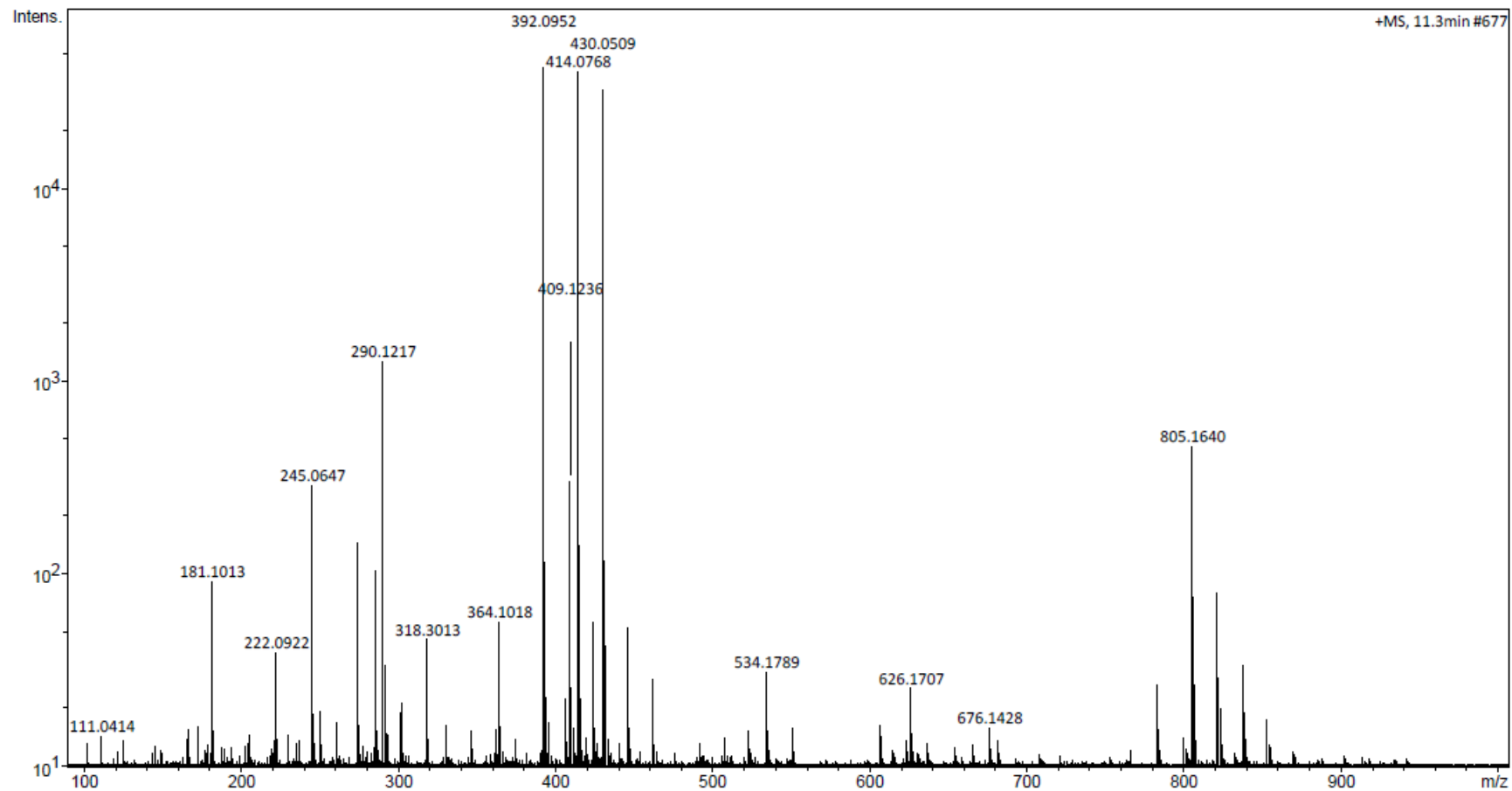
**APÊNDICE Ec:** Espectro de HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**).



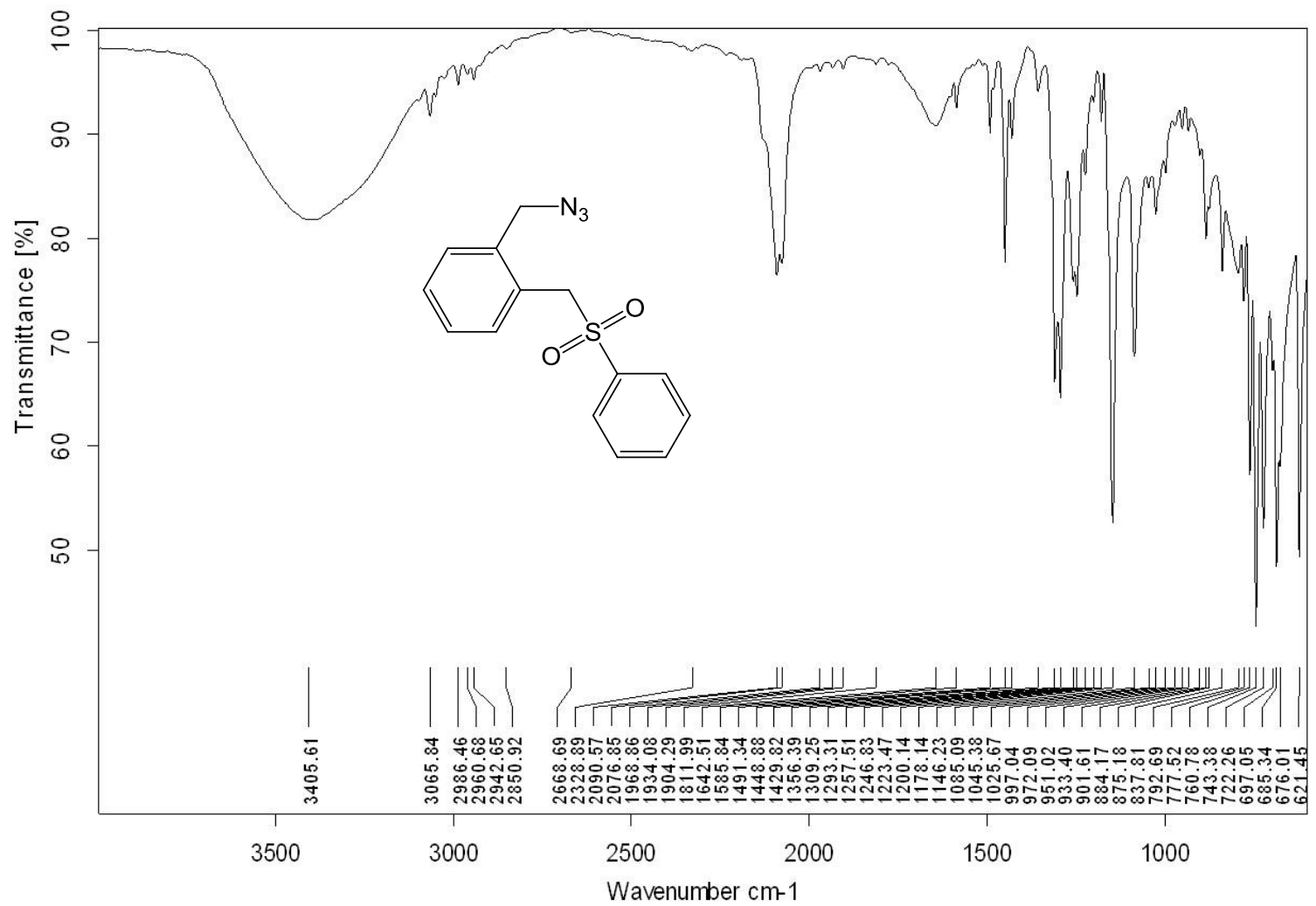
**APÊNDICE Ed:** Espectro de COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**).



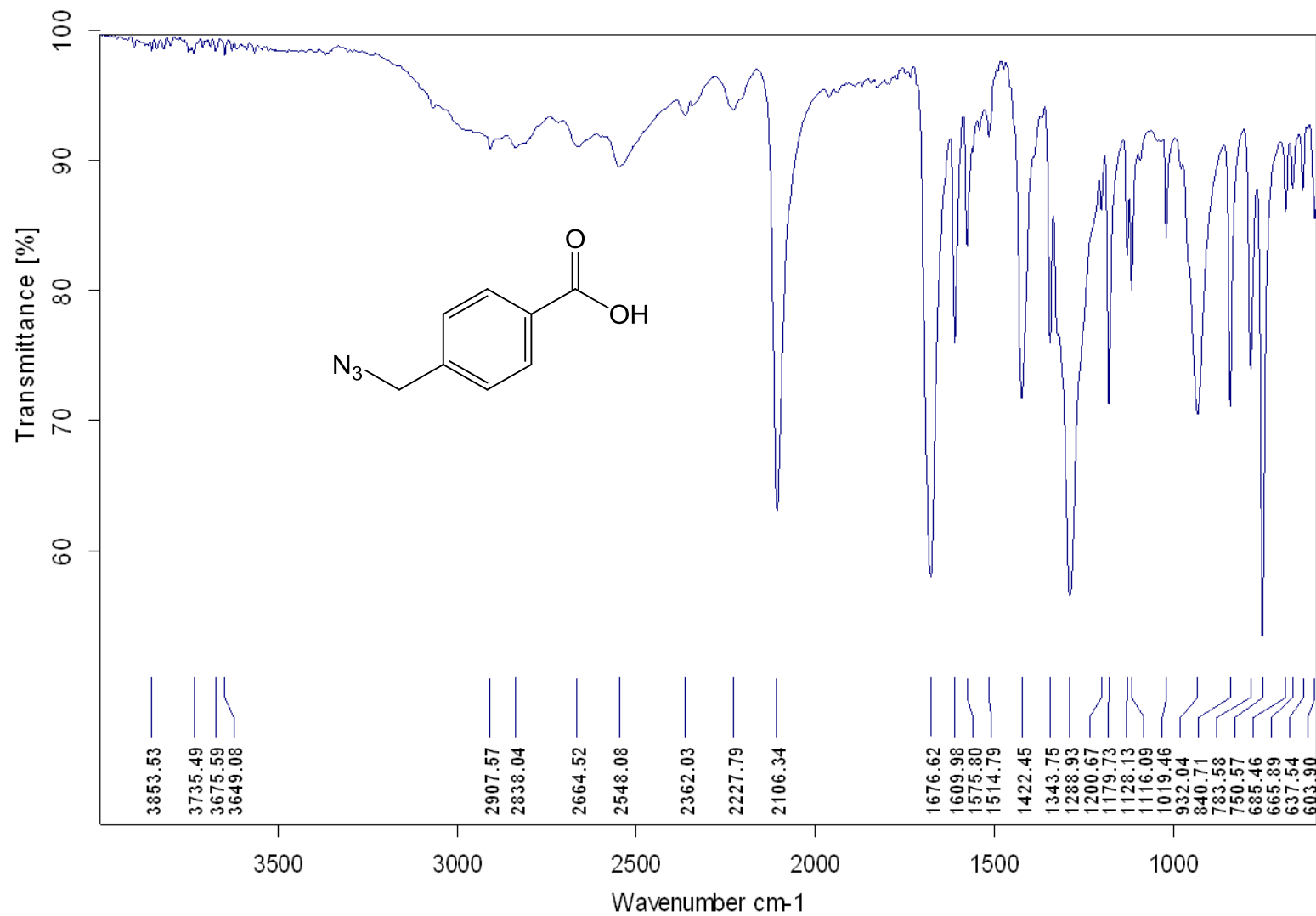
**APÊNDICE Ee:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**).



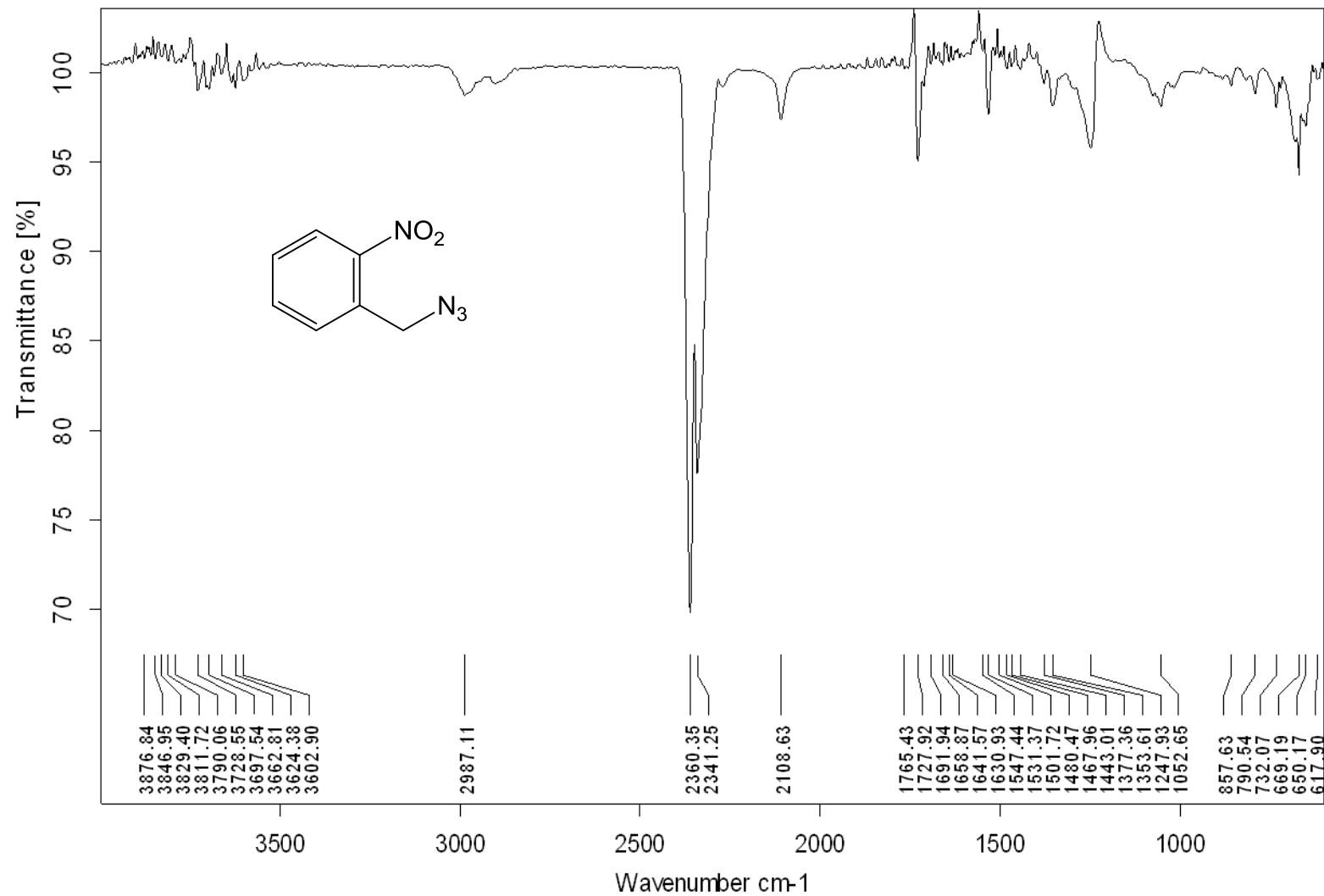
APÊNDICE Ef: Espectro de massas de alta resolução do composto 1-(2-((fenilsulfonyl)metil)benzil)indolina-2,3-diona (**54**).



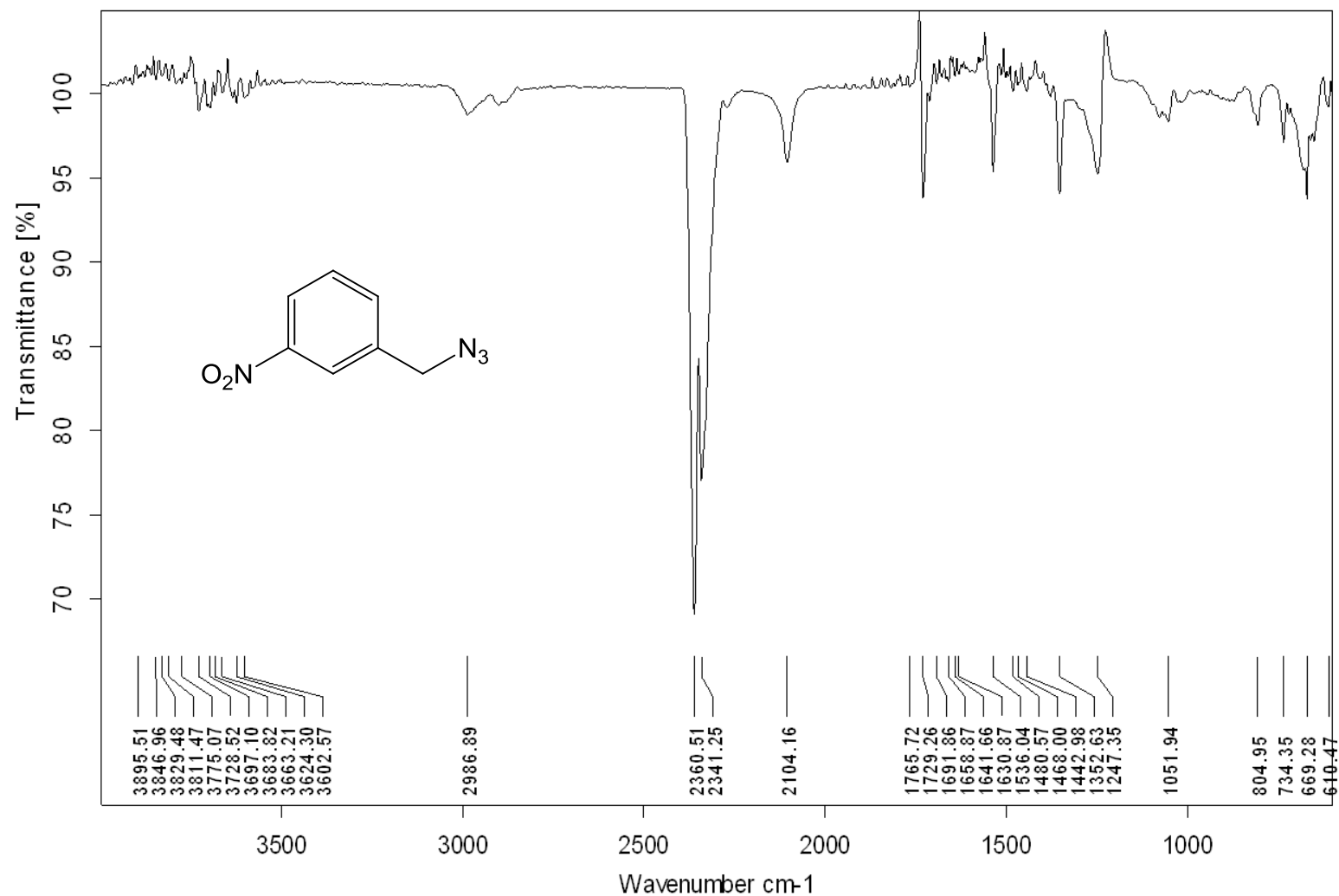
**APÊNDICE F:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-(azidometil)-2-((fenilsulfonil)metil)benzeno (**57**).



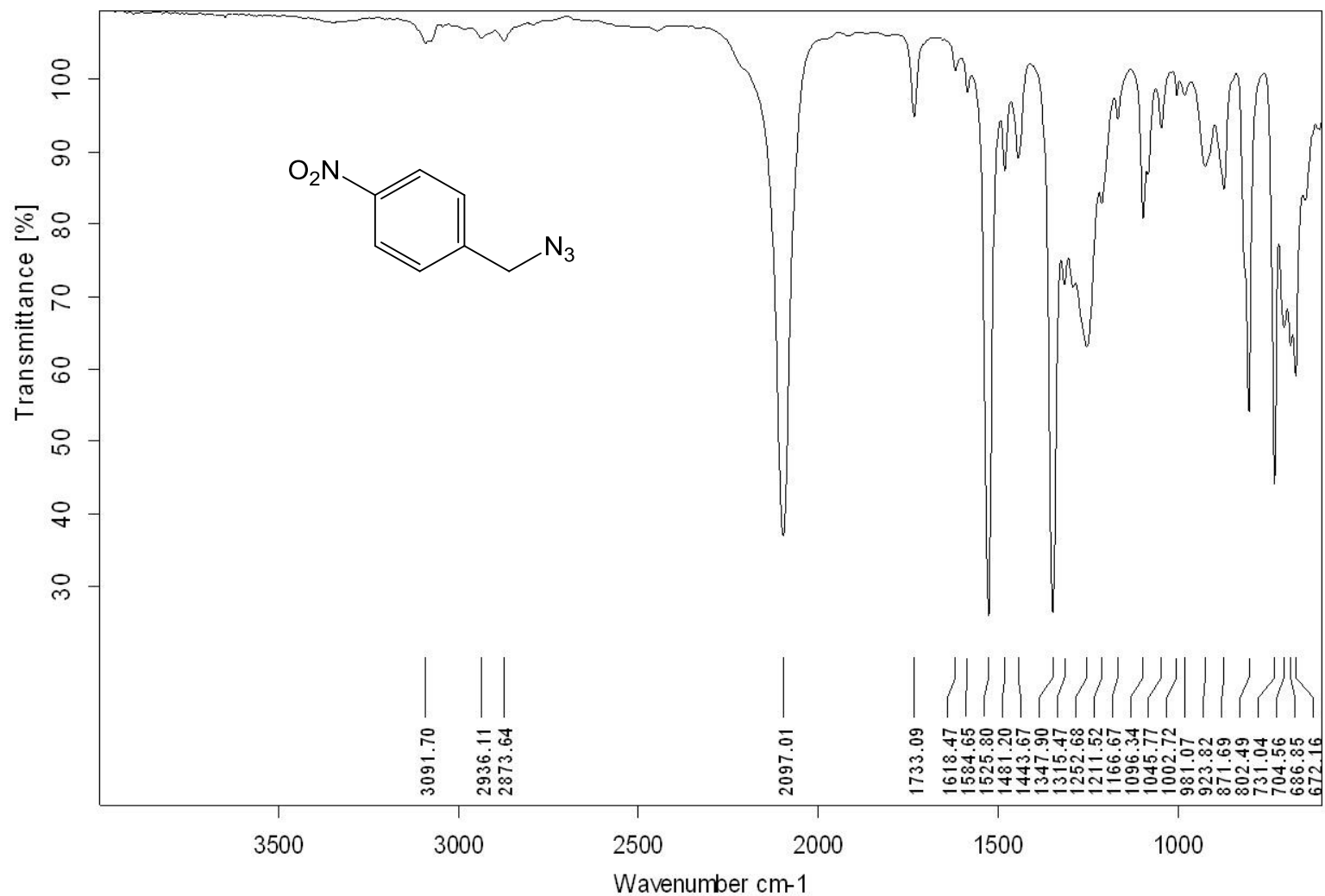
APÊNDICE G: Espectro na região do infravermelho do composto 4-(azidometil)ácido benzoico (59).



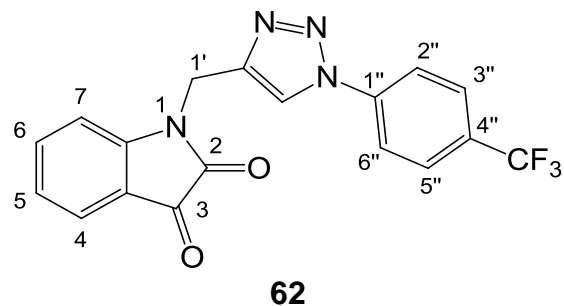
APÊNDICE Ha: Espectro na região do infravermelho do composto 1-(azidometil)-2-nitrobenzeno (61a).



APÊNDICE Hb: Espectro na região do infravermelho do composto 1-(azidometil)-3-nitrobenzeno (**61b**).



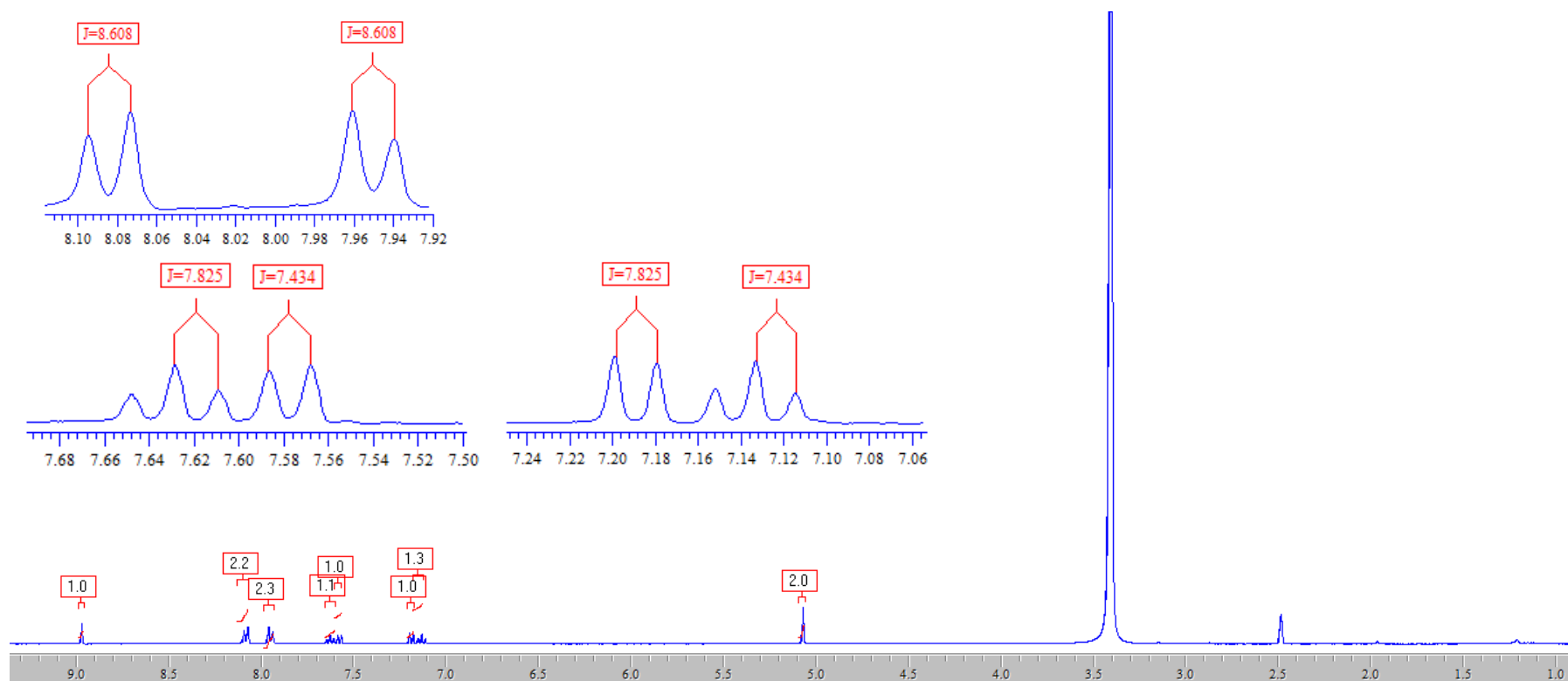
**APÊNDICE Hc:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-(azidometil)-4-nitrobenzeno (**61c**).



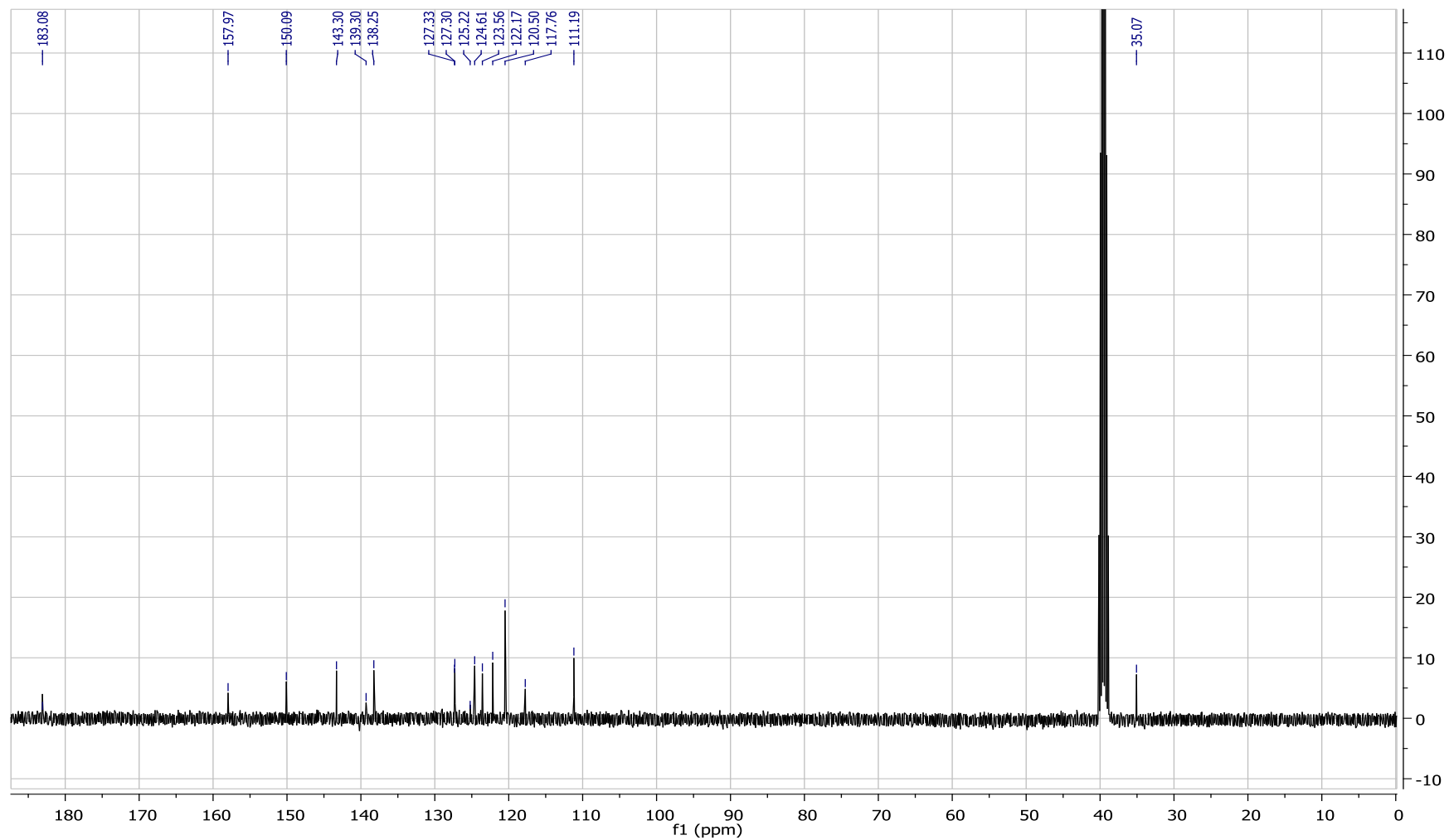
**Tabela 12** - Dados espectroscópicos do composto **62**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,0	-			
<b>3</b>	183,1	-			
<b>3a</b>	117,8	-			
<b>4</b>	124,6	7,59	1	dl	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	123,5	7,15	1	tl	$J_{5,6} = 7,8$ ; $J_{5,4} = 7,8$
<b>6</b>	138,2	7,64	1	tl	$J_{6,7} = 7,8$ ; $J_{6,5} = 7,8$
<b>7</b>	111,2	7,20	1	dl	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	150,1	-			
<b>1'</b>	35,0	5,08	2	s	-
<b>1'a</b>	143,3	-			
<b>1''</b>	139,3	-			
<b>2''</b>	127,3	7,96	2	d	$J_{2'',3''} = 8,6$
<b>3''</b>	125,2	8,10	2	d	$J_{3'',2''} = 8,6$

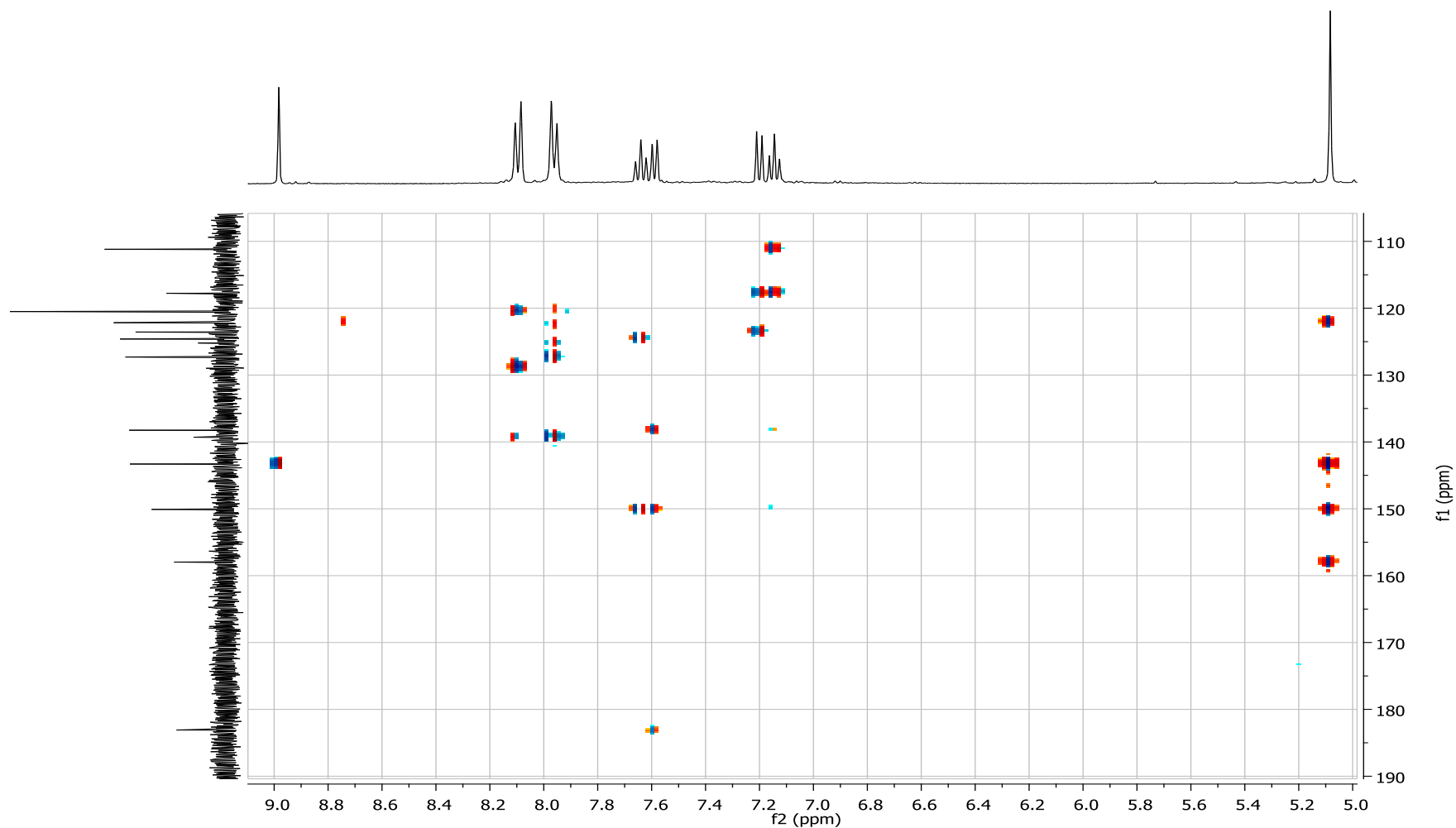
<b>4"</b>	127,3	-				
<b>5"</b>	125,2	8,10	2	d	$J_{5'',6''} = 8,6$	
<b>6"</b>	127,3	7,96	2	d	$J_{6'',5''} = 8,6$	
<b>H-triazol</b>	122,1	8,98	1	s	-	
<b>C-F<sub>3</sub></b>	120,6	-				



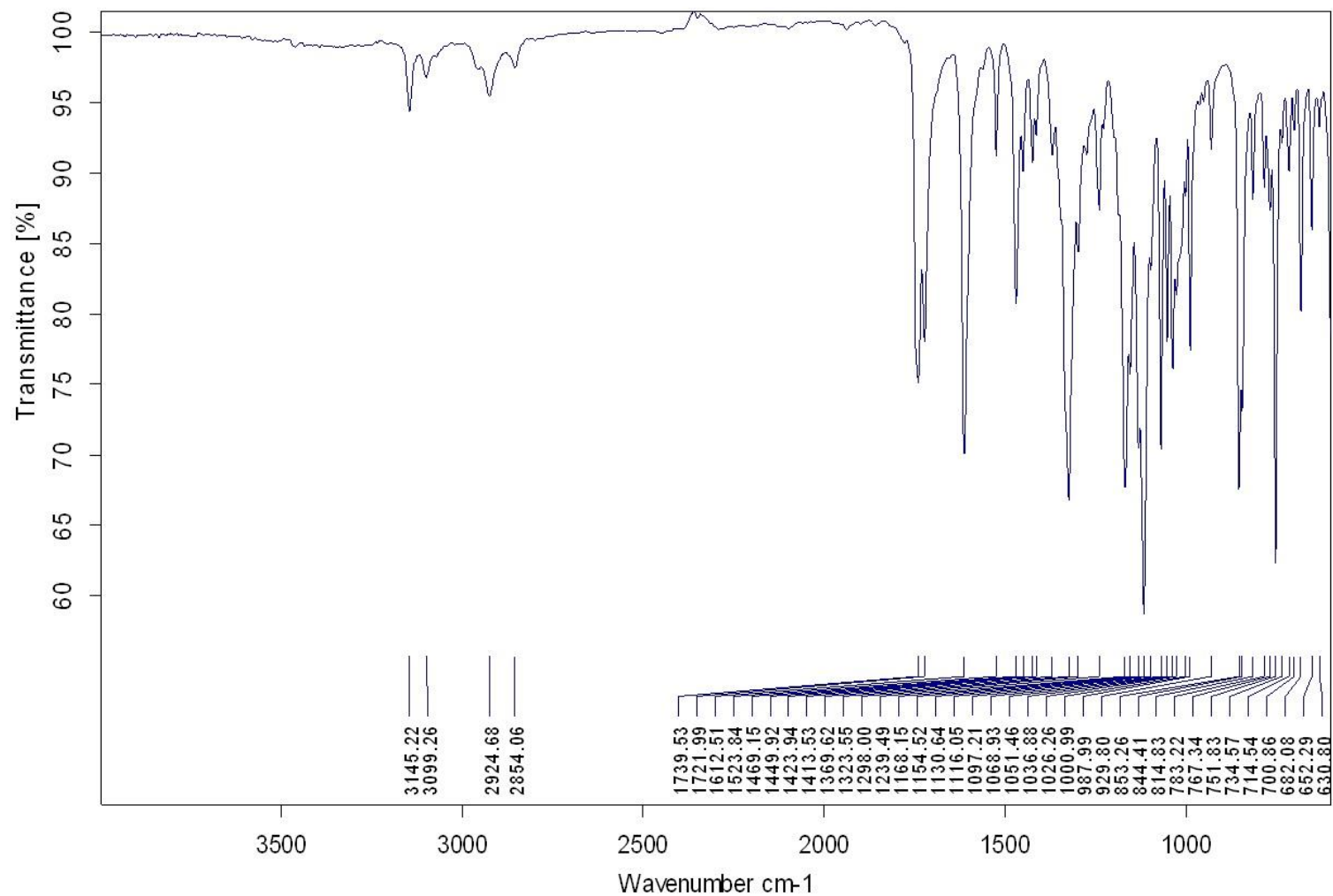
**APÊNDICE I:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**62**).



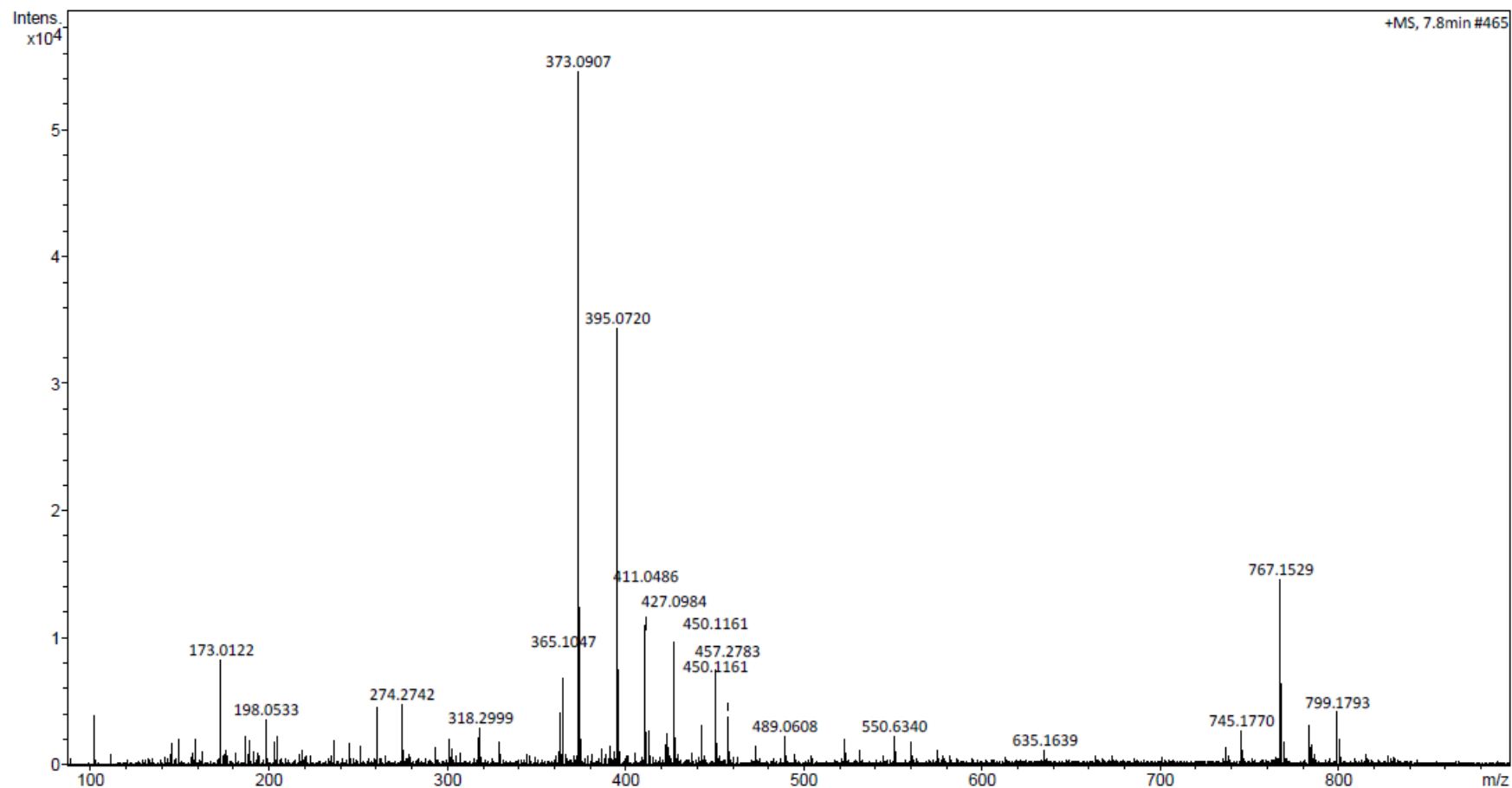
**APÊNDICE Ia:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**62**).



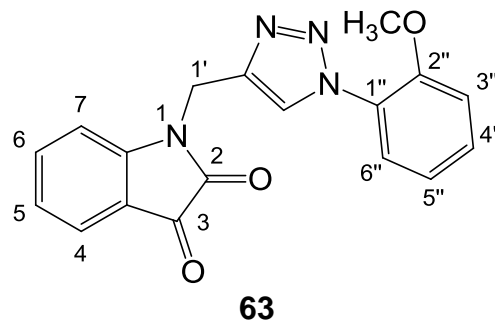
**APÊNDICE Ib:** Espectro de HMBC (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**62**).



**APÊNDICE Ic:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**62**).



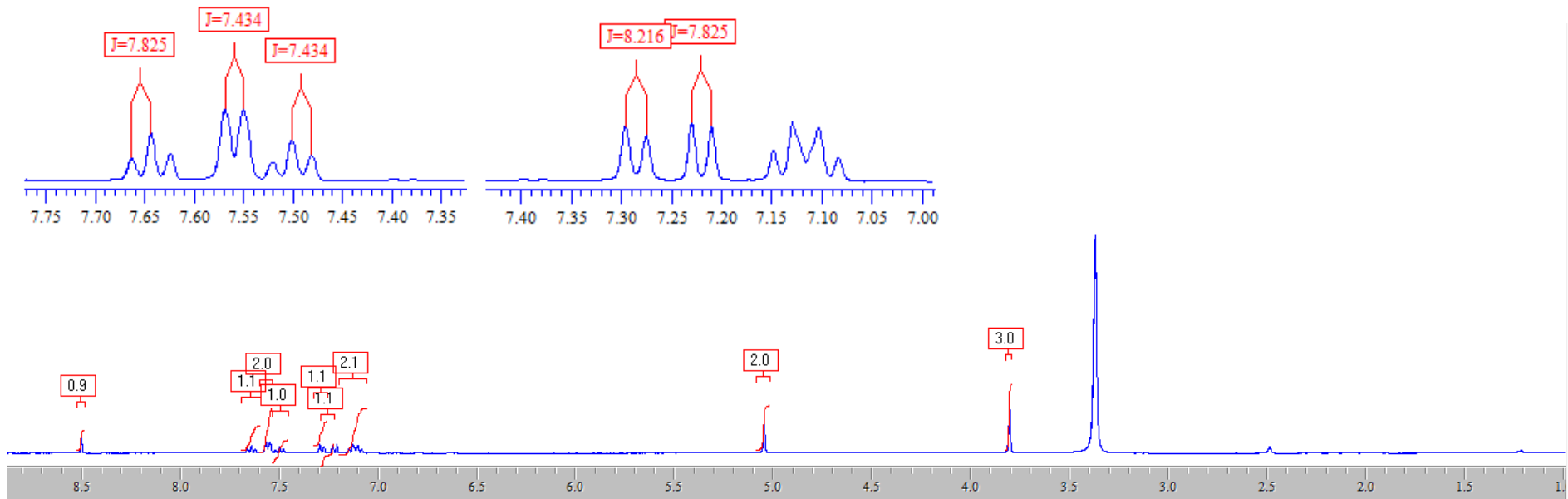
**APÊNDICE Id:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**62**).



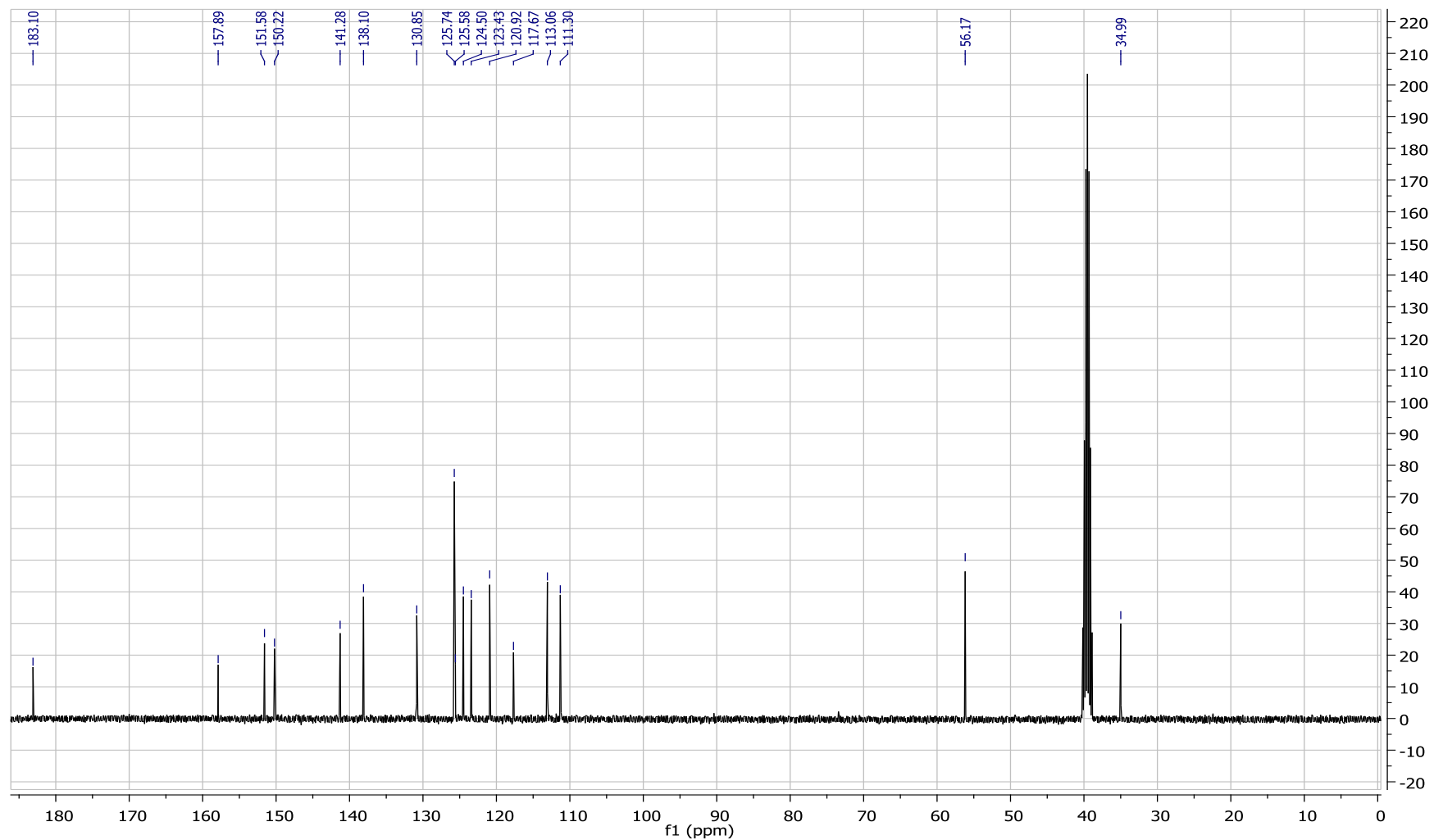
**Tabela 13** - Dados espectroscópicos do composto **63**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	157,9	-			
<b>3</b>	183,1	-			
<b>3a</b>	117,7	-			
<b>4</b>	124,5	7,57	2	dl	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	123,4	7,09-7,16	2	m	-
<b>6</b>	138,1	7,65	1	tl	$J_{6,7} = 7,8 ; J_{6,5} = 7,8$
<b>7</b>	111,3	7,23	1	d	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	150,2	-			
<b>1'</b>	35,0	5,06	2	s	-
<b>1'a</b>	141,3				
<b>O-CH<sub>3</sub></b>	56,2	3,81	3	s	-
<b>1''</b>	130,8	-			
<b>2''</b>	151,6	-			
<b>3''</b>	113,1	7,29	1	dl	$J_{3'',4''} = 8,2$

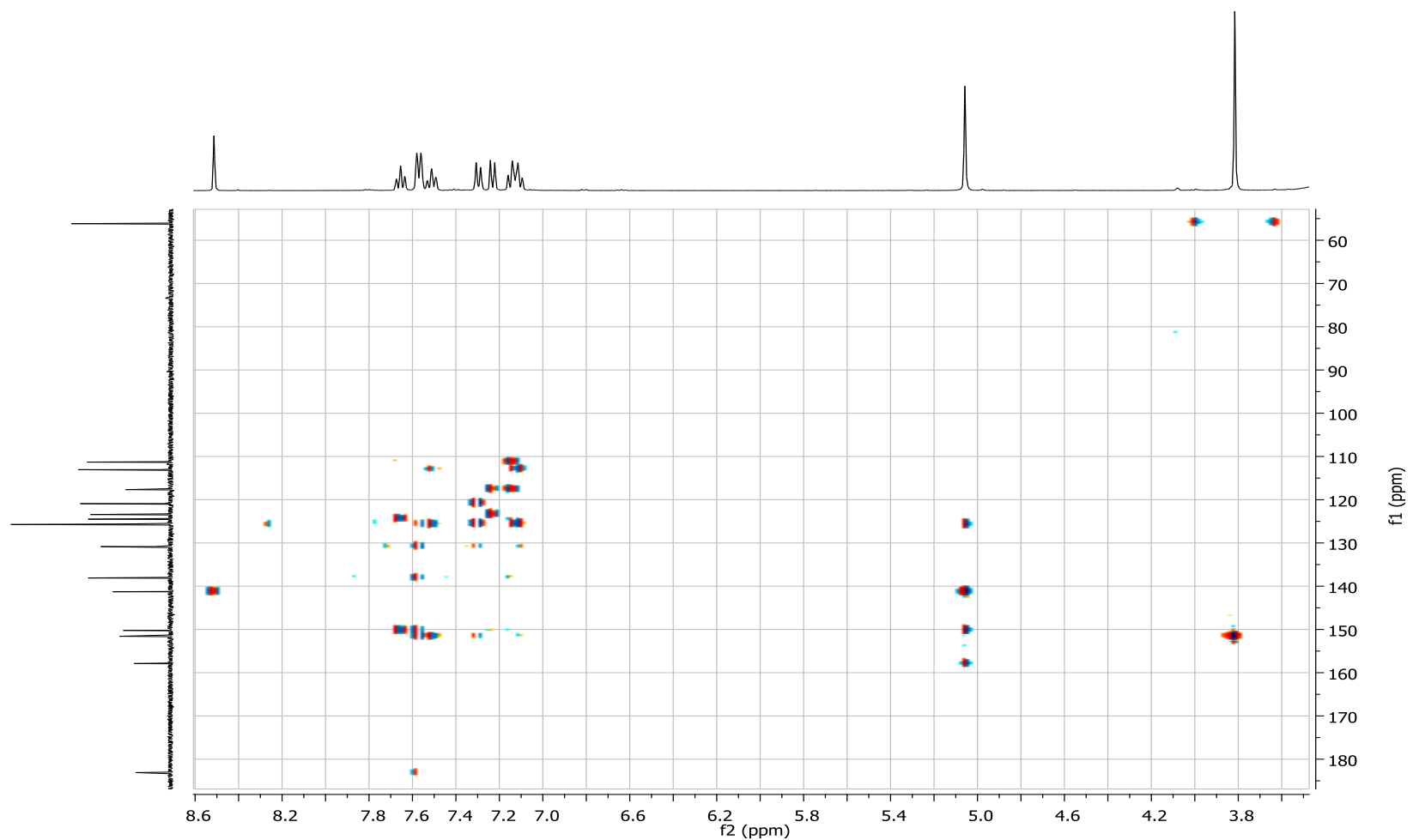
<b>4"</b>	125,6	7,51	1	t	$J_{4'',3''} = 8,2; J_{4'',5''} = 8,2$
<b>5"</b>	120,9	7,09-7,16	2	m	-
<b>6"</b>	125,6	7,57	2	dl	$J_{6'',5''} = 7,4$
<b>H-triazol</b>	125,7	8,51	1	s	-



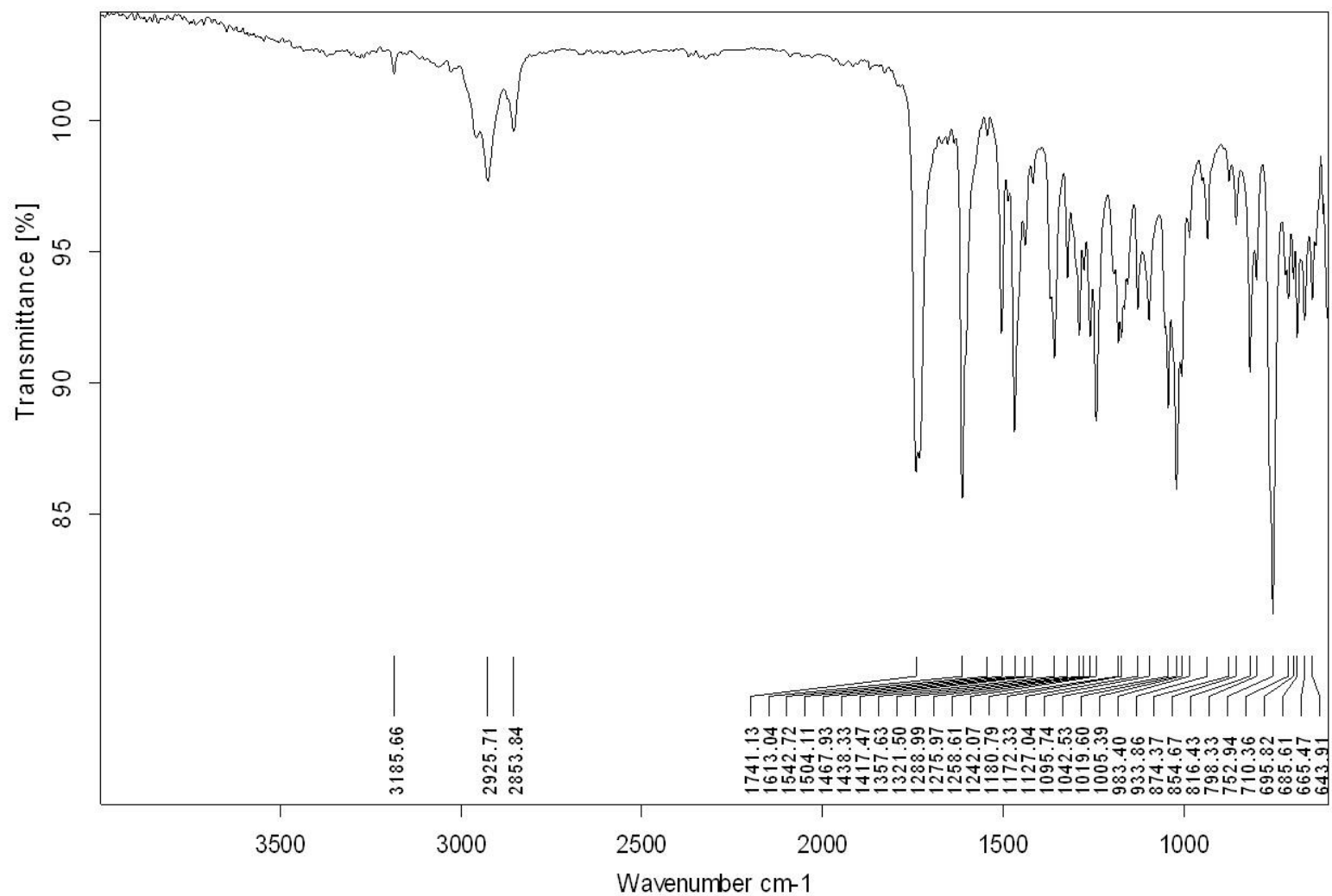
**APÊNDICE J:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**63**).



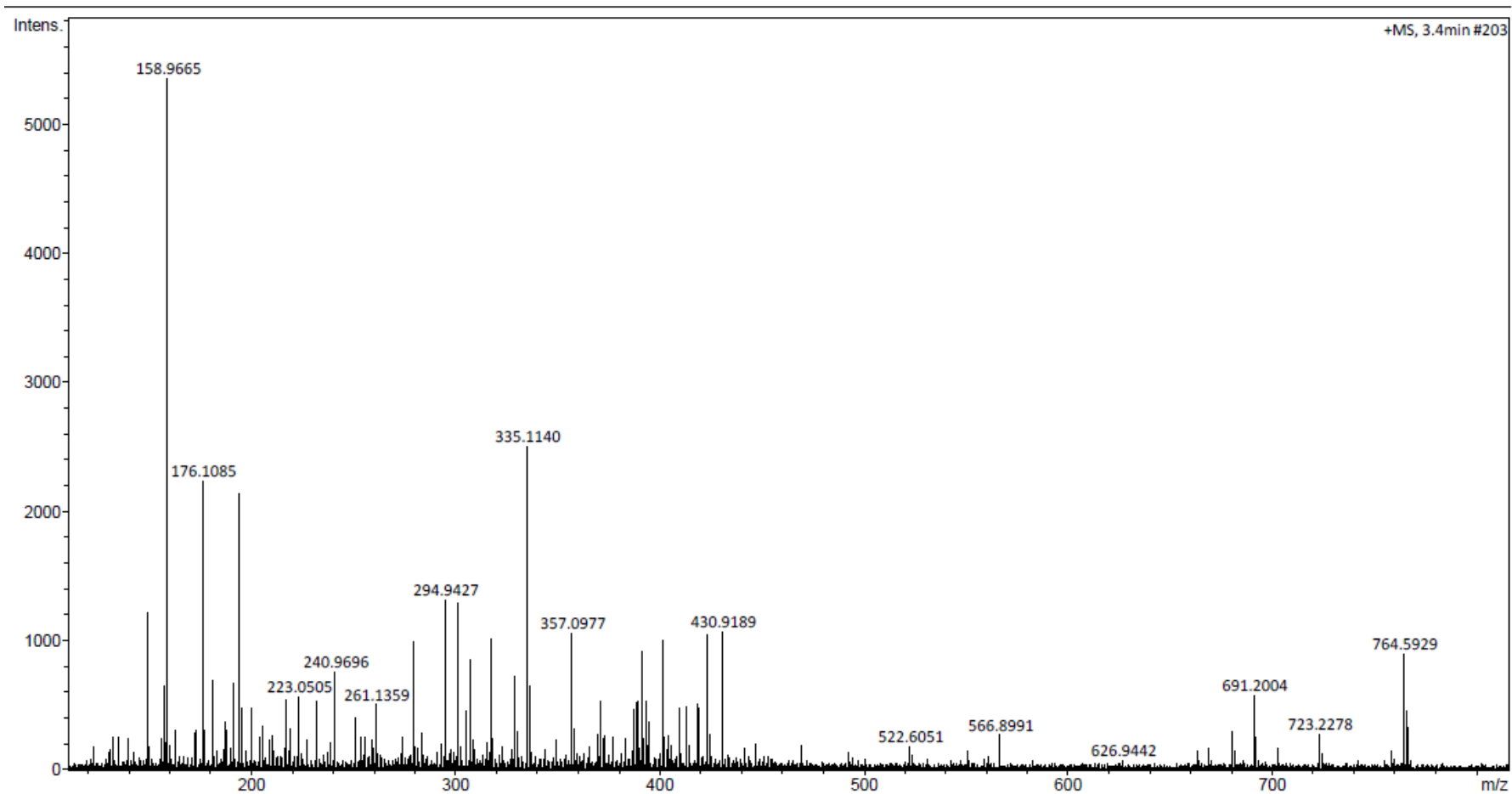
**APÊNDICE Ja:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**63**).



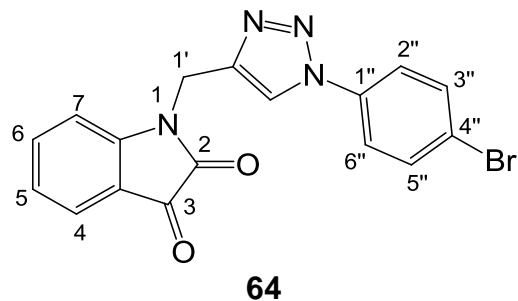
**APÊNDICE Jb:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**63**).



**APÊNDICE Jc:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**63**).



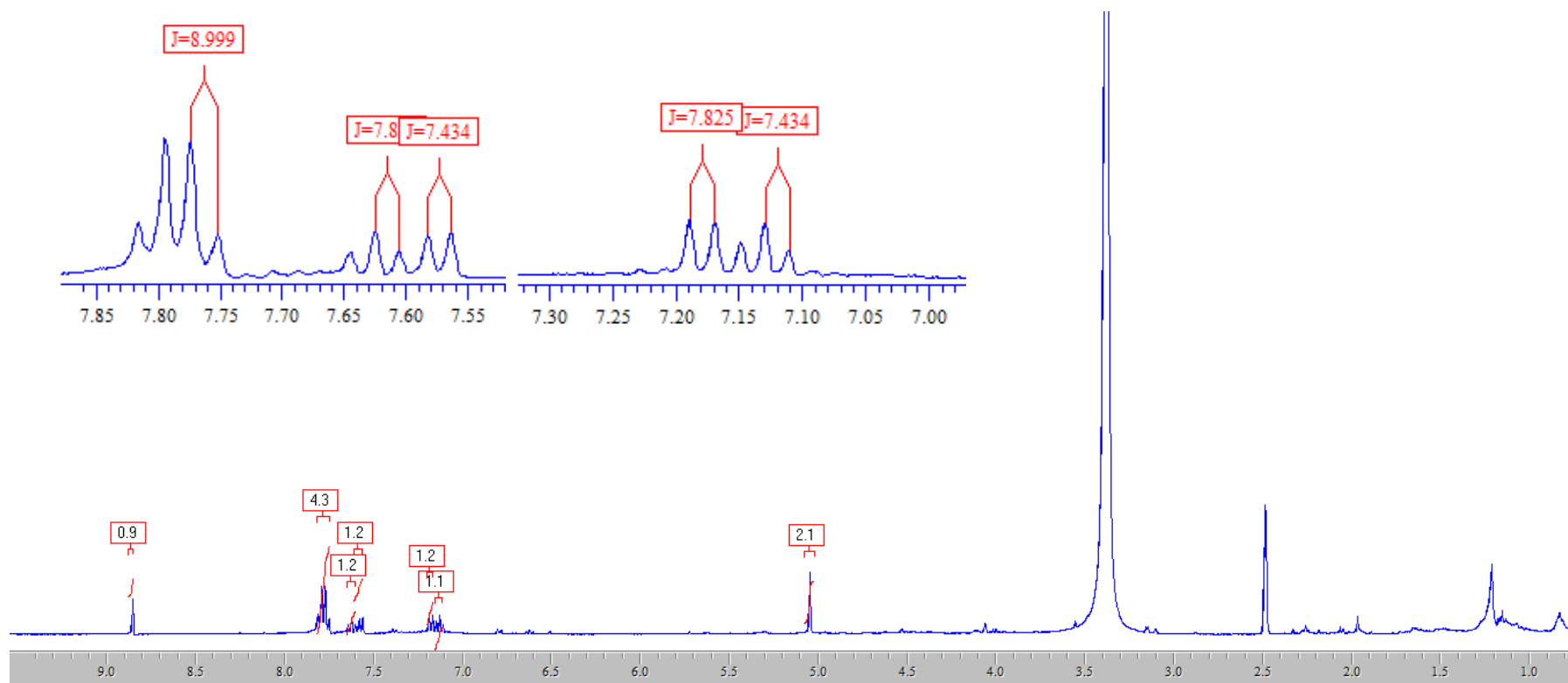
**APÊNDICE Jd:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**63**).



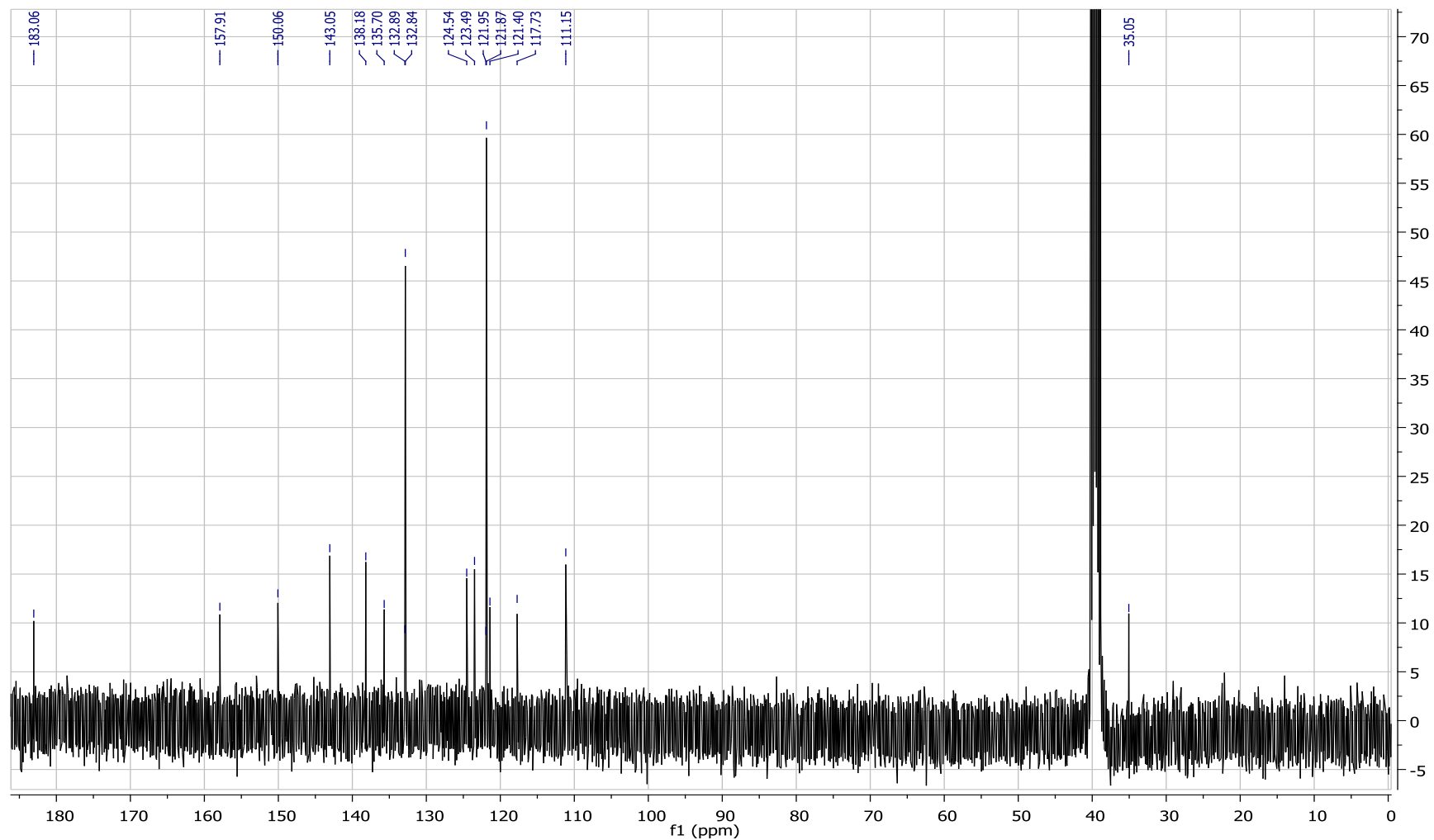
**Tabela 14** - Dados espectroscópicos do composto **64**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,0	-			
<b>3</b>	183,1	-			
<b>3a</b>	117,7	-			
<b>4</b>	124,5	7,59	1	dl	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	123,5	7,14	1	t	$J_{5,6} = 7,4; J_{5,4} = 7,4$
<b>6</b>	138,2	7,64	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
<b>7</b>	111,1	7,19	1	dl	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	150,1	-			
<b>1'</b>	35,0	5,06	2	s	-
<b>1'a</b>	143,0	-			
<b>1''</b>	132,8	-			
<b>2''</b>	121,9	7,82	2	d	$J_{2'',3''} = 9,0$
<b>3''</b>	121,4	7,78	2	d	$J_{3'',2''} = 9,0$
<b>4''</b>	135,7	-			

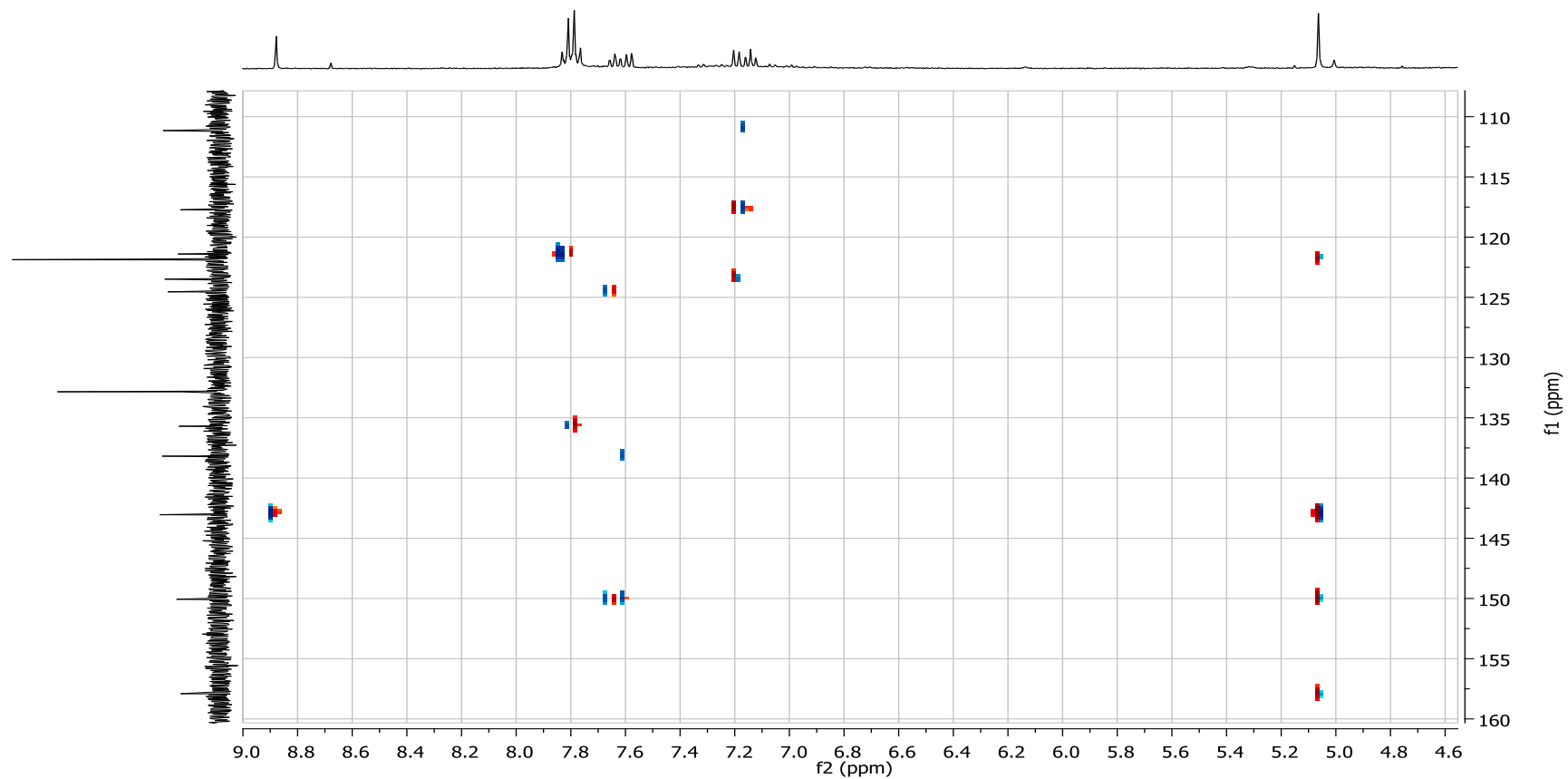
<b>5"</b>	121,4	7,78	2	d	$J_{5'',6''} = 9,0$
<b>6"</b>	121,9	7,82	2	d	$J_{6'',5''} = 9,0$
<b>H-triazol</b>	121,9	8,88	1	s	-



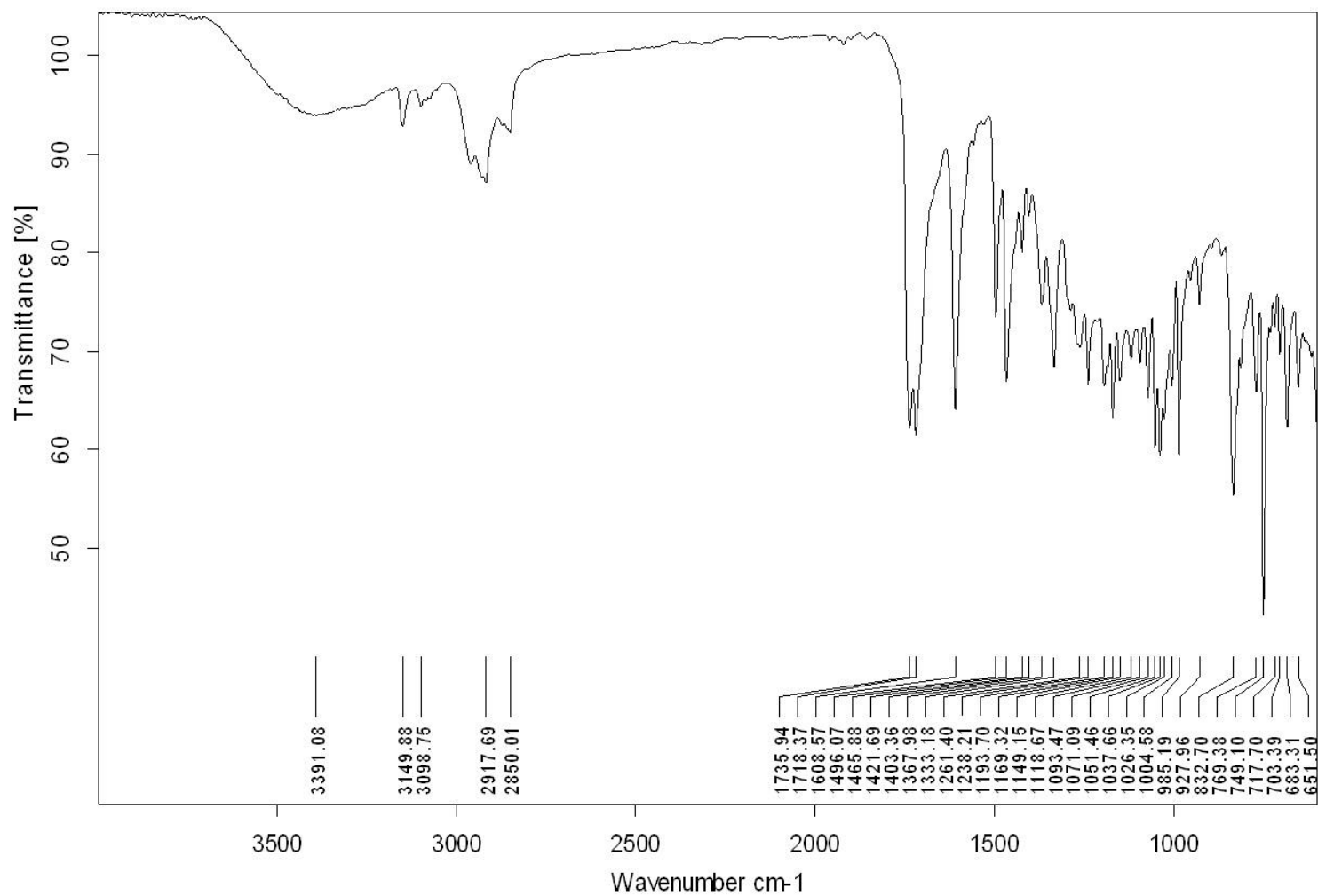
**APÊNDICE K:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**).



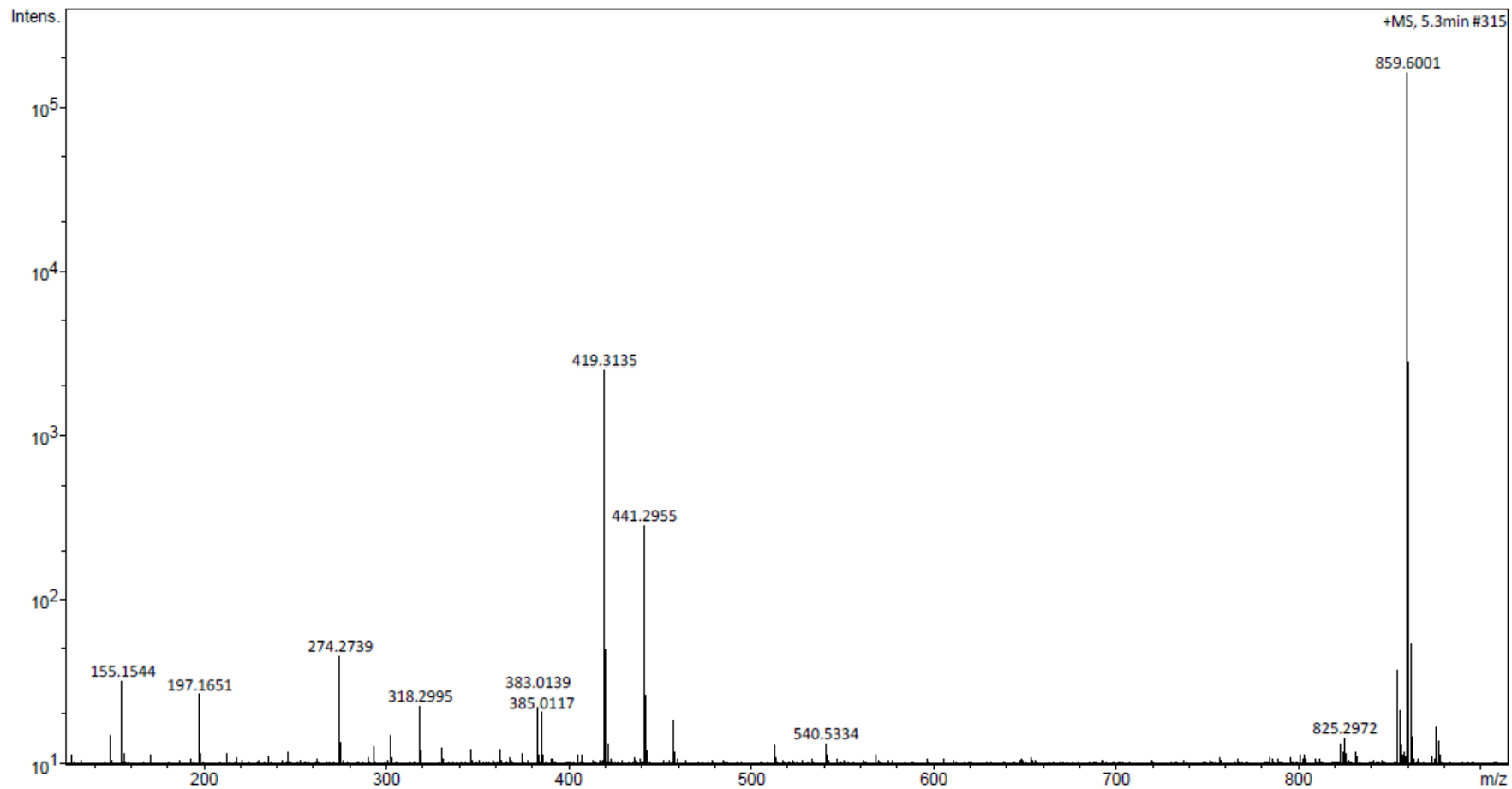
**APÊNDICE Ka:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**).



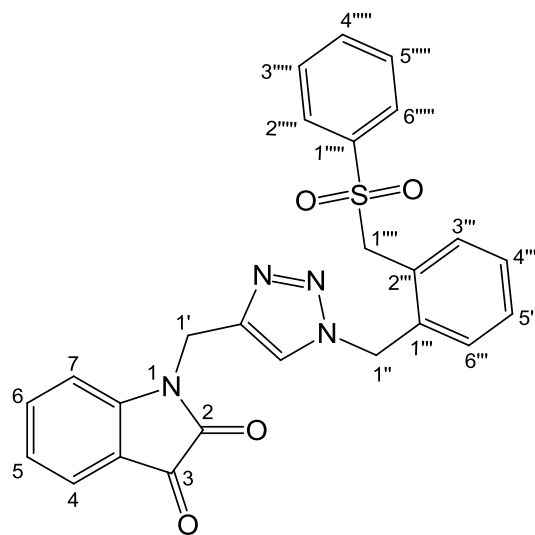
**APÊNDICE Kb:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**).



**APÊNDICE Kc:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**).



**APÊNDICE Kd:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**64**).

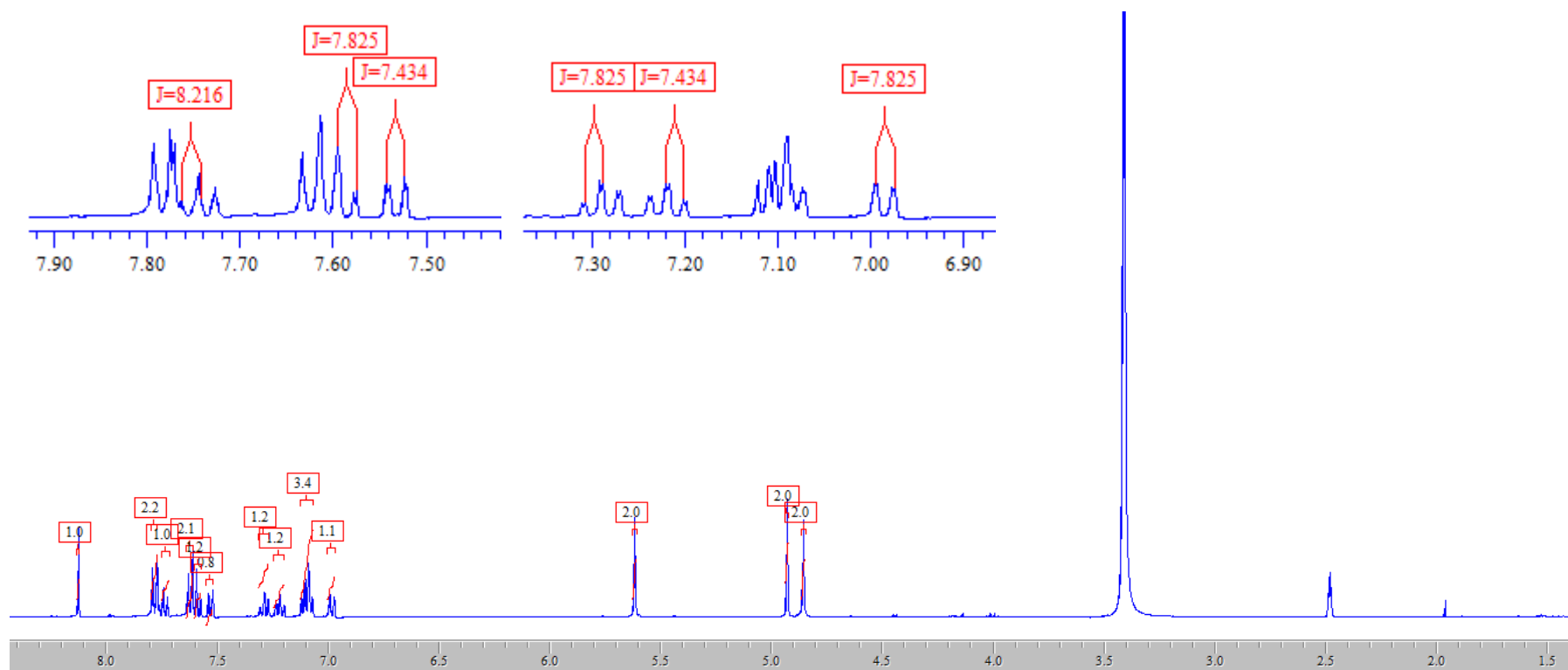


65

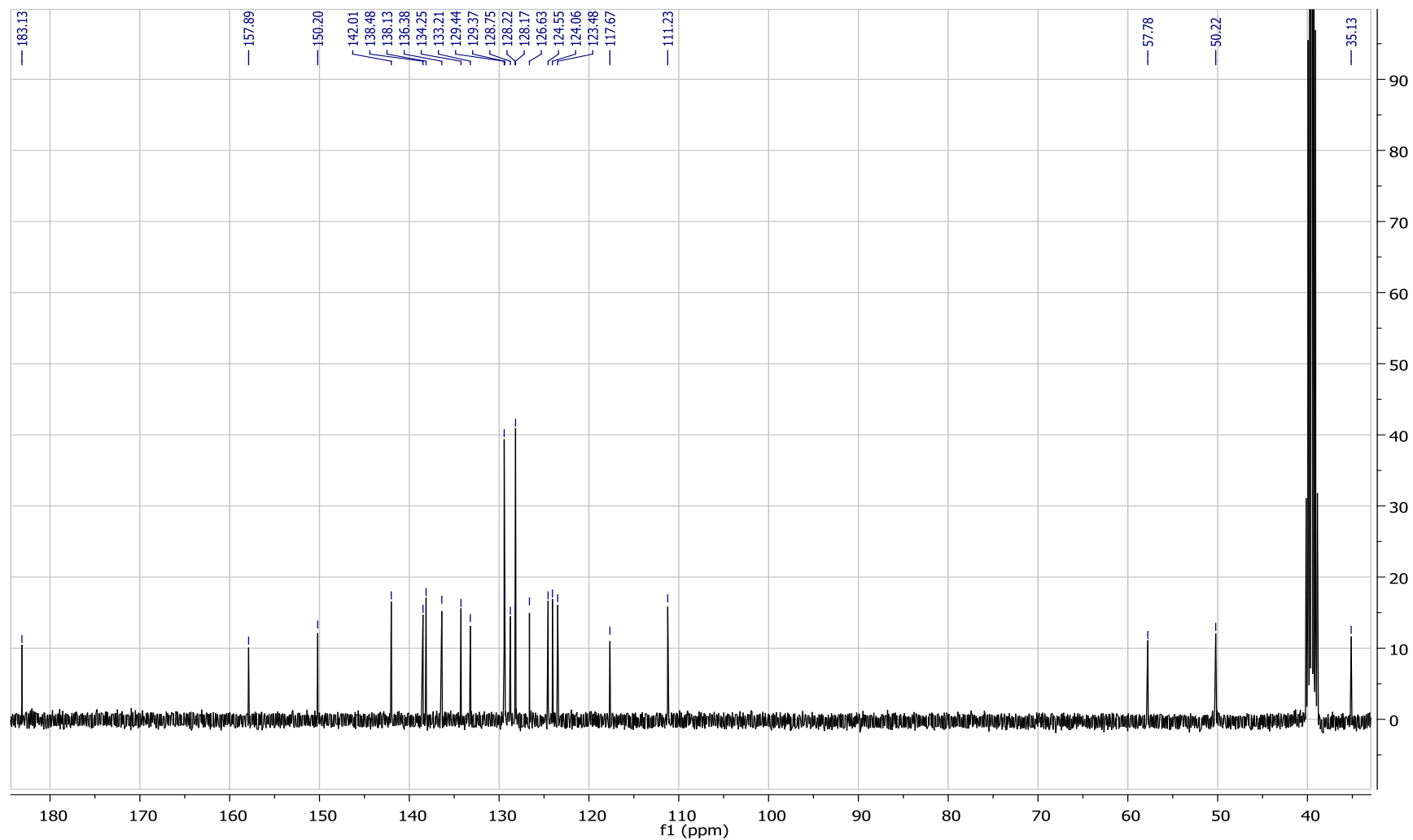
Tabela 15 - Dados espectroscópicos do composto 65.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
2	157,9	-			
3	183,1	-			
3a	117,7	-			
4	124,5	7,55	1	dd	$J_{4,5} = 7,4; J = 1,2$
5	123,5	7,08 - 7,14	3	m	-
6	138,1	7,60	1	dd	$J_{6,5} = 7,8; J_{6,7} = 7,8; J = 1,2$
7	111,2	7,08 - 7,14	3	m	-
7a	150,2	-			
1'	35,1	4,95	1	s	-

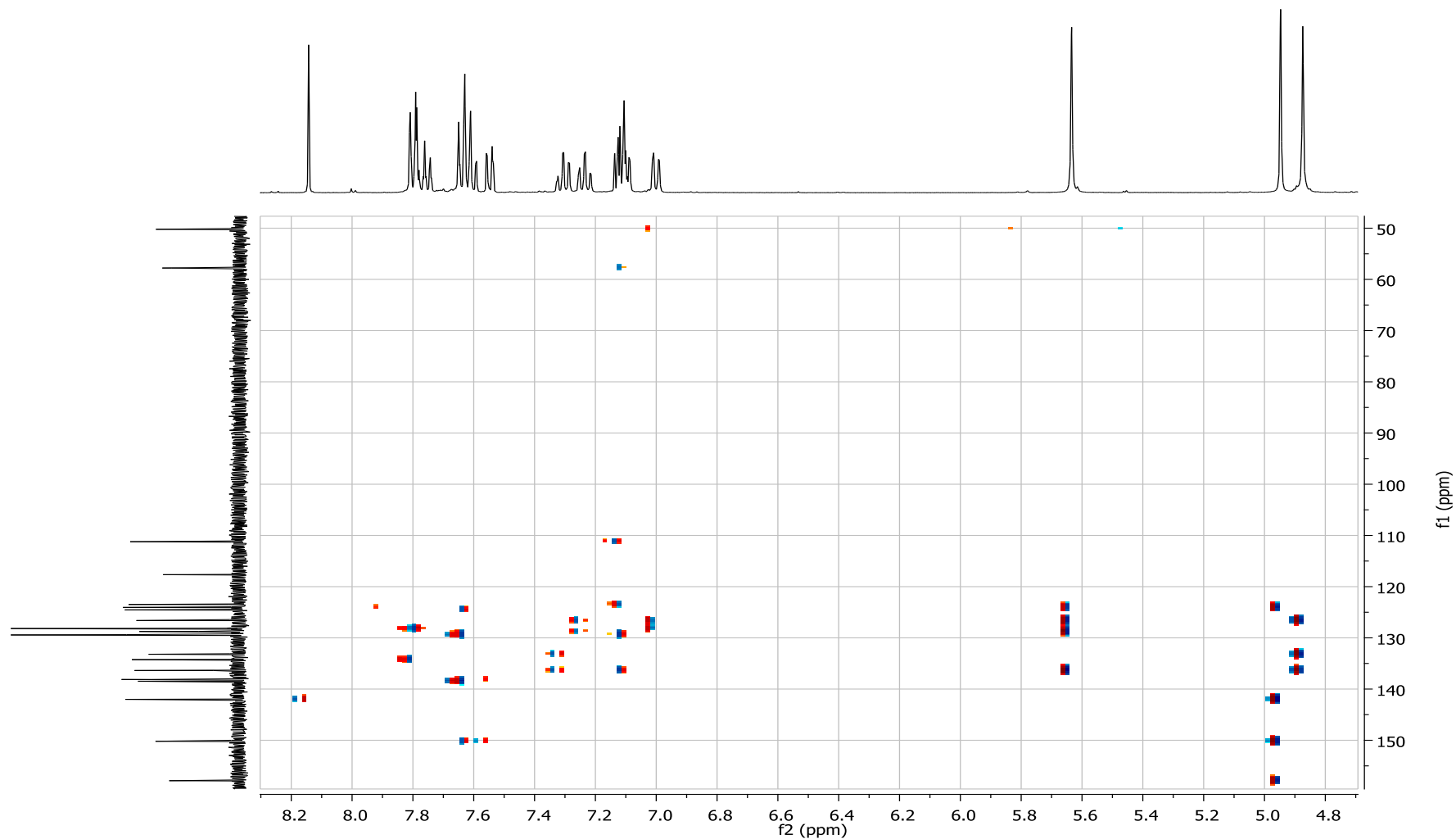
<b>1'a</b>	142,0	-				
<b>1''</b>	50,2	5,63	1	s		-
<b>1'''</b>	126,6	-				
<b>2'''</b>	136,4	-				
<b>3'''</b>	133,2	7,00	1	dd		$J_{3''',4'''} = 7,8; J = 0,8$
<b>4'''</b>	129,3	7,30	1	td		$J_{3''',4'''} = 7,4; J_{4''',5'''} = 7,4; J = 1,5$
<b>5'''</b>	128,2	7,24	1	td		$J_{5''',4'''} = 7,4; J_{5''',6'''} = 7,4; J = 1,5$
<b>6'''</b>	128,7	7,08 - 7,14	3	m		-
<b>1''''</b>	57,8	4,87	1	s		-
<b>1'''''</b>	138,5	-				
<b>2'''''</b>	129,4	7,80	2	m		-
<b>3'''''</b>	128,1	7,66	2	m		-
<b>4'''''</b>	134,2	7,75	1	dt		$J_{4''''',5'''''} = 8,2; J_{3''''',4'''''} = 8,2; J = 1,2$
<b>5'''''</b>	128,1	7,66	2	m		-
<b>6'''''</b>	129,4	7,80	2	m		-
<b>H-triazol</b>	124,1	8,14	1	s		-



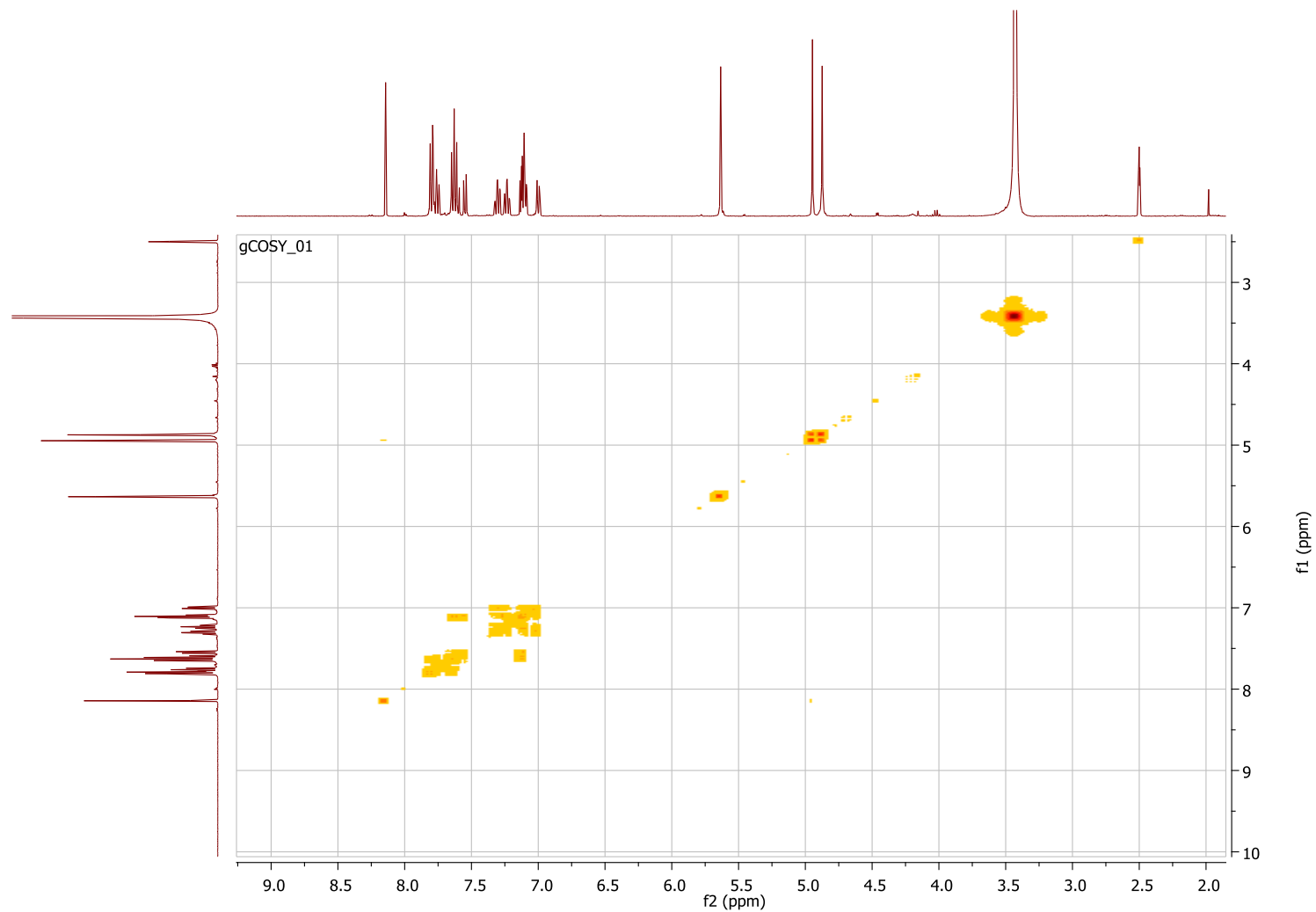
**APÊNDICE L:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**).



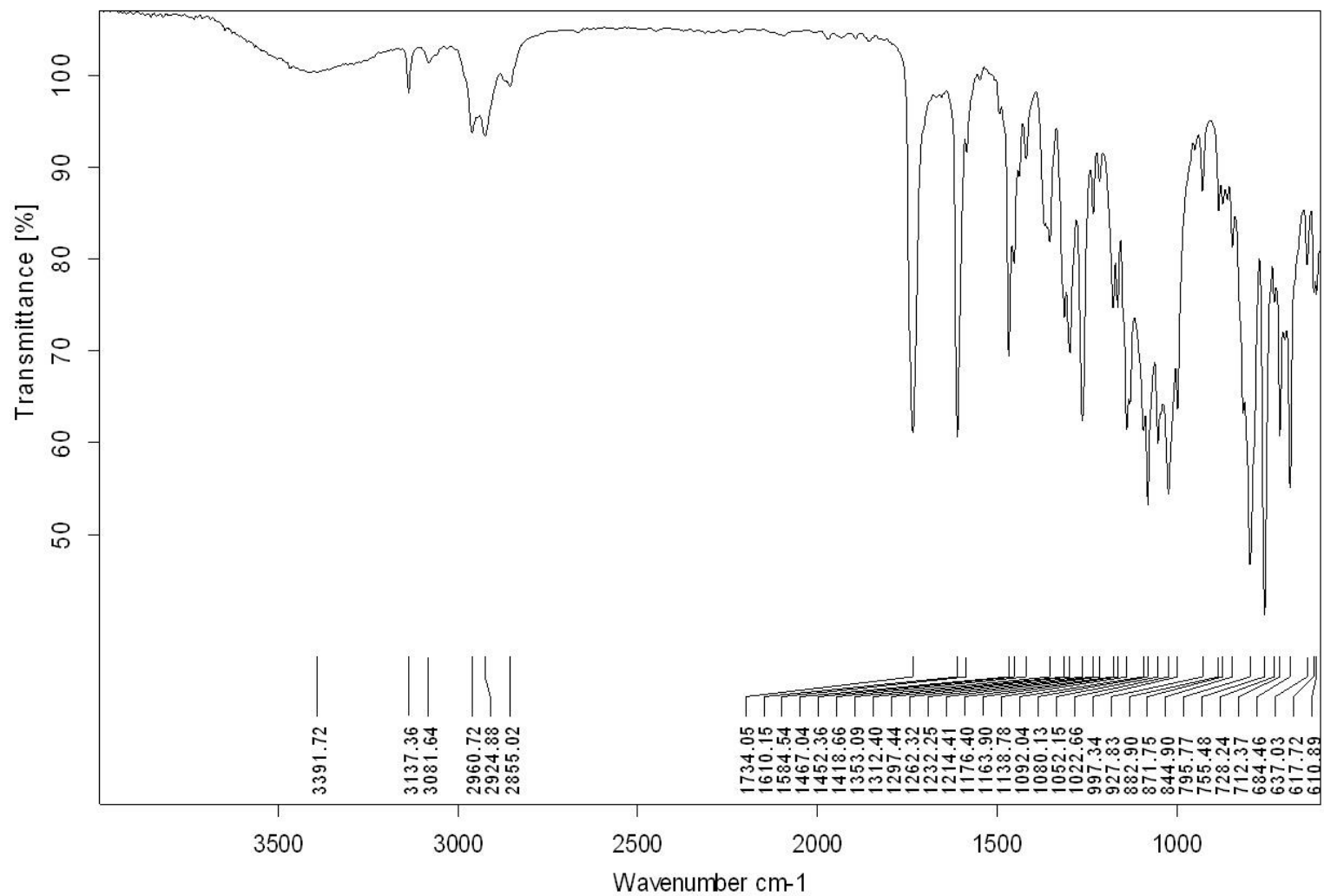
**APÊNDICE La:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**).



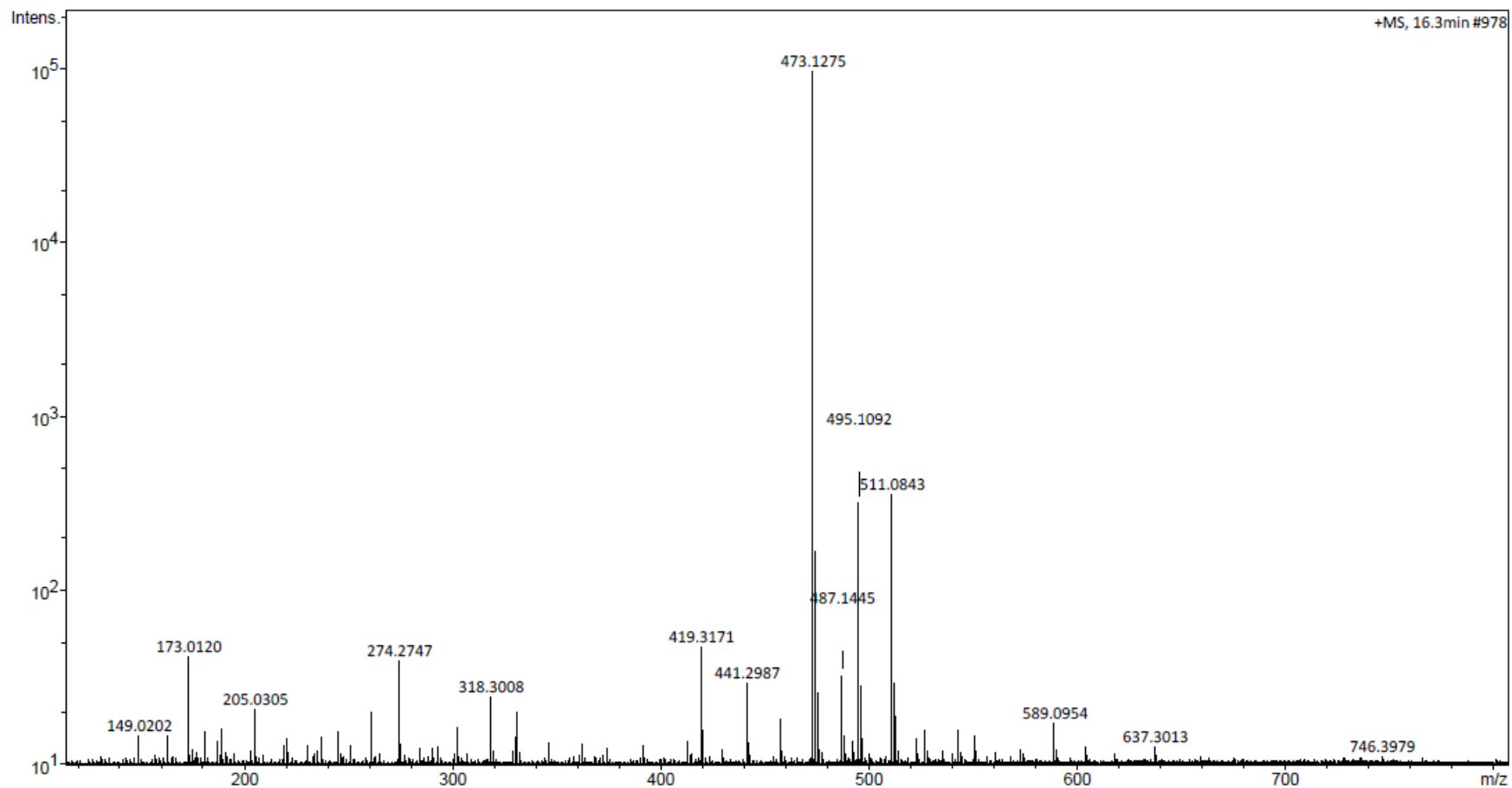
**APÊNDICE Lb:** Espectro de HMBC (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**).



**APÊNDICE Lc:** Espectro de COSY (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**).



**APÊNDICE Ld:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(2-((fenilsulfonil)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**).



**APÊNDICE Le:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(2-((fenilsulfonyl)metil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**65**).

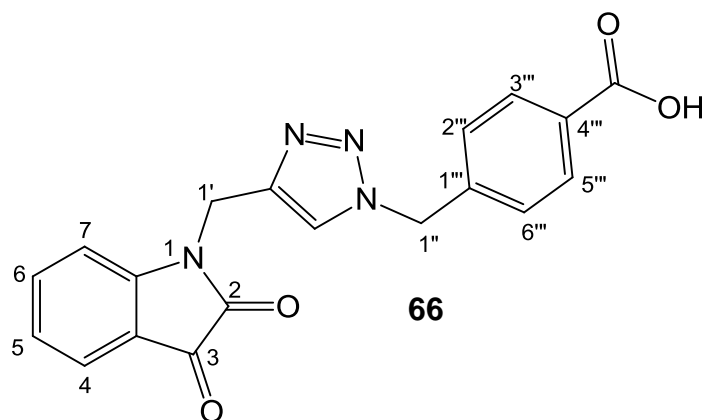
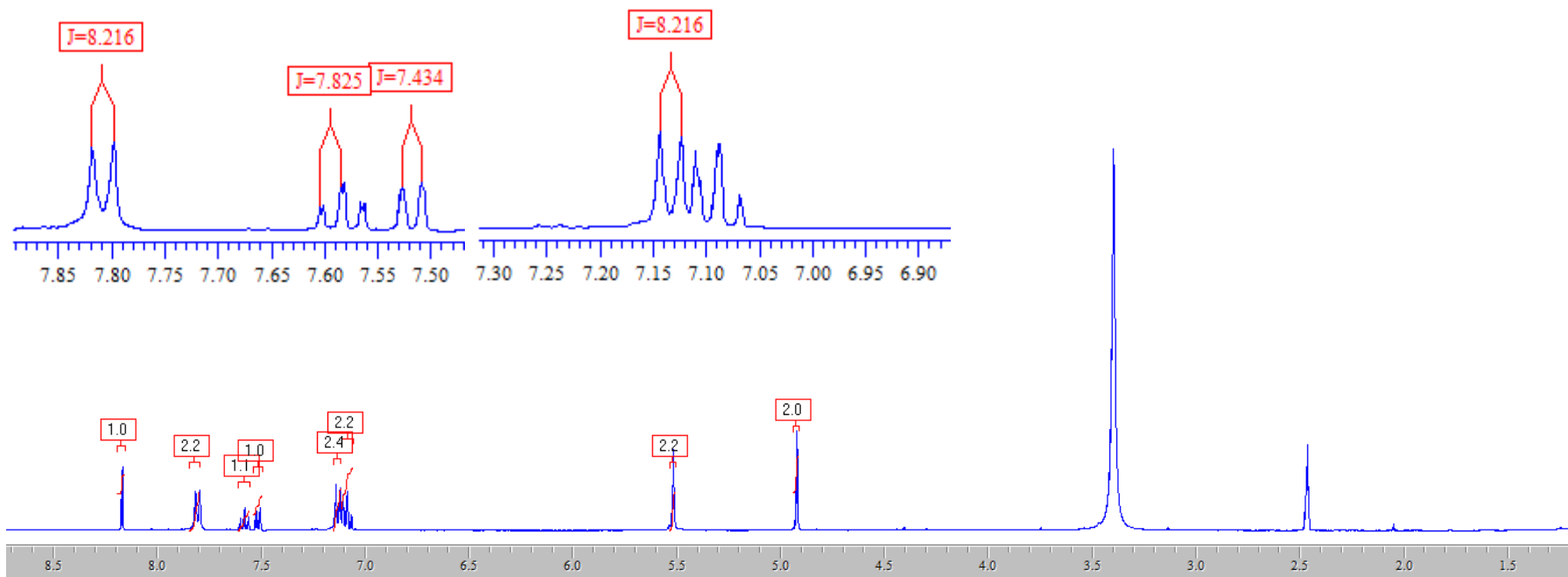


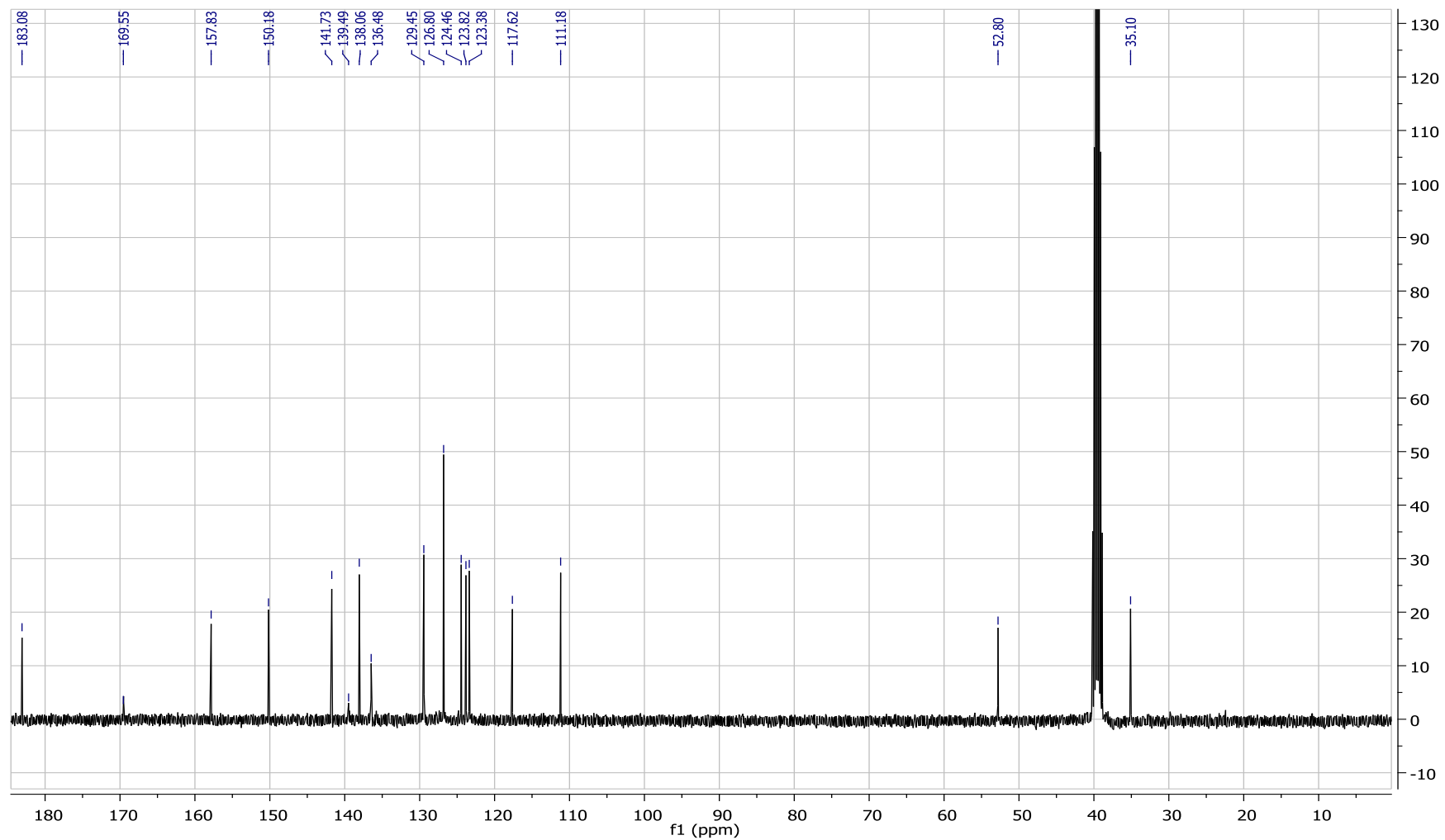
Tabela 16 - Dados espectroscópicos do composto **66**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	157,8	-			
<b>3</b>	183,1	-			
<b>3a</b>	117,6	-			
<b>4</b>	124,5	7,55	1	dl	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	123,4	7,12	2	m	-
<b>6</b>	138,1	7,62	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
<b>7</b>	111,2	7,12	2	m	-
<b>7a</b>	150,2	-			
<b>1'</b>	35,1	4,95	2	s	-
<b>1'a</b>	141,7	-			
<b>1''</b>	52,8	5,55	2	s	-

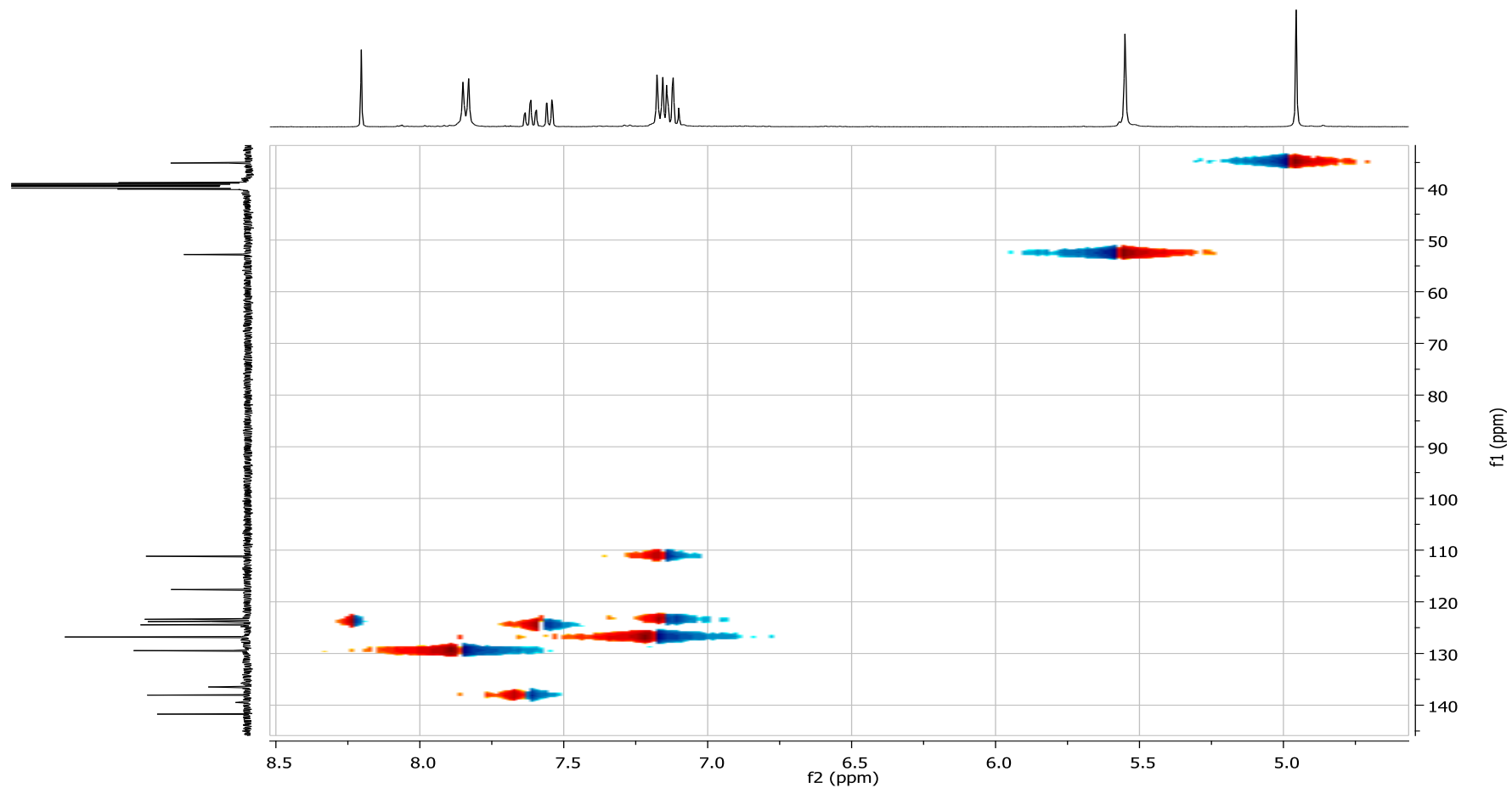
<b>1'''</b>	136,5	-				
<b>2'''</b>	126,8	7,16	2	d	$J_{2''',3'''} = 8,2$	
<b>3'''</b>	129,4	7,84	2	d	$J_{3''',2'''} = 8,2$	
<b>4'''</b>	139,5	-				
<b>5'''</b>	129,4	7,84	2	d	$J_{5''',6'''} = 8,2$	
<b>6'''</b>	126,8	7,16	2	d	$J_{6''',5'''} = 8,2$	
<b>C-OOH</b>	169,5	-				
<b>H-triazol</b>	123,8	8,20	1	s	-	



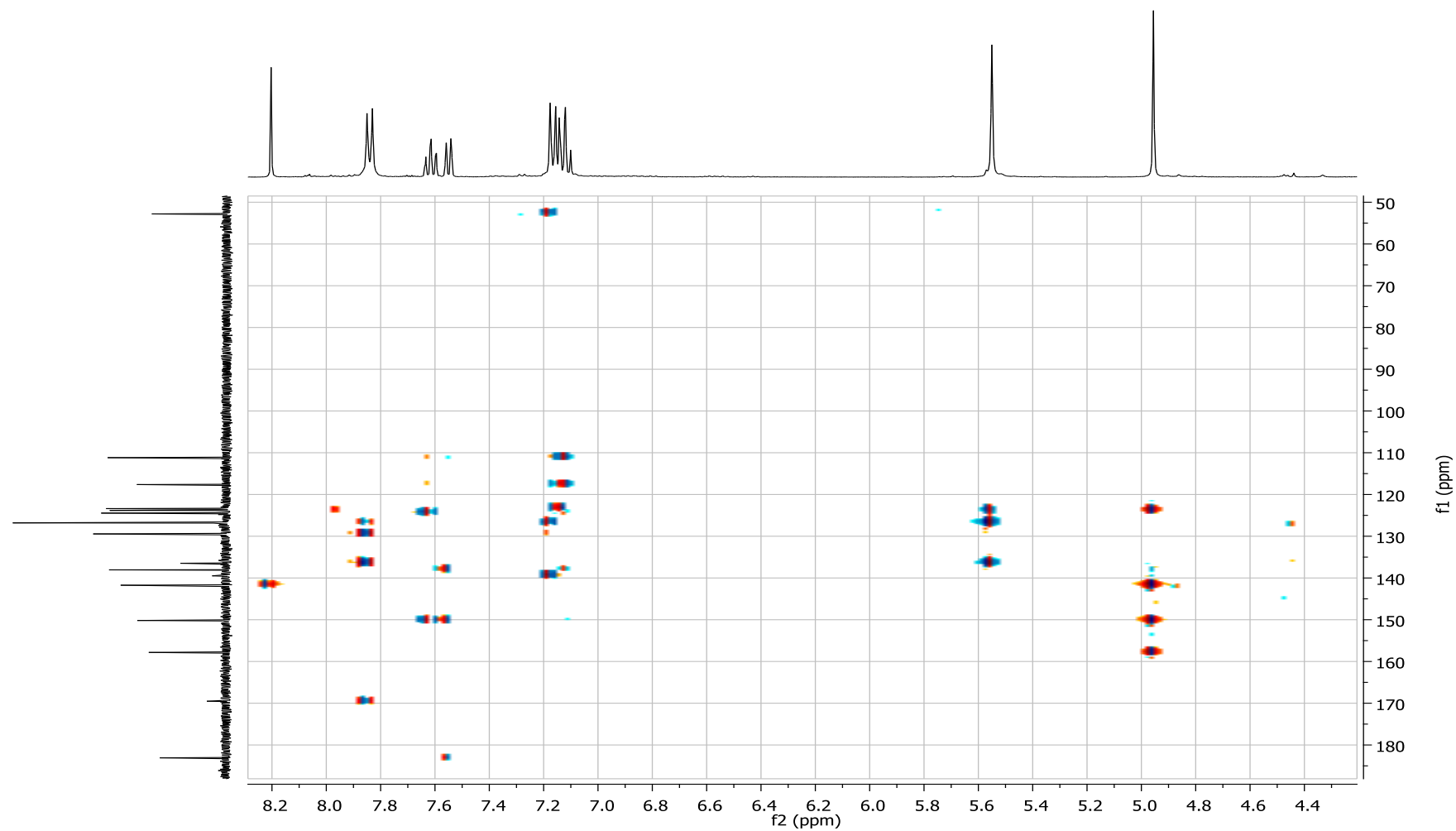
**APÊNDICE M:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 4-((4-((2,3-dioxindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (**66**).



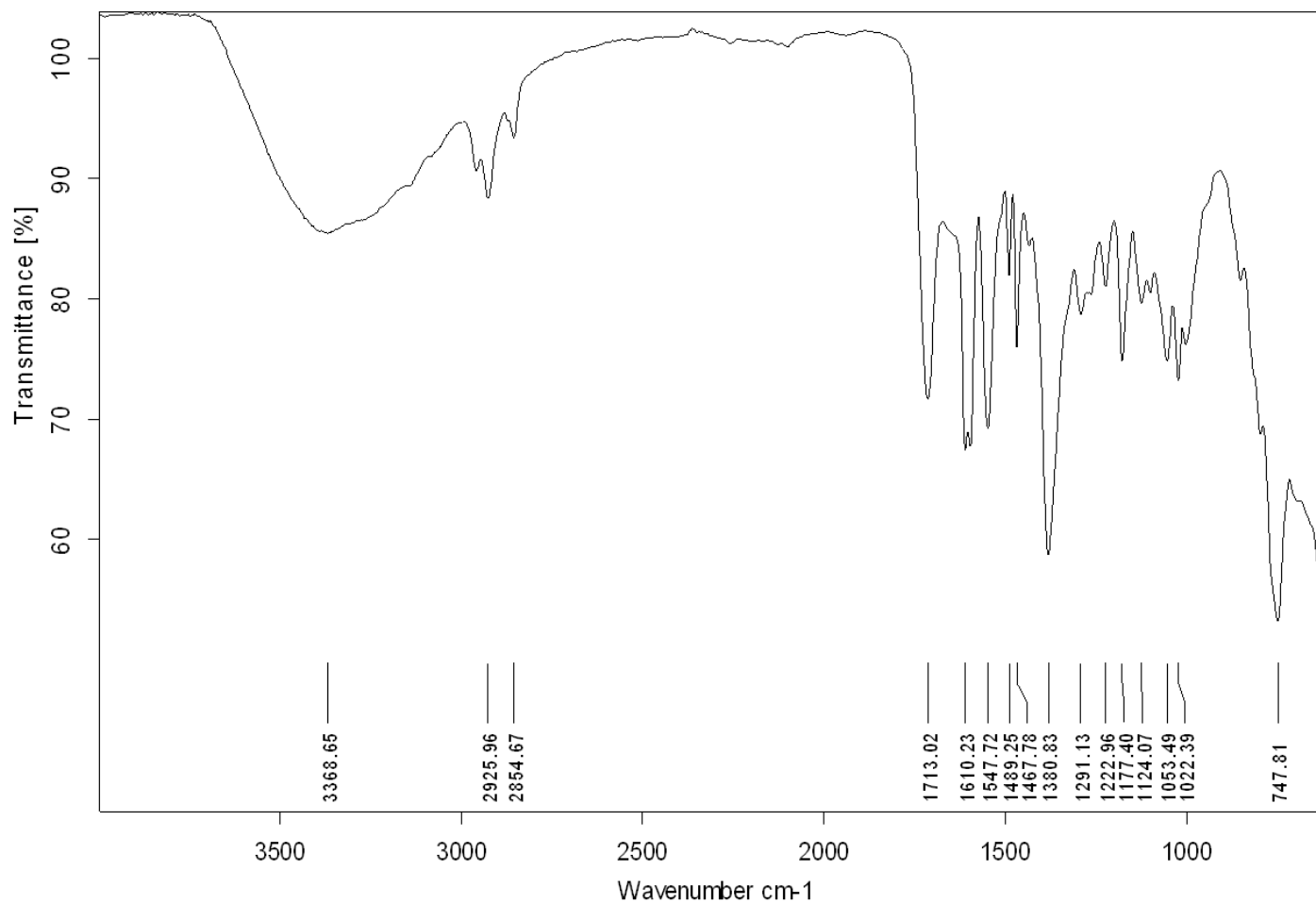
**APÊNDICE Ma:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 4-((4-((2,3-dioxindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (**66**).



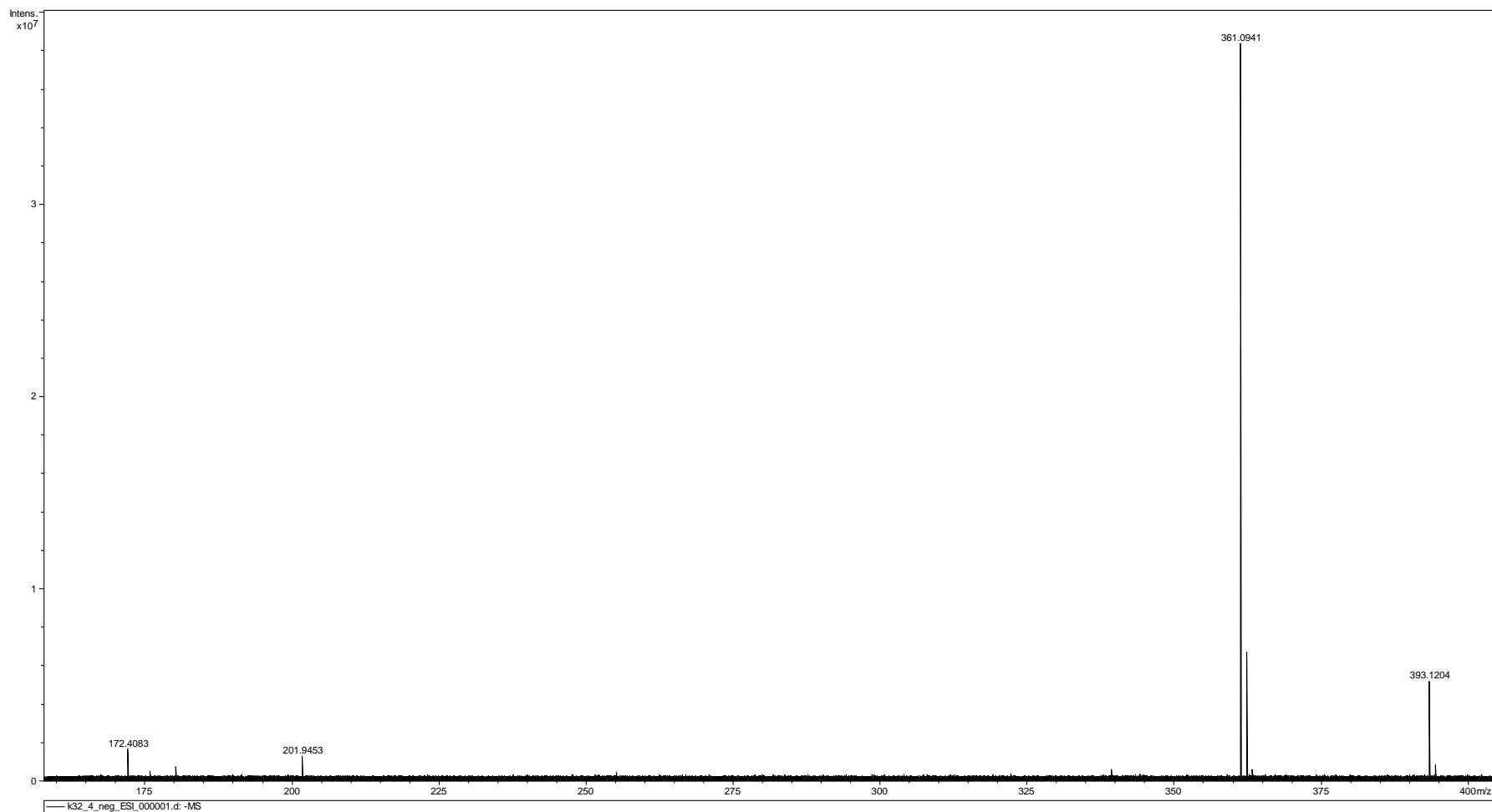
**APÊNDICE Mb:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 4-((4-((2,3-dioxindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (**66**).



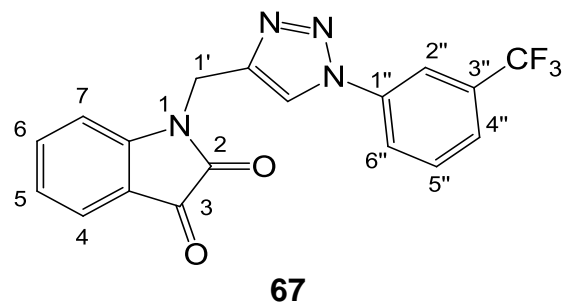
**APÊNDICE Mc:** Espectro de HMBC (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 4-((4-((2,3-dioxindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (**66**).



**APÊNDICE Md:** Espectro na região do infravermelho do composto 4-((4-((2,3-dioxindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (**66**).



**APÊNDICE Me:** Espectro de massas de alta resolução do composto 4-((4-((2,3-dioxoindolina-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ácido benzoico (**66**).



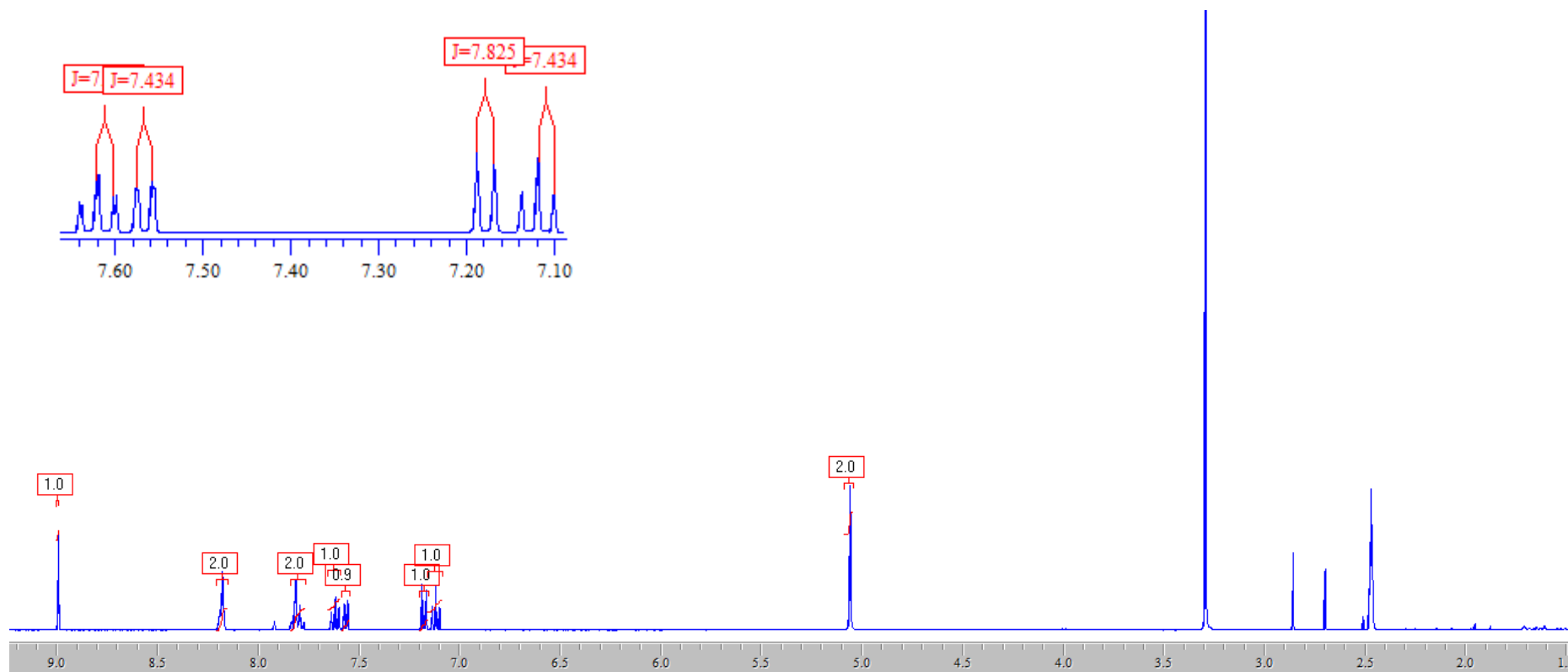
**Tabela 17** - Dados espectroscópicos do composto **67**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,2	-			
<b>3</b>	183,4	-			
<b>3a</b>	118,1	-			
<b>4</b>	124,9	7,57	1	dd	$J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
<b>5</b>	123,8	7,12	1	td	$J_{5,6} = 7,4; J_{5,4} = 7,4; J = 0,8$
<b>6</b>	138,5	7,62	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
<b>7</b>	111,5	7,18	1	d	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	150,4	-			
<b>1'</b>	35,4	5,06	2	s	-
<b>1'a</b>	143,5	-			
<b>1''</b>	130,8	-			
<b>2''</b>	116,99	8,17-8,20	2	m	-
<b>3''</b>	137,36	-			
<b>4''</b>	124,31	8,17-8,20	2	m	-

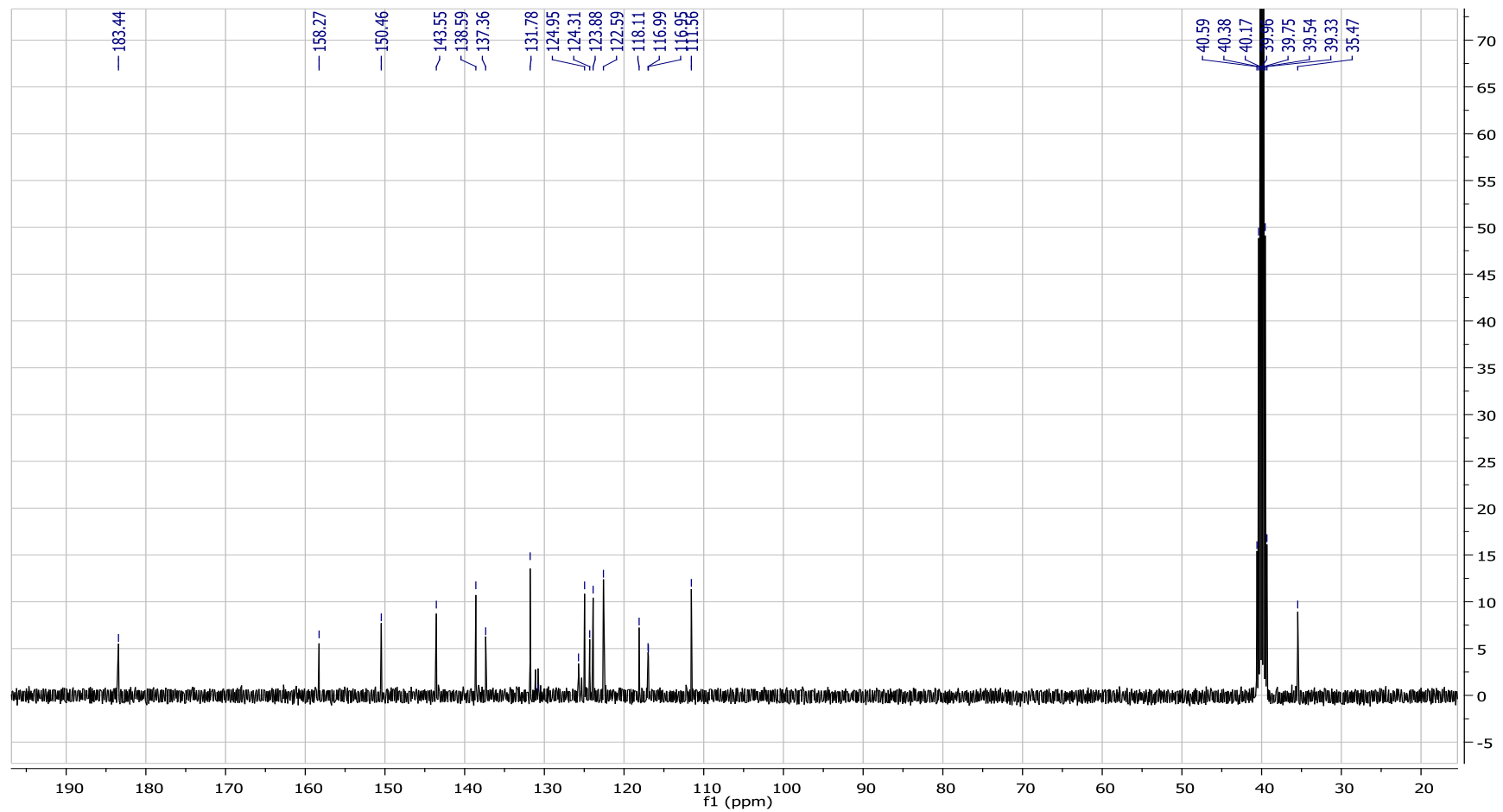
---

<b>5"</b>	131,78	7,78-7,84	2	m	-
<b>6"</b>	125,7	7,78-7,84	2	m	-
<b>H-triazol</b>	122,5	8,99	1	s	-
<b>C-F<sub>3</sub></b>	116,95	-			

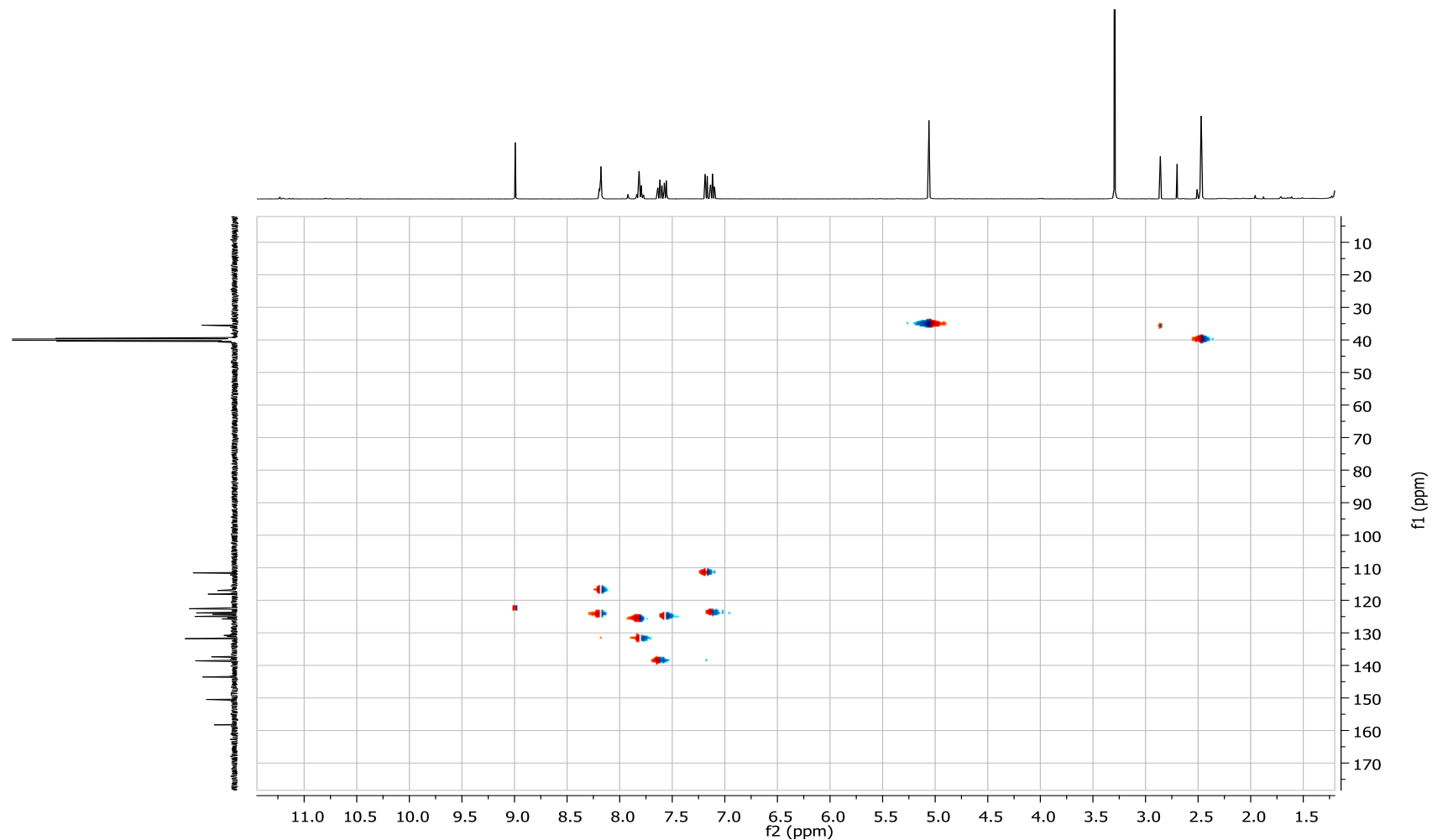
---



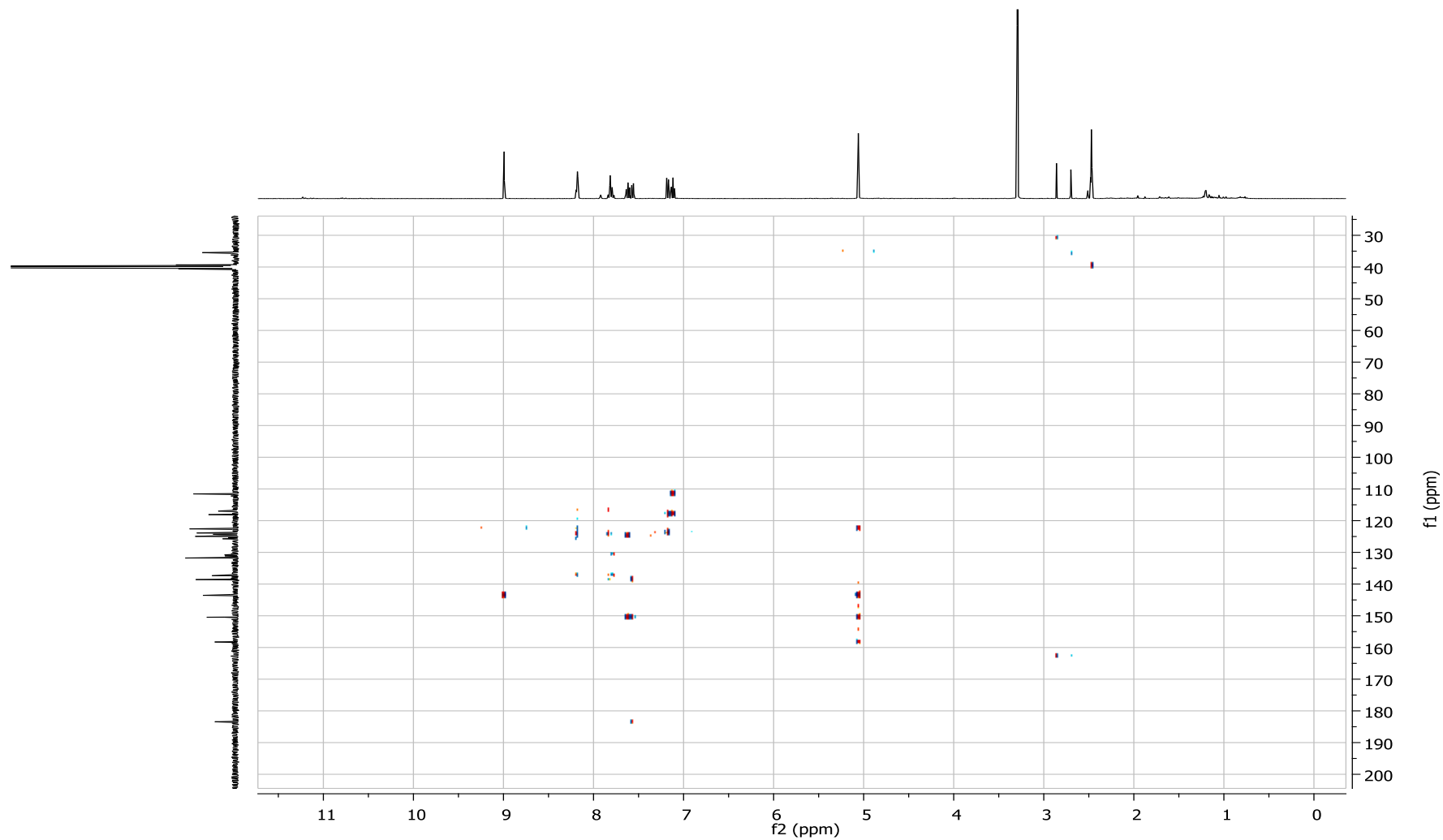
**APÊNDICE N:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**).



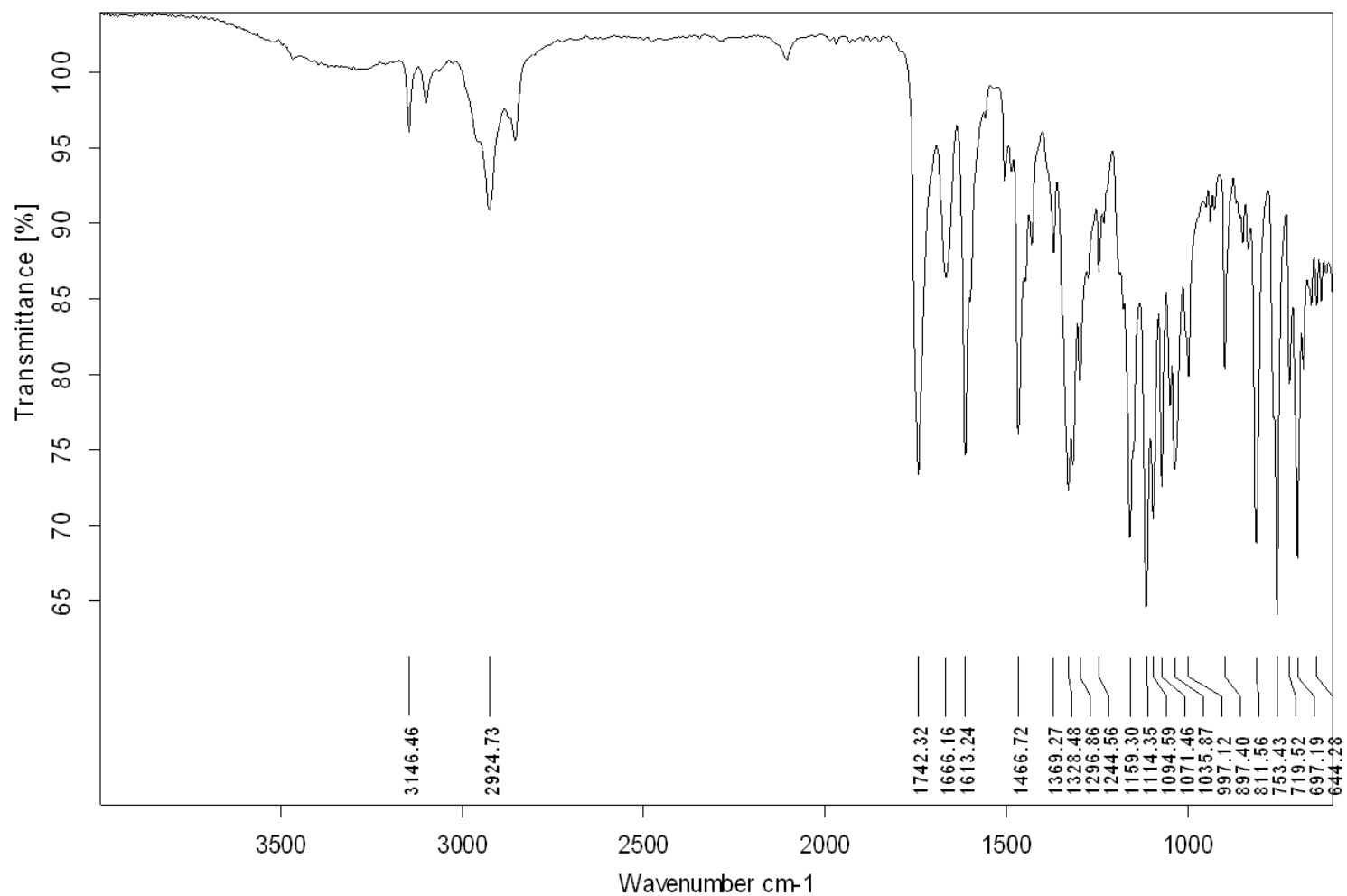
**APÊNDICE Na:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**).



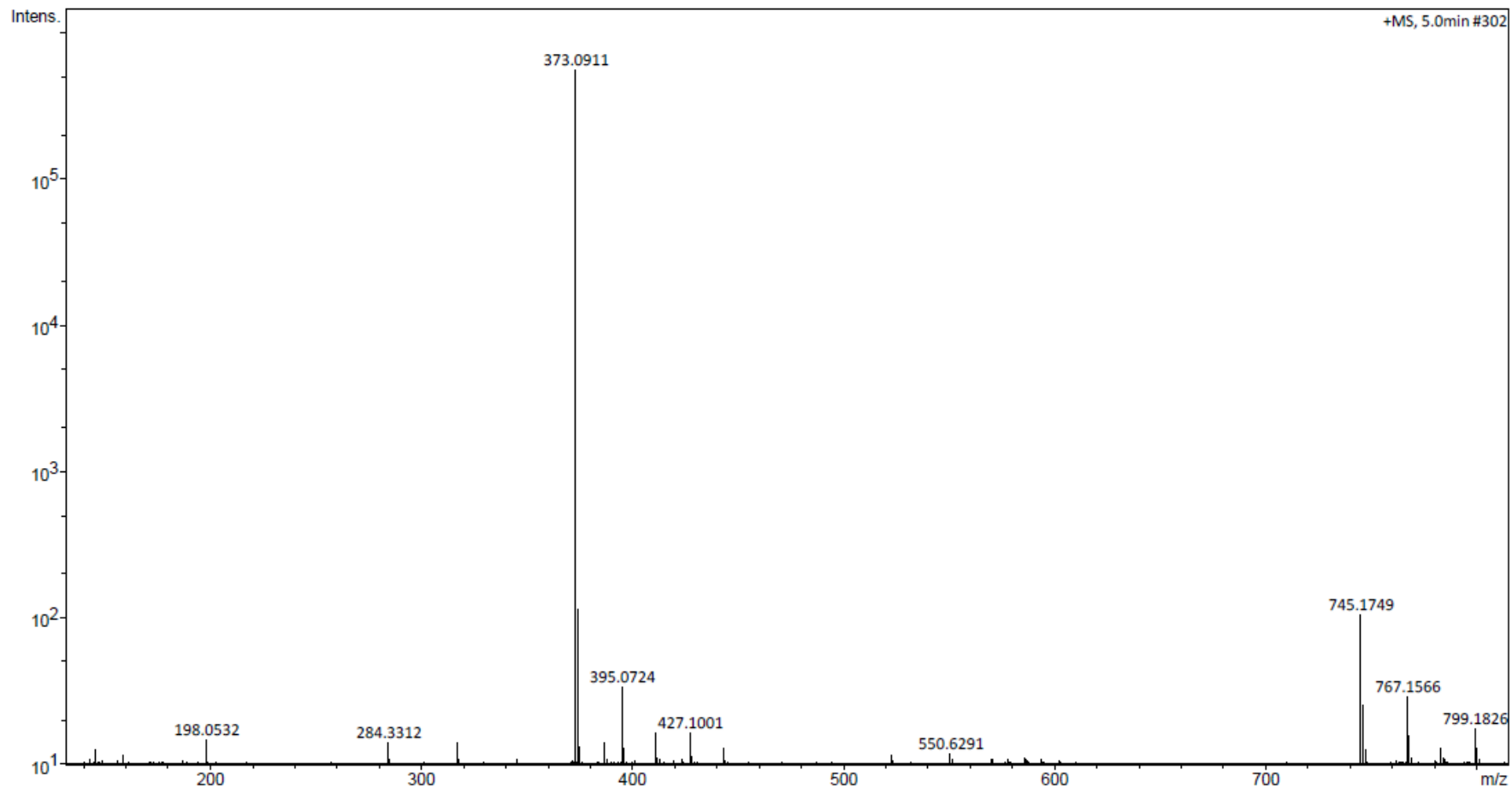
**APÊNDICE Nb:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**).



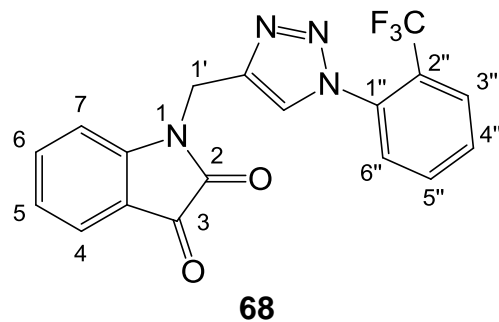
**APÊNDICE Nc:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**).



**APÊNDICE Nd:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**).



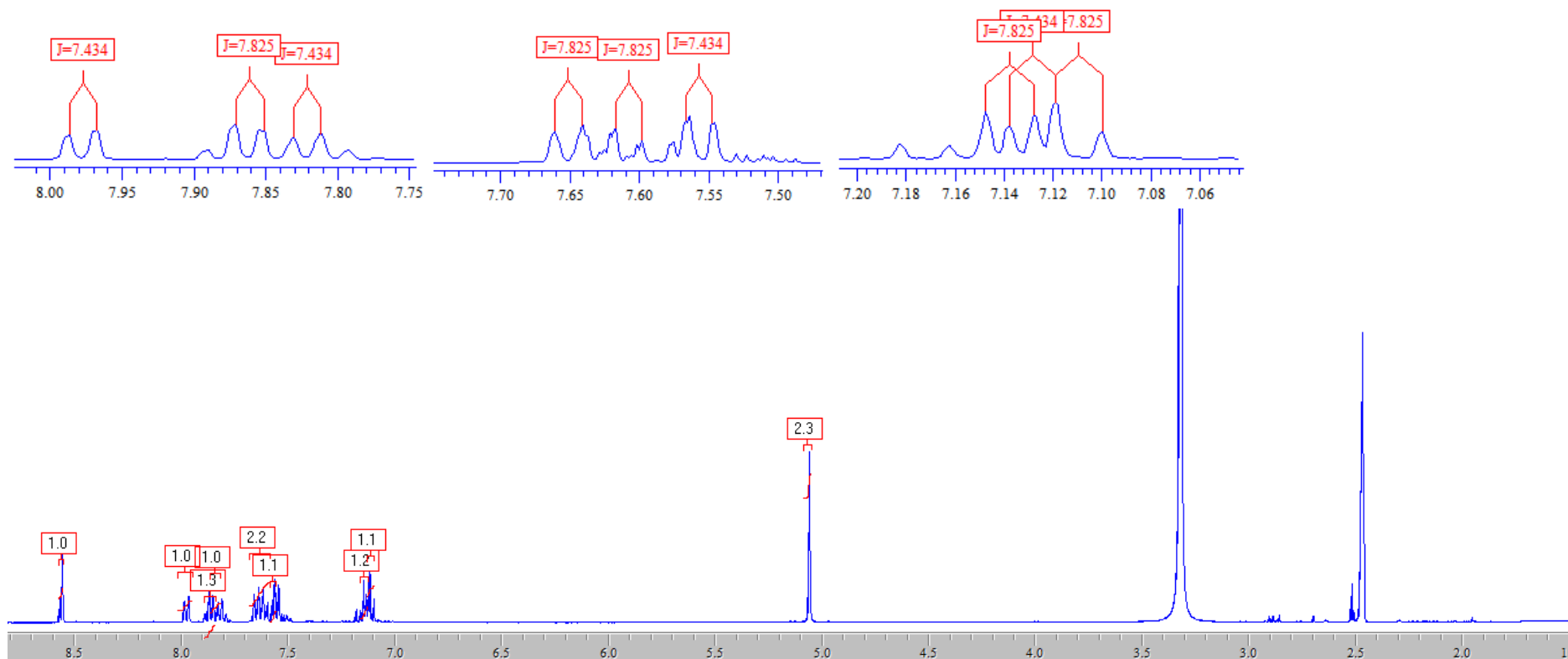
**APÊNDICE Ne:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**67**).



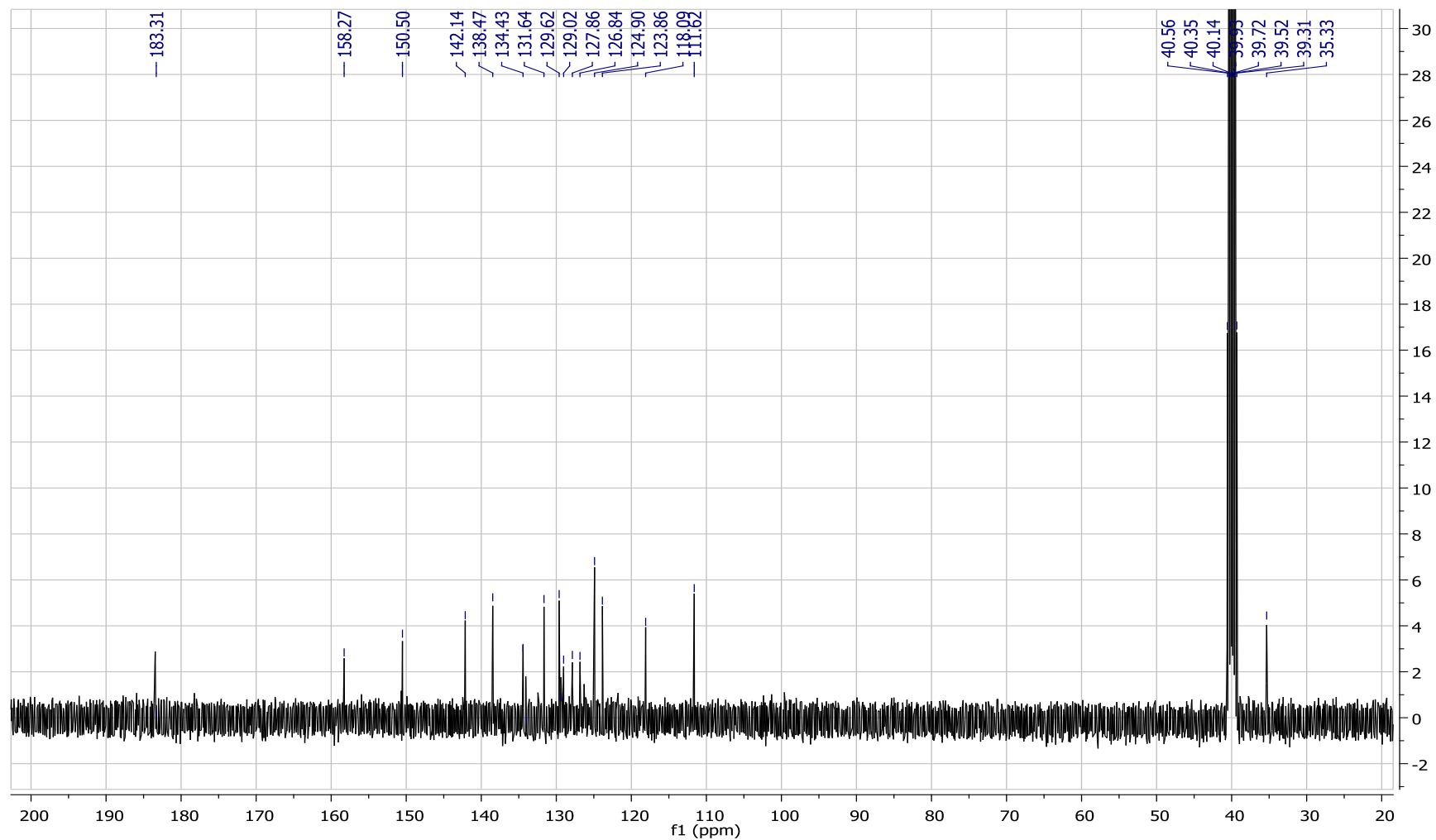
**Tabela 18** - Dados espectroscópicos do composto **68**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,2	-			
<b>3</b>	183,3	-			
<b>3a</b>	118,0	-			
<b>4</b>	124,9	7,56	1	d	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	123,8	7,11-7,15	2	m	-
<b>6</b>	138,4	7,59-7,67	2	m	-
<b>7</b>	111,6	7,11-7,15	2	m	-
<b>7a</b>	150,5	-			
<b>1'</b>	35,3	5,06	2	s	-
<b>1'a</b>	142,1	-			
<b>1''</b>	129,3	-			
<b>2''</b>	134,03	-			
<b>3''</b>	127,8	7,98	1	d	$J_{3'',4''} = 7,4$
<b>4''</b>	131,6	7,81	1	t	$J_{4'',5''} = 7,4; J_{4'',3''} = 7,4$

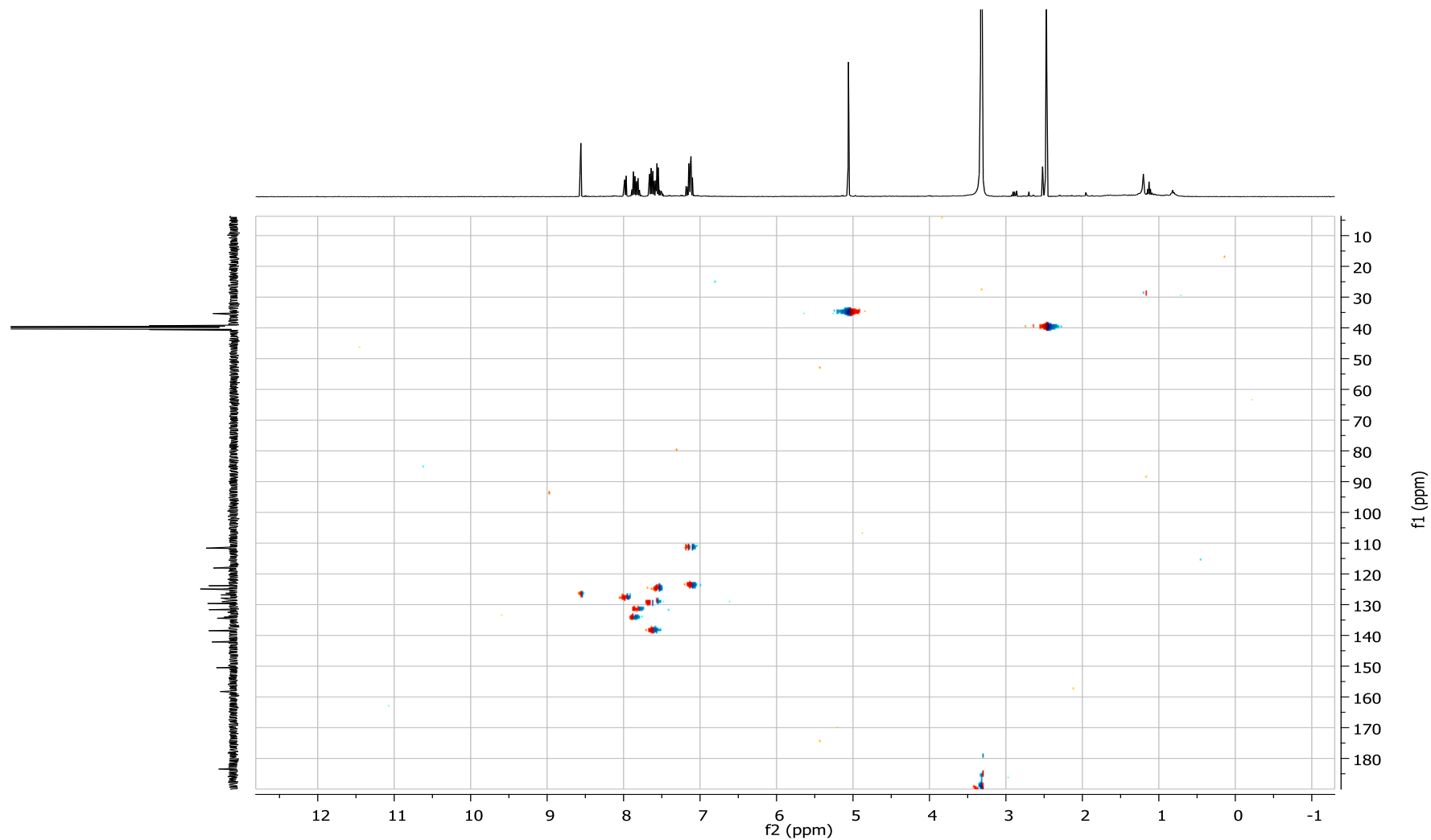
<b>5"</b>	134,5	7,86	1	t	$J_{4'',5''} = 7,4; J_{5'',6''} = 7,4$
<b>6"</b>	129,6	7,59-7,67	2	m	-
<b>H-triazol</b>	126,8	8,56	1	s	-
<b>C-F<sub>3</sub></b>	129,0	-			



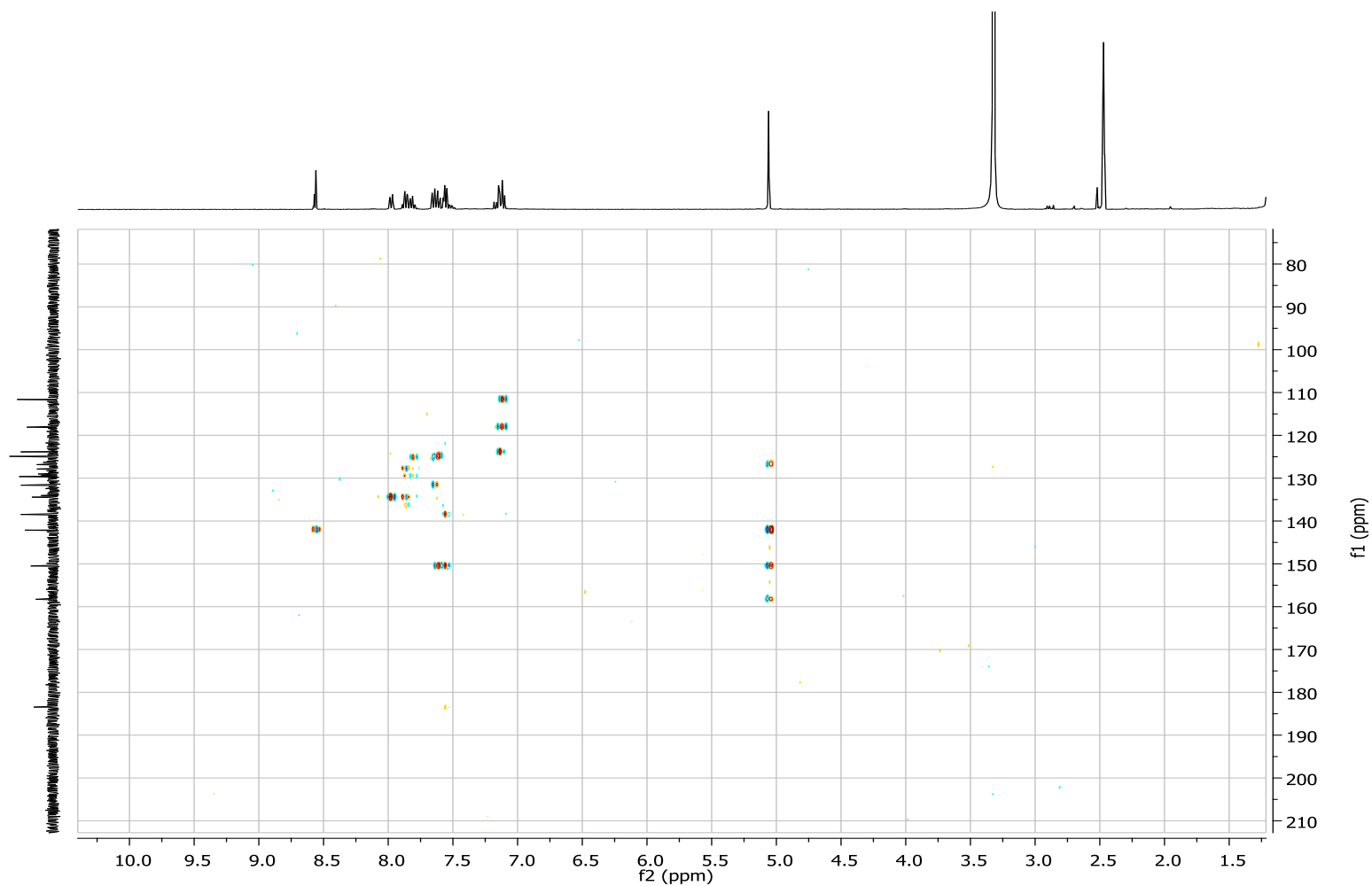
**APÊNDICE O:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**).



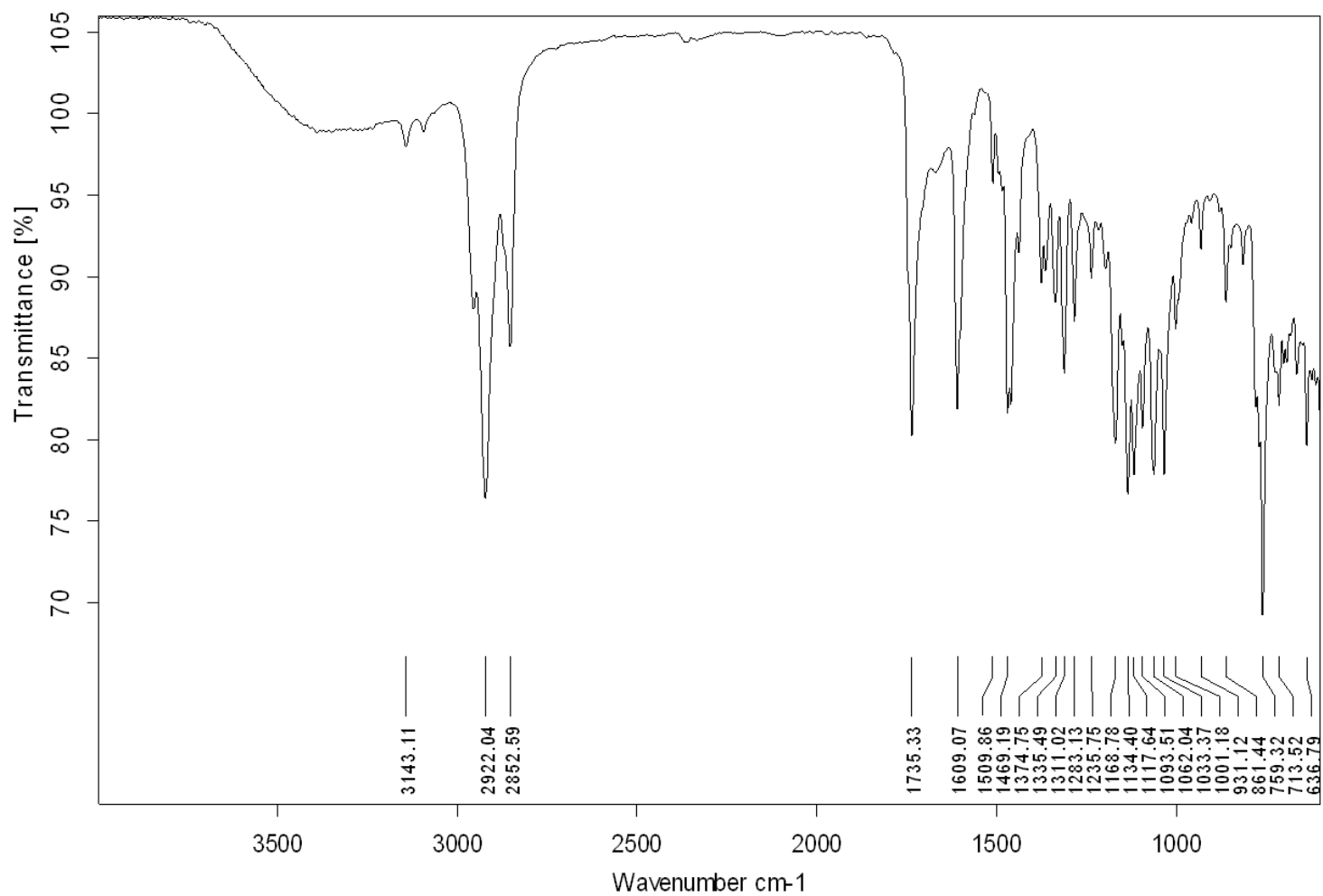
**APÊNDICE Oa:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**).



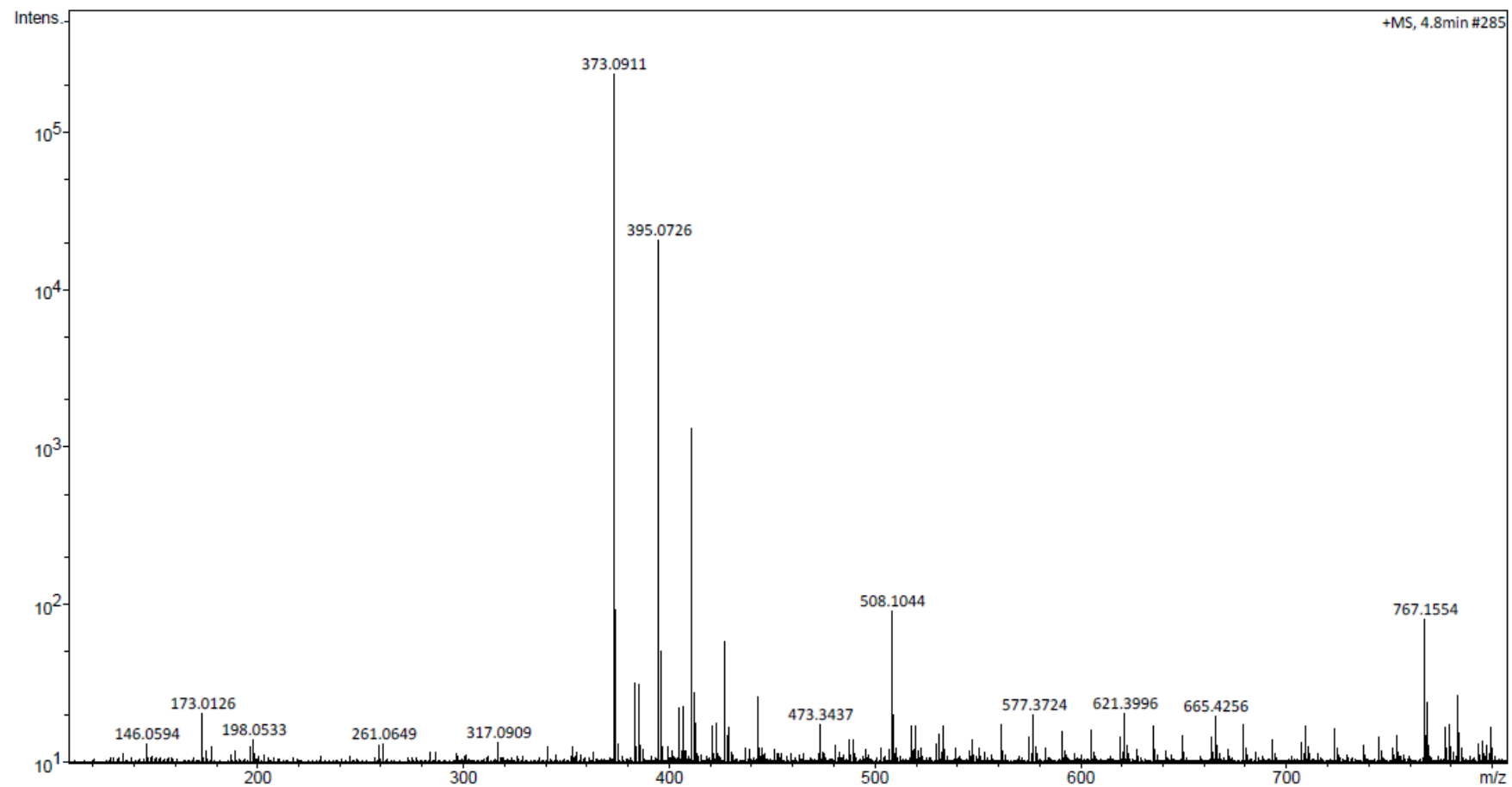
**APÊNDICE Ob:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**).



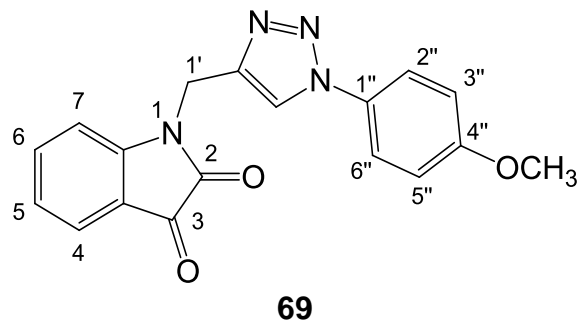
**APÊNDICE Oc:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**).



**APÊNDICE Od:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**).



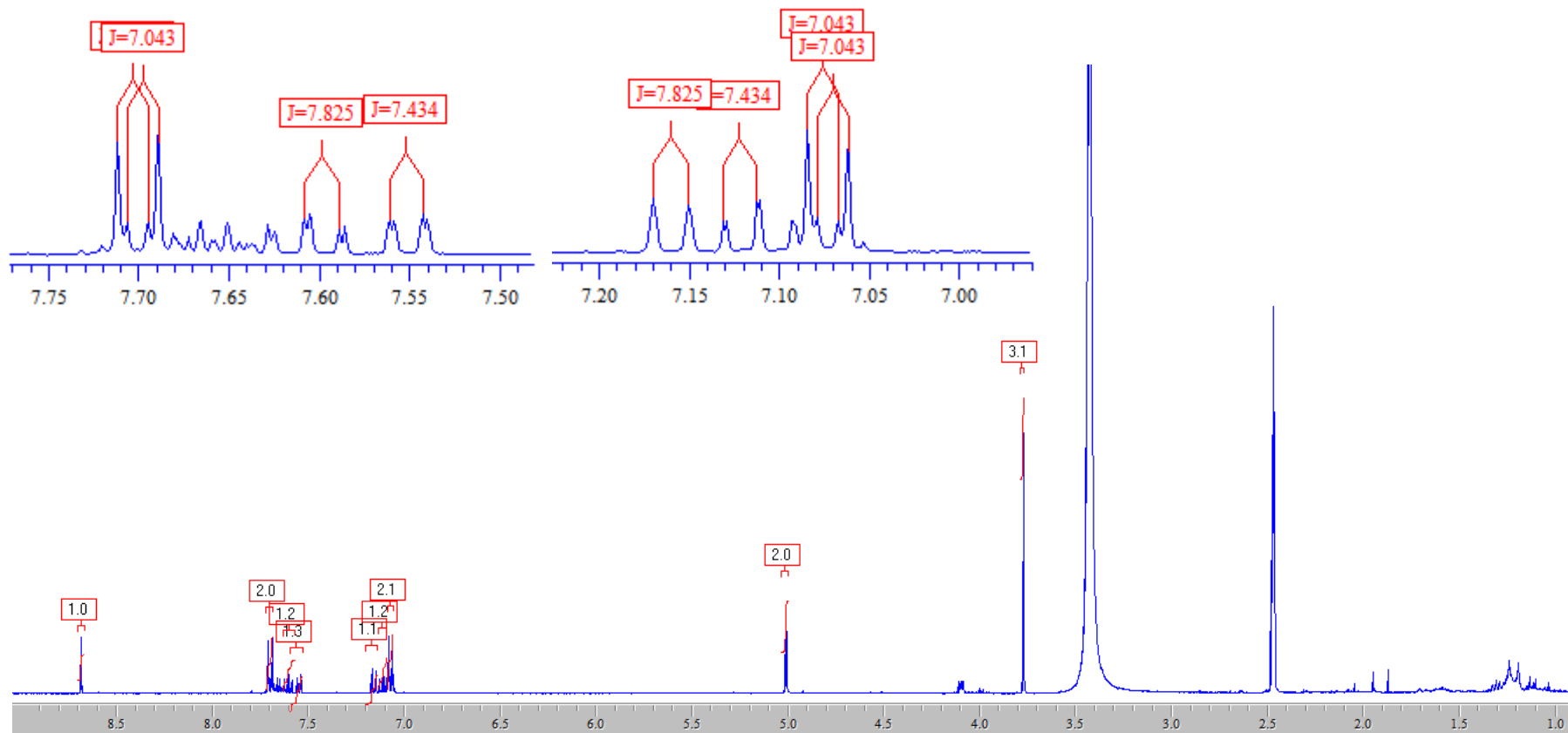
**APÊNDICE Oe:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**68**).



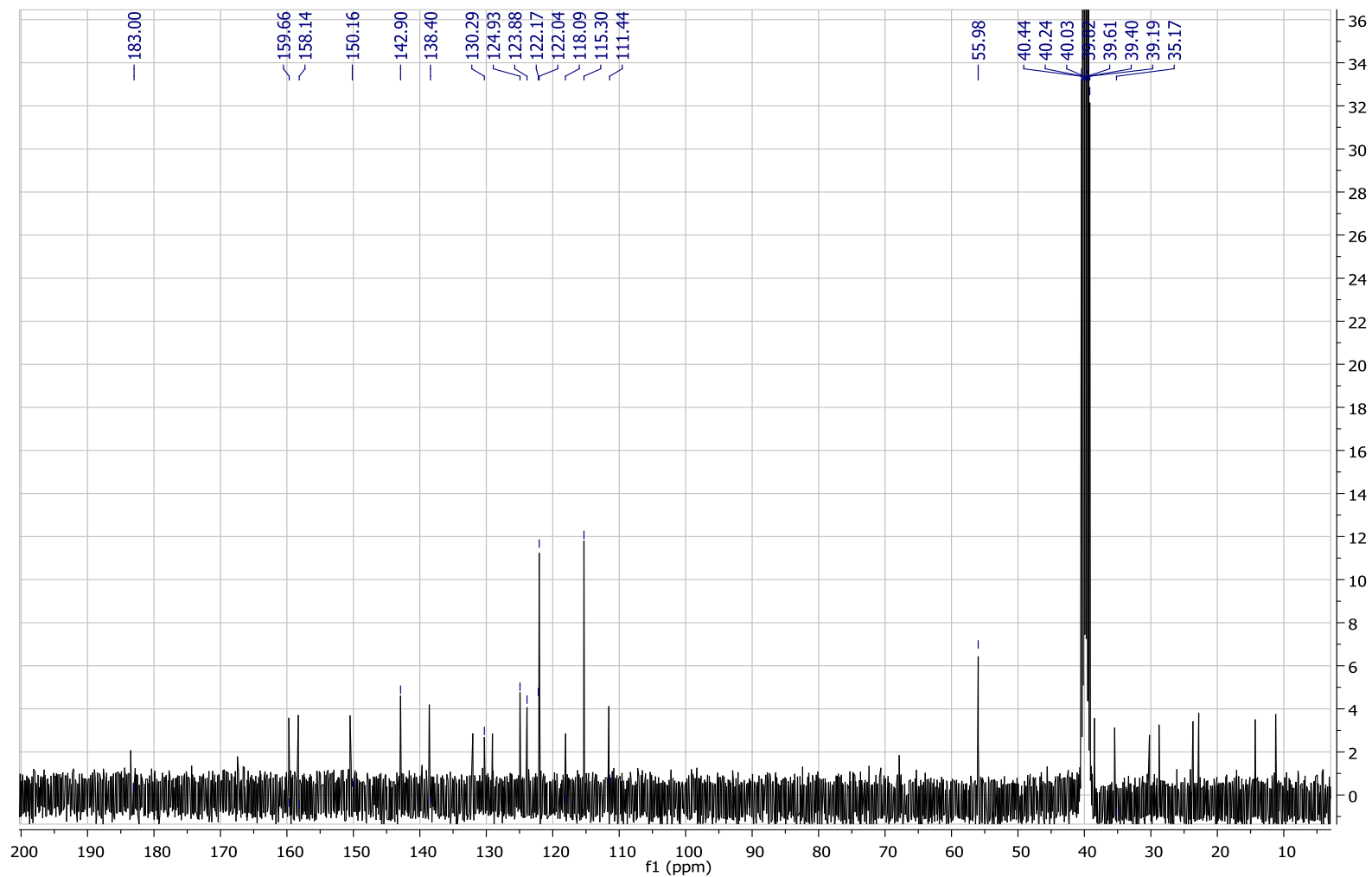
**Tabela 19** - Dados espectroscópicos do composto **69**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,1	-			
<b>3</b>	183,3	-			
<b>3a</b>	118,0	-			
<b>4</b>	124,9	7,55	1	dd	$J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
<b>5</b>	123,8	7,11	1	td	$J_{6,5} = 7,4; J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
<b>6</b>	138,6	7,61	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
<b>7</b>	111,2	7,16	1	d	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	150,1	-			
<b>1'</b>	35,4	5,01	2	s	-
<b>1'a</b>	142,9				
<b>O-CH<sub>3</sub></b>	55,9	3,77	3	s	-
<b>1''</b>	130,2	-			
<b>2''</b>	122,7	7,07	2	d	$J_{3'',2''} = 8,9$
<b>3''</b>	115,3	7,70	2	d	$J_{3'',2''} = 8,9$

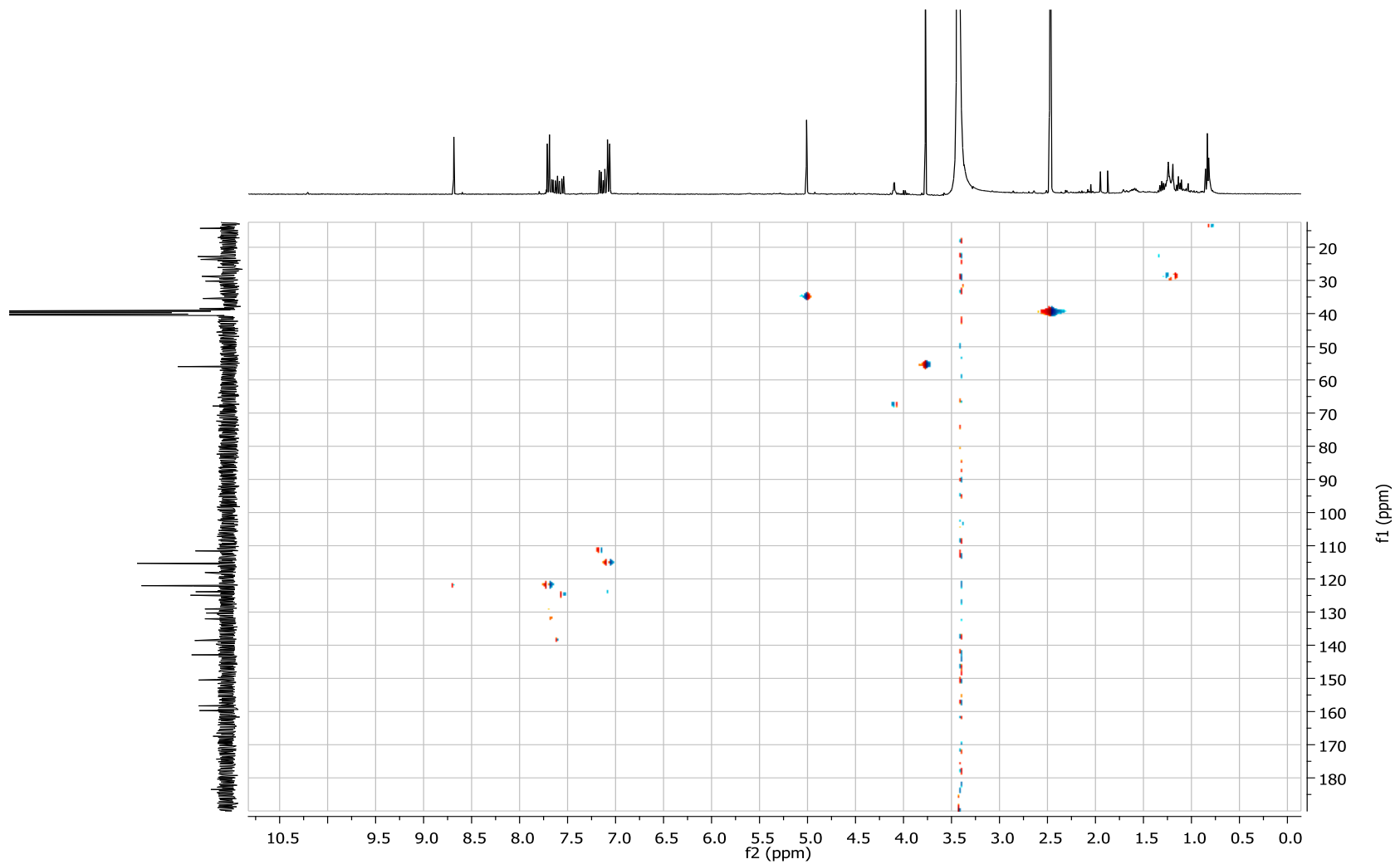
<b>4"</b>	159,6	-				
<b>5"</b>	115,3	7,70	2	d	$J_{5'',6''} = 8,9$	
<b>6"</b>	122,7	7,07	2	d	$J_{6'',5''} = 8,9$	
<b>H-triazol</b>	122,0	8,69	1	s	-	



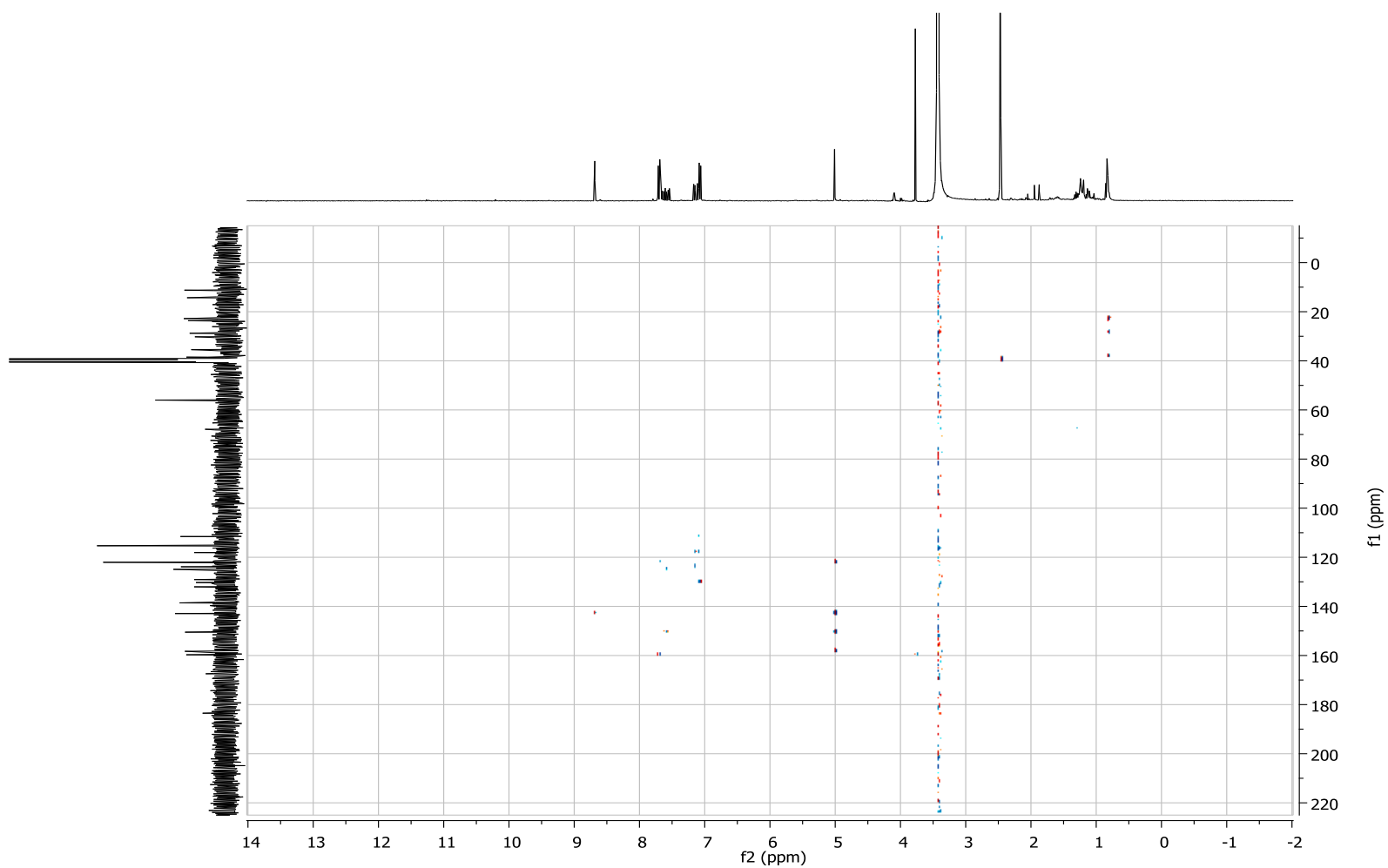
**APÊNDICE P:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**).



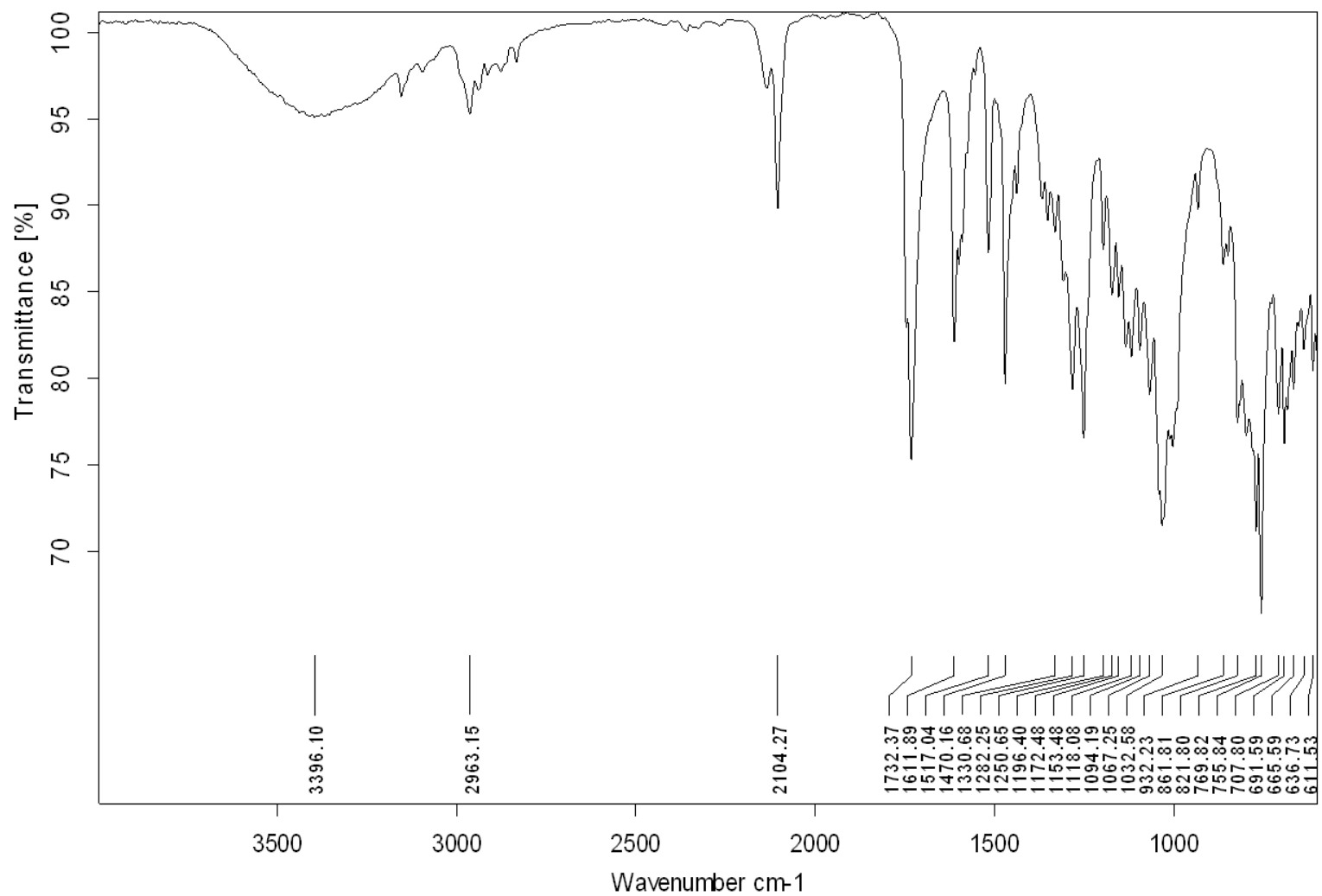
**APÊNDICE Pa:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**).



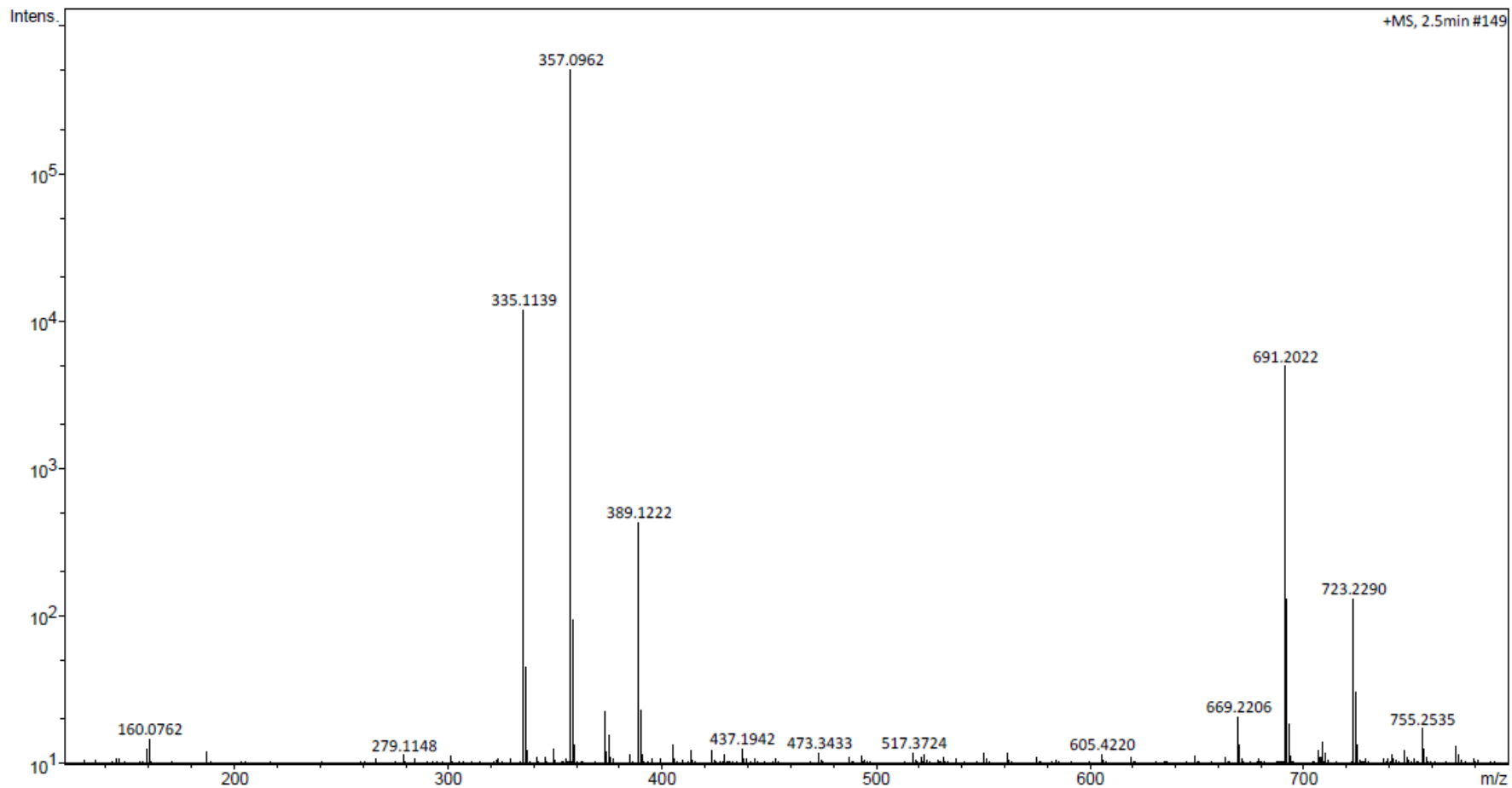
**APÊNDICE Pb:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**).



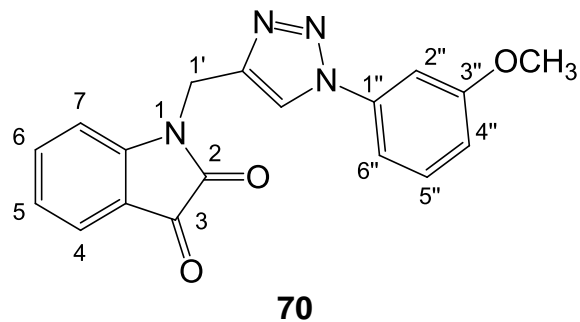
**APÊNDICE Pc:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**).



**APÊNDICE Pd:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**).



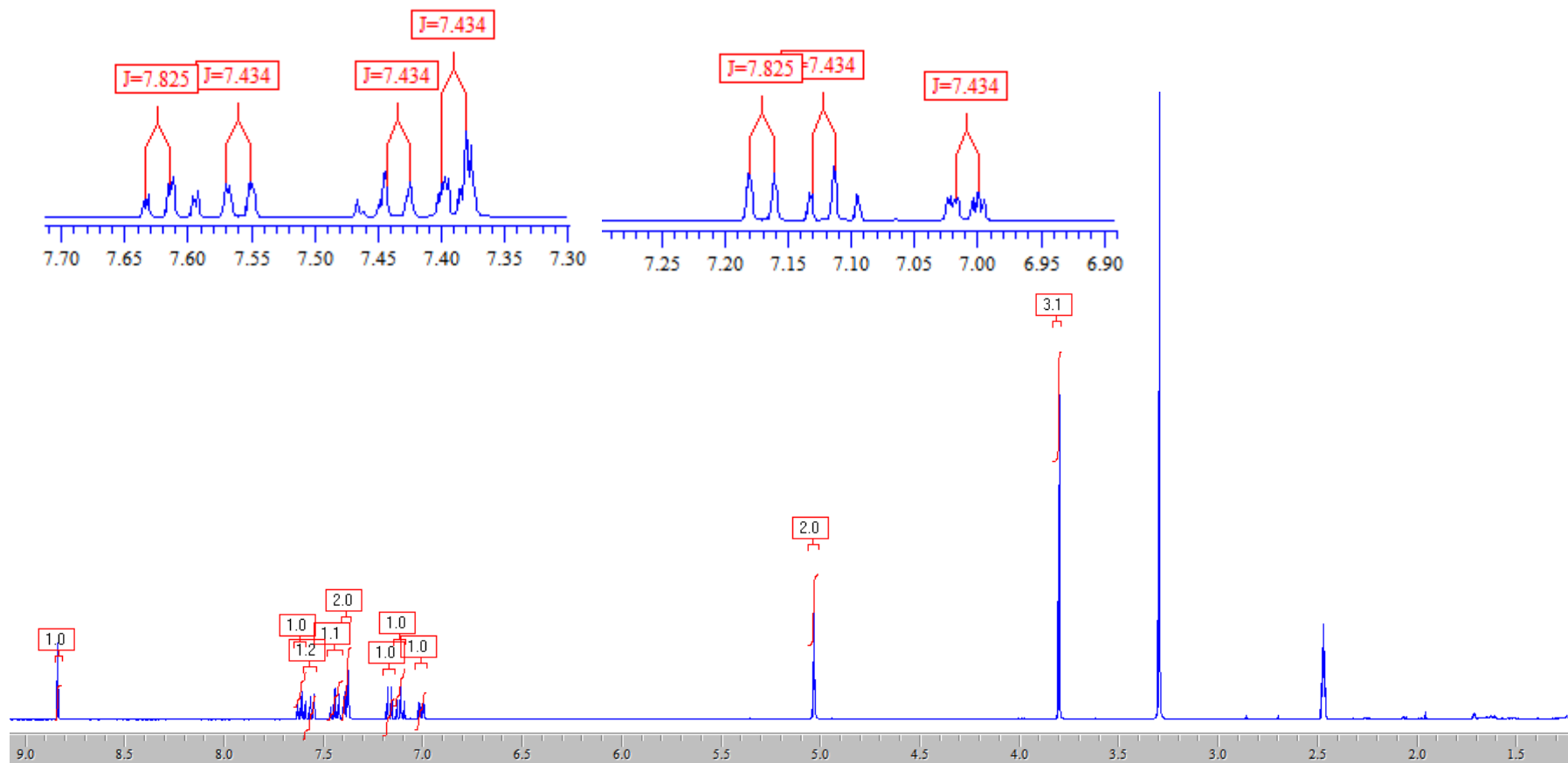
**APÊNDICE Pe:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**69**).



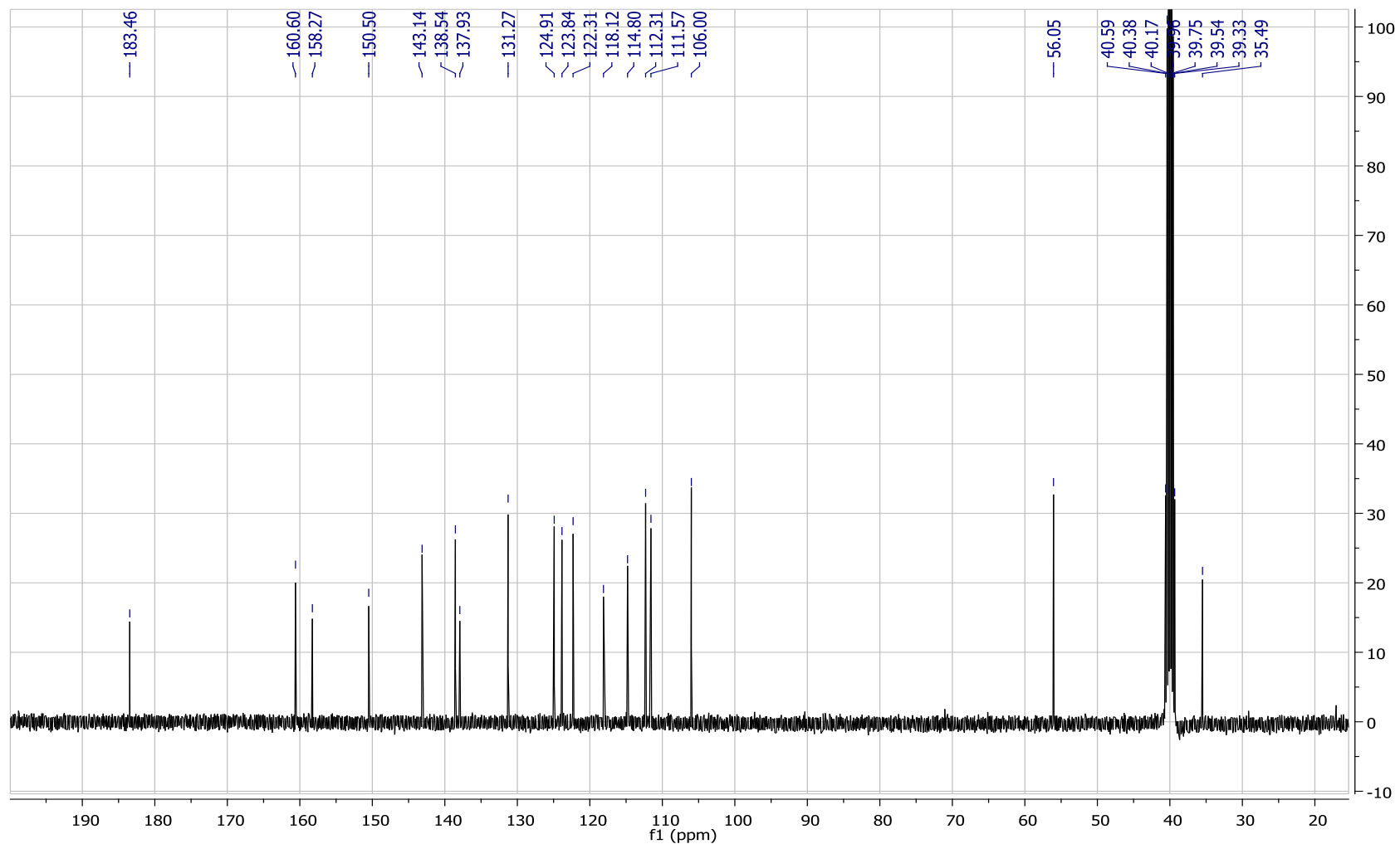
**Tabela 20** - Dados espectroscópicos do composto **70**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,2	-			
<b>3</b>	183,4	-			
<b>3a</b>	118,1	-			
<b>4</b>	124,9	7,56	1	dd	$J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
<b>5</b>	123,8	7,11	1	td	$J_{6,5} = 7,4; J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
<b>6</b>	138,5	7,61	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
<b>7</b>	111,5	7,17	1	d	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	150,5	-			
<b>1'</b>	35,4	5,05	2	s	-
<b>1'a</b>	143,1	-			
<b>O-CH<sub>3</sub></b>	56,0	3,80	3	s	-
<b>1''</b>	137,9	-			
<b>2''</b>	106,0	7,37-7,41	2	m	-
<b>3''</b>	160,6	-			

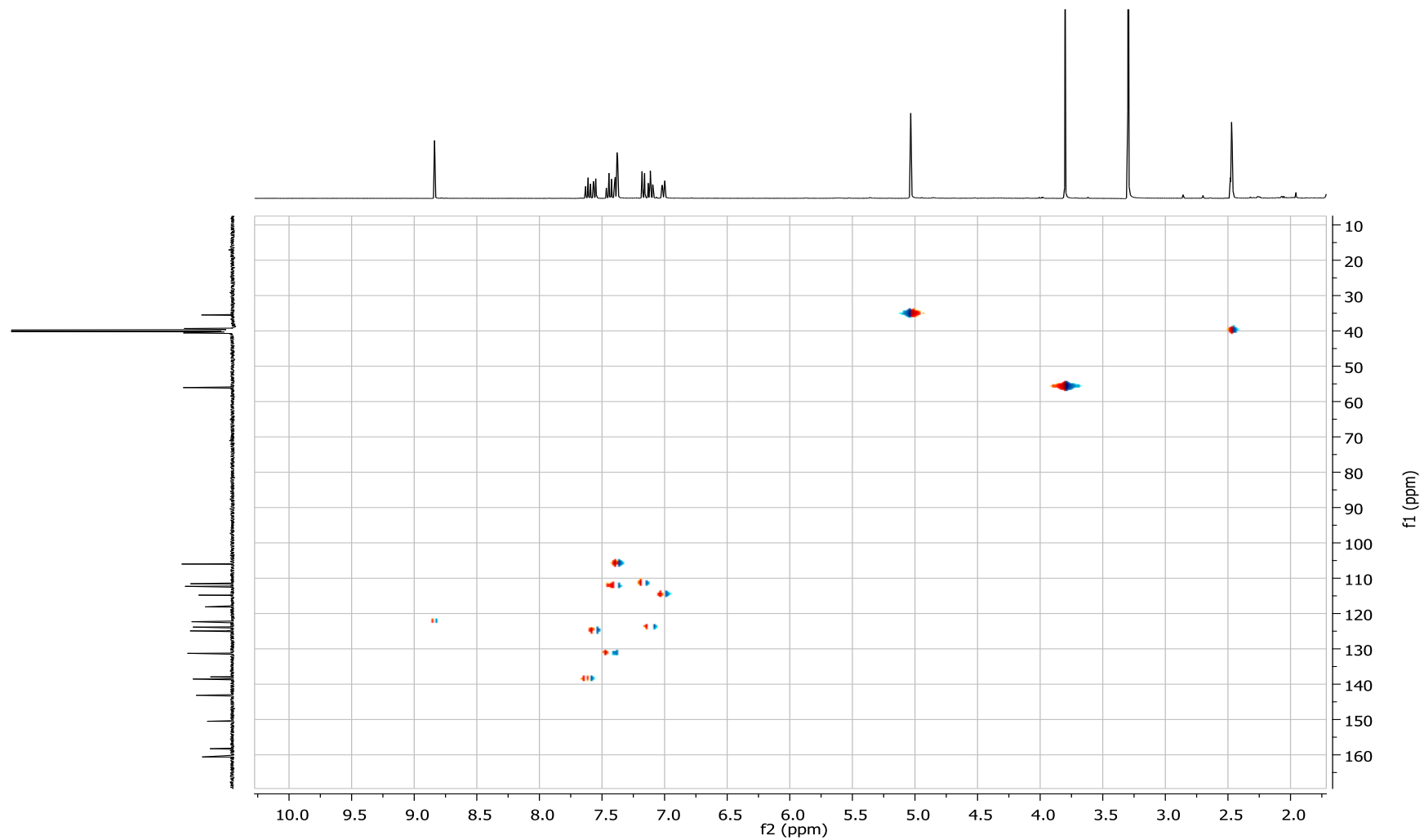
<b>4"</b>	114,8	7,01	1	dt	$J_{4'',5''} = 7,4; J = 1,5$
<b>5"</b>	131,2	7,44	1	t	$J_{4'',5''} = 7,4; J_{6'',5''} = 7,4$
<b>6"</b>	112,3	7,37-7,41	2	m	-
<b>H-triazol</b>	122,3	8,83	1	s	-



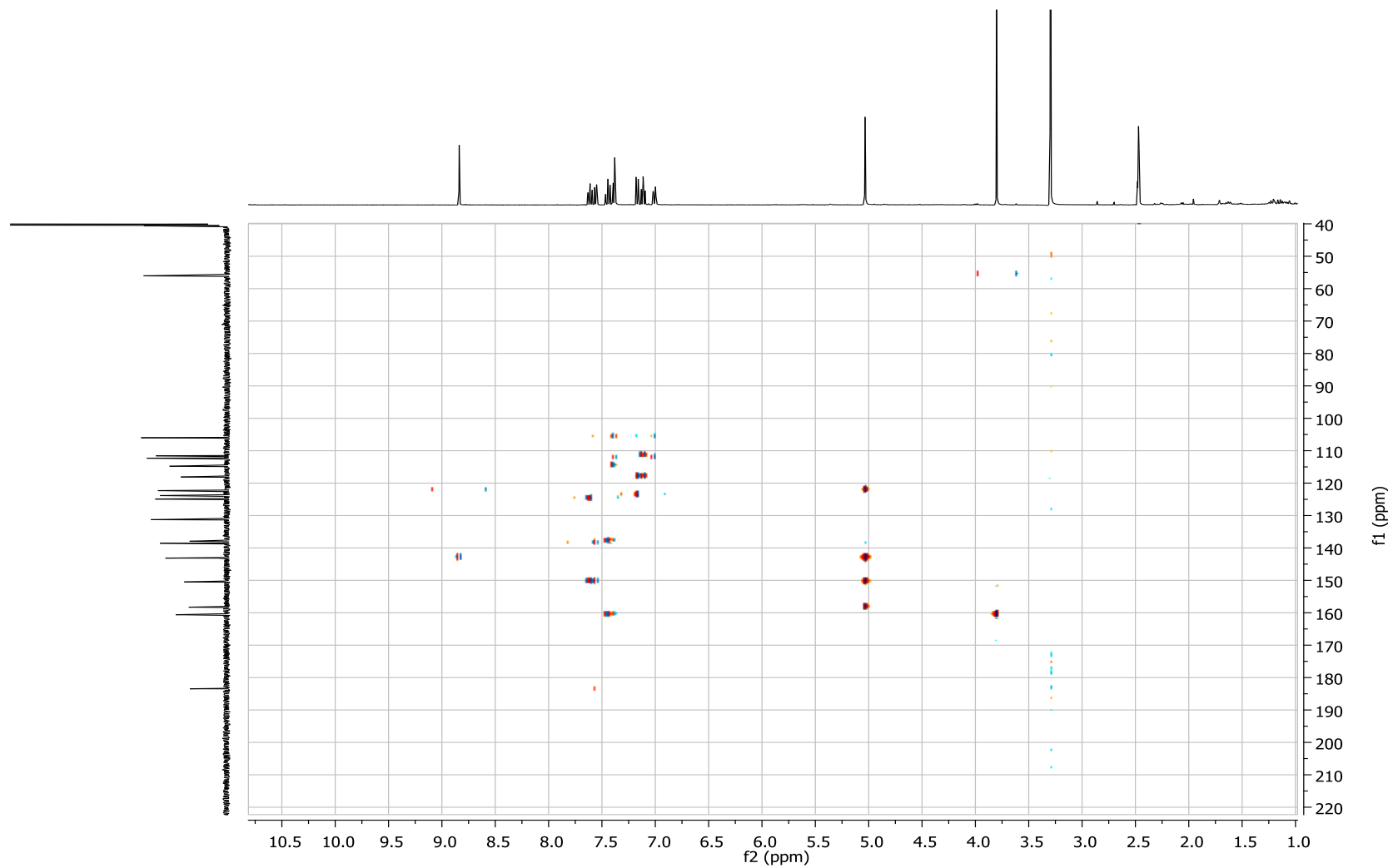
**APÊNDICE Q:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**70**).



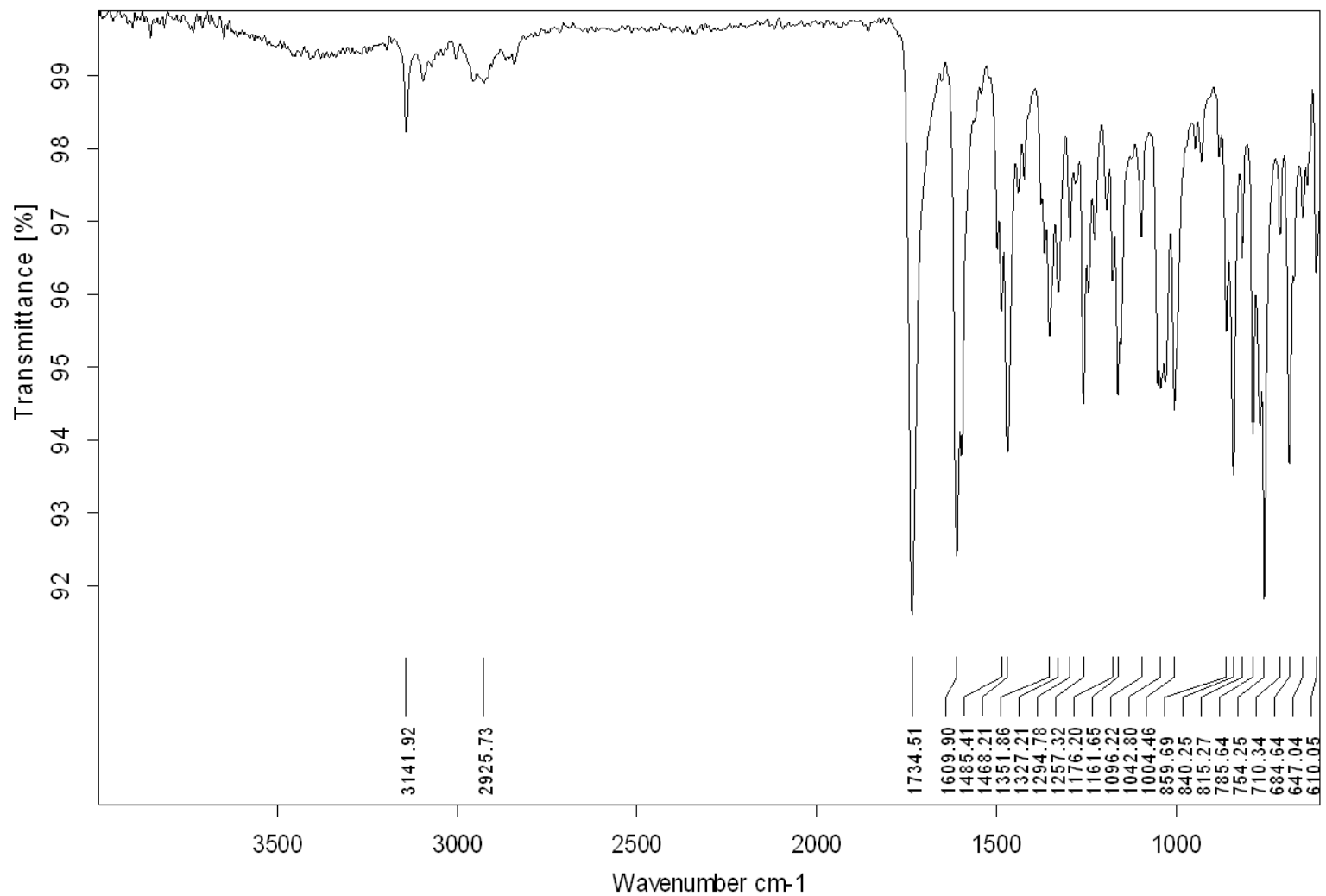
**APÊNDICE Qa:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**70**).



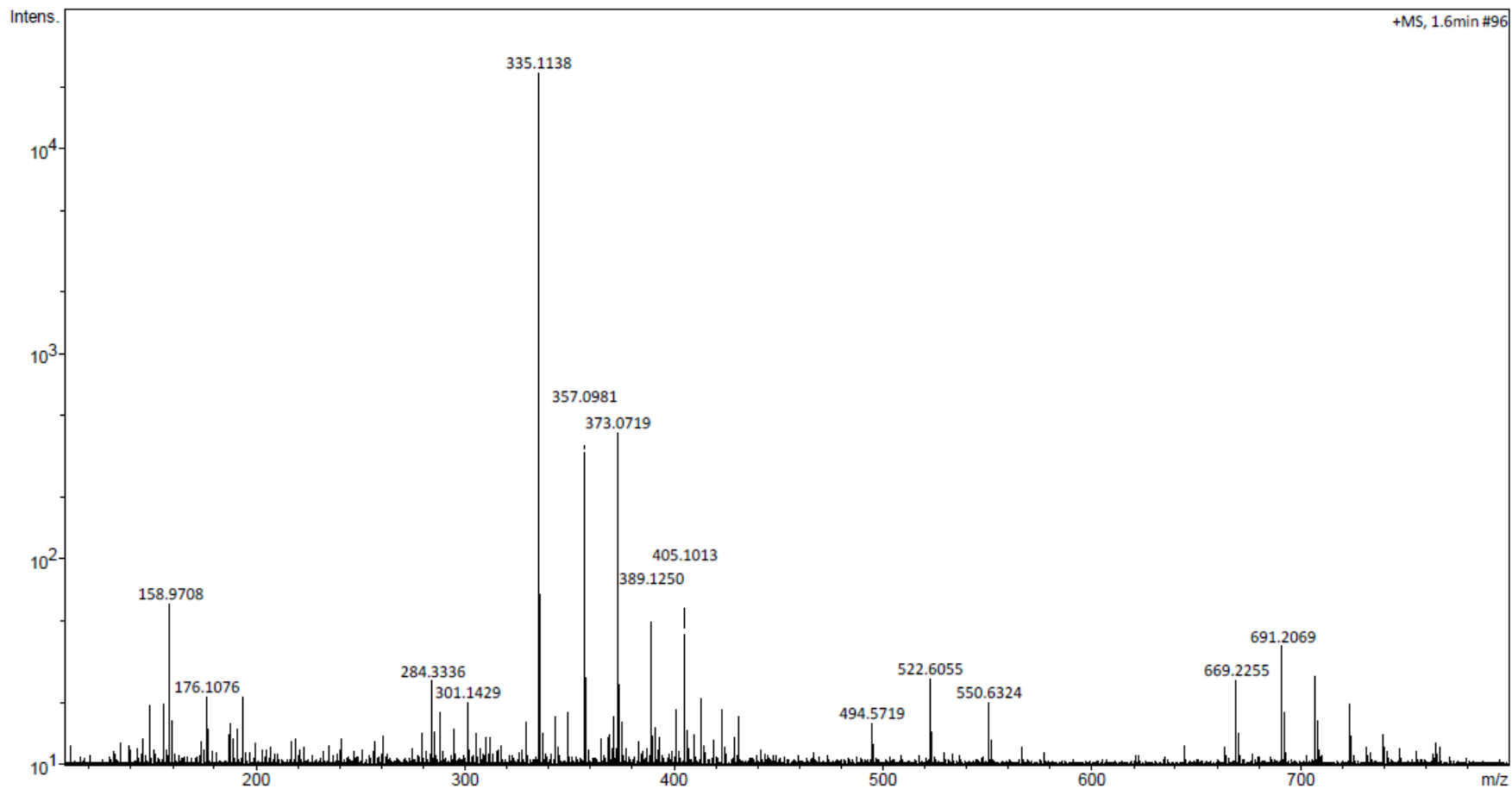
**APÊNDICE Qb:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**70**).



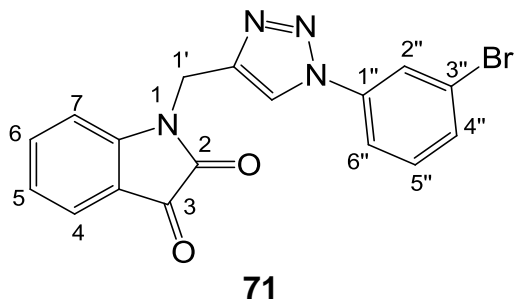
**APÊNDICE Qc:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**70**).



**APÊNDICE Qd:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**70**).



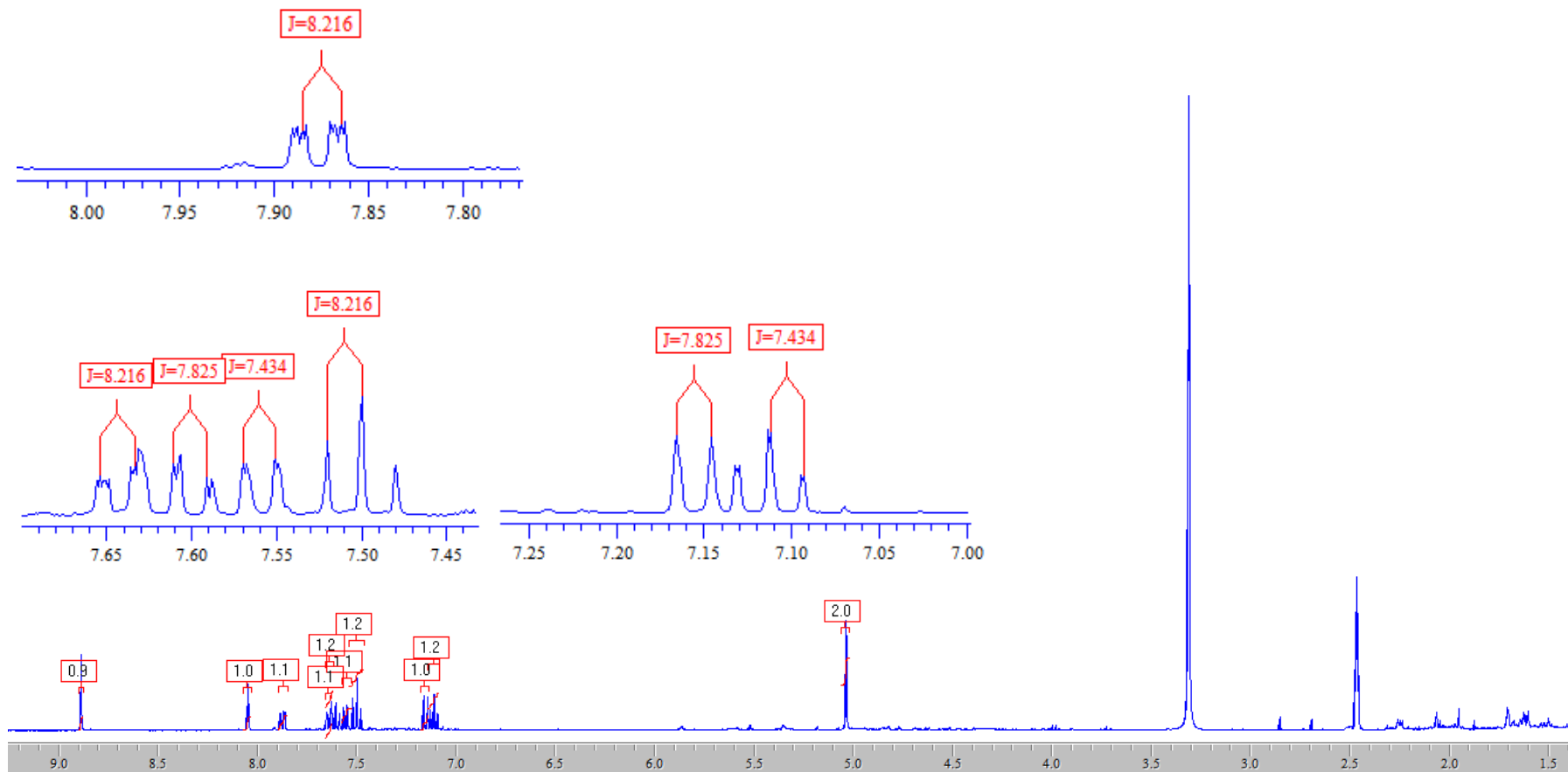
**APÊNDICE Qe:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**70**).



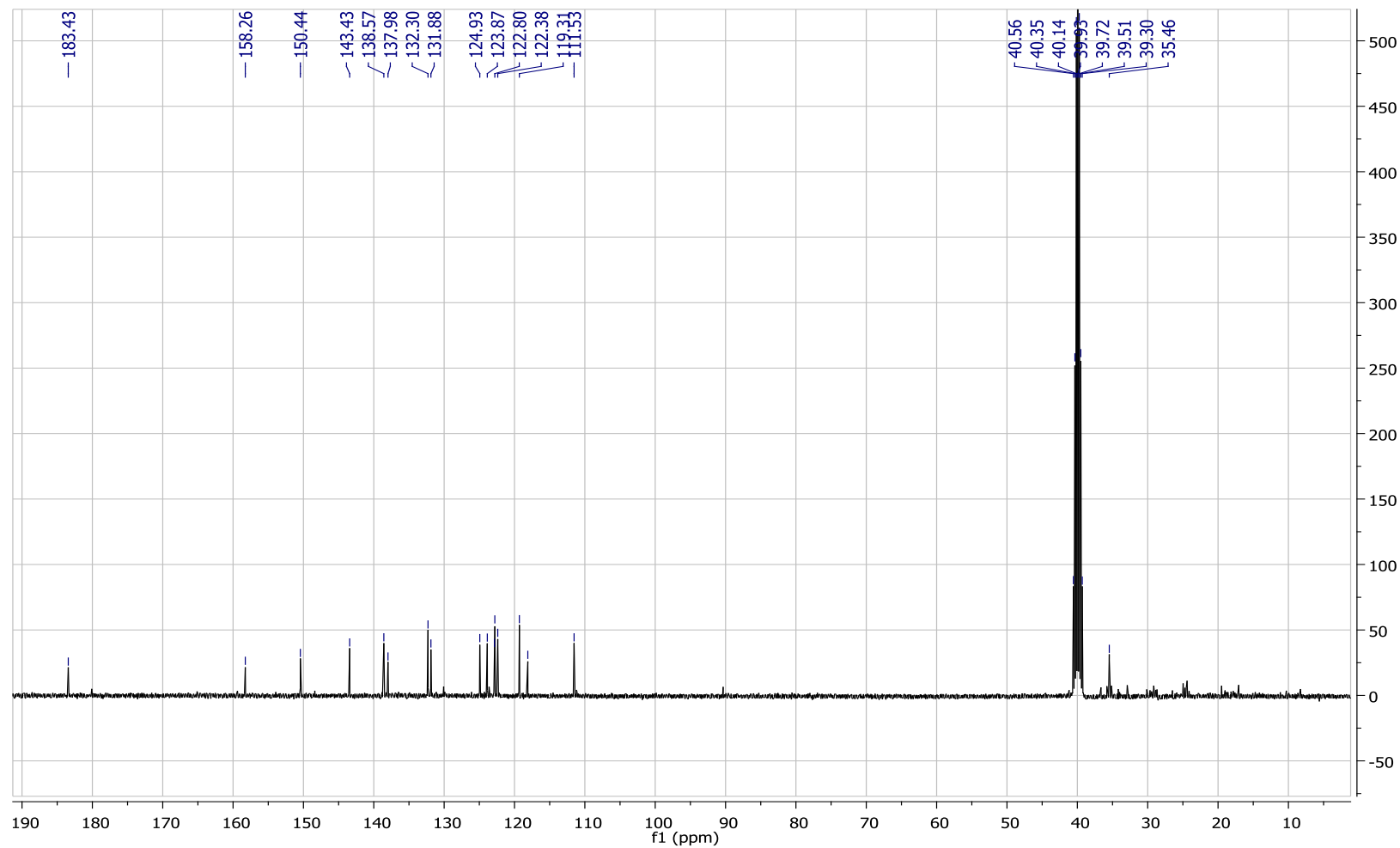
**Tabela 21** - Dados espectroscópicos do composto **71**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,2	-			
<b>3</b>	183,4	-			
<b>3a</b>	118,1	-			
<b>4</b>	124,9	7,56	1	dd	$J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
<b>5</b>	123,8	7,11	1	td	$J_{5,6} = 7,4; J_{5,4} = 7,4; J = 0,8$
<b>6</b>	138,5	7,58-7,66	2	m	-
<b>7</b>	111,5	7,15	1	d	$J_{7,6} = 7,8$
<b>7a</b>	150,4	-			
<b>1'</b>	35,4	5,04	2	s	-
<b>1'a</b>	143,4	-			
<b>1''</b>	122,80	-			
<b>2''</b>	122,85	8,05	1	s	-
<b>3''</b>	137,0	-			
<b>4''</b>	119,31	7,88	1	d	$J_{5'',4''} = 8,2$

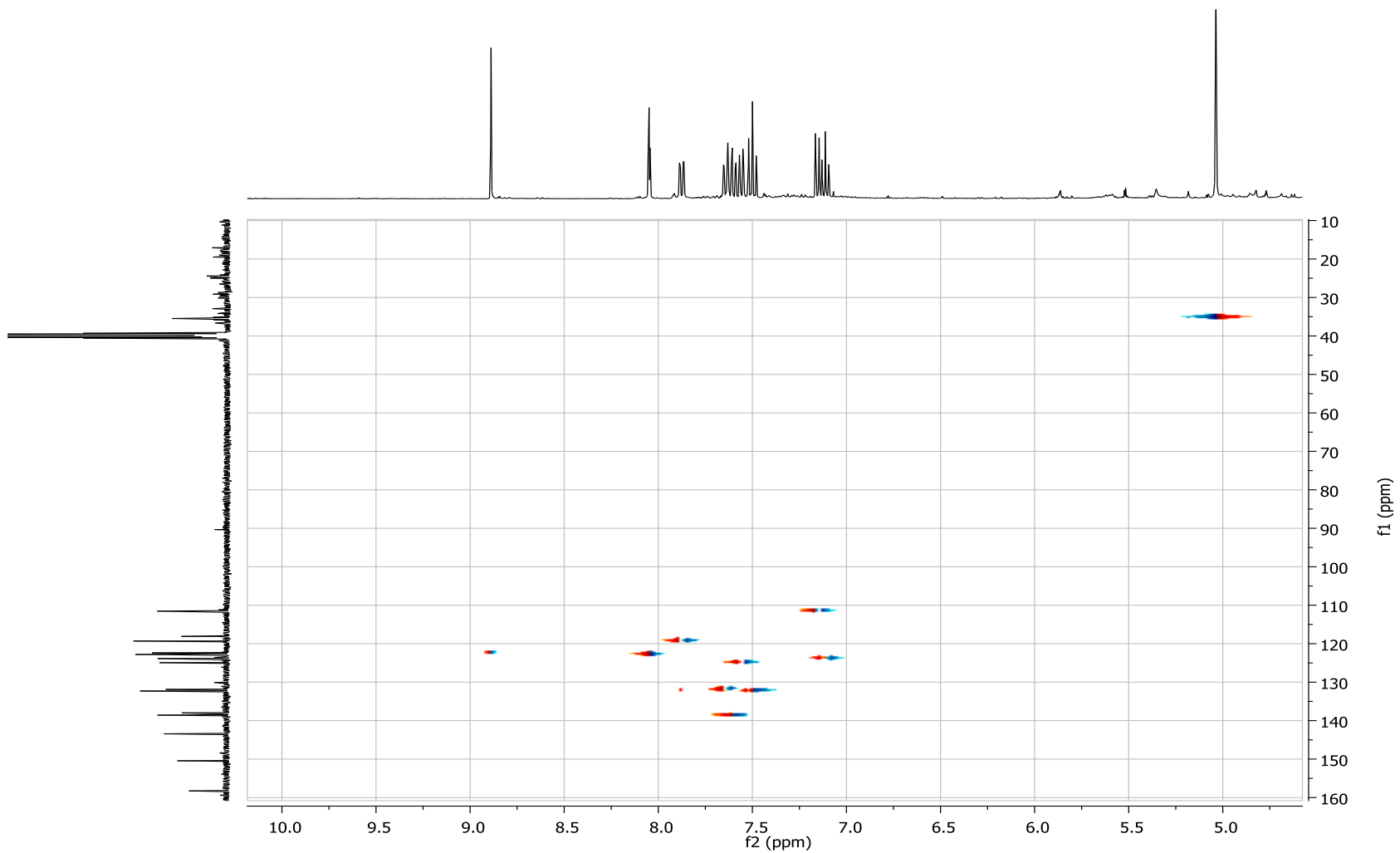
<b>5"</b>	132,3	7,50	1	t	$J_{5'',6''} = 8,2; J_{5'',4''} = 8,2$
<b>6"</b>	131,8	7,58-7,66	2	m	-
<b>H-triazol</b>	122,3	8,89	1	s	-



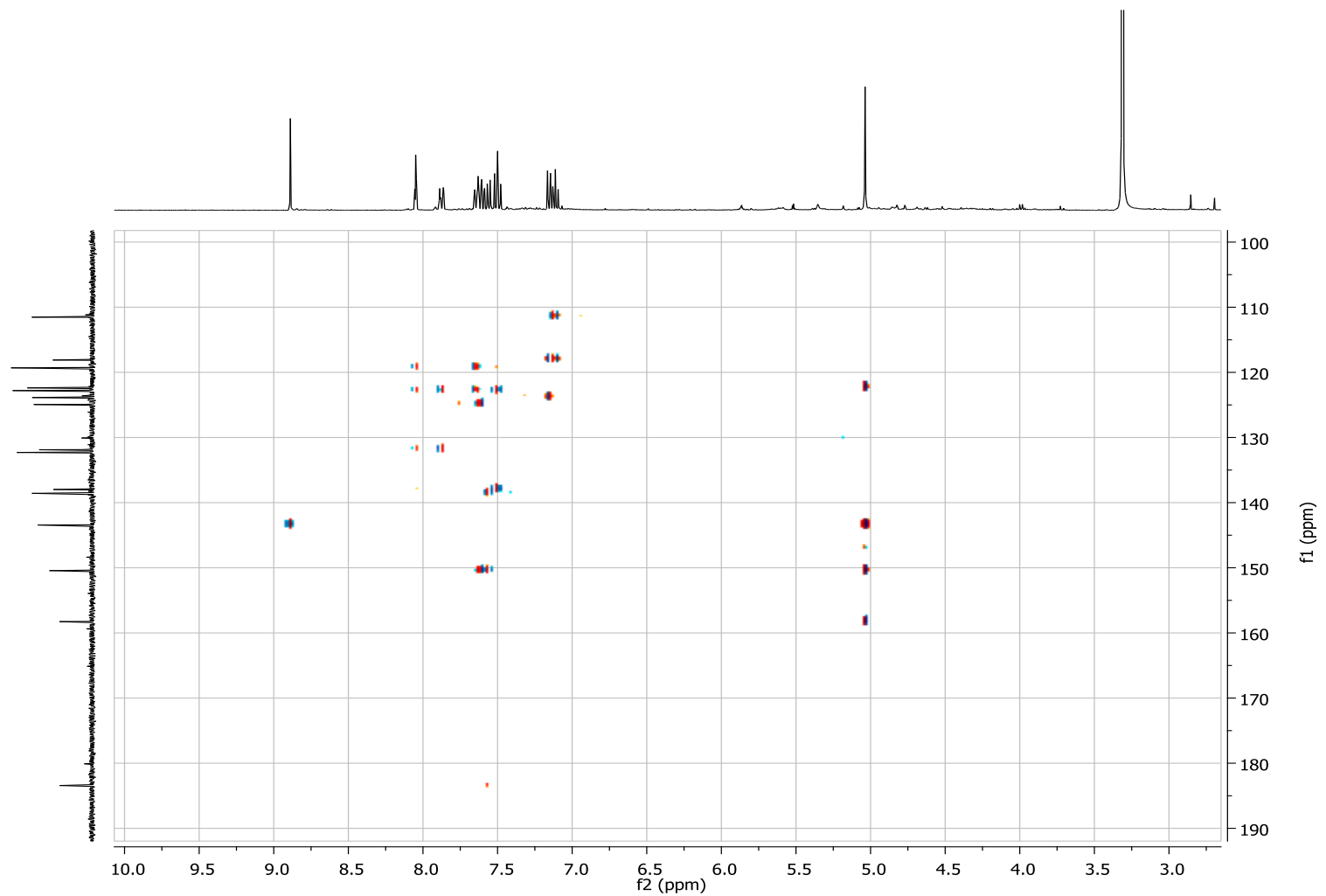
**APÊNDICE R:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**71**).



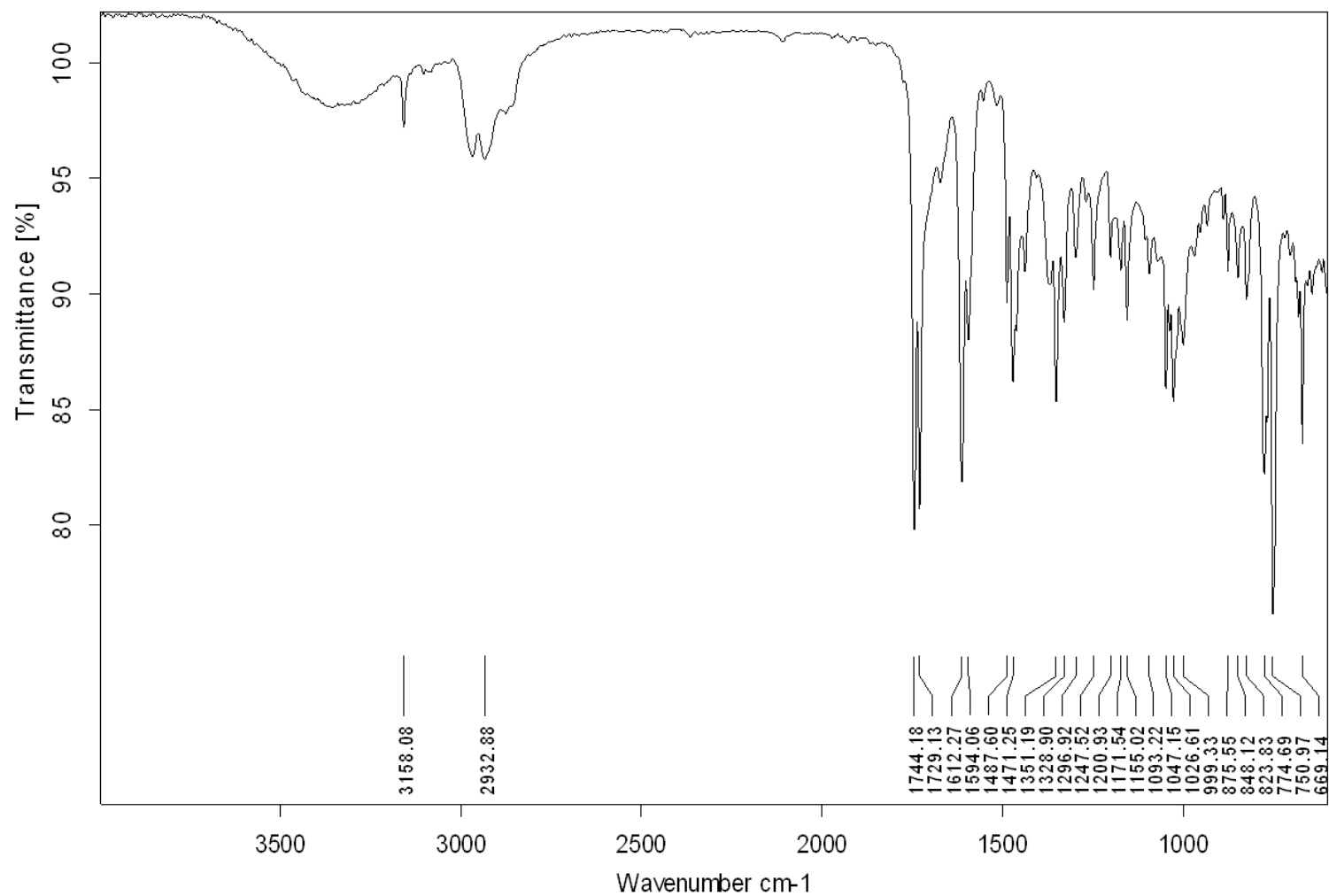
**APÊNDICE Ra:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**71**).



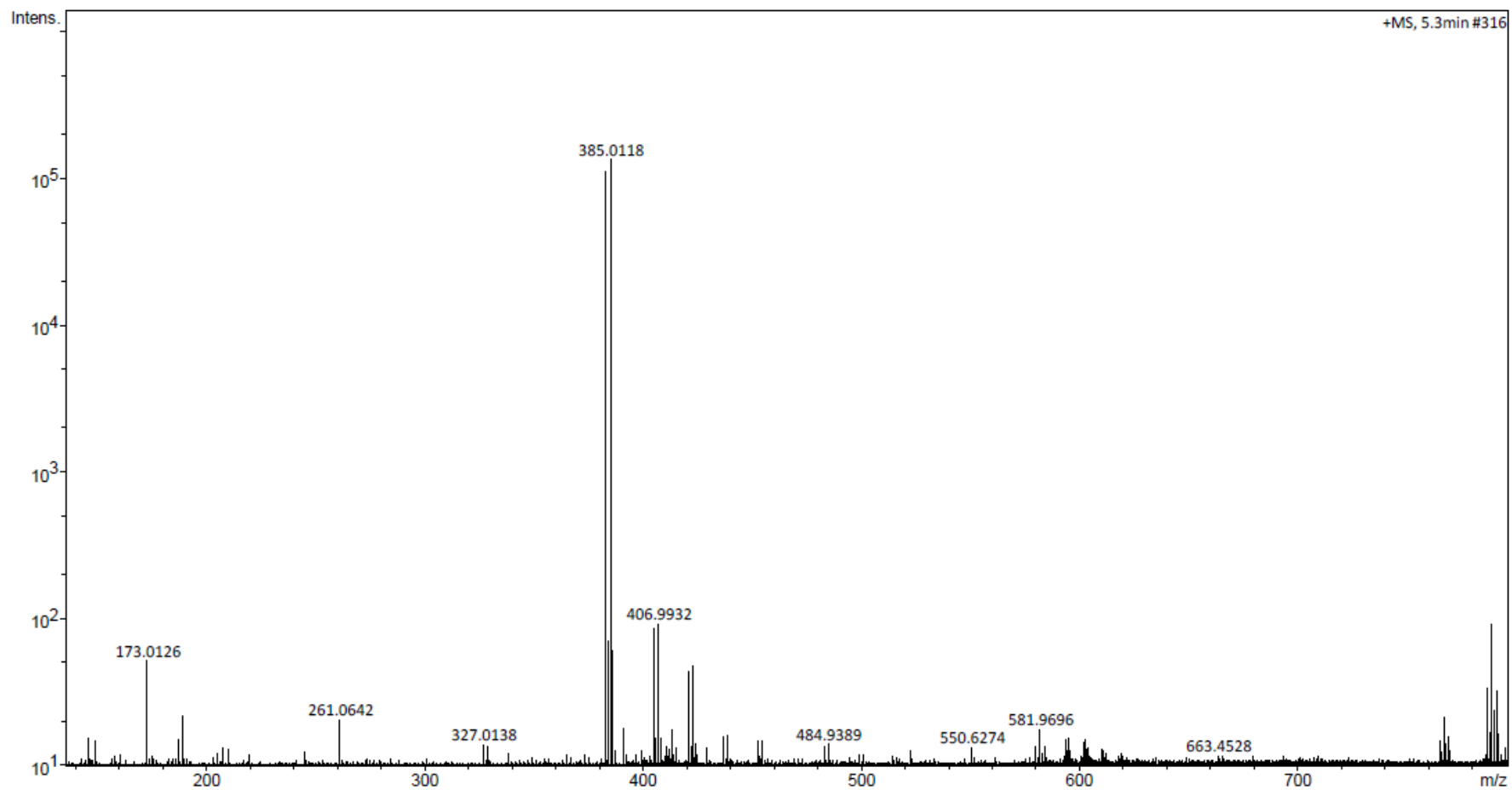
**APÊNDICE Rb:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**71**).



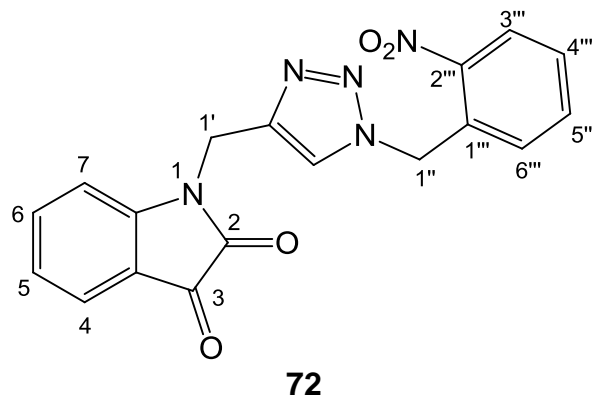
**APÊNDICE Rc:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**71**).



**APÊNDICE Rd:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**71**).



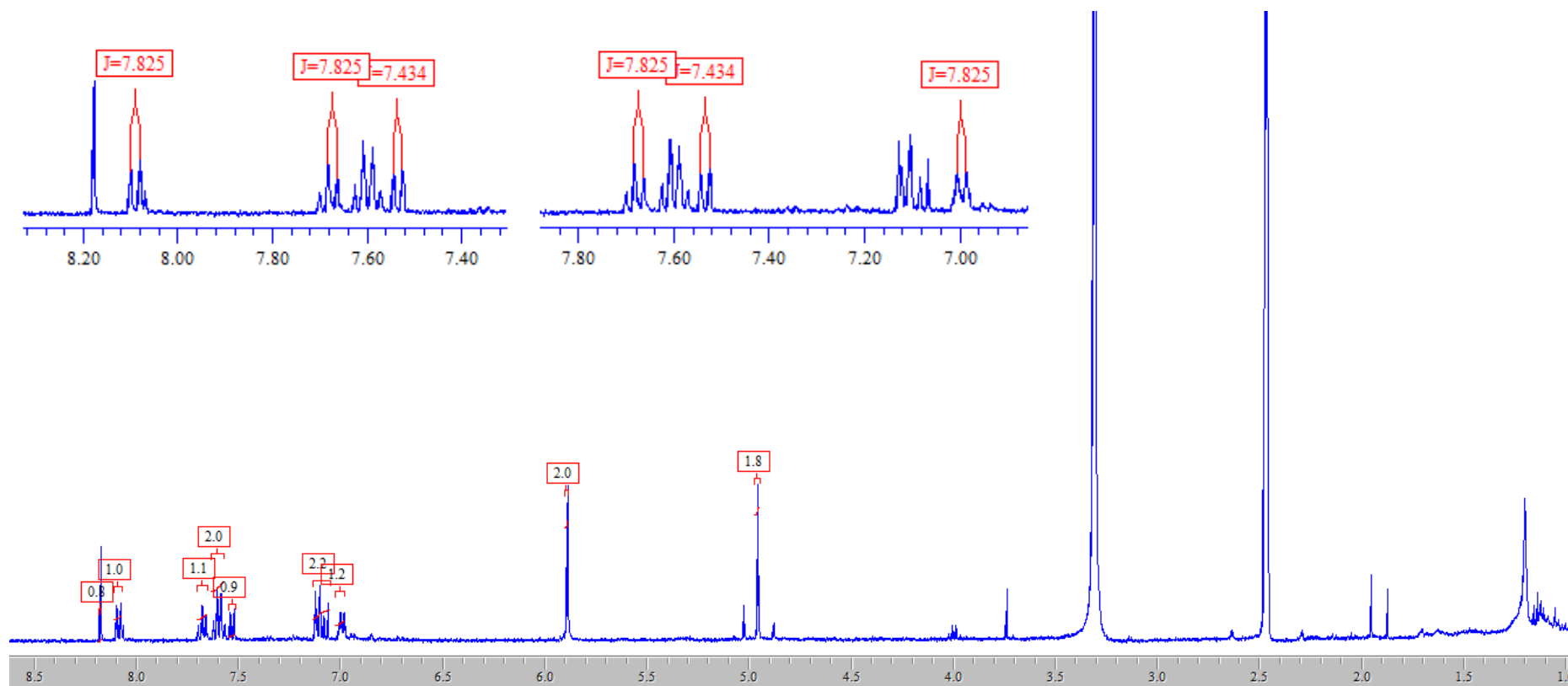
**APÊNDICE Re:** Espectro de massas de alta resolução do composto 1-((1-(3-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**71**).



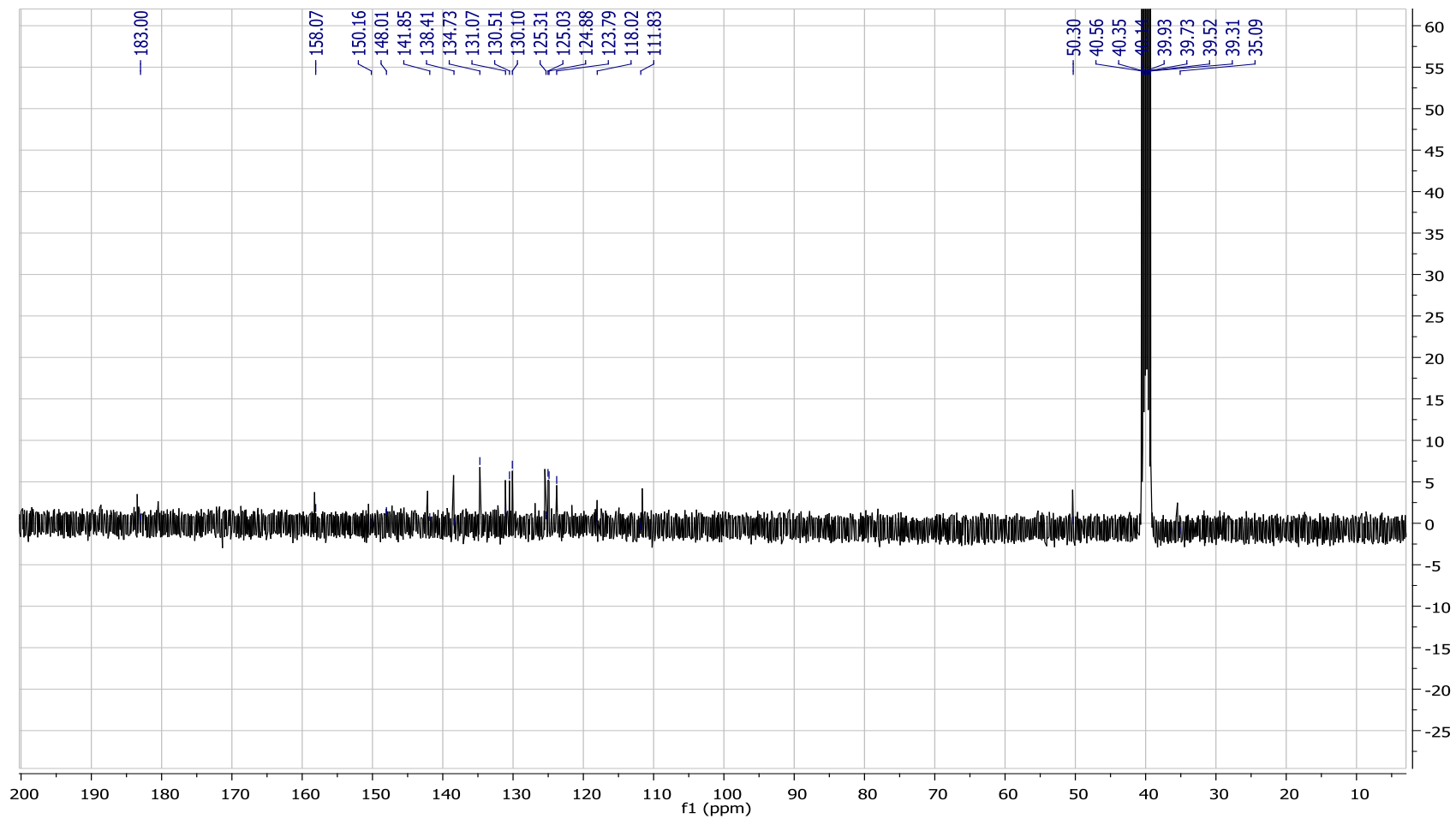
**Tabela 22** - Dados espectroscópicos do composto **72**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	158,0	-			
<b>3</b>	183,0	-			
<b>3a</b>	118,0	-			
<b>4</b>	125,0	7,53	1	d	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	123,8	7,05 – 7,14	2	m	-
<b>6</b>	138,4	7,56 – 7,64	2	m	-
<b>7</b>	111,6	7,05 – 7,14	2	m	-
<b>7a</b>	150,1	-			
<b>1'</b>	35,0	4,96	2	s	-
<b>1'a</b>	141,8	-			
<b>1''</b>	50,3	5,89	2	s	
<b>1'''</b>	131,1	-			

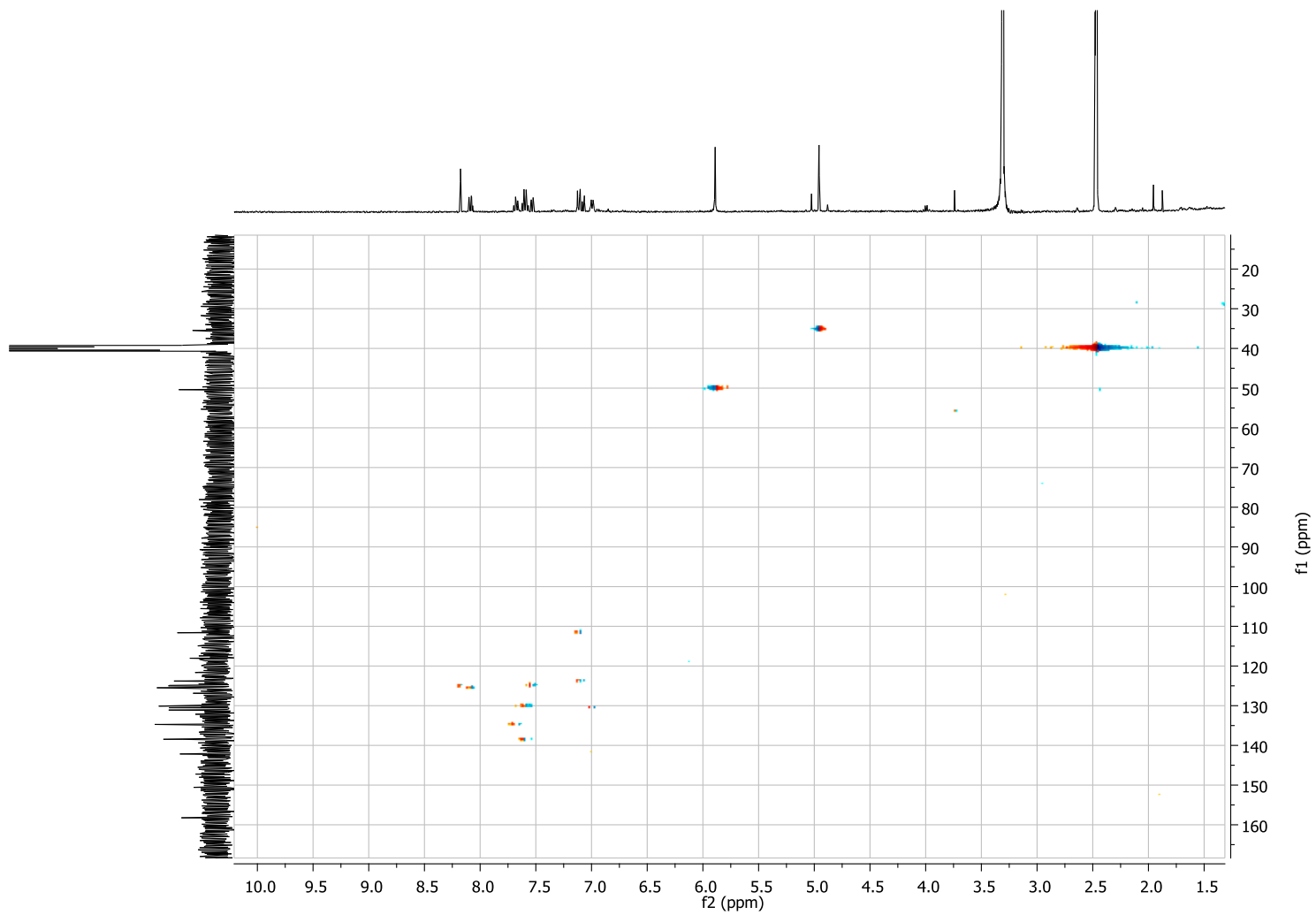
<b>2''''</b>	148,0	-			-
<b>3''''</b>	125,4	8,09	1	dd	$J_{3''',4'''} = 7,8; J = 1,2$
<b>4''''</b>	134,7	7,68	1	td	$J_{4''',3'''} = 7,8; J_{4''',5'''} = 7,8; J = 1,5$
<b>5''''</b>	130,1	7,56 – 7,64	2	m	-
<b>6''''</b>	130,5	6,99	1	d	$J_{6''',5'''} = 7,8$
<b>H-triazol</b>	124,8	8,18	1	s	-



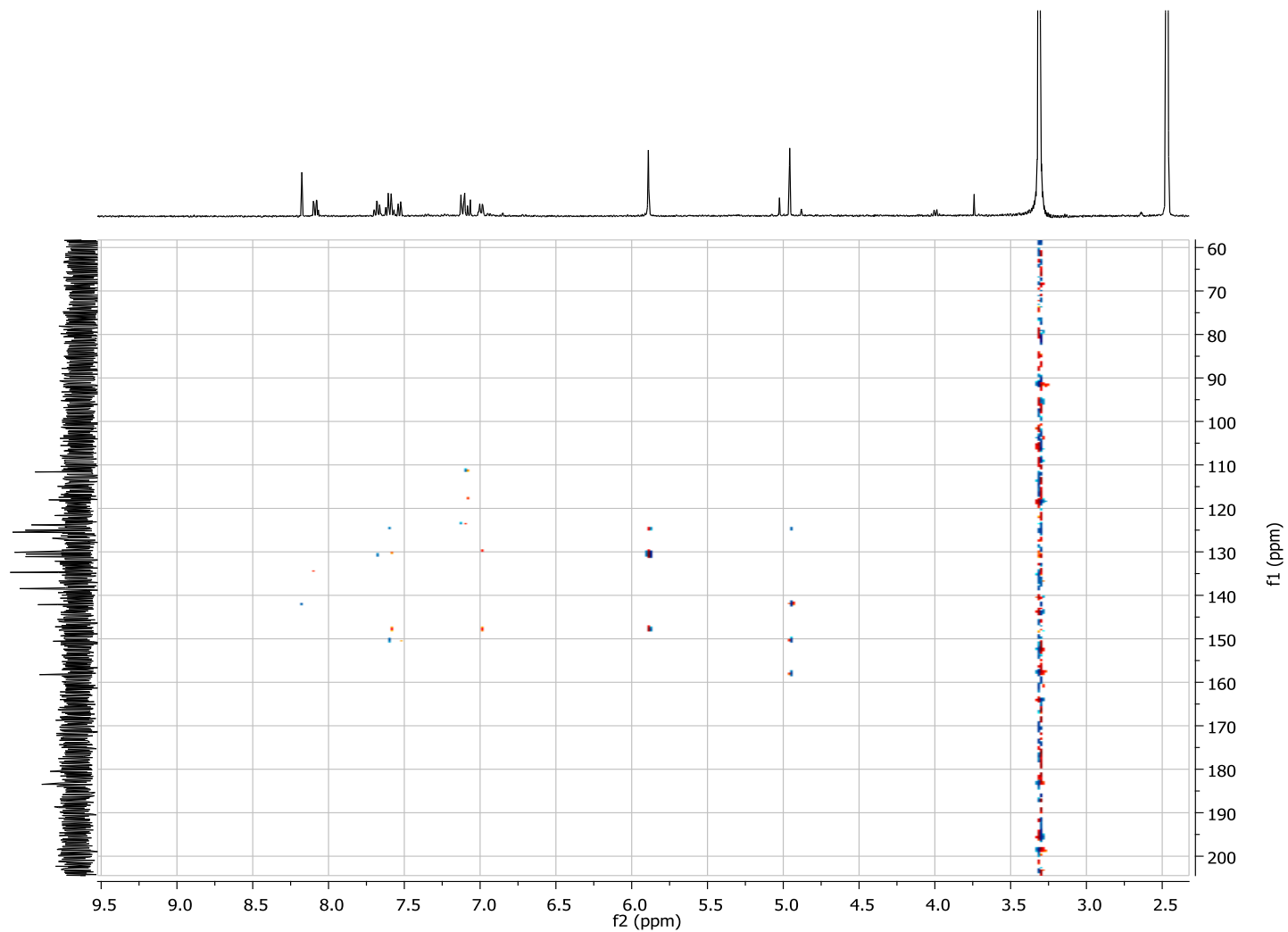
**APÊNDICE S:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**72**).



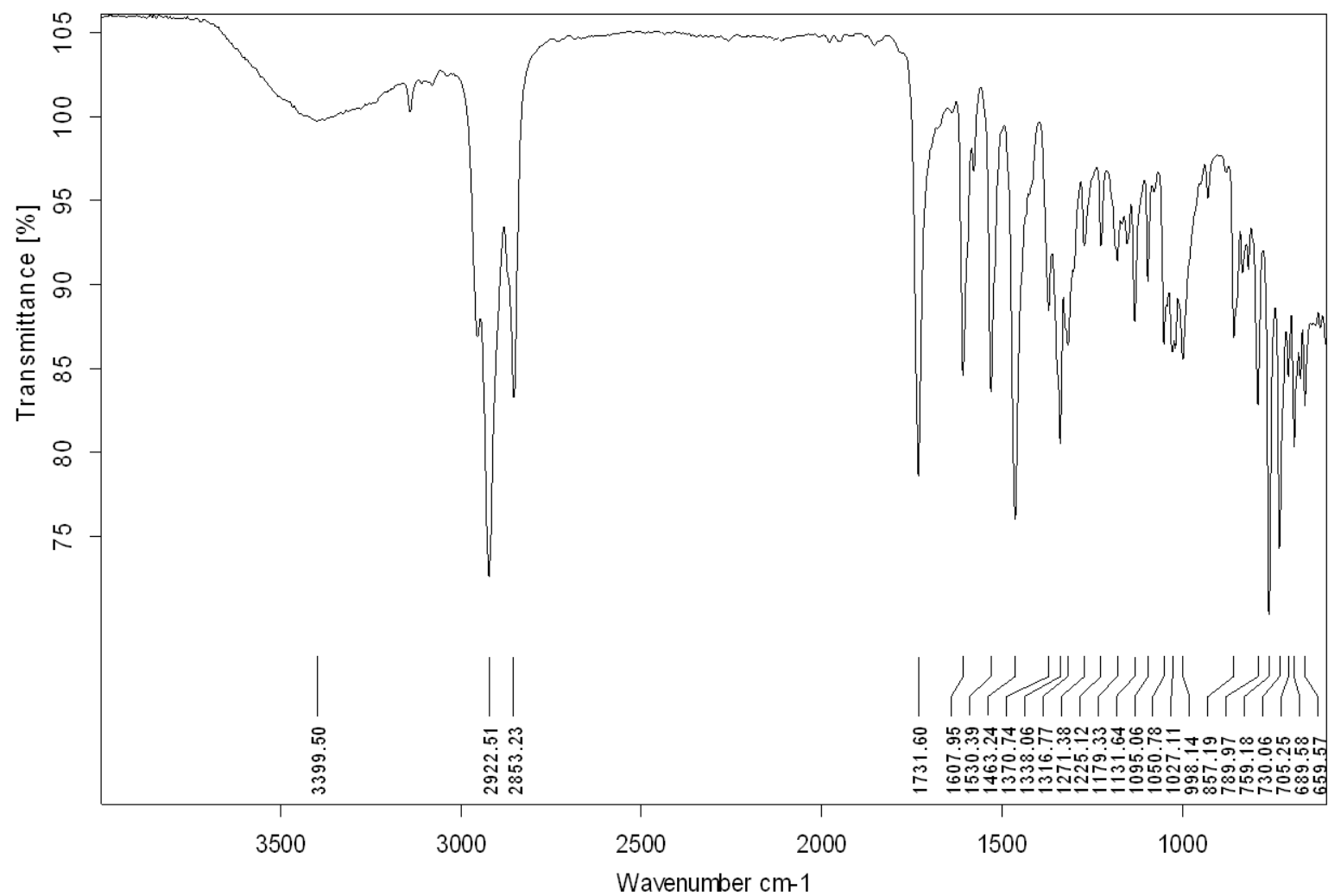
**APÊNDICE Sa:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**72**).



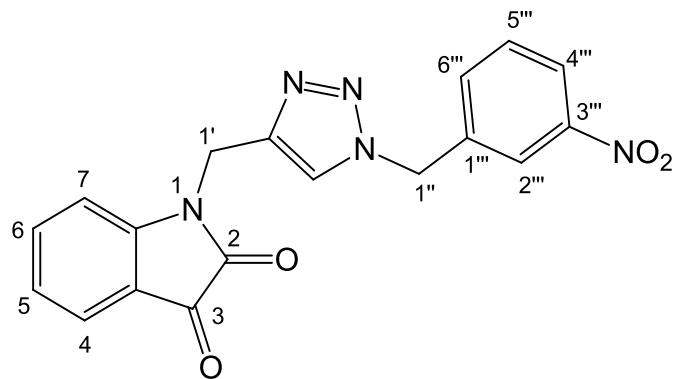
**APÊNDICE Sb:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**72**).



**APÊNDICE Sc:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**72**).



**APÊNDICE Sd:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**72**).

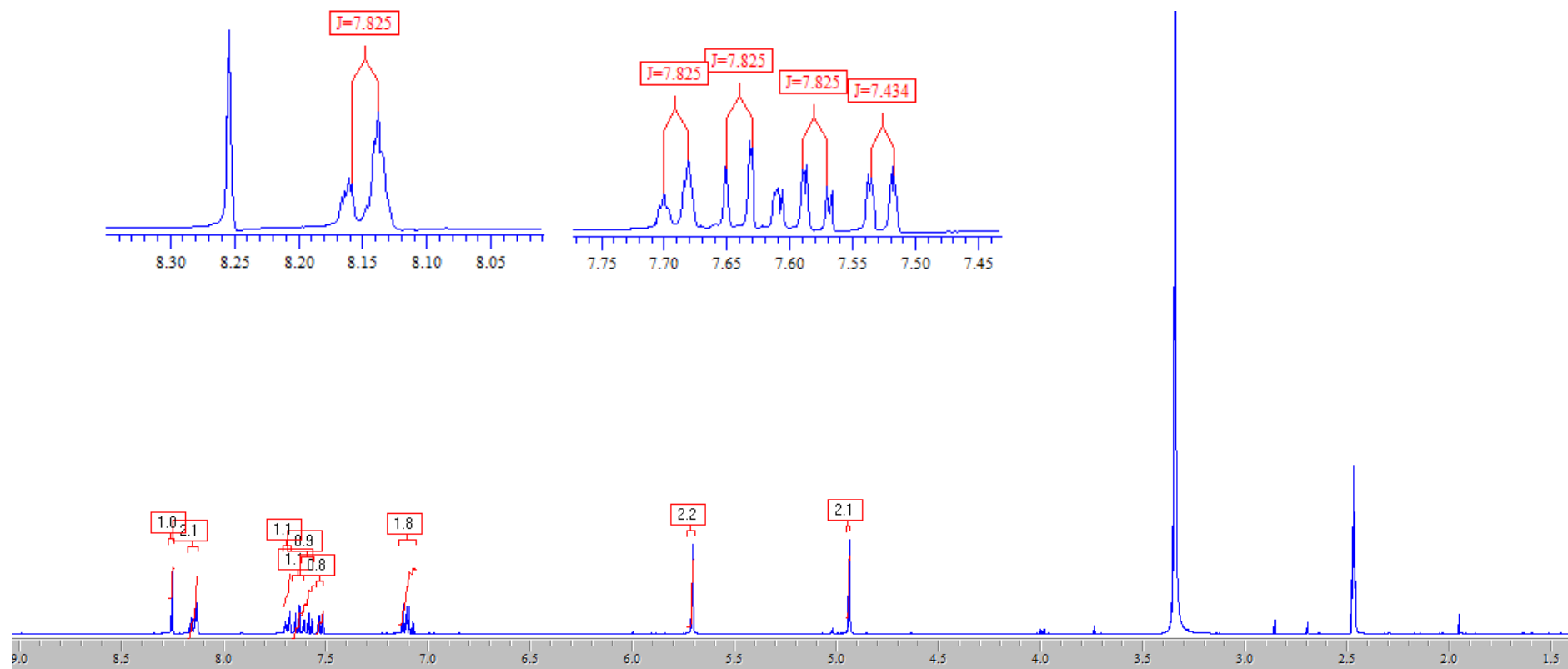


73

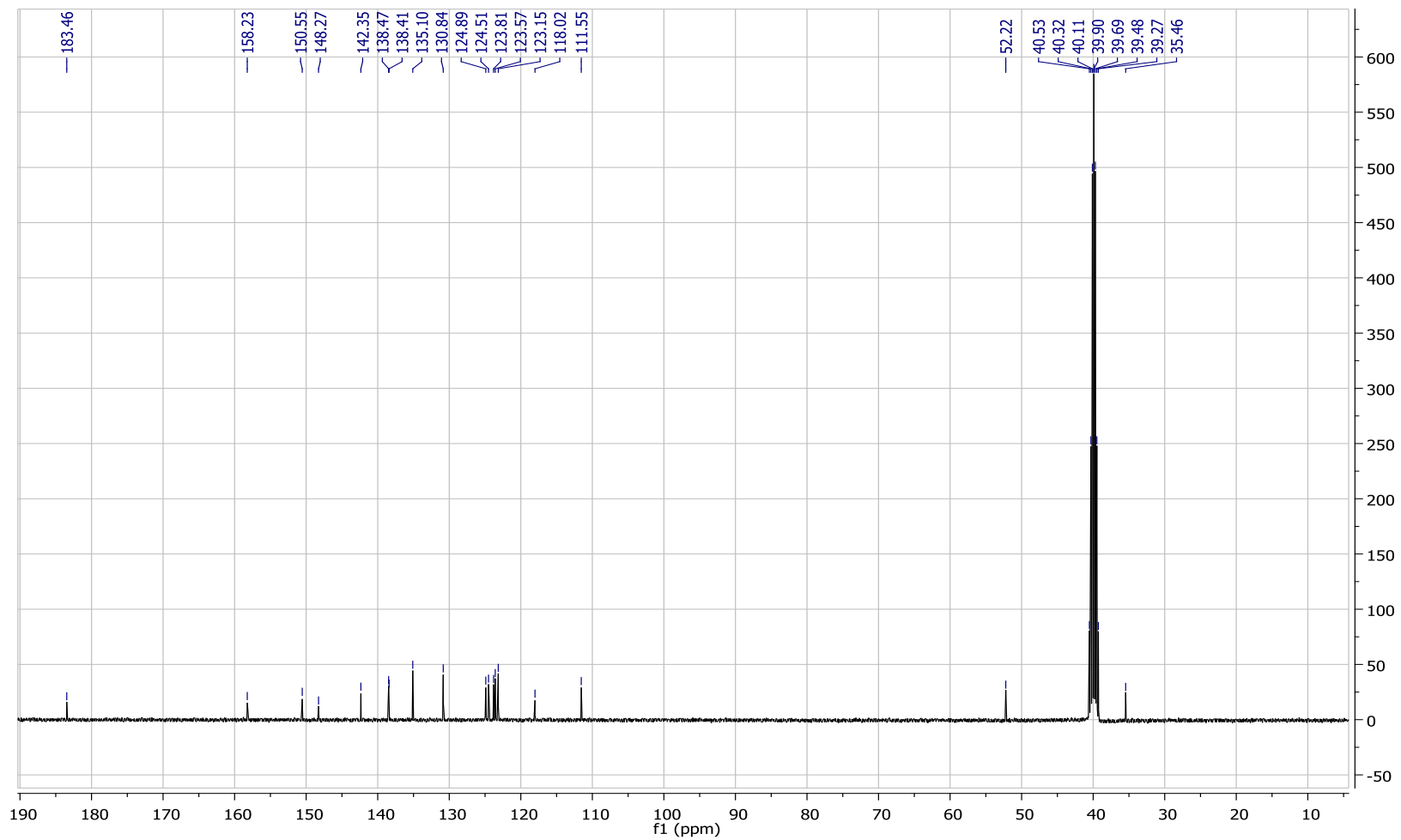
Tabela 23 - Dados espectroscópicos do composto 73.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
2	158,2	-			
3	183,4	-			
3a	118,0	-			
4	124,8	7,53	1	dt	$J_{4,5} = 7,4; J = 0,8$
5	123,8	7,07-7,14	2	m	-
6	138,47	7,59	1	td	$J_{6,7} = 7,8; J_{6,5} = 7,8; J = 1,2$
7	111,5	7,07-7,14	2	m	-
7a	150,5	-			
1'	35,4	4,94	2	s	-
1'a	142,3	-			
1''	52,2	5,71	2	s	-
1'''	138,41	-			

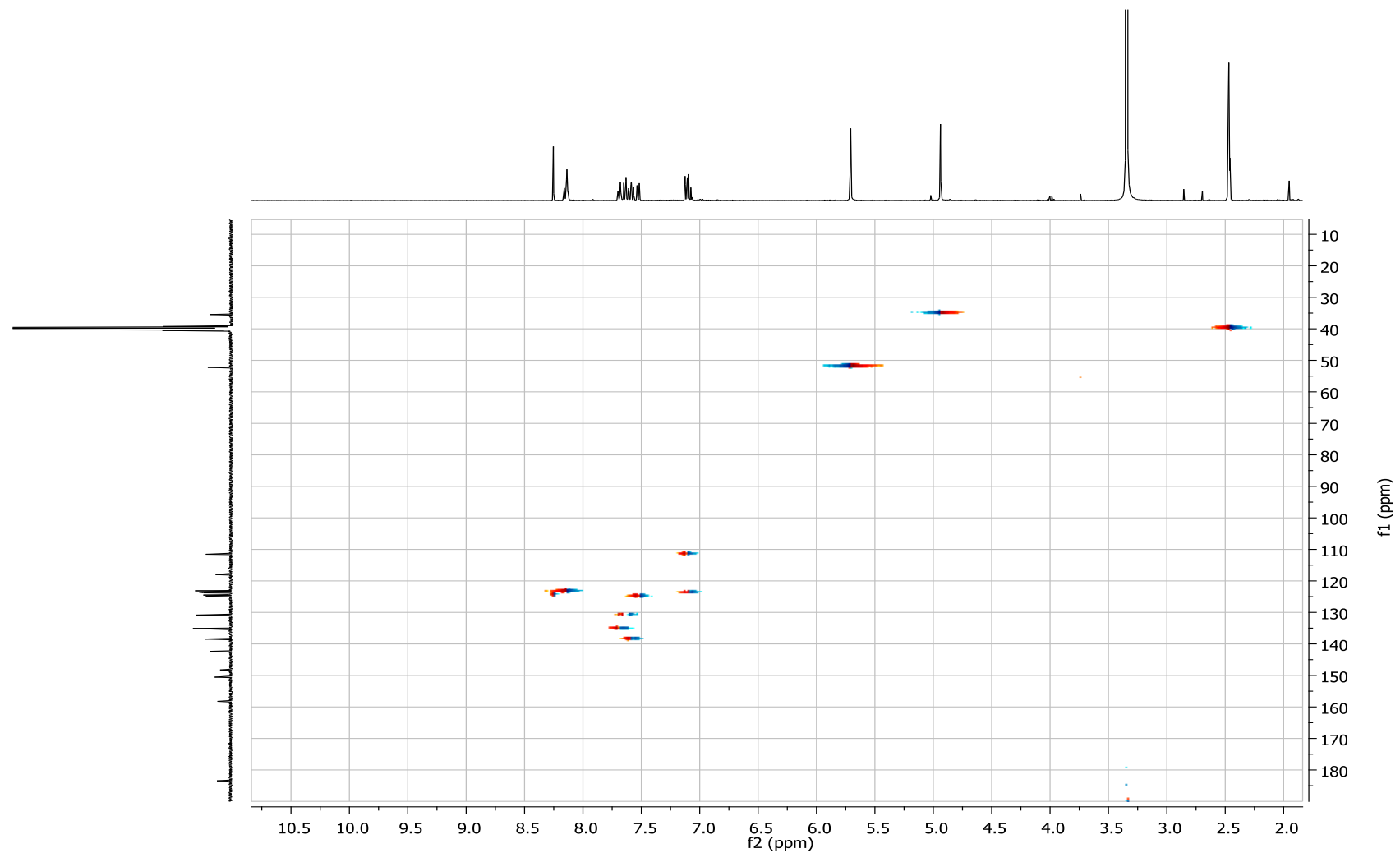
<b>2''''</b>	123,1	8,13-8,17	2	m	-
<b>3''''</b>	148,2	-			
<b>4''''</b>	123,5	8,13-8,17	2	m	-
<b>5''''</b>	130,7	7,63	1	t	$J_{6''',5'''} = 7,8; J_{5''',4'''} = 7,8$
<b>6''''</b>	135,1	7,69	1	d	$J_{6''',5'''} = 7,8$
<b>H-triazol</b>	124,5	8,25	1	s	-



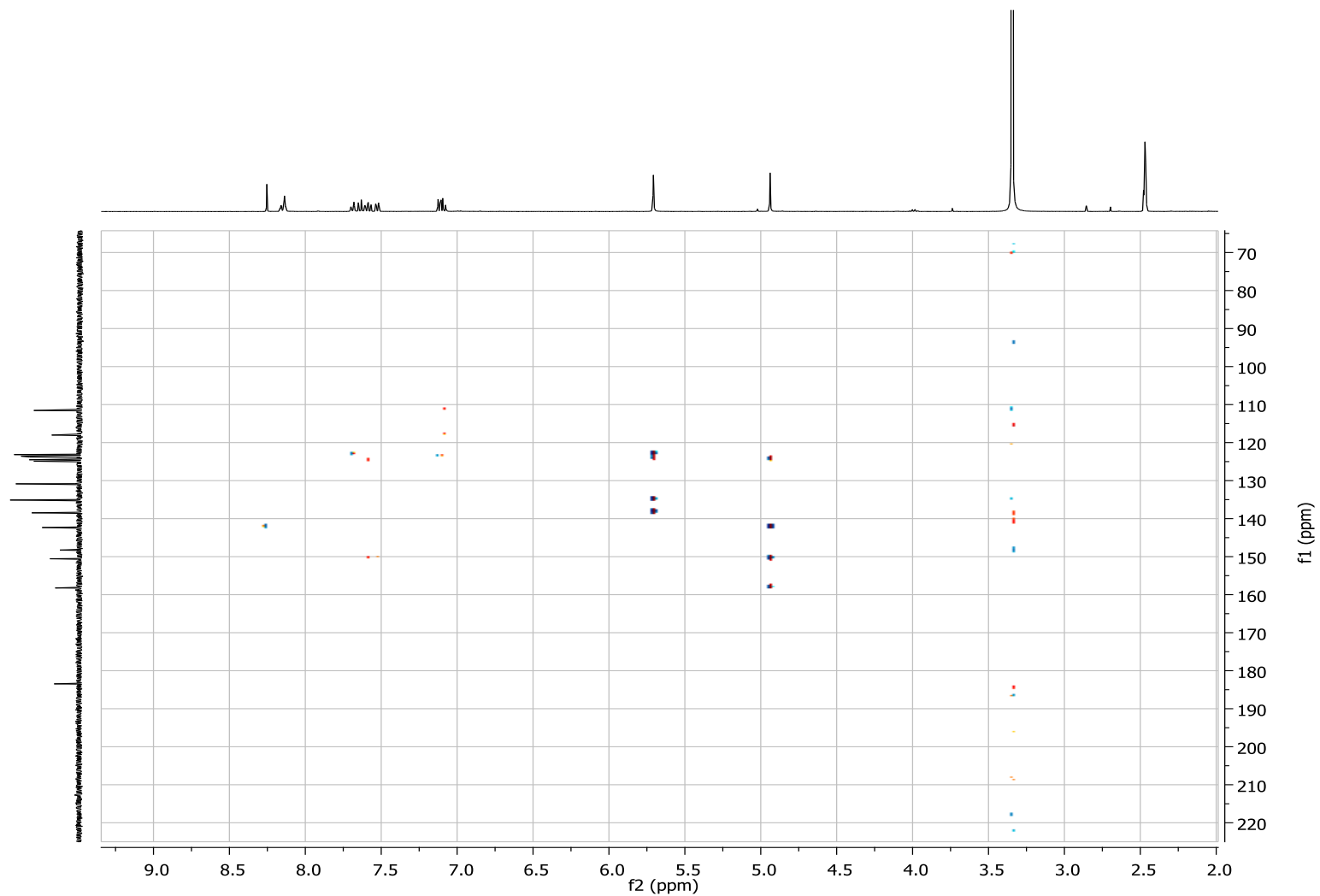
**APÊNDICE T:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**73**).



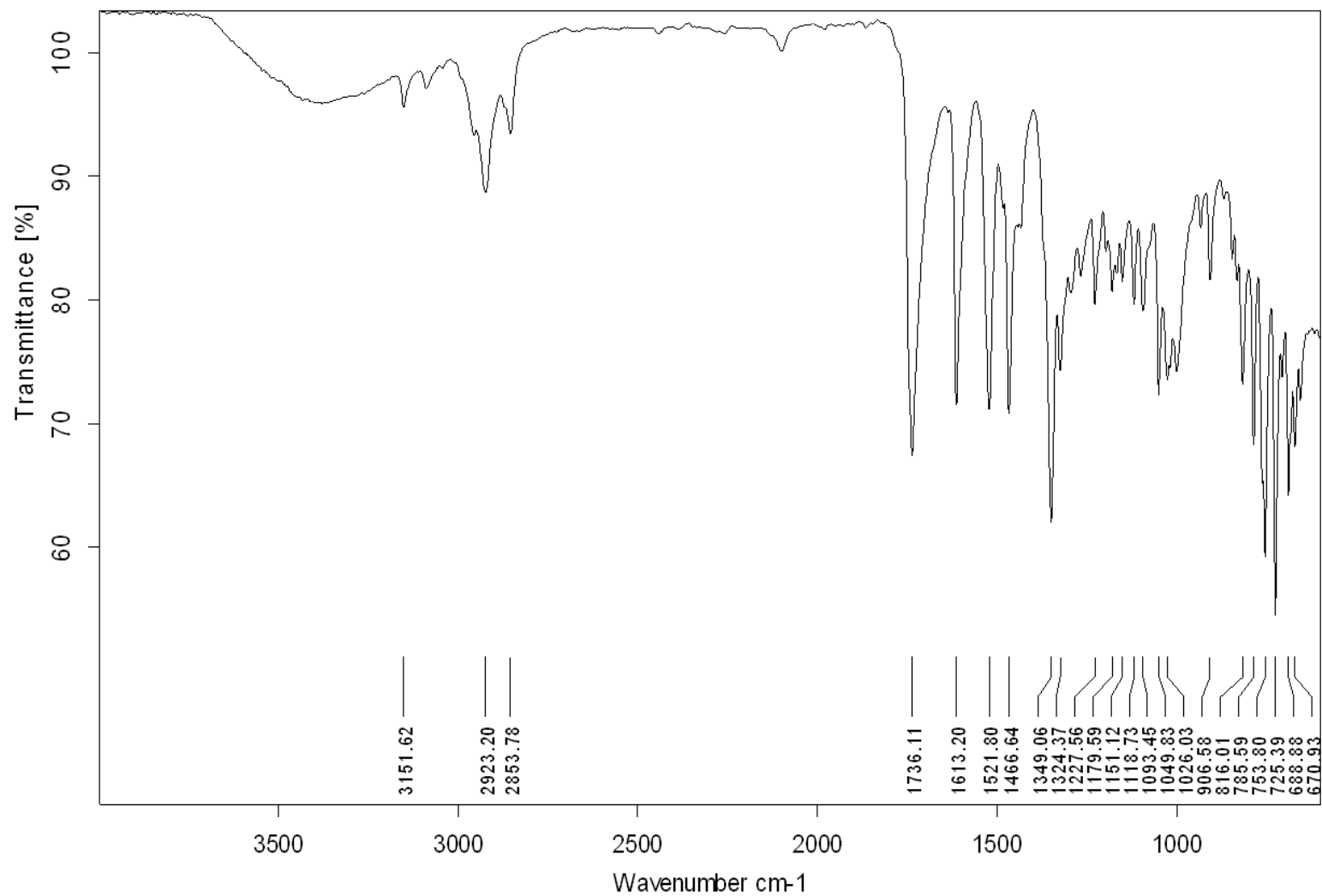
**APÊNDICE Ta:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**73**).



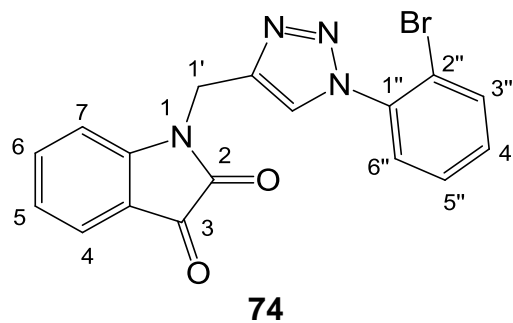
**APÊNDICE Tb:** Espectro de HSQC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**73**).



**APÊNDICE Tc:** Espectro de HMBC (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**73**).



**APÊNDICE Td:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(3-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**73**).



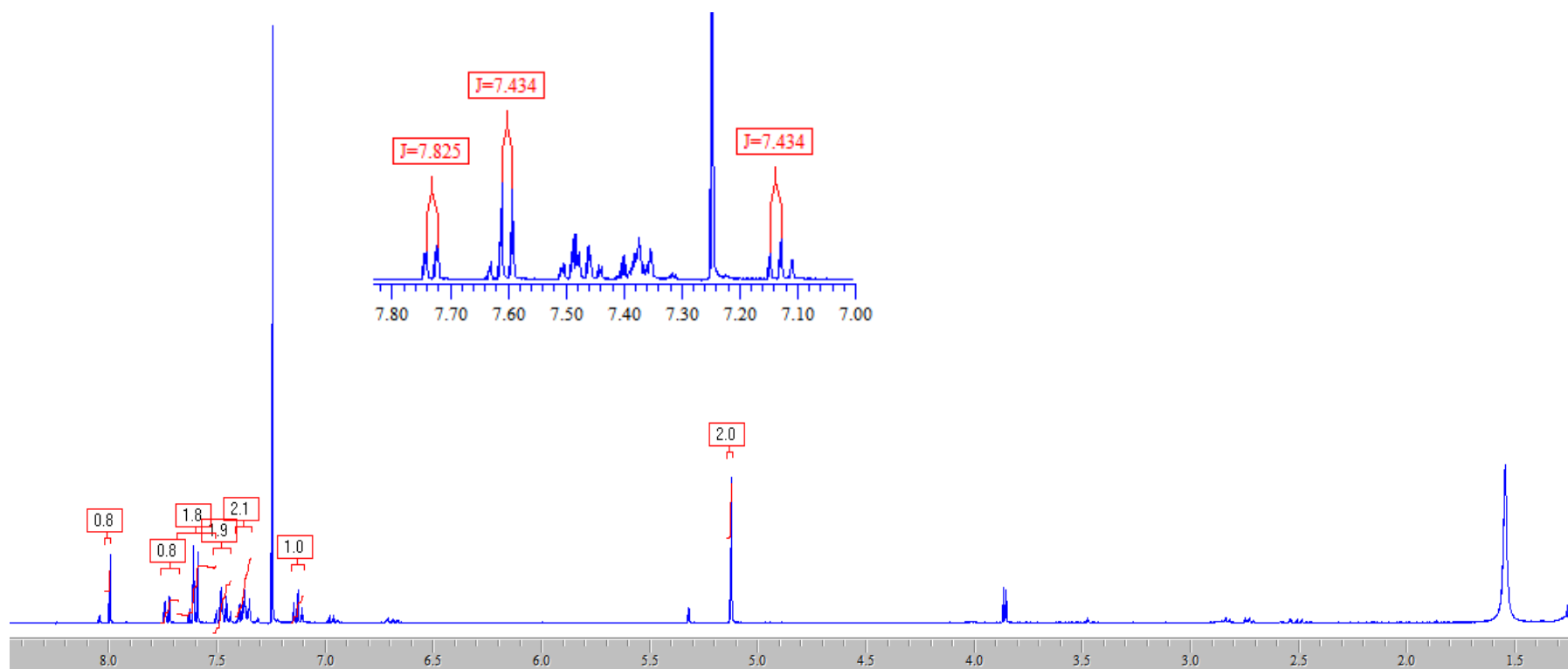
**Tabela 24** - Dados espectroscópicos do composto **74**.

Número	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>2</b>	157,0	-			
<b>3</b>	183,0	-			
<b>3a</b>	118,4	-			
<b>4</b>	125,3	7,59-7,63	2	m	-
<b>5</b>	124,0	7,13	1	t	$J_{4,5} = 7,4; J_{6,5} = 7,4$
<b>6</b>	138,6	7,59-7,63	2	m	-
<b>7</b>	111,5	7,35-7,40	2	m	-
<b>7a</b>	150,1	-			
<b>1'</b>	35,3	-			
<b>1'a</b>	141,4	-			
<b>1''</b>	136,1	-			
<b>2''</b>	136,2	-			
<b>3''</b>	133,9	7,73	1	dd	$J_{3'',4''} = 7,8; J = 1,2$

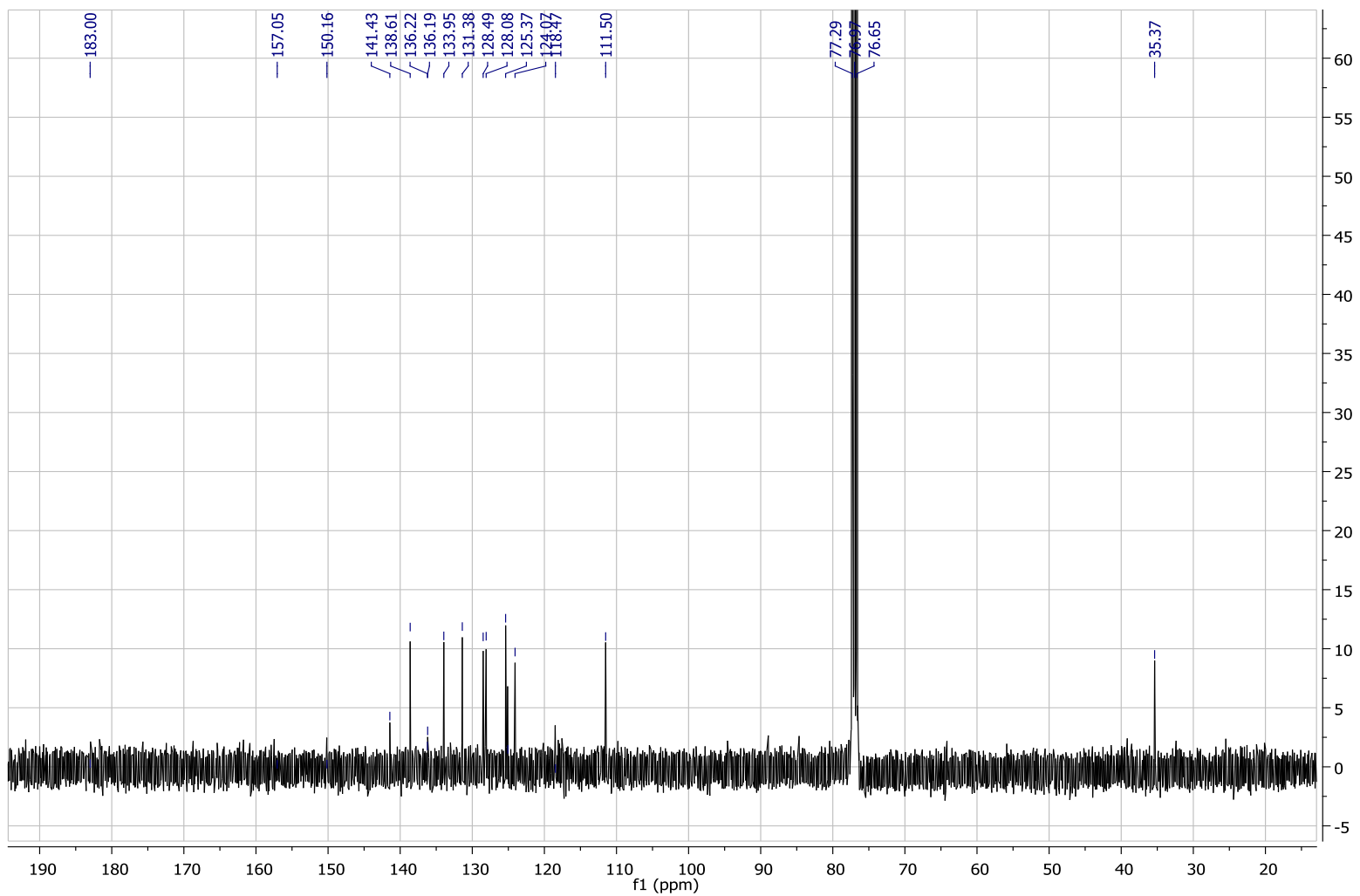
---

<b>4"</b>	128,0	7,43-7,51	2	m	-
<b>5"</b>	128,4	7,43-7,51	2	m	-
<b>6"</b>	131,3	7,35-7,40	2	m	-
<b>H-triazol</b>	125,0	8,00	1	s	-

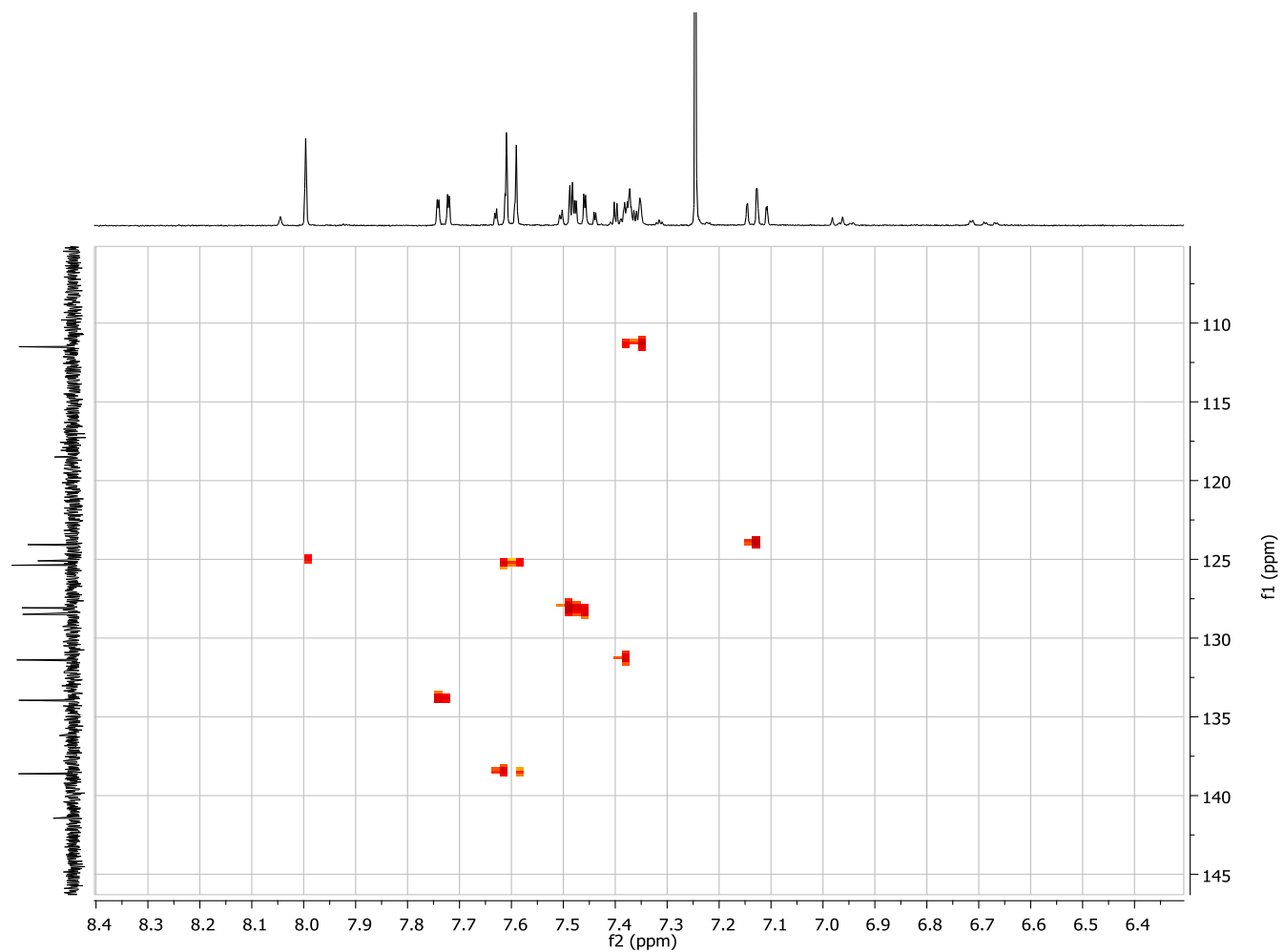
---



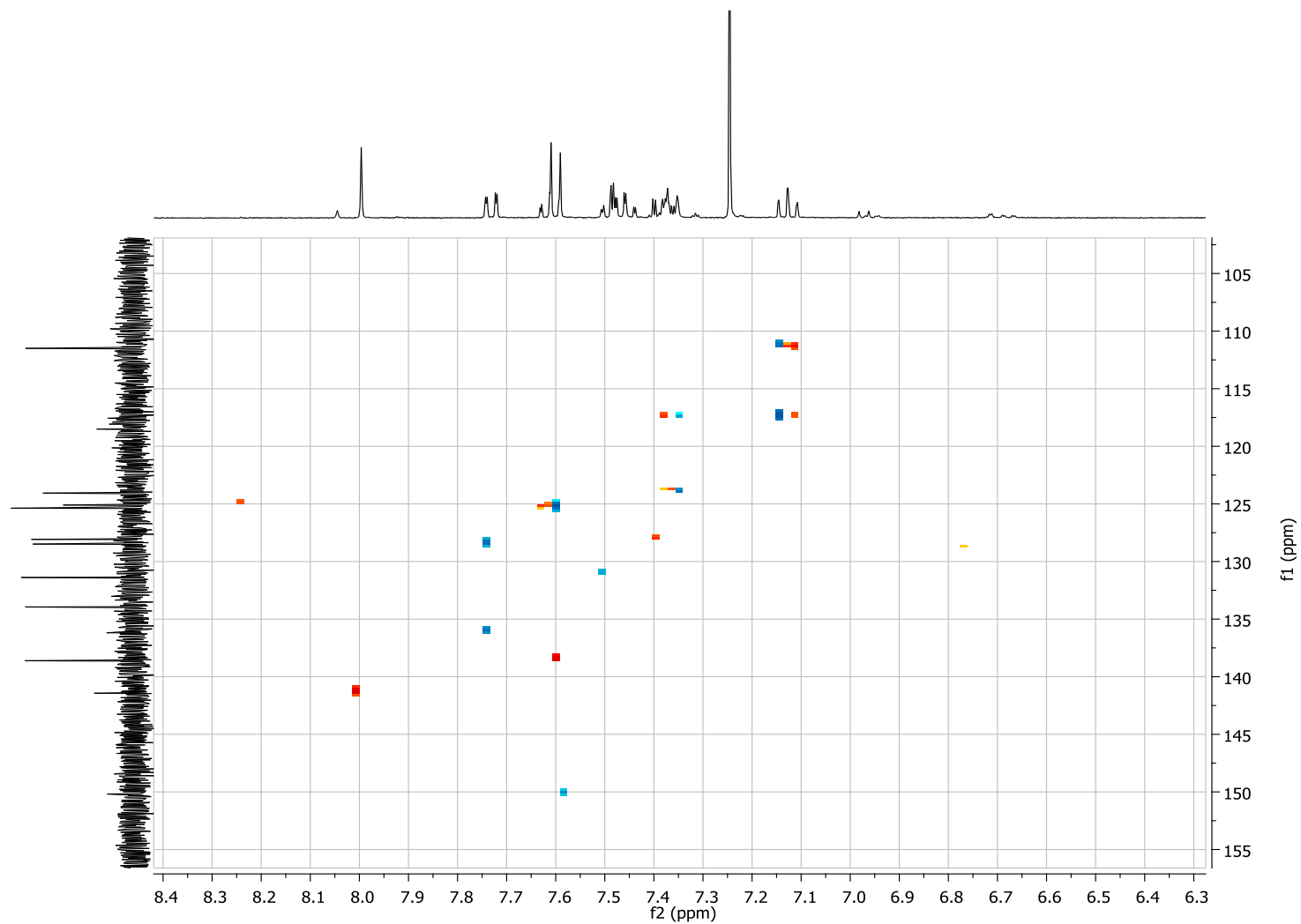
**APÊNDICE U:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 400MHz) do composto 1-((1-(2-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**74**).



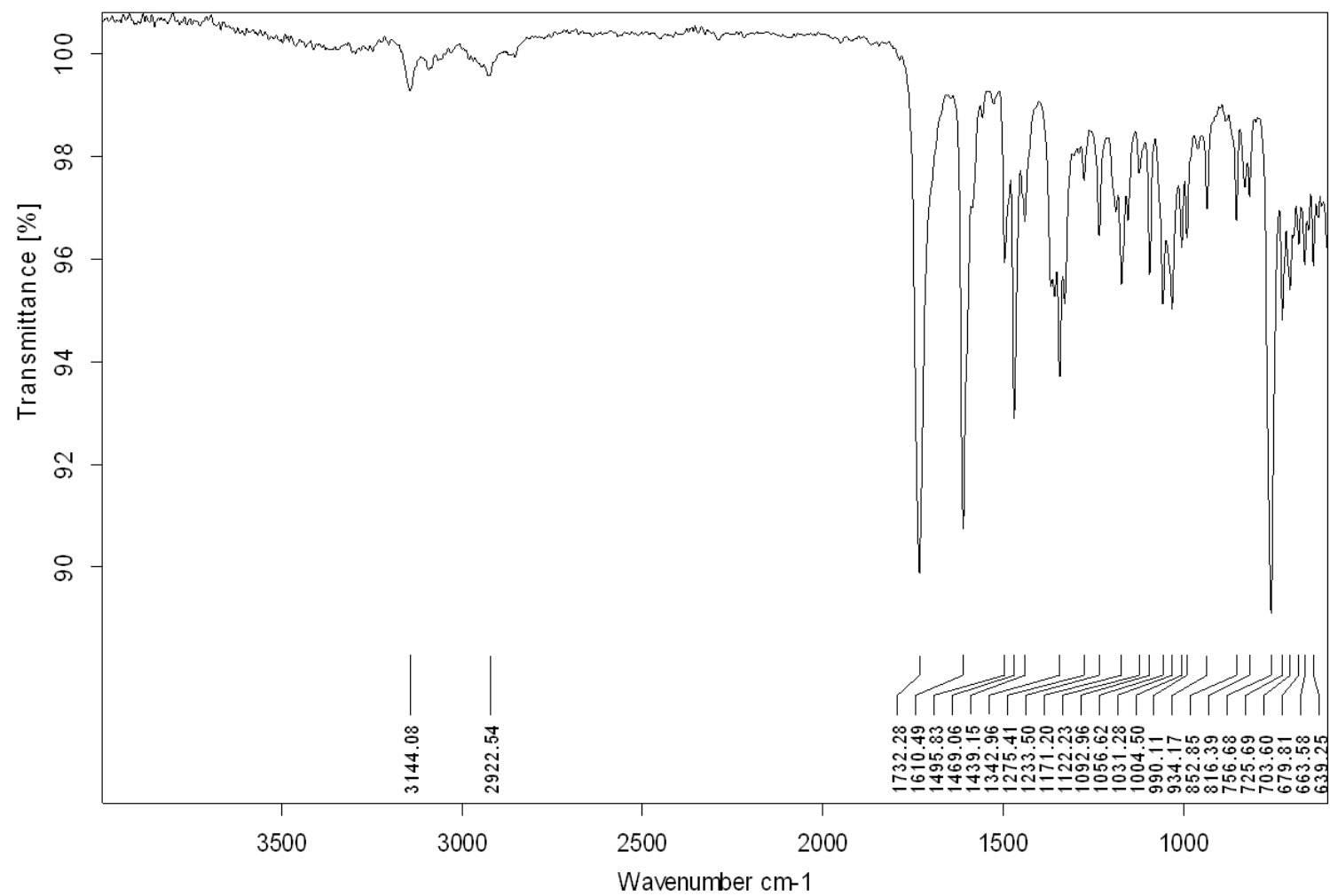
**APÊNDICE Ua:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**74**).



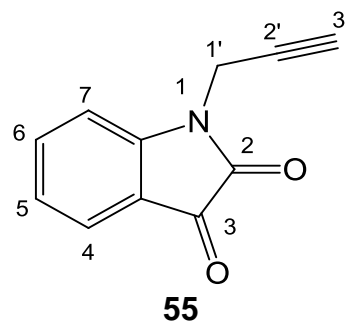
**APÊNDICE Ub:** Espectro de HSQC (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) do composto 1-((1-(2-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**74**).



**APÊNDICE Uc:** Espectro de HMBC (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-((1-(2-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**74**).

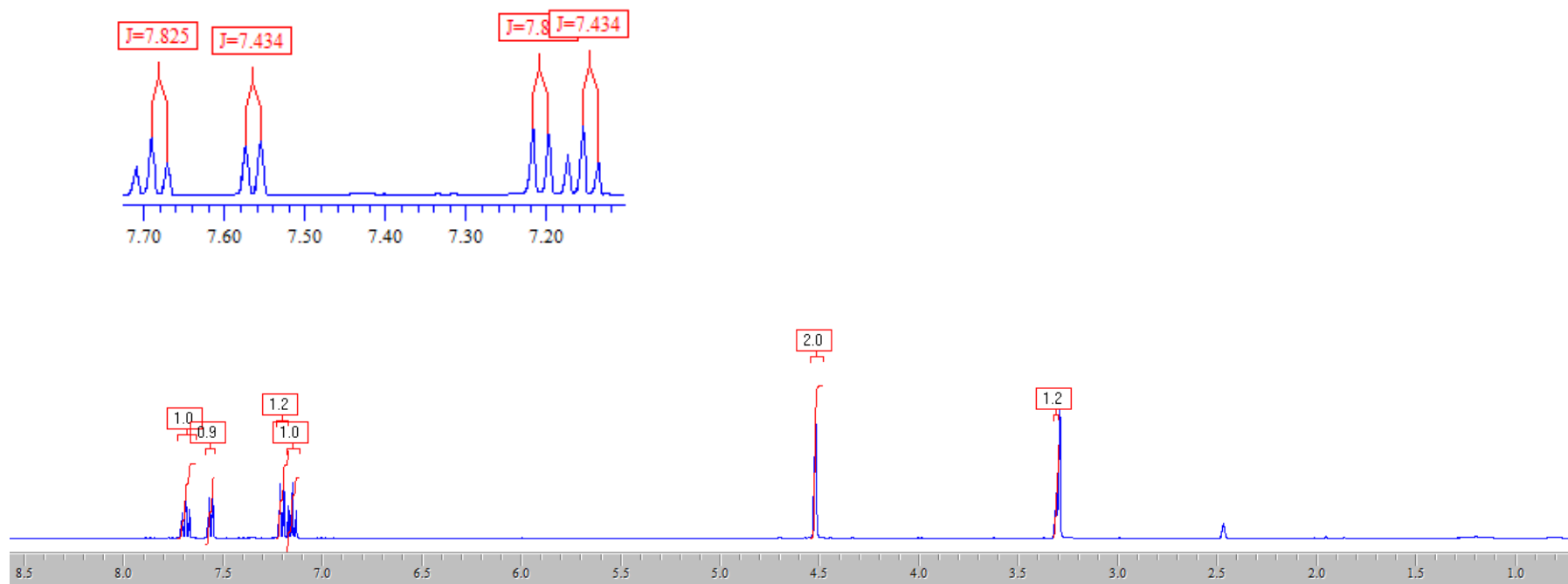


**APÊNDICE Ud:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-((1-(2-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (**74**).

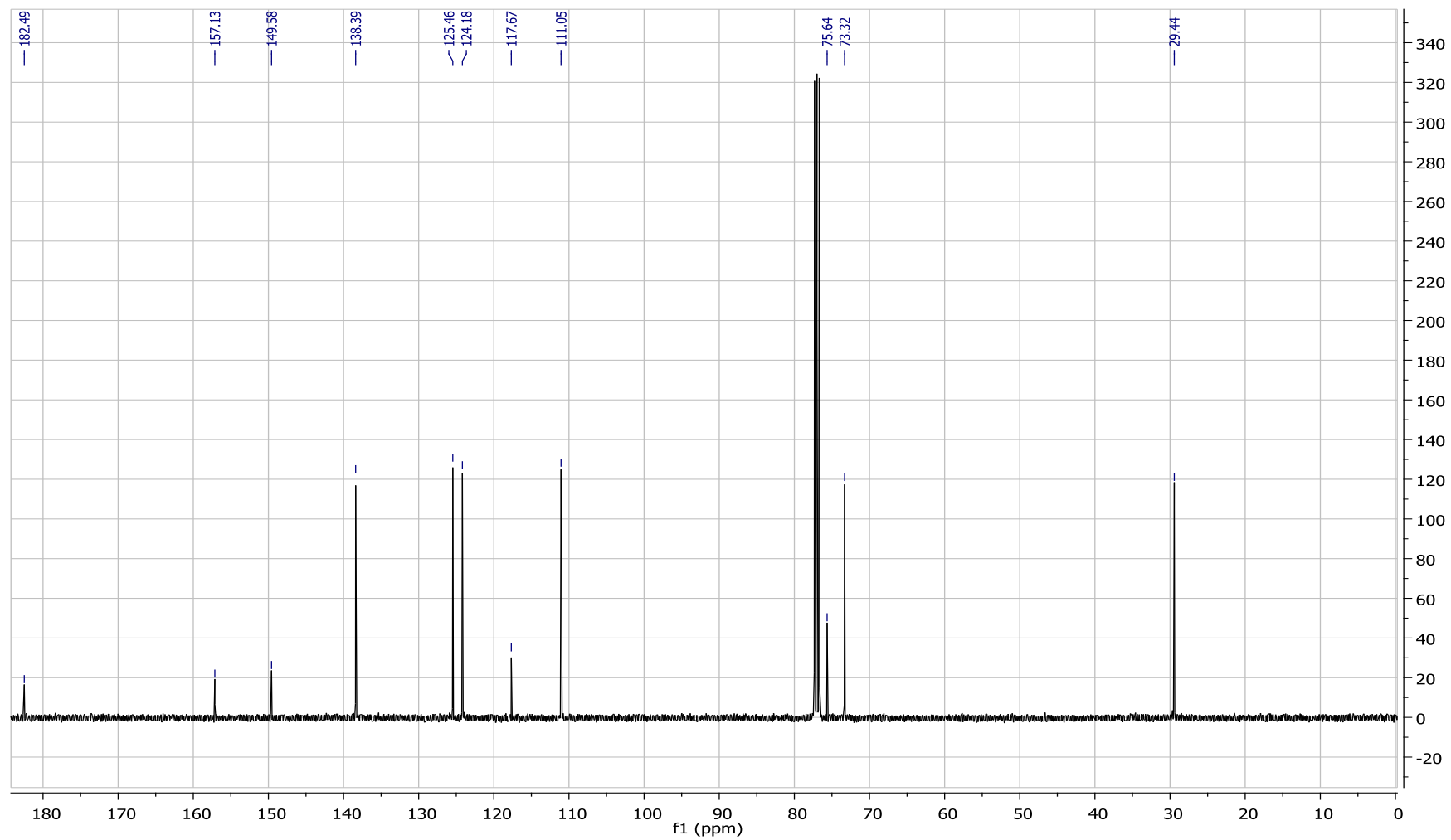


**Tabela 25** - Dados espectroscópicos do composto **55**.

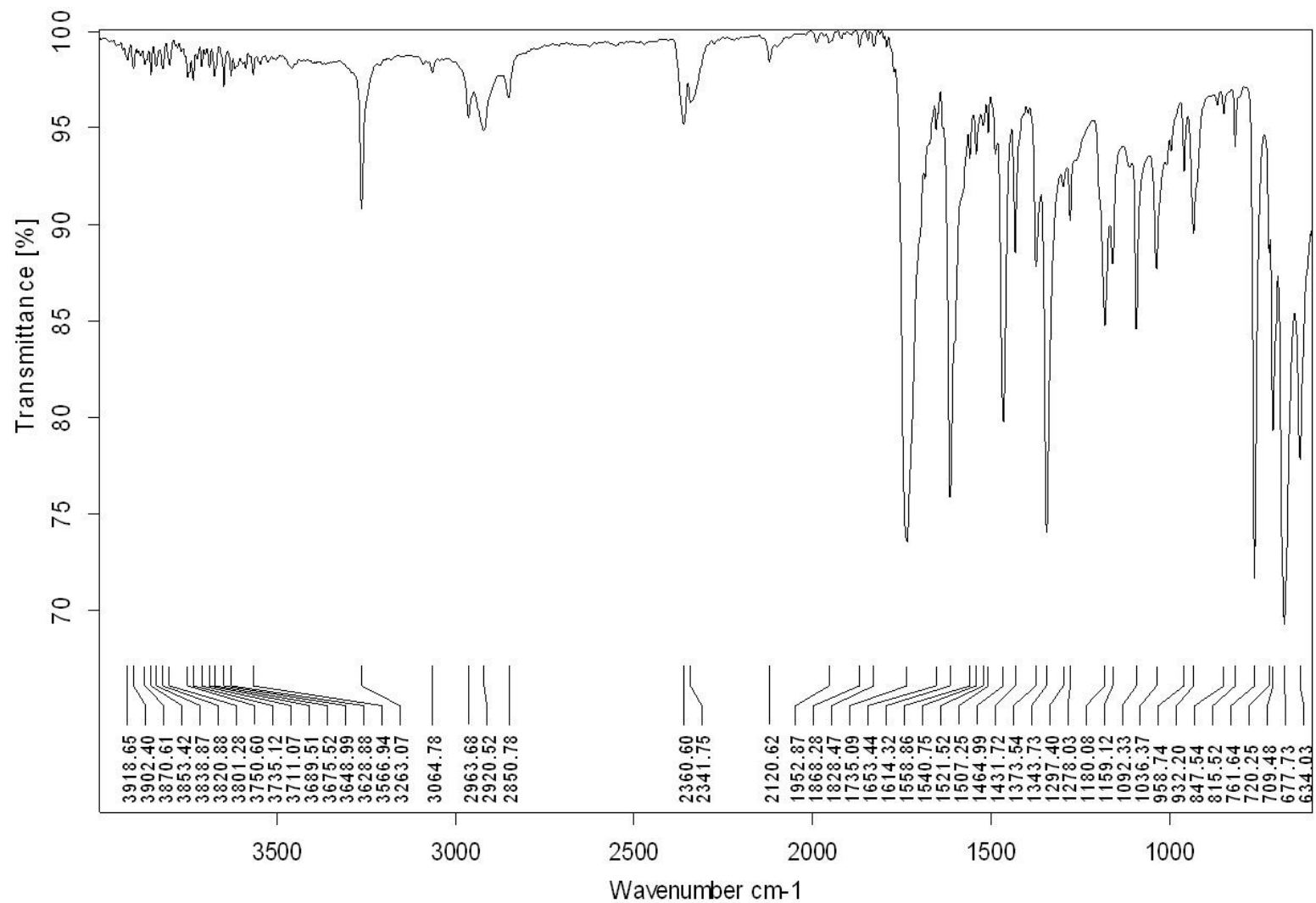
Número	$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)
<b>4</b>	7,60	1	dl	$J_{4,5} = 7,4$
<b>5</b>	7,19	1	t	$J_{5,4} = 7,4$ ; $J_{5,6} = 7,4$
<b>6</b>	7,72	1	tl	$J_{5,4} = 7,8$ ; $J_{5,6} = 7,8$
<b>7</b>	7,24	1	dl	$J_{6,7} = 7,8$
<b>1'</b>	4,56	1	d	$J = 2,3$
<b>3'</b>	3,34	1	m	-



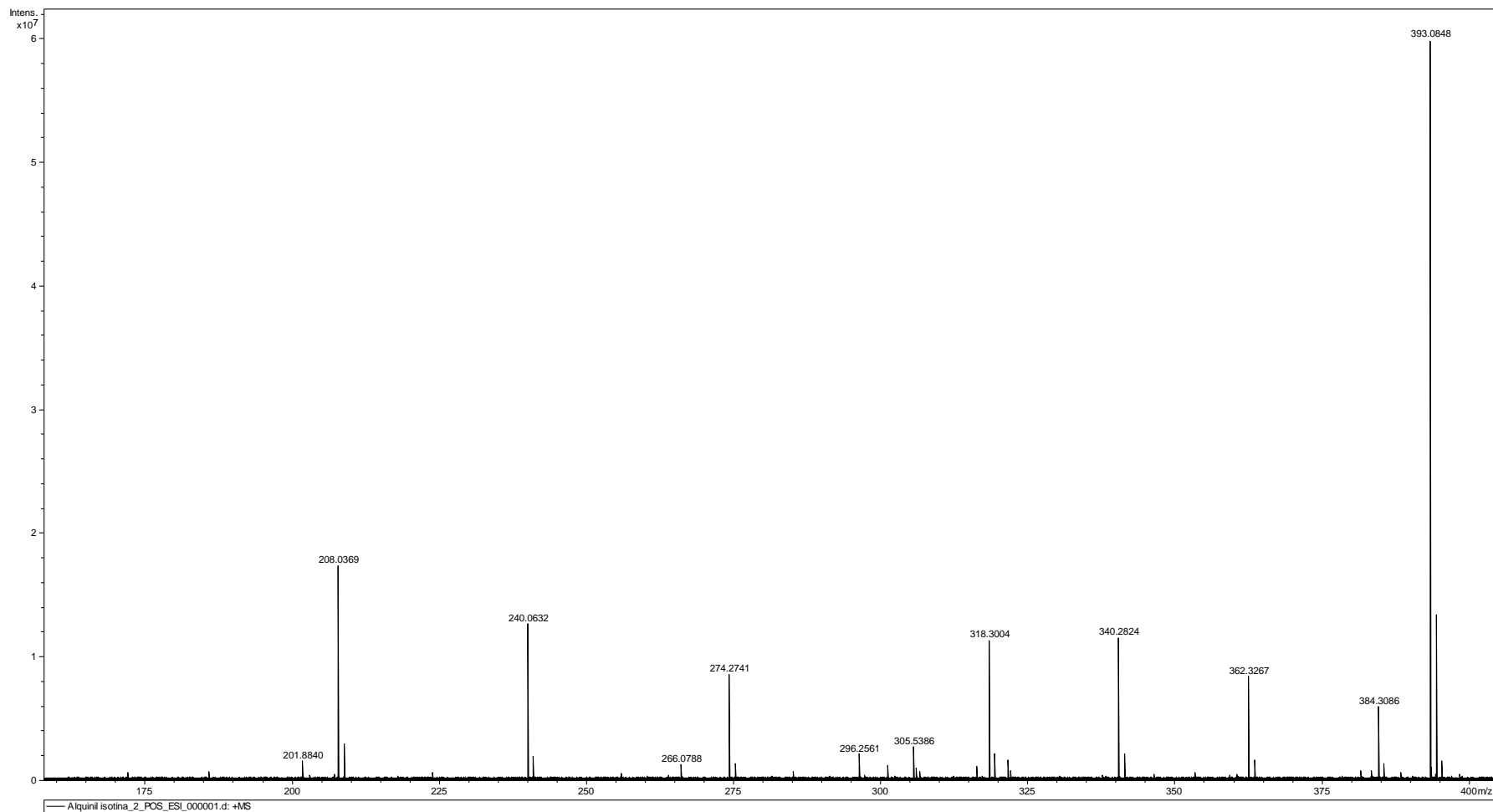
**APÊNDICE V:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) do composto 1-(prop-2-in-1-il)indolizina-2,3-diona (**55**).



APÊNDICE Va: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1-(prop-2-in-1-il)indolina-2,3-diona (55).



**APÊNDICE Vb:** Espectro na região do infravermelho do composto 1-(prop-2-in-1-il)indolina-2,3-diona (**55**).

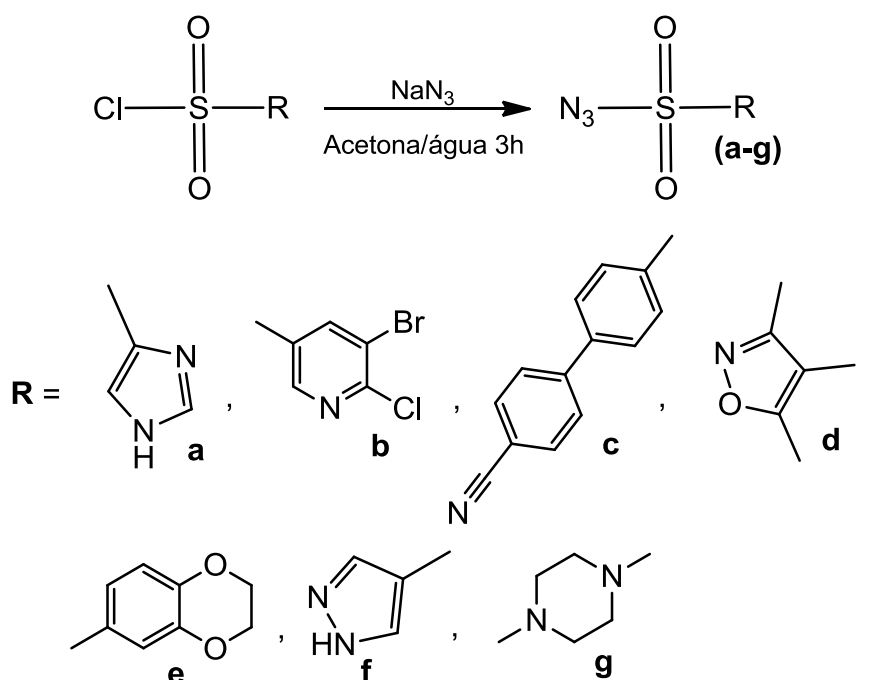


APÊNDICE Vc: Espectro de massas de alta resolução do composto 1-(prop-2-in-1-il)indolina-2,3-diona (**55**).

## APÊNDICE X: Sínteses na direção de outros derivados de isatina.

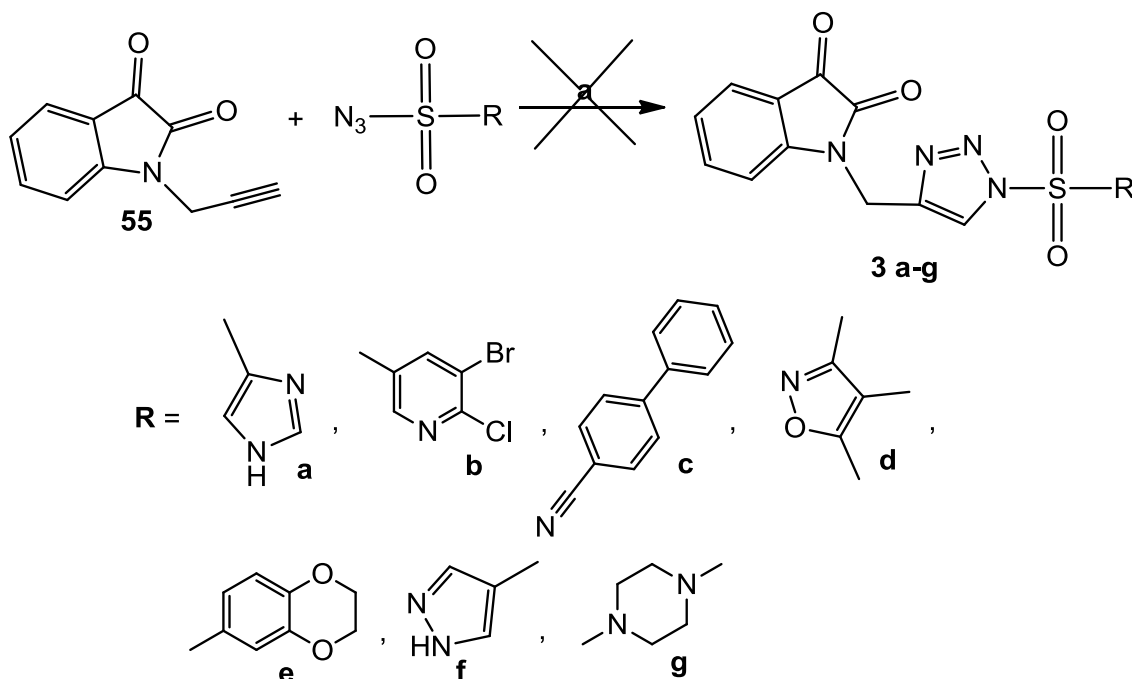
Foram realizadas diversas reações nas quais não obteve-se o produto esperado, sendo elas:

- *N*-alquilação com isatina (**1**) e Cloreto de 3-bromo-2-cloropiridina-5-sulfonil utilizando carbonato de potássio e DMF. Nas mesmas condições utilizou-se Cloreto de 1H-imidazol-4-sulfonil e também *N*-2,3-dicloronaftoquinona, não obtendo resultados para formação dos produtos esperados;
- Formação de derivados triazólicos partindo-se do *N*-Alquinil isatina (**55**) e azidos preparados através da funcionalização dos Cloretos de 1H-imidazol-4-sulfonil e 4'-Cianobifenil-4-sulfonil na presença de ascorbato de sódio, CuSO<sub>4</sub>, DMF e água à temperatura ambiente;
- Formação de derivados triazólicos a partir do *N*-Alquinil isatina (**55**) e derivados azidos preparados através da funcionalização de diversas cloro-sulfas:
  1. Primeiramente, foi realizada a funcionalização das cloro-sulfas comerciais pela introdução do grupo azido, via mecanismo de S<sub>N</sub>2, na presença do cloreto correspondente, acetona e azida de sódio (NaN<sub>3</sub>), durante 3 horas à temperatura ambiente, houve a formação de todos os intermediários derivados azidos (**Esquema 12**).



**Esquema 12** - Síntese dos derivados azidos a-g. **(a)** Cloreto de 1H-imidazol-4-sulfonil; **(b)** Cloreto de 3-bromo-2-cloropiridina-5-sulfonil; **(c)** Cloreto de 4'-Cianobifenil-4-sulfonil; **(d)** Cloreto de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil; **(e)** Cloreto de 1,4-Benzodioxan-6-sulfonil; **(f)** Cloreto de 1H-Pirazol-4-sulfonil; **(g)** Cloreto de 4-Metilpiperazina-1-sulfonil.

- Posteriormente, para a reação de formação dos conjugados triazólicos híbridos de isatina-sulfas, a partir do derivado *N*-Alquinil isatina (**55**) foram realizadas as reações de click com os diversos azidos de sulfas comerciais funcionalizadas previamente preparados, na presença de  $\text{CuSO}_4$ , ascorbato de sódio, em DMF e irradiação por micro-ondas a 150W, 70°C, por 15 minutos, via cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen (**Esquema 13**). Não observou-se formação de quaisquer produtos através destas reações.



**Esquema 13** - Reagentes e condições para tentativa de síntese de 3 a-g. (a)  $\text{CuSO}_4$ , Na ascorbato, DMF, 150W,  $70^\circ\text{C}$ , 15 min.

De acordo com Zheng e colaboradores (2017), a não formação de triazóis a partir de substratos de sulfonyl-azidas pode ser devido ao fato dos intermediários de N-sulfonyl-triazóis serem menos estáveis do que as espécies N-alkil/aril-triazóis, pelo obstáculo decorrente da sua tendência inerente de abertura do anel.

- Formação de derivados triazólicos a partir do N-Alquil isatina (**55**) e os azidos comerciais difenil fosforil e 4-acetamidobenzenossulfonila, também na presença de ascorbato de sódio, solução de  $\text{CuSO}_4$  0,1 M, DMF e irradiação por micro-ondas à  $70^\circ\text{C}$  por 15 minutos. A reação com o azido 4-acetamidobenzenossulfonila foi repetida nos tempos de 30, 10 e 5 minutos, porém não foi observada formação de produto em nenhuma condição;
- Formação do derivado imina da isatina a partir do protocolo descrito por Tehrani e colaboradores (2016), utilizando quantidades equimolares de isatina e propargilamina, etanol como solvente e gotas de ácido acético glacial, sob refluxo por 5 horas, sem formação de produto. A reação foi

repetida sem o ácido acético glacial, porém, também não observou-se produto;

- Formação do derivado imina da isatina baseado no protocolo descrito por Bekircan e Bektas (2008) utilizando-se os solventes já quentes, etanol e metanol, sob refluxo por 5 horas, quantidades equimolares de isatina e propargilamina e gotas de ácido acético glacial, a reação foi deixada em agitação sob temperatura ambiente até o dia seguinte, porém não houve formação de produto.