

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS-DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Ana Flávia dos Santos Fuzaro

**Síntese e caracterização de derivados Indirubínicos contendo
unidades de carboidratos, potenciais agentes anticâncer**

Juiz de Fora -
MG 2024

Ana Flávia dos Santos Fuzaro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química
Orgânica Financiadora: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)

Orientador: Dr. Mauro Vieira de Almeida

Coorientador: Dr. Richard Michael Grazul

Juiz de Fora -

MG 2024

Fuzaro, Ana Flávia dos Santos.

Síntese e caracterização de derivados Indirubínicos contendo unidades de carboidratos, potenciais agentes anticâncer / Ana Flávia dos Santos Fuzaro. -- 2024.

161 p. : il.

Orientador: Mauro Vieira de Almeida

Coorientador: Richard Michael Grazul

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. Indirubina. 2. Isatina. 3. 1,2,3-triazóis. 4. Reatividade. 5. Reação Click. I. Almeida, Mauro Vieira de, orient. II. Grazul, Richard Michael, coorient. III. Título.

Ana Flávia dos Santos Fuzaro

**Síntese e caracterização de derivados Indirubínicos contendo unidades de carboidratos,
potenciais agentes anticâncer**

Dissertação
apresentada ao
Programa de Pós-
Graduação em
Química
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Química. Área de
concentração: Química.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle
Universidade Federal de São João del-Rei

Prof. Dr. Adilson David da Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 10/01/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Vieira de Almeida, Professor(a)**, em 23/02/2024, às 16:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Siqueira Valle, Usuário Externo**,



em 23/02/2024, às 16:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adilson David da Silva, Professor(a)**, em 23/02/2024, às 17:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj (www2.uffj.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1659627** e o código CRC **0C18F008**.

Dedico este trabalho a minha mãe
Ana Paula, ao meu pai Reginaldo, e
toda minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre foi um guia no meu caminho de vida e me deu esperança de correr atrás dos meus sonhos.

Agradeço a minha mãe Ana Paula, por ser minha melhor amiga, companheira, incentivadora e ao meu pai Reginaldo, por ser um exemplo a seguir, incentivador e que me apoiou em todos os momentos até aqui.

Agradeço ao meu namorado Paulo, pela paciência durante toda essa etapa da minha vida, por acreditar em mim e sempre me motivar a correr atrás dos meus sonhos.

Ao meu tio Leandro, gratidão por sempre estar à disposição e me auxiliar nos momentos que mais precisei, assim como minha tia Simone, por ser uma pessoa exemplar e que sou grata por participar ativamente da minha vida.

Agradeço aos meus avós Maria e José, ao meu primo Lucas, meu sobrinho Miguel, Ingrid, meu amigo Guilherme, meu cachorrinho Scooby a todos que participaram direta e indiretamente desse sonho.

Ao meu Orientador Mauro, que sempre foi um pai, motivador, compreensivo, gentil e que foi o ponto chave para eu continuar investindo nesse sonho.

Ao meu Coorientador Richard, pela disposição e ajuda no desafio de compreender um pouco mais a Indirubina.

Aos colegas de laboratório, pela distração nos momentos difíceis e troca de conhecimentos.

À UFJF pela oportunidade e o fornecimento de recursos para a realização deste projeto.

À FAPEMIG, a CAPES, ao CNPq e a Rede Mineira de Química pelo suporte financeiro.

RESUMO

A indirubina é um alcaloide pertencente a classe dos índigos naturais extraída de metabólitos secundários de plantas como *Polygonum tinctorium*, comumente utilizado na medicina chinesa como fonte de fármacos. Os índigos naturais são reconhecidos por sua aplicação industrial como corante e pigmentos, e adicionalmente, apresentam diversas atividades biológicas como a ação antiviral, a antifúngica e principalmente a antitumoral, sendo assim a indirubina é um protótipo promissor de novos fármacos.

Porém, apesar de apresentar diversas aplicações biológicas algumas estratégias são necessárias para superar problemas relacionados a sua baixa biodisponibilidade e melhorar as propriedades físico-químicas, como a inserção de porções hidrofílicas aderidas ao esqueleto original.

Nesse sentido a presente dissertação propôs avaliar a possibilidade de acoplamento direto da indirubina com unidades de carboidratos via reação de S_N2 , no entanto os resultados obtidos não foram satisfatórios, logo optou-se por utilizar a reação *click* para obtenção de derivados indirubínicos contendo unidade de açúcar.

Para isso, foi avaliada duas rotas de síntese empregando a reação *click*, sendo a primeira rota partindo-se da isatina previamente funcionalizada que posteriormente foi submetida a reação de condensação aldólica com 3-acetoxindol, e a segunda rota abordou a propargilação da indirubina para posterior reação *click*.

A primeira rota de síntese se mostrou mais promissora comparada com a segunda rota de síntese, além disso a não obtenção da indirubina propargilada na segunda rota foi o passo determinante para exclusão da rota em questão.

A perda de seletividade da reação foi investigada por cálculos computacionais que estão em bom acordo com os resultados experimentais

Palavras-chave: Indirubina; Isatina; 1,2,3-triazóis; Reatividade, Reação *Click*;

ABSTRACT

Indirubin is an alkaloid belonging to the class of natural indigos extracted from the secondary metabolites of plants such as *Polygonum Tinctorium*, commonly used in Chinese medicine as a source of drugs. Natural indigos are recognized for their industrial application as dyes and pigments, and in addition, they have various biological activities such as antiviral, antifungal and especially anticancer action, so indirubin is a promising prototype for new drugs.

However, despite having several biological applications, some strategies are needed to overcome problems related to its low bioavailability and improve its physicochemical properties, such as the insertion of hydrophilic portions linked to the original skeleton. Thus, combining the original indirubin skeleton with carbohydrates together with pharmacophoric groups such as the triazole ring has proved to be a viable alternative for the development of new drugs for anticancer therapies.

In this sense, this dissertation evaluated the possibility of direct coupling of indirubin with carbohydrate units via the S_N2 reaction. However, the results obtained were not satisfactory, so it was decided to use the click reaction to obtain indirubin derivatives containing sugar units.

To this end, two synthesis routes were evaluated using the click reaction: the first route started with previously functionalized isatin, which was then subjected to the aldol condensation reaction with 3-acetoxindol, and the second route involved the propargylation of indirubin for the subsequent click reaction. The first synthetic route proved to be more promising compared to the second synthetic route, and the failure to obtain propargylated indirubin in the second route was the determining step for excluding the route in question.

The loss of selectivity of the reaction was investigated by computational calculations which are in good agreement with the experimental results

Keywords: Indirubin; Carbohydrates; 1,2,3-triazoles; reactivity;

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática do núcleo indol(a) e indirubina 1 (b).....	20
Figura 2 – Representação esquemática dos sítios reacionais da indirubina: adição a carbonila (verde); substituição eletrofílica aromática (azul); oxidação (rosa); <i>N</i> -alquilação, <i>N</i> -acilação e <i>N</i> -arilação.....	21
Figura 3 – Citotoxicidade <i>in vitro</i> da indirubina e derivados.....	25
Figura 4 – Citotoxicidade dos derivados da indirubina-3`-oxima contendo anel triazol e chalconas.....	29
Figura 5 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 1a` (500 MHz, CDCl ₃).....	39
Figura 6 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1a` (125 MHz, CDCl ₃).....	40
Figura 7 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 2a (500 MHz, CDCl ₃).....	42
Figura 8 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2a (125 MHz, CDCl ₃).....	42
Figura 9 – Espectro de UV-Vis da Indirubina.....	44
Figura 10 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 1 (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) com expansão da região aromática.....	44
Figura 11 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 8 (500 MHz, CDCl ₃) com expansão da região aromática.....	48
Figura 12 – Mapa de contorno COSY do composto 8 (500 MHz, CDCl ₃).....	49
Figura 13 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 8 (125 MHz, CDCl ₃).....	50
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 1a` (a) comparado com o espectro de RMN de ¹ H da tentativa de acoplamento da indirubina 1 com o carboidrato 2a (b) (500 MHz, CDCl ₃).....	51
Figura 15 – Estrutura de Raio-X da isatina propargilada 11	53
Figura 16 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 12a (500 MHz, CDCl ₃) com expansão da região do carboidrato (4,0 – 5,5 ppm).....	55
Figura 17 – Espectro de RMN de ¹³ C do composto 12a (125 MHz, CDCl ₃).....	56
Figura 18 – Espectro de CG-MS do composto 12a	57
Figura 19 – Espectro de IV do composto 13a	58
Figura 20 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 13a (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	58
Figura 21 – Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 13a (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	59
Figura 22 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 16a (500 MHz, CDCl ₃).....	62

Figura 23 – Comparação dos espectros de RMN de ^1H da mistura de reação (CDCl_3), produto isolado (CDCl_3) e indirubina ($\text{DMSO}-d_6$).....	65
Figura 24 – Espectro de UV-Vis da solução da indirubina em DMSO com diferentes porções de base (K_2CO_3).....	66
Figura 25 – Espectro UV-Vis da solução da indirubina em DMSO com diferentes porções de base ($t\text{-BuOK}$).....	67
Figura 26 – Perfil de energia livre (ΔG) da reação de monopropargilação da indirubina através da via aniônica em Kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L para todas a espécies a 298K.....	69
Figura 27 – Perfil de energia livre (ΔG) da reação de monopropargilação da indirubina pela via neutra em Kcal/mol, estado padrão de 1,0 mol/L para todas as espécies a 298K.....	70
Figura 28 – Perfil de energia livre (ΔG) da via aniônica para uma segunda reação de propargilação envolvendo o ânion da espécie <i>N1</i> -propargil-indirubina 18 em Kcal/mol, estado padrão 1mol/L para todas as espécies a 298K.....	71
Figura 29 – Área de expansão dos espectros de RMN de ^1H do bruto da reação de propargilação da indirubina (a) e da indirubina <i>N1</i> -propargilada (b), (500 MHz, CDCl_3).....	72
Figura 30 – Perfil de energia livre (ΔG) da via neutra para reação de dipropargilação da <i>N1</i> -propargil-indirubina em Kcal/mol, estado padrão 1,0 mol/L para todas as espécies a 298K.....	72
Figura 31 – Perfil de energia livre (ΔG) da via aniônica para a reação de propargilação da isatina 3 em Kcal/mol, estado padrão 1,0 Kcal/mol para todas as espécies a 298K.....	73
Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 1a `.....	102
Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 1a `.....	102
Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 2a `.....	103
Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 2a `.....	103
Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 3a `.....	104
Figura 37 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 3a `.....	104
Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 2a	105
Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 2a	105
Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 2b	106
Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 2b	106

Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 2c	107
Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 2c	107
Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 2aa	108
Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 2aa	108
Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 10a	109
Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 10a	109
Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 10c	110
Figura 49 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 10c	110
Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) do composto 1	111
Figura 51 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125MHz) do composto 1	111
Figura 52 – Espectro UV-Vis do composto 1 (DMSO).....	112
Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 11	112
Figura 54 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto 11	113
Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600MHz) do composto 12a	113
Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 151MHz) do composto 12a	114
Figura 57 – Espectro de Infravermelho do composto 12a	114
Figura 58 – Espectro de massas do composto 12a	115
Figura 59 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600MHz) do composto 12b	115
Figura 60 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 151MHz) do composto 12b	116
Figura 61 – Espectro de Infravermelho do composto 12b	116
Figura 62 – Espectro de massas do composto 12b	117
Figura 63 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 12c	117
Figura 64 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto 12c	118
Figura 65 – Espectro de Infravermelho do composto 12c	118
Figura 66 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 14	119
Figura 67 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto 14	119
Figura 68 – Espectro de Infravermelho do composto 14	120
Figura 69 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 16a	120
Figura 70 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto 16a	121
Figura 71 – Espectro de IV do composto 16a	121
Figura 72 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 16b	122
Figura 73 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto 16b	122
Figura 74 – Espectro de IV do composto 16b	123
Figura 75 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 16c	123

Figura 76 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto 16c	124
Figura 77 – Espectro de IV do composto 16c	124
Figura 78 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 16a`	125
Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 16c`	125
Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto 16c`	126
Figura 81 – Espectro DEPT-135, DEPT-90 e ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) do composto 16c`	126
Figura 82 – Espectro de IV do composto 16c`	127
Figura 83 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 15	127
Figura 84 – Espectro COSY do composto 15	128
Figura 85 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto 15	128
Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do composto 17a	129
Figura 87 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 17a	129
Figura 88 – Estrutura otimizada para o ânion 17a	130
Figura 89 – Estrutura otimizada para o ânion 17b	131
Figura 90 – Estrutura otimizada para o estado de transição TS17a`	132
Figura 91 – Estrutura otimizada do produto 17a`	133
Figura 92 – Estrutura otimizada do estado de transição TS17a``	134
Figura 93 – Estrutura otimizada do produto 17a``	135
Figura 94 – Estrutura otimizada do estado de transição TS17b`	136
Figura 95 – Estrutura otimizada do produto 17b``	137
Figura 96 – Estrutura otimizada do estado de transição TS17b``	138
Figura 97 – Estrutura otimizada do produto 17b`	139
Figura 98 – Estrutura otimizada da indirubina 1	140
Figura 99 – Estrutura otimizada do estado de transição A	141
Figura 100 – Estrutura otimizada do complexo molecular A`	142
Figura 101 – Estrutura otimizada do estado de transição D	143
Figura 102 – Estrutura otimizada do complexo molecular D`	144
Figura 103 – Estrutura otimizada do estado de transição B	145
Figura 104 – Estrutura otimizada do complexo molecular B`	146
Figura 105 – Estrutura do estado de transição C	147
Figura 106 – Estrutura otimizada do complexo molecular C`	148
Figura 107 – Estrutura otimizada do material de partida 18	149
Figura 108 – Estrutura otimizada do estado de transição 18a	150

Figura 109 – Estrutura otimizada do produto 18a`	151
Figura 110 – Estrutura otimizada do estado de transição 18b	152
Figura 111 – Estrutura otimizada do produto 18b`	153
Figura 112 – Estrutura otimizada do estado de transição 19a	154
Figura 113 – Estrutura otimizada do complexo molecular 18a`	155
Figura 114 – Estrutura do estado de transição 19b	156
Figura 115 – Estrutura otimizada do complexo molecular 18b`	157
Figura 116 – Estrutura otimizada do ânion isatínico.....	158
Figura 117 – Estrutura otimizada do estado de transição 11TS	158
Figura 118 – Estrutura otimizada do produto 11	159
Figura 119 – Estrutura otimizada do estado de transição 11Tsa	160
Figura 120 – Estrutura otimizada do produto 11a	160

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Derivados de indigoides obtidos no processo de extração do índigo.....	22
Esquema 2 – Obtenção sintética da indirubina por condensação aldólica (a) e por acoplamento redutivo (b).....	23
Esquema 3 – Mecanismo de formação da indirubina.....	24
Esquema 4 – Síntese de <i>N</i> -glicosil indirubinas.....	26
Esquema 5 – Metodologias de síntese do anel 1,2,3-triazól: síntese de E. Buchner (a), Rolf Huisten (b) e Sharpless (c).....	27
Esquema 6 – Indirubina funcionalizada com grupos oxofílicos e anel triazól.....	28
Esquema 7 – Rota sintética proposta para derivados indirubínicos contendo unidade de açúcar.....	32
Esquema 8 – Plano de síntese dos derivados de carboidratos.....	33
Esquema 9 – Síntese da indirubina por condensação aldólica (i) e por acoplamento redutivo (ii).....	34
Esquema 10 – Plano de síntese das isatinas <i>N</i> -funcionalizadas.....	34
Esquema 11 – Obtenção das indirubinas <i>N</i> -funcionalizadas com unidade de açúcar.....	35
Esquema 12 – Plano de síntese dos derivados hidrossolúveis da isatina (a) e da indirubina (b).....	36
Esquema 13 – Preparação do composto 1a`	37
Esquema 14 – Preparação dos compostos 2a` e 2a``	38
Esquema 15 – Preparação do composto 3a`	38
Esquema 16 – Equilíbrio entre conformação cadeira e barco torcido do composto 1a`	39
Esquema 17 – Síntese dos iodetos da galactose 2a (a), frutose 2b (b) e ribose 2c (c).....	41
Esquema 18 – Síntese da indirubina 1 por acoplamento redutivo.....	43
Esquema 19 – tentativa de <i>N</i> -alquilação da isatina 3 com iodeto de galactose 2a	45
Esquema 20 – Síntese da triptantrina a partir da isatina.....	48
Esquema 21 – Tentativa de <i>N</i> -alquilação da indirubina 1 com iodeto de galactose.....	50

Esquema 22 – Síntese da azida de galactose 10a (a), frutose 10b (b) e ribose 10c (c).....	52
Esquema 23 – Preparação da isatina propargilada 11	53
Esquema 24 – Síntese dos derivados isatinicos (12a-12c) e 13a contendo anel triazólico e unidade de carboidrato.....	54
Esquema 25 – Redução parcial do derivado de triazol-isatina 15	60
Esquema 26 – Síntese das indirubinas 16a , 16b e 16c contendo unidade de carboidrato.....	60
Esquema 27 – Mecanismo de formação do índigo por dimerização oxidativa.....	61
Esquema 28 – Hidrólise dos derivados de triazol-indirubinas.....	63
Esquema 29 – Reações i) NaBH ₄ , MeOH, 40 min, t.a. (73%). ii) K ₂ CO ₃ (3,0 eq), brometo de propargil (3,0 eq), KI (cat.), DMSO, 72h.....	64
Esquema 30 – Experimentos controle de propargilação da indirubina.....	65
Esquema 31 – Diferentes isômeros possíveis para a reação de propargilação: <i>N1</i> -propargil (azul) (17a'), <i>O</i> -propargil (vermelho) (17a''), <i>C3</i> -propargil (rosa) (17b'') e <i>N2</i> -propargil (verde) (17b').....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Å	Angstrom
Ac ₂ O	Anidrido acético
AscNa	Ascorbato de sódio
ATR	Reflexão total atenuada
C _{ar}	Carbono aromático
cat.	Catalisador
CCS	Cromatografia em camada de sílica
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDKs	Quinases dependentes de ciclina
CG-MS	Cromatografia a gás acoplada a massas
COSY	Espectroscopia de correlação ¹ H e ¹ H
D	Dupleto
Dd	Duplo dupleto
Ddd	Duplo dupleto duplo
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria do funcional da densidade
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N-N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E _{ele}	Energia eletrônica no ponto único
Eq.	Equivalentes
EtOH	Etanol
F.M.	Fórmula Molecular
ΔG	Variação na energia livre de Gibbs
ΔG [‡]	Variação na energia livre de Gibbs no estado de transição
G _{sol}	Energia livre de Gibbs em solução
G _{TC}	Correção térmica para energia livre
GSK-3	Glicogênio sintase quinase
H _{ar}	Hidrogênio aromático
H	Hora
Hz	Hertz
HOMO	Orbital molecular de mais alta energia ocupado

IC ₅₀	Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular
IV	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K	Kelvin
LUMO	Orbital molecular de mais baixa energia desocupado
M	Multiplete
M.M.	Massa Molar
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
Min	Minutos
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
Mmol	Milimol
Nm	Nanômetros
PCM	Modelo de polarização contínua
pK _a	Constante de dissociação ácida
PPh ₃	Trifenilfosfina
Ppm	Partes por milhão
PNs	Produtos Naturais
Q	Quarteto
QTAIM	Teoria quântica de átomos em moléculas
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
S	Simpleto
Sept	Septeto
Sn2	Substituição Nucleofílica bimolecular
T	Triplete
Td	Triplete de dupletos
Tdd	Triplete de duplo duplete
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio
TFA	Ácido trifluoroacético

THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-visível
Δ	Aquecimento
Δ	Deslocamento Químico
Λ	Comprimento de onda
μL	Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	ASPECTOS GERAIS SOBRE A INDIRUBINA.....	20
1.2	BIODISPONIBILIDADE DA INDIRUBINA.....	24
1.3	HIBRIDAÇÃO MOLECULAR: REAÇÃO CLICK.....	26
2	OBJETIVOS	30
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
3	METODOLOGIA E ESTRATÉGIA DE AÇÃO	31
3.1	ROTA DE SÍNTESE DOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS.....	33
3.2	ROTA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DA INDIRUBINA.....	33
3.3	ROTA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DAS ISATINAS N-FUNCIONALIZADAS.....	34
3.4	ROTA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DAS INDIRUBINAS N-FUNCIONALIZADAS.....	35
3.5	DESPROTEÇÃO DAS UNIDADES DE CARBOIDRATO.....	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS 1a`-3a` e 2a-2c.....	37
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA INDIRUBINA 1.....	43
4.3	TENTATIVA DE CONDENSAÇÃO DA ISATINA 4a E INDIRUBINA 6a COM UNIDADES DE CARBOIDRATOS.....	45
4.4	CICLO ADIÇÃO ALCINO-AZIDA PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS ISATINICOS N-FUNCIONALIZADOS CONTENDO UNIDADES DE CARBOIDRATOS.....	51
4.4.1	Síntese e caracterização dos derivados da isatina contendo unidades de carboidrato (12a-12c) e 13a.....	53
4.4.2	Síntese e caracterização dos derivados da indirubina contendo unidades de carboidrato (16a-16c).....	60
4.5	REATIVIDADE DA INDIRUBINA EM AMBIENTE BÁSICO.....	64
5	CONCLUSÕES	74
	PARTE EXPERIMENTAL	76
	SESSÃO TEÓRICA	97
	REFERÊNCIAS	98

APÊNDICE A- Sessão dos espectros.....	102
APÊNDICE B- Imagens de todas as estruturas otimizadas e	
Coordenadas espaciais.....	130

1 INTRODUÇÃO

Os Produtos naturais (PN) e seus análogos apresentam um grande potencial farmacológico no tratamento de patologias cardiovasculares, câncer e infecções, comparados com as moléculas desenvolvidas sinteticamente, devido a diversidade e complexidade de suas estruturas. (ATANASOV et al., 2021)

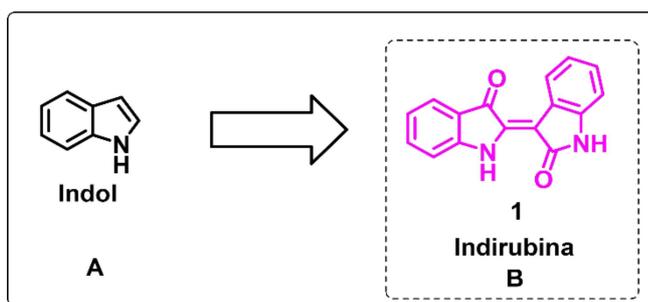
No entanto, o processo de obtenção de moléculas promissoras a fármacos a partir de fontes naturais é longo, complexo e caro. (DE OLIVEIRA et al., 2012) Além disso, muitas substâncias podem possuir propriedades físico-químicas limitantes como, a baixa solubilidade em água e biodisponibilidade restrita em fluidos biológicos. (JAIN; CHELLA, 2021)

A incorporação de métodos sintéticos se faz útil para otimizar essas adversidades na obtenção e desenvolvimento desses produtos, à partir da análise dos sítios reacionais em moléculas de interesse a sua funcionalização.

1.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE A INDIRUBINA

Os alcaloides indólicos são uma classe de compostos presentes em múltiplos produtos naturais, e se caracterizam pela presença de um anel pirrol fundido com um núcleo benzênico. (Figura 1a) (OMAR et al., 2021) Diversas moléculas que apresentam este grupo possuem atividades farmacológicas e crescente uso terapêutico em humanos, dentre elas destaca-se a indirubina **1** (Figura 1b), em virtude de sua atividade antiviral, antifúngica e o amplo uso no tratamento de neoplasias. (ELSAMAN et al., 2022; YANG et al., 2022)

Figura 1 - Representação esquemática do núcleo indol (a) e Indirubina **1** (b)



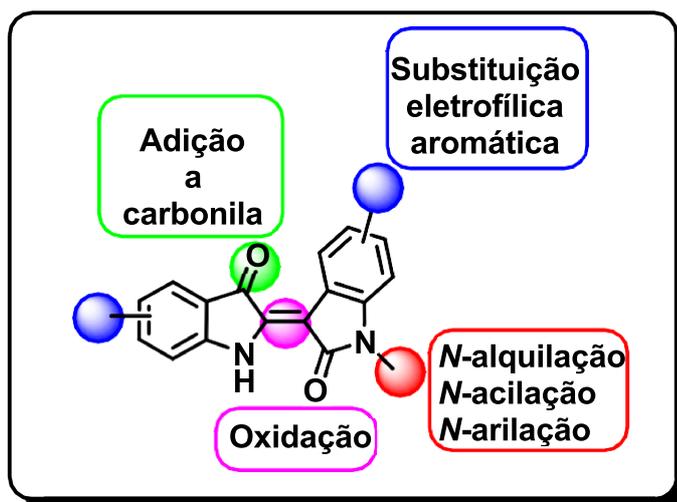
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A respeito de sua ação antitumoral, a indirubina apresenta atividade contra células leucêmicas, inibindo o crescimento celular, além de apresentar atividade antineurodegenerativas e neuroprotetoras. Este composto é reconhecido por sua capacidade de inibir glicogênio sintase quinase (GSK-3) e quinases dependentes de cíclica (CDKs) por meio de ação reguladora no nervo estriado que afeta os níveis de aminas biogênicas e sua regeneração. (MAGIATIS et al., 2010)

As propriedades neuroprotetoras parecem ser mediadas pela regulação da ativação de genes, responsáveis por respostas imunes e inflamatórias no cérebro, reduzindo assim a produção de moléculas neurotóxicas que motivam as doenças de Alzheimer e Parkinson. (JUNG et al., 2011)

No que concerne sua estrutura química, apresentada na Figura 2, o sistema altamente conjugado resulta em uma molécula quase planar, cujo os elétrons encontram-se deslocalizados. (JU; SUN; LIU, 2019) E, os diferentes sítios reacionais são susceptíveis a diversas reações como: adição nucleofílica a carbonila, oxidação, substituição eletrofílica aromática e *N*-funcionalizações (Figura 2). (SHRIVER et al., 2020; BRANDÃO et al., 2020; KASHIF et al., 2018; DAN et al., 2020)

Figura 2 - Representação esquemática dos sítios reacionais da indirubina: adição a carbonila (verde); substituição eletrofílica aromática (azul); oxidação (rosa); *N*-alquilação, *N*-acilação e *N*-arilação (vermelho)

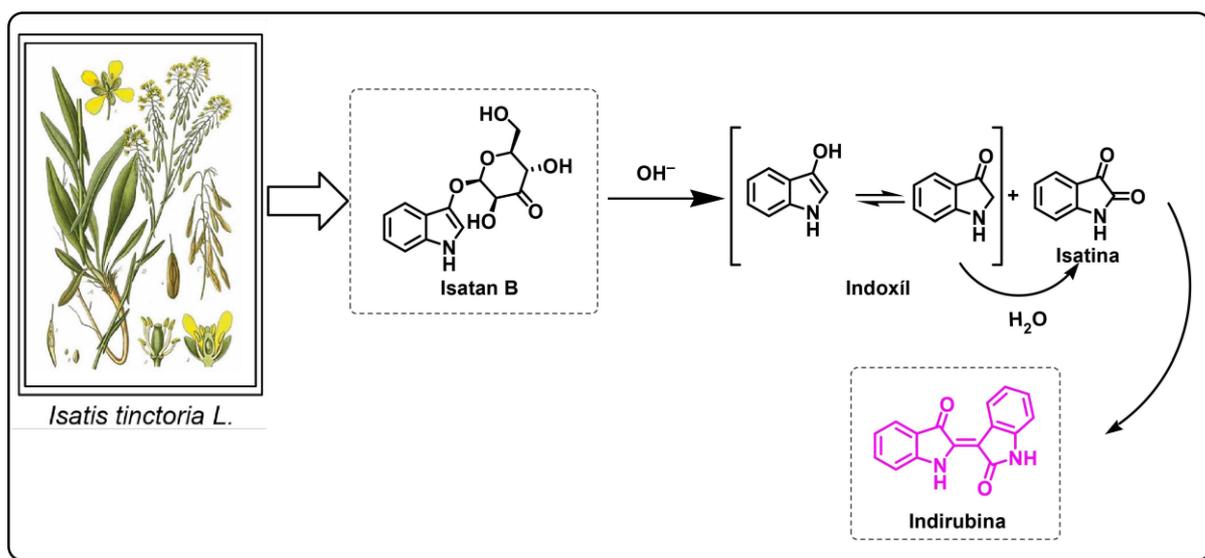


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Seu sistema altamente conjugado confere a indirubina uma cor púrpura intensa, sendo esta pertencente a classe dos índigos naturais e utilizada na indústria têxtil como corante.

A indirubina **1** pode ser obtida naturalmente a partir das folhas da planta *Polygonum tinctorium* Lour (Polygonaceae) e *Isatis tinctoria* L. (Brassicaceae). O processo consiste na extração do índigo a fim de obter seu precursor **isatan B**. A maceração cria um meio rico em bactérias e conseqüentemente alcalino. Este meio possibilita a quebra da ligação glicosídica e liberação do **indoxil**, este que em condição básica e na presença de oxigênio se dimeriza com a **isatina**, também formada *in situ*, para formar a indirubina **1** (GABORIAUD-KOLAR; NAM; SKALTSOUNIS, 2014a) (Esquema 1).

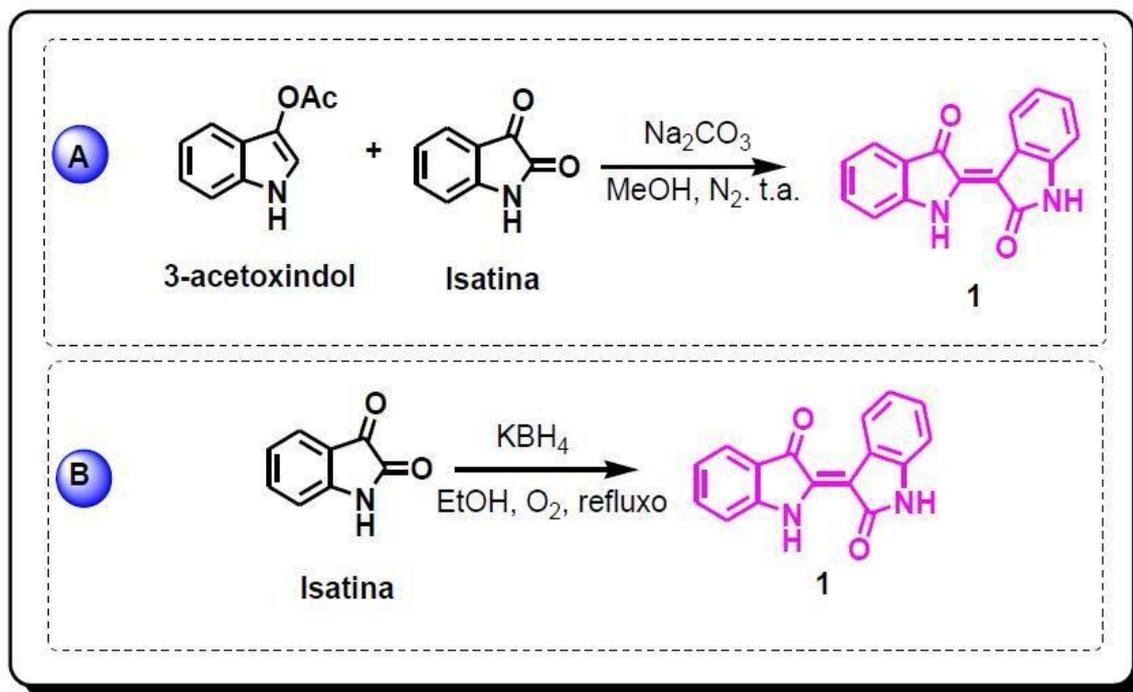
Esquema 1 - Derivados de indigoides obtidos no processo de extração do índigo



Fonte: Adaptado de GABORIAUD-KOLAR; NAM; SKALTSOUNIS (2014a)

Sinteticamente, a indirubina foi obtida pela primeira vez em 1881 por Bayer e Emmerling, empregando a **isatina** e **indoxil**, onde este é obtido *in situ* pela hidrólise do **3-acetoxiindol** (Esquema 2a). (SÁNCHEZ-VIESCA, 2018) Este método manteve-se como padrão para obtenção da indirubina, até que em 2017 Wang e colaboradores descreveram a síntese da indirubina **1** em uma etapa a partir da **isatina** por acoplamento redutivo, tornando-se uma alternativa atraente para sua síntese haja vista a não formação de subprodutos, curto tempo reacional e rendimentos superiores a 90% (Esquema 2b). (WANG et al., 2017)

Esquema 2 - Obtenção sintética da indirubina por condensação aldólica (a) e por acoplamento redutivo (b)

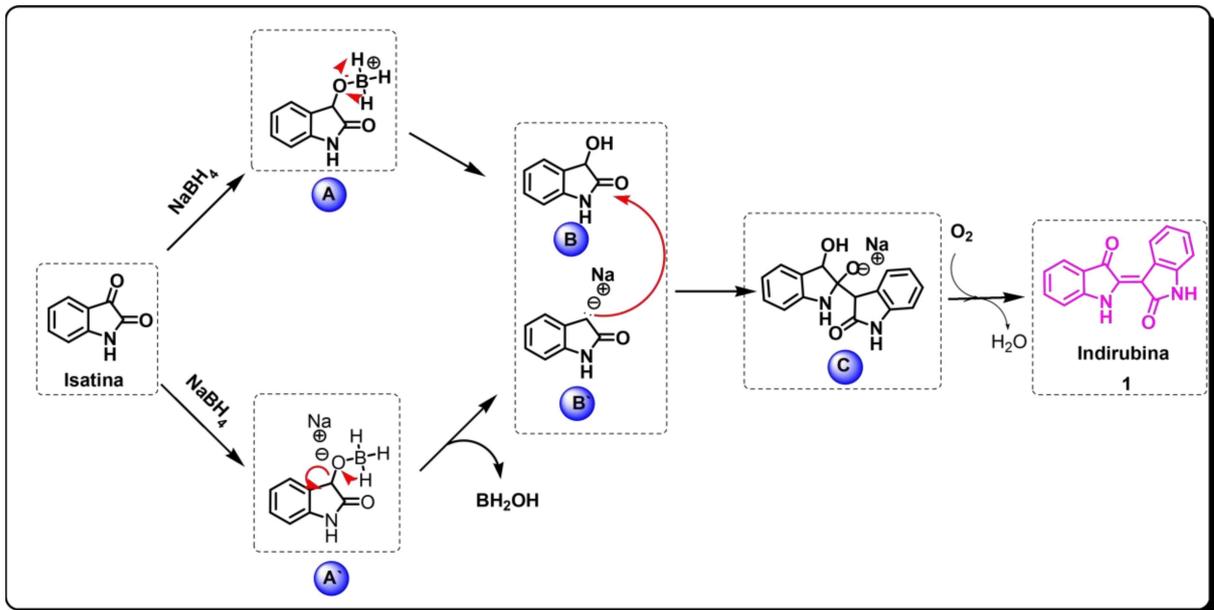


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

O boro hidreto de sódio (NaBH_4) ou potássio (KBH_4) é uma fonte de íon hidreto (H^-), e tem como utilidade a redução de aldeídos e cetonas, sendo um reagente com boa disponibilidade sintética, de fácil manuseio e possui um bom grau de tolerância a grupos funcionais reagindo seletivamente na carbonila cetônica da isatina. (ARNOTT, 2014)

Logo, o mecanismo proposto por Wang e colaboradores descrito no Esquema 3 (WANG et al., 2017) consiste na adição de NaBH_4 , o qual reduz a carbonila cetônica da **isatina** fornecendo o intermediário 3-hidroxiindol-2-ona **A**, este que é convertido ao álcool 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona **B** por transferência de hidrogênio. O intermediário **A** também conduz a formação do carbânion **B** por transferência de hidreto para o oxigênio. Este ânion gerado *in situ* atua como nucleófilo atacando a carbonila de **B**. O produto de adição **C** é oxidado na presença de oxigênio, formando a indirubina **1**.

Esquema 3 - Mecanismo de formação da indirubina

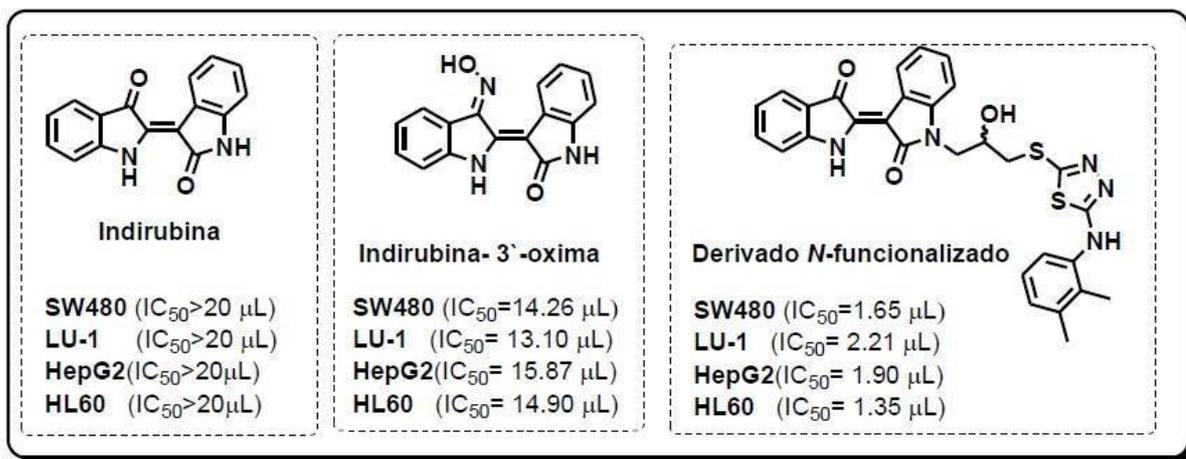


Fonte: Adaptado de Wang et al. (2017)

1.2 BIODISPONIBILIDADE DA INDIRUBINA

O uso clínico da indirubina é limitado, devido sua baixa solubilidade em fluidos biológicos, o que resulta a uma baixa biodisponibilidade oral, além da ingestão causar irritação ao trato intestinal. (FENG, 2012) Logo, apesar de possuir atividades biológicas promissoras, algumas modificações são necessárias para superar esses problemas e melhorar suas propriedades físico-químicas e farmacológicas.

A inclusão de porções hidrofílicas ligadas ao esqueleto original da indirubina é uma abordagem. Um padrão de funcionalização comumente relatado e que apresenta certo destaque é a formação da oxima na carbonila da enamina e *N*-funcionalizações. Nguyen e colaboradores abordaram a atividade antiproliferativa de derivados indirubínicos contra linhas celulares *in vitro* de câncer de cólon humano (SW-48), adenocarcinoma de pulmão humano (LU-1), linhagem celular de câncer de fígado humano (Hep-G2) e células leucêmicas (HL-60), como apresentado na Figura 3. (NGUYEN et al., 2019)

Figura 3 - Citotoxicidade *in vitro* da indirubina e derivados

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Os valores de IC₅₀ apontam uma otimização da atividade antiproliferativa das indirubinas funcionalizadas em todas as linhagens celulares testadas, e que a *N*-funcionalização demonstrou o melhor resultado comparado com a indirubina e indirubina-3'-oxima.

A implementação de unidades de açúcares como grupo hidrofílico também se mostra uma estratégia interessante, haja vista que os carboidratos são as substâncias orgânicas mais abundantes na natureza e constituintes essenciais de todos os seres humanos, sendo utilizados como blocos de construção atraentes para geração de coleções de pequenas moléculas de alta qualidade, levando vantagem de seu viés estrutural e alta polaridade o que pode oferecer possibilidades de derivação. (LENCI; MENCHI; TRABOCCHI, 2016)

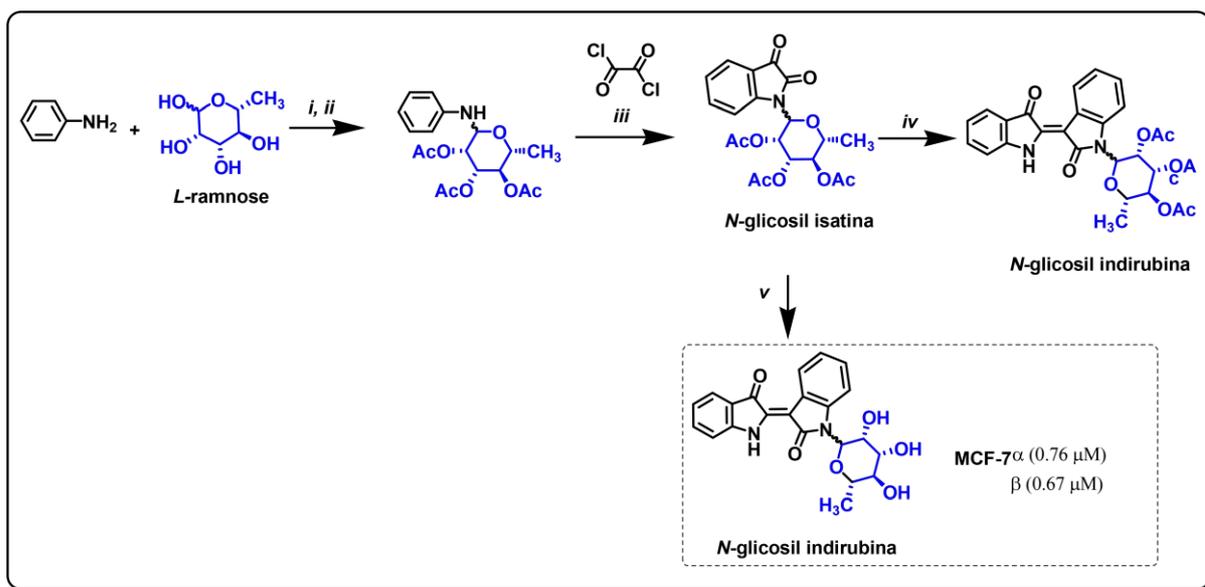
A estrutura química dos carboidratos aumenta a probabilidade de interações com alvos proteicos por ligação de hidrogênio, e essas interações proteína- carboidrato podem desempenhar papéis importantes em muitos processos biológicos, como crescimento celular e *design* de novos medicamentos. (ZHANG; CHEN; ZOU, 2021)

Concordando com as vantagens em se utilizar os carboidratos como bloco de construção sintético, Libnow e colaboradores descreveram a primeira funcionalização da indirubina com componentes glicídicos, via condensação aldólica de *N*-glicosil isatinas com 3-acetoxiíndol (LIBNOW et al., 2006), e os submetem a ensaios em células humanas tumorais *in vitro*. Os resultados apontaram uma inibição da multiplicação celular relevante dos derivados da ramnose (α) e (β),

comparado com a respectiva porção aglicona contra linhagem celular MCF-7, responsável pelo câncer de mama, apresentado no Esquema 4. (LIBNOW et al., 2008)

Considerando essa metodologia (Esquema 4) a obtenção da *N*-glicosil isatina se dá em 3 etapas, com rendimentos variando de 21% a 76% e mistura anomérica $\alpha + \beta$. Fazendo-se necessária uma separação prévia dos anômeros para obtenção da *N*-glicosil indirubina. A implementação de reação de substituição nucleofílica entre a isatina e a unidade de açúcar pode ser uma alternativa viável para diminuição dessas etapas de reação ou implementação de outras metodologias de síntese como a hibridação molecular.

Esquema 4 - Síntese de *N*-glicosil indirubinas. Reagentes e condições: (i) EtOH, t.a. 12 hrs; (ii) Ac₂O, piridina, 0-4°C, 12 hrs; (iii) AlCl₃, 55°C, 1,5 hr; (iv) Na₂CO₃, MeOH, 20°C, 4 hrs; (v) 1-Na₂CO₃, MeOH, 20°C, 4 hrs; 2-Ac₂O, piridina 1:1, 12 hrs.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

1.3 HIBRIDAÇÃO MOLECULAR: REAÇÃO CLICK

A hibridação molecular é uma alternativa sintética de funcionalização, no qual são espécies conhecidas como espaçadoras são empregadas para correlacionar duas ou mais moléculas, além de atuar como grupo farmacofórico. Um importante espaçador comumente utilizado é o anel 1,2,3-triazol. (CORRÊA DA SILVA LESSA, 2021; DAN et al., 2020)

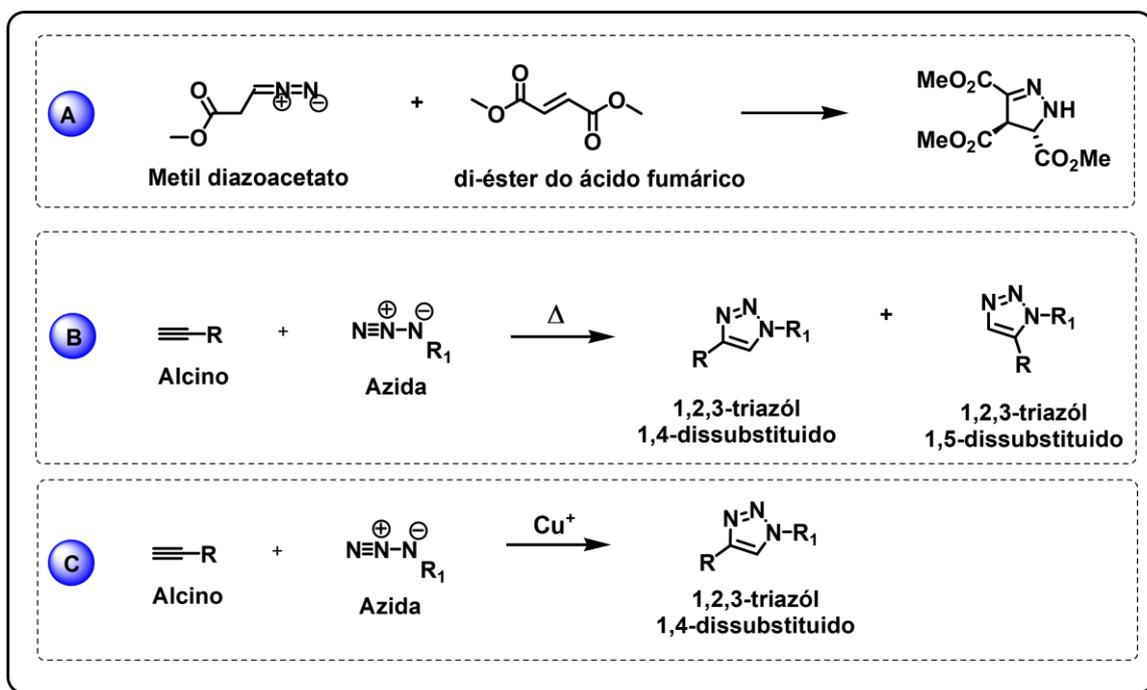
A inserção do anel 1,2,3-triazól se dá pela reação *click* também descrita como cicloadição alcino-azida e cicloadição 1,3-dipolar. Esta reação é rápida, versátil e seus produtos de fácil purificação. (FREITAS et al., 2011)

O primeiro autor a relatar reações de 1,3-cicloadição foi E. Buchner, por meio da cicloadição de diazoacetato de metila com diéster de ácido fumárico (Esquema 5a). (BUCHNER, 1889)

Em meados do século 20, Rolf Huisgen e colaboradores também desenvolveram a síntese de 1,2,3-triazóis, sua metodologia envolvia o uso de altas temperaturas, longo tempo de reação e baixa regioseletividade, pois havia a formação de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos e 1,5-dissubstituídos (Esquema 5b). (BREUGST; REISSIG, 2020)

Para superar os problemas da síntese proposta por Huisgen, foi proposto por Folkin e Sharpless 2002 a utilização de cobre como catalisador na reação envolvendo um alcino terminal e uma azida orgânica para gerar regioseletivamente 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (Esquema 5c). (ROSTOVTSEV et al., 2002)

Esquema 5 - Metodologias de síntese do anel 1,2,3-triazól: síntese de E. Buchner (a), Rolf Huisten (b) e Sharpless (c)

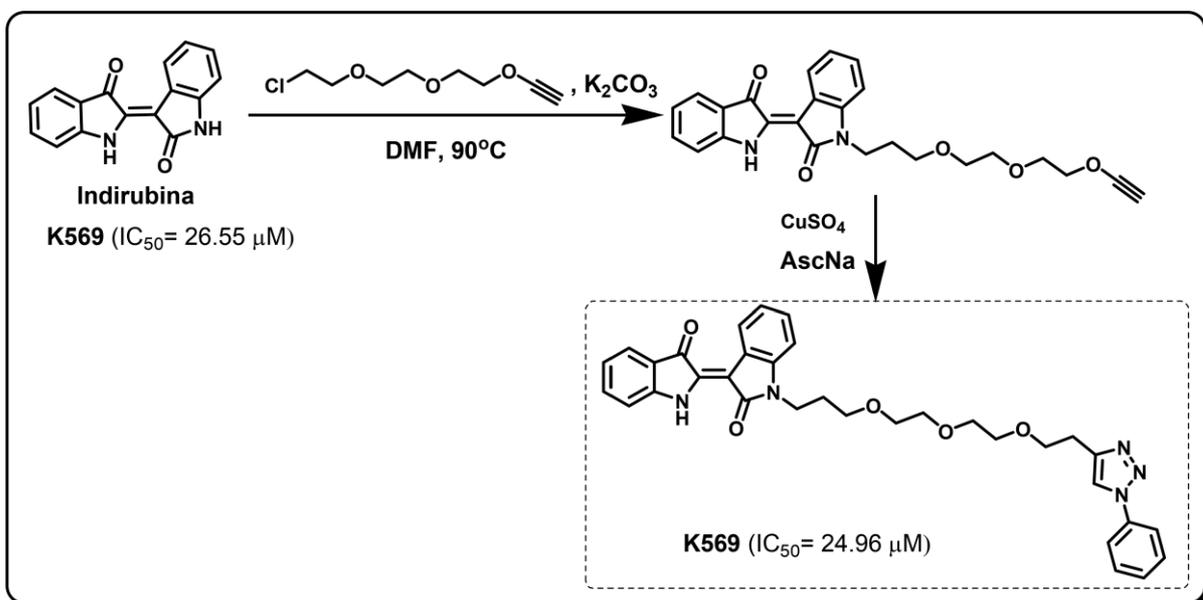


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Diversos trabalhos empregam a metodologia descrita por Sharpless 2002, para inserção de anel 1,2,3-triazól em indirubinas, onde o anel triazólico é responsável por implementar as atividades farmacológicas, biodisponibilidade e aumento da atividade antiproliferativa (CORRÊA DA SILVA LESSA, 2021), (WANG et al., 2018), (SUN et al., 2021), (DAN et al., 2020).

Recentemente, Sun e colaboradores (2021) relataram uma melhora das atividades antiproliferativas em células tumorais K569 de indirubina *N*-funcionalizada com grupos oxofílicos contendo unidade de anel triazol (IC_{50} : 24,96 μ M) comparada com a indirubina não funcionalizada (IC_{50} = 26,55 μ M) (Esquema 6).

Esquema 6 - Indirubina funcionalizada com grupos oxofílicos e anel triazól



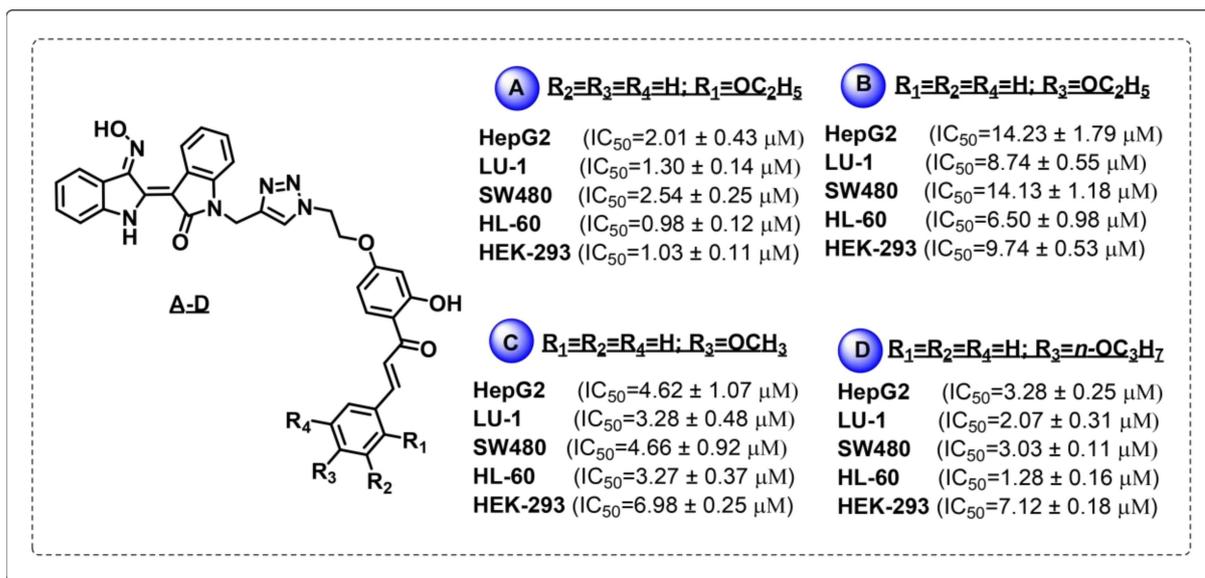
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A reação *click* serve como manilha para unir a indirubina com outra biomolécula de maneira eficiente. Dan e colaboradores (2020), relatam a *N*-funcionalização da indirubina-3'-oxima com chalconas e aminas. Os compostos foram testados *in vitro* contra linhagens celulares Hep62, LU-1, SW480, HL-60 e HEK-293, onde o composto A exerceu a citotoxicidade superior comparada com a indirubina, e os compostos B, C e D (Figura 4) exerceram ação citotóxica seletiva em células cancerígenas do que em células normais.

Ainda não há relatos na literatura de *N*-funcionalizações de indirubina empregando a reações *click* para implementação de unidades de açúcar. Logo, a

combinação do esqueleto indirubínico com carboidratos juntamente com grupos farmacofóricos, como o anel 1,2,3-triazól pode delinear abordagens para o desenvolvimento de novos fármacos para terapias anticancerígenas.

Figura 4 - Citotoxicidade dos derivados da indirubina-3'-oxima contendo anel triazól e chalconas



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

2 OBJETIVOS

Desenvolver metodologias para a obtenção de novos derivados da isatina e indirubina funcionalizados com unidades de açúcares modificados no carbono primário por condensação e acoplamento reductivo.

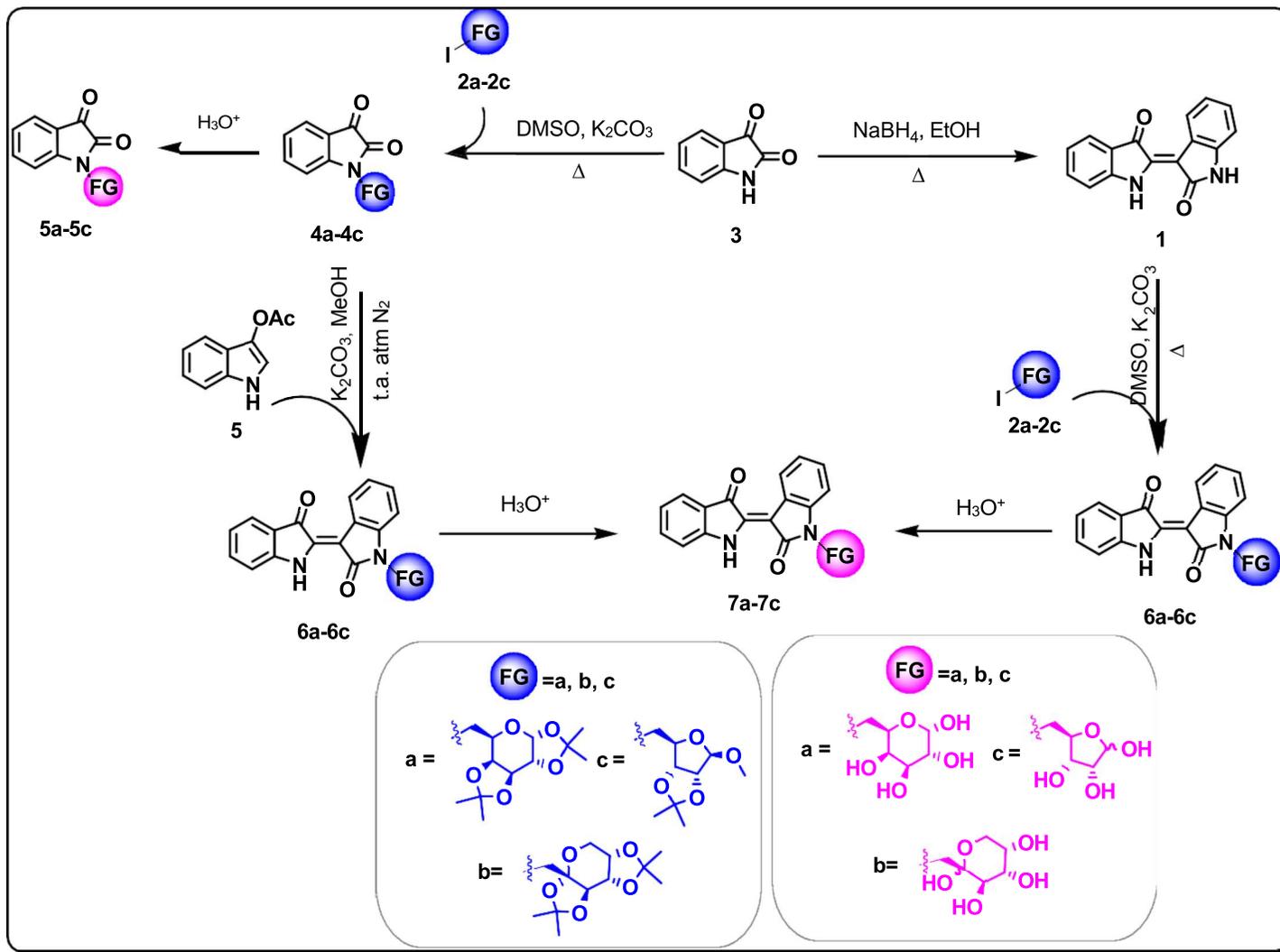
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Funcionalizar o esqueleto indirubínicos com carboidratos galactose, frutose e ribose;
- Otimizar as condições reacionais para obtenção de derivados indirubínicos a partir da isatina;
- Avaliar *in vitro* a citotoxicidade dos compostos obtidos em diferentes linhagens celulares em colaboração com outros grupos de pesquisa.

3 METODOLOGIA E ESTRATÉGIA DE AÇÃO

O esquema **7** aborda a proposta da rota sintética elaborada para obtenção dos derivados indirubínicos contendo unidade de açúcar. A rota inicia-se pela síntese dos doadores glicosídicos (**2a-2c**) que serão sintetizados em duas etapas, sequenciada pela síntese da indirubina **1** a partir da isatina **3**. Inicialmente serão testados os acoplamentos da isatina **3** com as unidades **2a-2c**, visando a obtenção dos produtos *N*-funcionalizados (**4a-4c**). Estes que serão submetidos a reação de hidrólise para obtenção dos derivados **5a-5c** e reação de condensação aldólica com o substrato 3-acetoxiindol **5** visando obter os derivados **6a-6c**. Por outro lado, será realizado o acoplamento da indirubina **1** com os açúcares **2a-2c**, para também obter os substratos **6a-6c**. Os produtos **6a-6c** serão hidrolisados para obtermos os produtos finais **7a-7c**.

Esquema 7 - Rota sintética proposta para derivados indirubinicos contendo unidade de açúcar

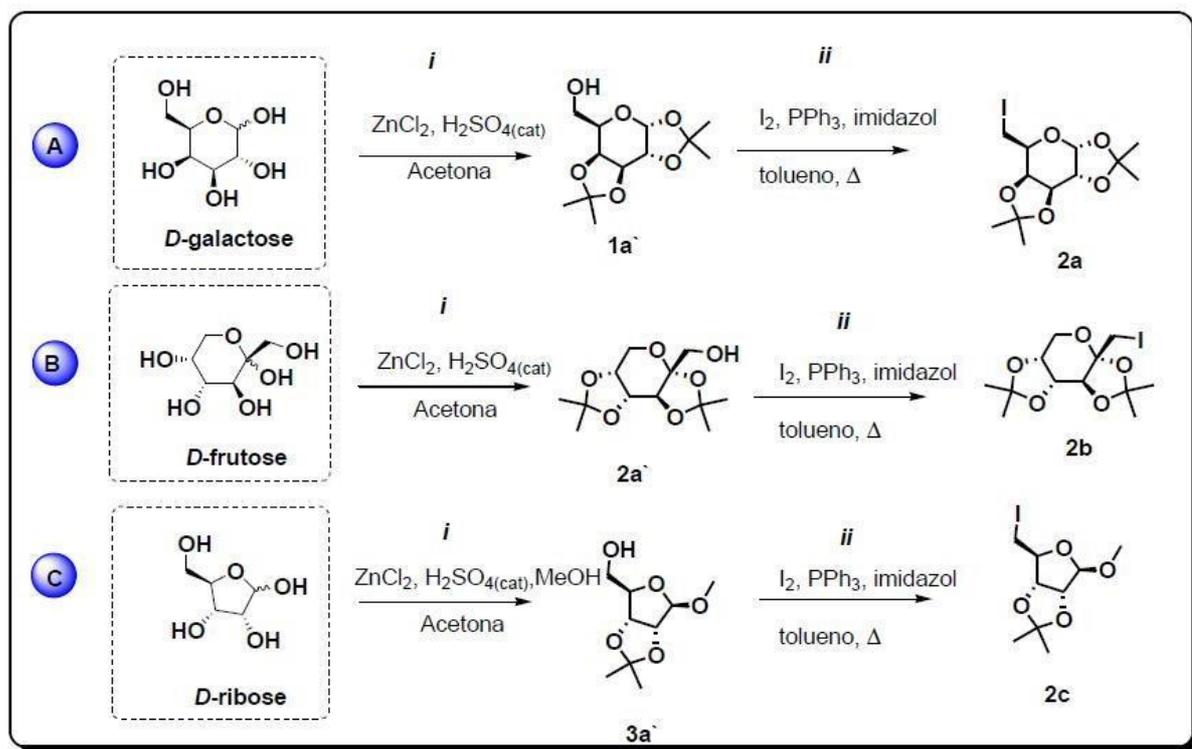


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

3.1 ROTA DE SÍNTESE DOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS (2a-2c)

Os derivados de carboidratos iodados serão sintetizados partindo-se da *D*-galactose, *D*-frutose e *D*-ribose em duas etapas. A etapa inicial proposta consiste na proteção das hidroxilas secundárias dos açúcares por grupos isopropilídenos e no substrato ribofuranosídeo a metilação em C1. Acetais isopropilídenos podem ser obtidos pela condensação de sacarídeos com acetona em meio ácido (Esquema 8*i*). (PÉTURSSON, 1997; LEVENE; STILLER, 1933) Em seguida, planejou-se a transformação da hidroxila primária do carboidrato em um bom grupo de saída (Esquema 8*ii*), (GAREGG et al., 1987)

Esquema 8 - Plano de síntese dos derivados de carboidratos



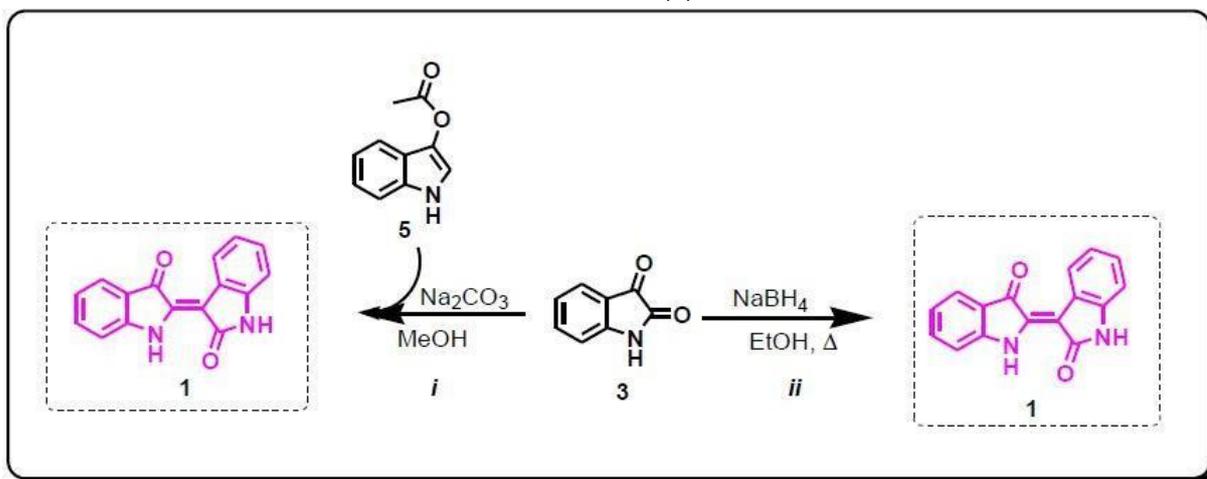
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

3.2 ROTA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DA INDIRUBINA 1

Aspirou-se a síntese da indirubina 1 por duas metodologias distintas previamente descritas na literatura. A primeira rota sintética realiza-se via condensação do íon indoxil gerado *in situ* em meio básico a partir do 3-acetoxindol 5

e isatina **3** (Esquema 9*i*). (LIBNOW et al., 2008) A segunda rota visa o acoplamento redutivo da isatina **3** com NaBH₄ (Esquema 9*ii*). (WANG et al., 2017)

Esquema 9 - Síntese da indirubina por condensação aldólica (*i*) e por acoplamento redutivo (*ii*)

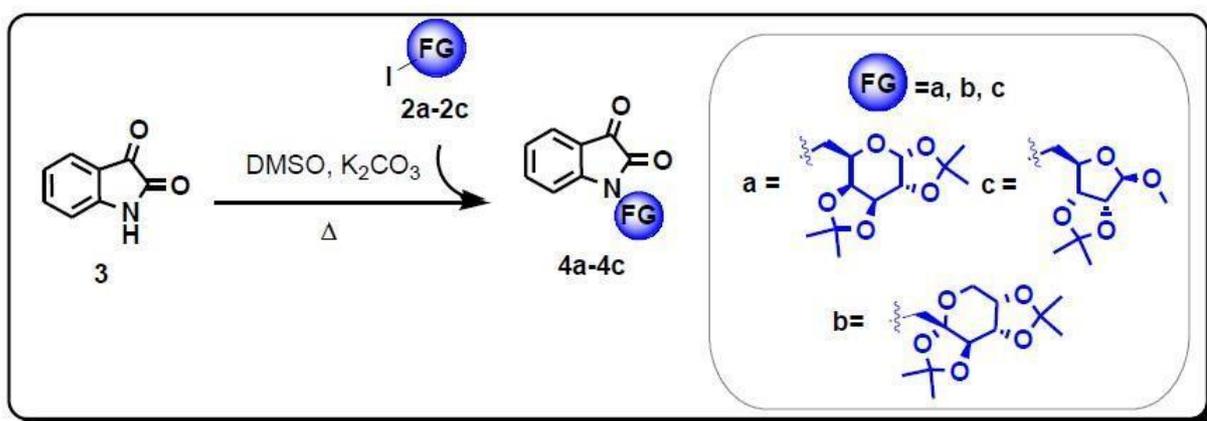


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

3.3 ROTA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DAS ISATINAS N-FUNCIONALIZADAS (4a-4c)

A obtenção dos derivados isatinicos (**4a-4c**) será realizada empregando uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), onde a isatina **3** irá atuar como nucleófilo e as unidades de açúcar iodadas (**2a-2c**) como centro eletrofílicos (Esquema 10).

Esquema 10 - Plano de síntese das isatinas N-funcionalizadas

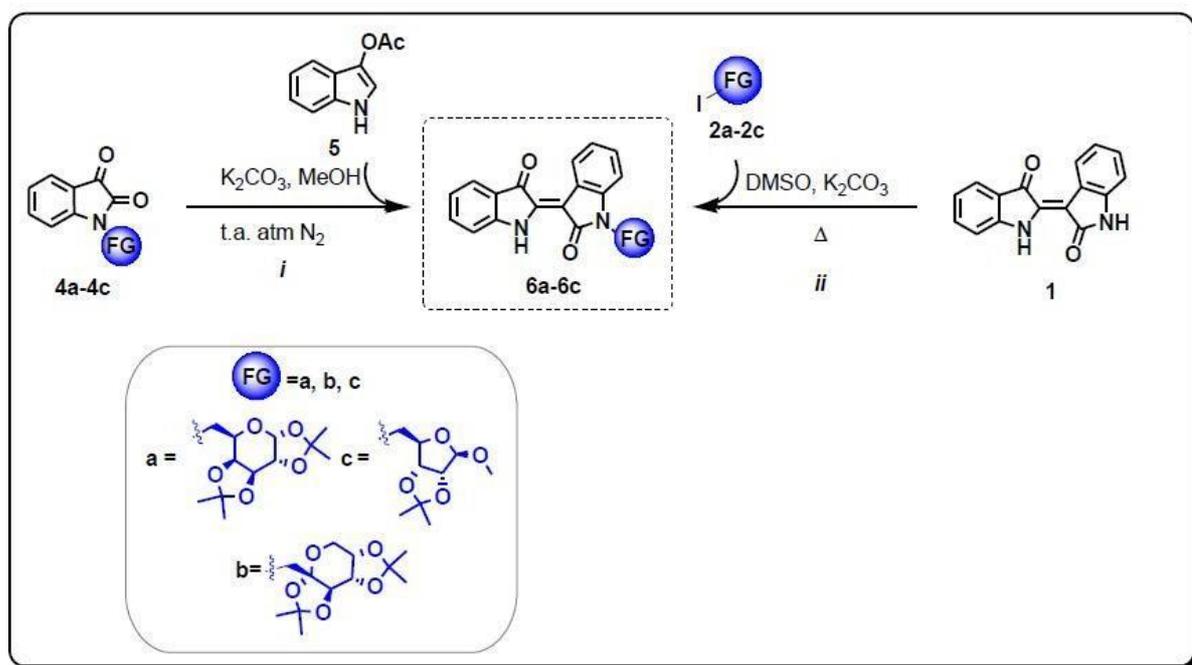


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

3.4 ROTA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DAS INDIRUBINAS N-FUNCIONALIZADAS (6a-6c)

Os derivados indirubínicos (**6a-6c**) podem ser obtidos seguindo duas metodologias distintas. Sendo a primeira a condensação aldólica dos substratos (**4a-4c**) com 3-acetoxindol **5** (Esquema 11*i*) (LIBNOW et al., 2008), ou pela reação de substituição nucleofílica empregando a indirubina **1** e as unidades de carboidratos (**2a-2c**) (Esquema 11*ii*).

Esquema 11 - Obtenção das indirubinas N-funcionalizadas com unidade de açúcar

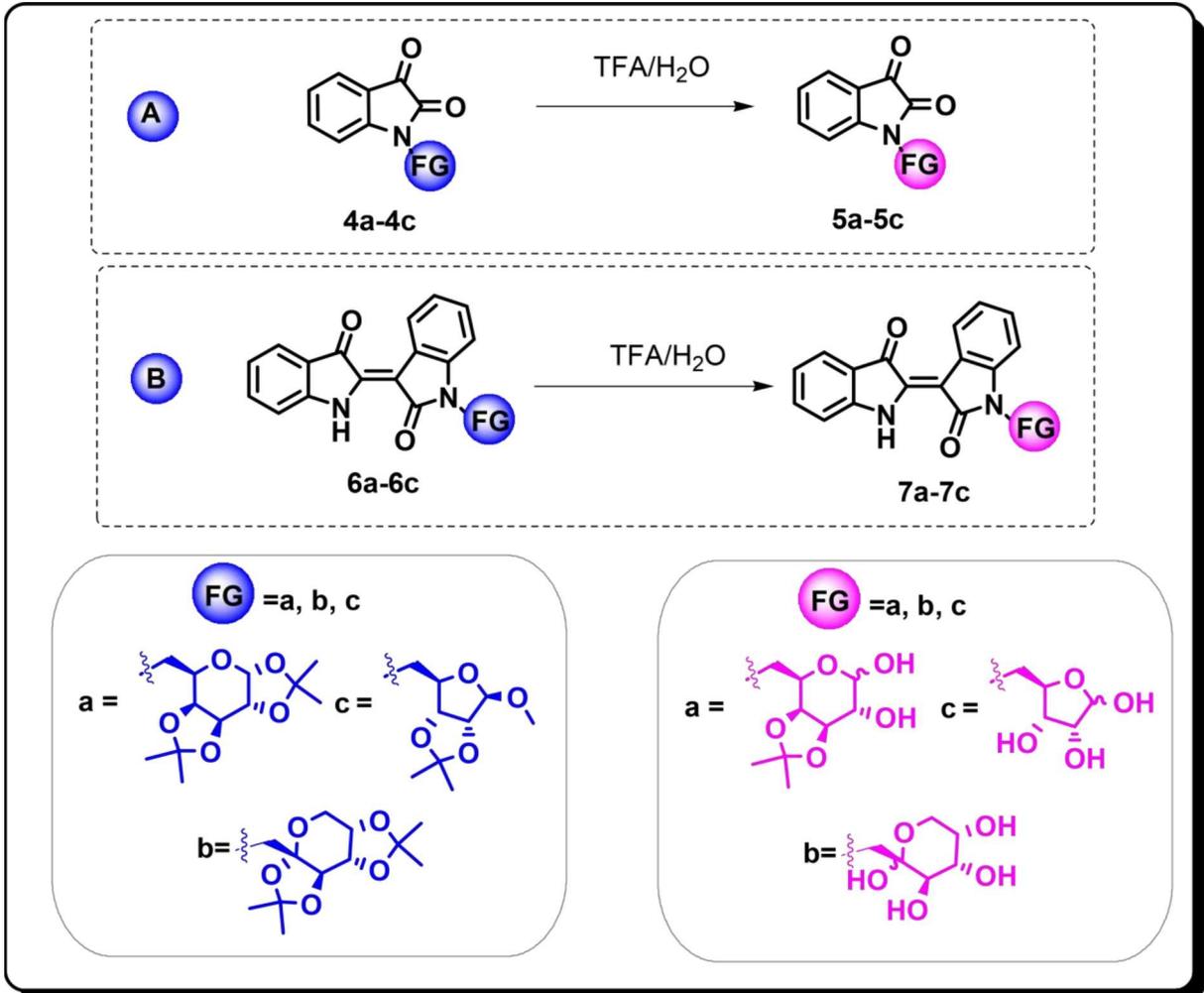


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

3.5 DESPROTEÇÃO DAS UNIDADES DE CARBOIDRATO (5a-5c) E (7a-7c)

A etapa final de síntese consiste na desproteção das unidades de carboidrato dos derivados isatinínicos (**5a-5c**) (Esquema 12a) e indirubínicos (**7a-7c**) (Esquema 12b). Para isso, planeja-se realizar a hidrólise ácida empregando ácido trifluoroacético (TFA) em meio aquoso. (FERREIRA et al., 2020a)

Esquema 12 - Plano de síntese dos derivados hidrossolúveis da isatina (a) e da indirubina (b)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente sessão serão apresentadas as sínteses e caracterizações de todos os materiais obtidos durante o trabalho, assim como a discussão química e aspectos reacionais detalhados.

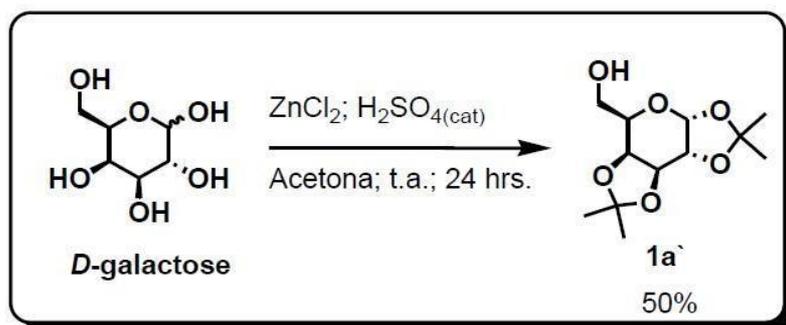
4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÕES DOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS (1a`-3a`) e (2a-2c)

Para garantir a quimioseletividade da hidroxila primária dos substratos *D*-galactose e *D*-frutose, realizou-se as proteções das hidroxilas secundárias e anomérica pela reação de proteção de dióis com acetona (previamente tratada com peneira molecular), cloreto de zinco atuando como ácido de Lewis e ácido sulfúrico concentrado como catalisador por 24 horas a temperatura ambiente. Para a *D*-ribose, a proteção das hidroxilas secundárias não anoméricas seguiram esse padrão, mas necessitou-se a adição de metanol para a glicosidação (*O*-metilação) em C₁. (PÉTURSSON, 1997; LEVENE; STILLER, 1933)

Após o tempo de reação, o bruto reacional foi neutralizado com solução saturada de Na₂CO₃, o sólido foi filtrado e a fase orgânica evaporada sob pressão reduzida. Os produtos **1a`** e **3a`** apresentaram-se como óleo amarelo e foram submetidos a extração com acetato de etila, e posteriormente purificados por cromatografia em coluna com eluição gradiente 8:2 hexano/acetato de etila a 6:4 hexano/acetato de etila.

A partir dessa metodologia foi possível obter seletivamente a galactose protegida **1a`** em C1, C2, C3 e C4 com 50% de rendimento (Esquema 13).

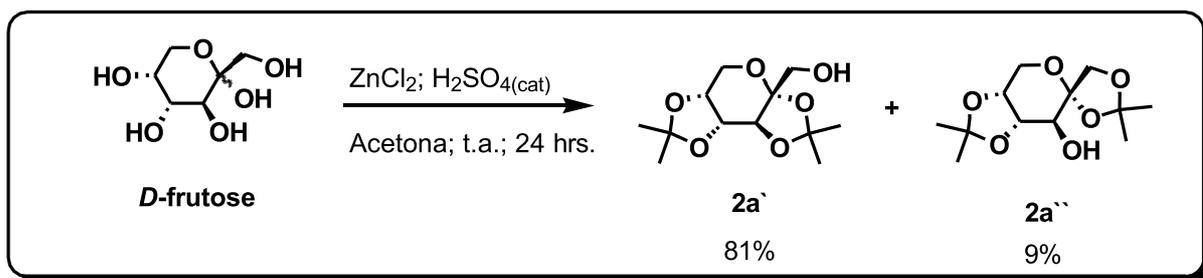
Esquema 13 - Preparação do composto **1a`**



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

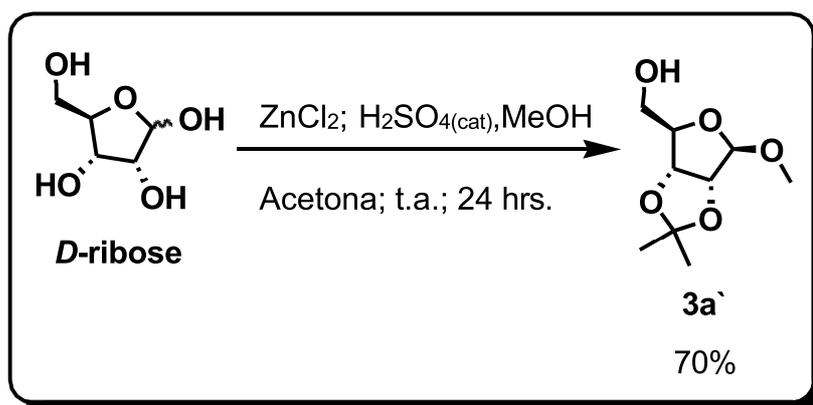
A reação com a *D*-frutose forneceu os isômeros **2a'** e **2a''** com 90% de rendimento em uma proporção 9:1, onde o composto **2a'** é o isômero majoritário com 81% de rendimento (Esquema 14). O produto de proteção da *D*-ribose **3a'** foi obtido com 70% de rendimento (Esquema 15).

Esquema 14 - Preparação dos compostos **2a'** e **2a''**



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

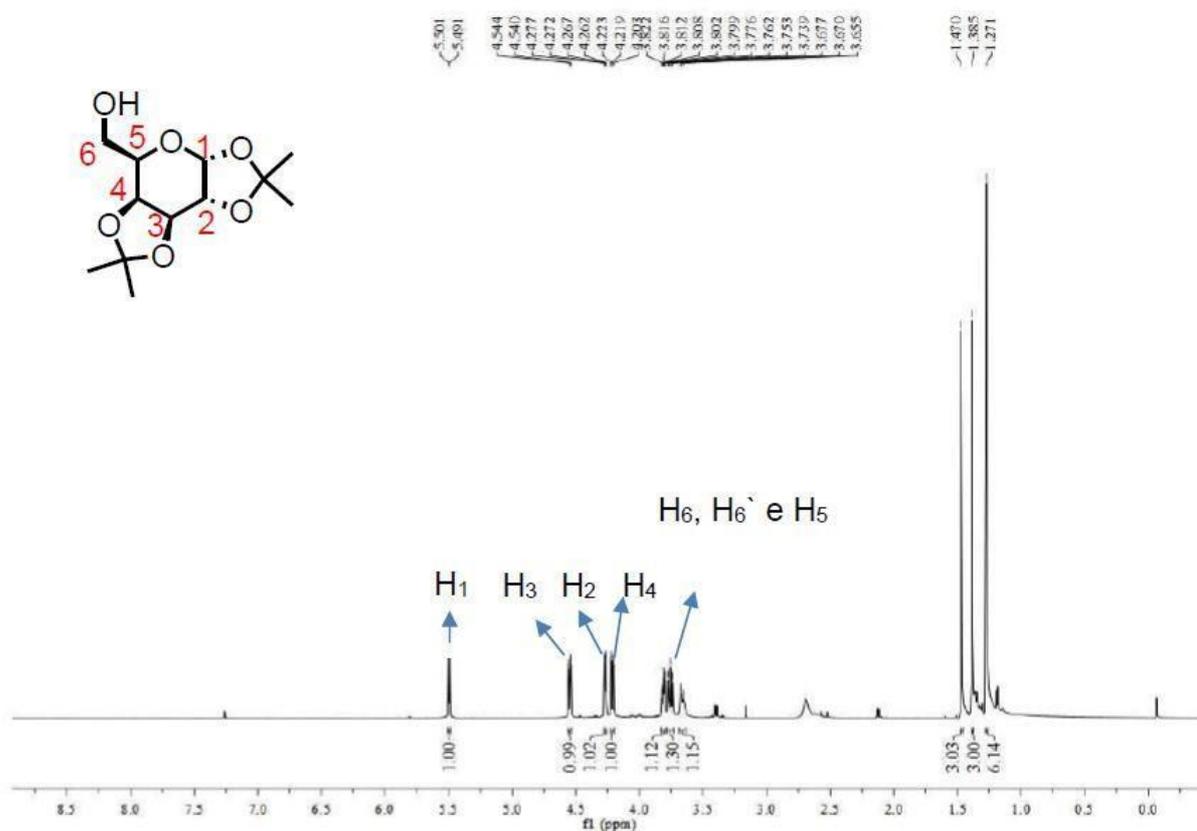
Esquema 15 - Preparação do composto **3a'**



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

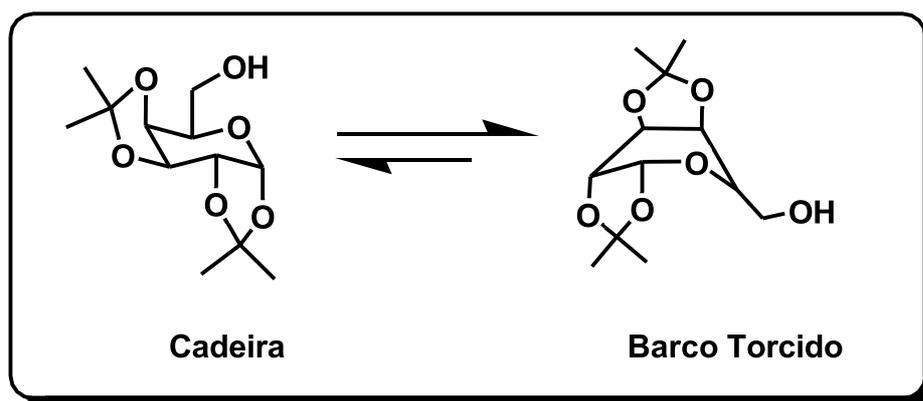
Haja vista as semelhanças espectrais, serão discutidas as caracterizações dos derivados galactopiranosídeos. O espectro de RMN de ^1H do composto **1a'** (Figura 5) confirma a proteção das hidroxilas secundárias pelo surgimento de simpletos correspondentes a hidrogênios metílicos com deslocamentos químico (δ) 1,27 ppm; 1,39 ppm; e 1,47 ppm e integral para 12 H. Este apresenta-se como α -anômero $J_{1,2} = 5$ Hz, e não assume conformação cadeira, pois o acoplamento esperado entre dois hidrogênios em axial é da ordem de 8 Hz a 10 Hz, e os obtidos são de $J_{2,3}$ e $J_{3,2} = 2,5$ Hz, atribuindo-se assim a conformação barco torcido (Esquema 5). (MIDLAND et al., 1994)

Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H do composto **1a'** (500MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Esquema 16 - Equilíbrio entre conformação cadeira e barco torcido do composto **1a'**

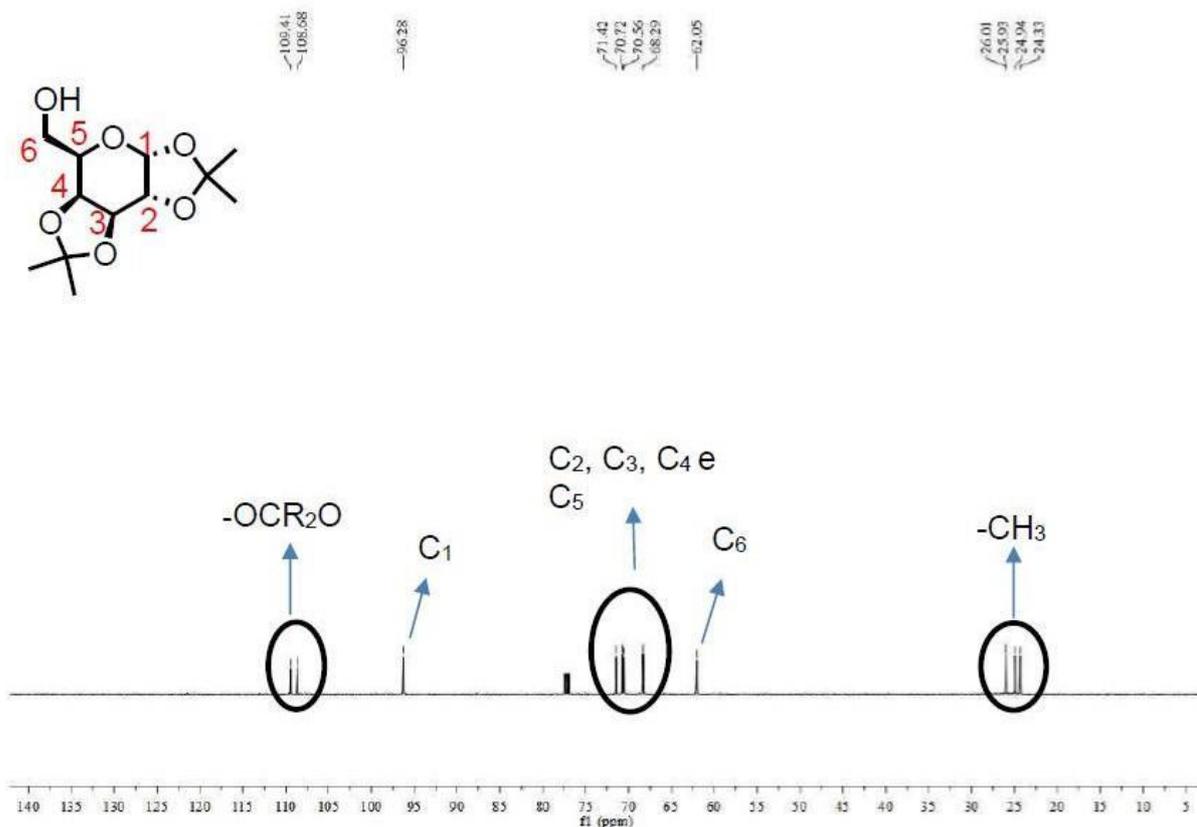


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Os hidrogênios metílicos também podem ser evidenciados pelo espectro de RMN de ^{13}C devido à presença de 4 sinais em região característica de carbono saturado sp^3 24-26 ppm. A aparição de 2 sinais menos intenso em 109,4 ppm e

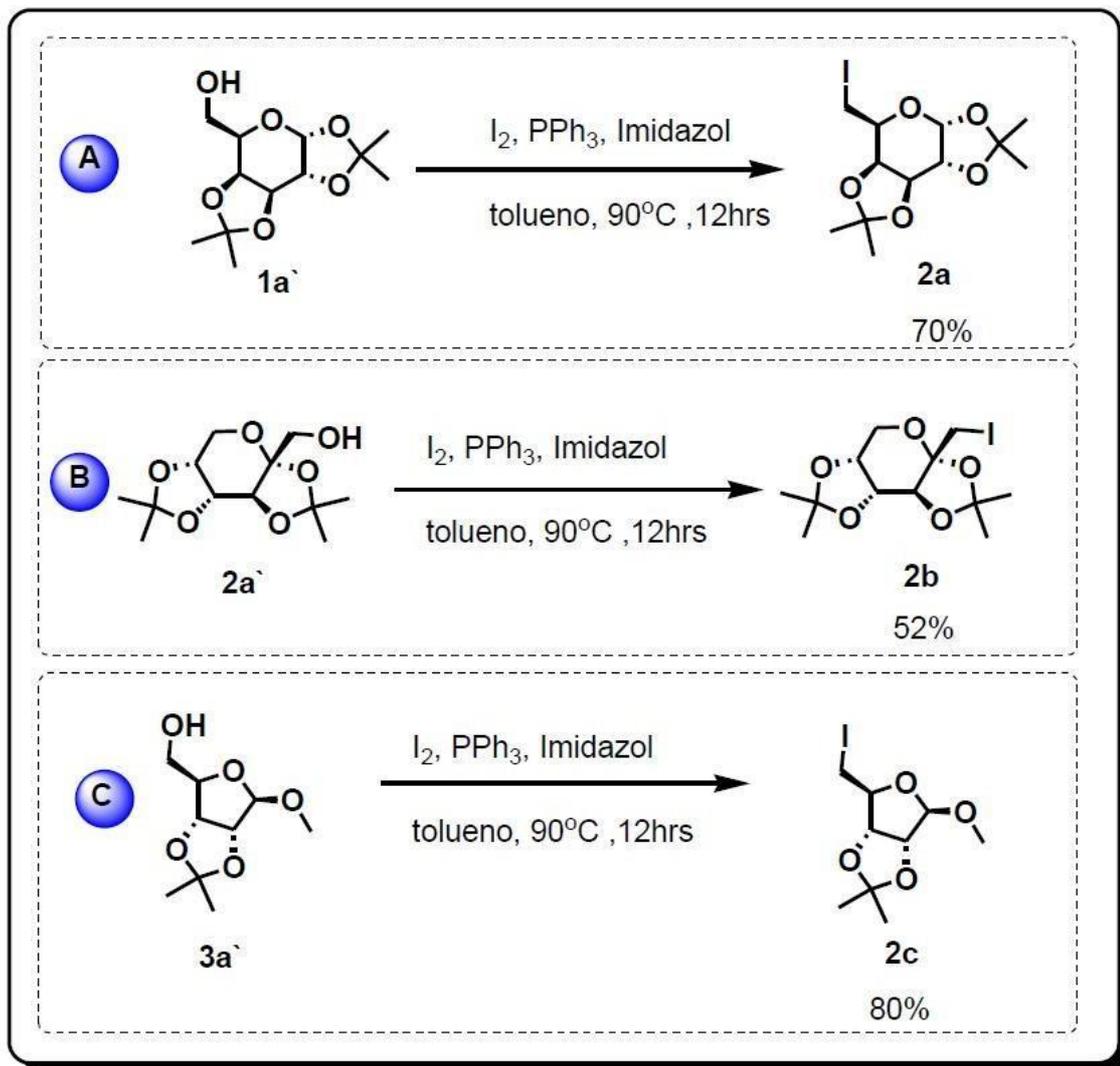
108,6 ppm indicam carbonos não hidrogenados do grupo isopropilideno, deslocados para campo baixo por estarem diretamente ligados a 2 átomos de oxigênio (Figura 6).

Figura 6 - Espectro de ^{13}C do composto **1a'** (125MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Através dos açúcares protegidos da galactose **1a'**, frutose **2a'** e ribose **3a'**, partiu-se para a funcionalização do átomo de carbono primário por iodo, com os reagentes trifetilfosfina, imidazol e iodo em tolueno a 90°C por 12 horas (GAREGG et al., 1987). Após o tempo de reação o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida, posteriormente adicionou-se uma solução aquosa de bissulfito de sódio para redução do iodo a iodeto e extraiu-se o produto com diclorometano. Os produtos iodados foram purificados por cromatografia em coluna com eluição isocrática 9:1 hexano/ acetato de etila. Sendo então obtidos com rendimentos de **2a** (70%), **2b** (52%) e **2c** (80%) (Esquema 17).

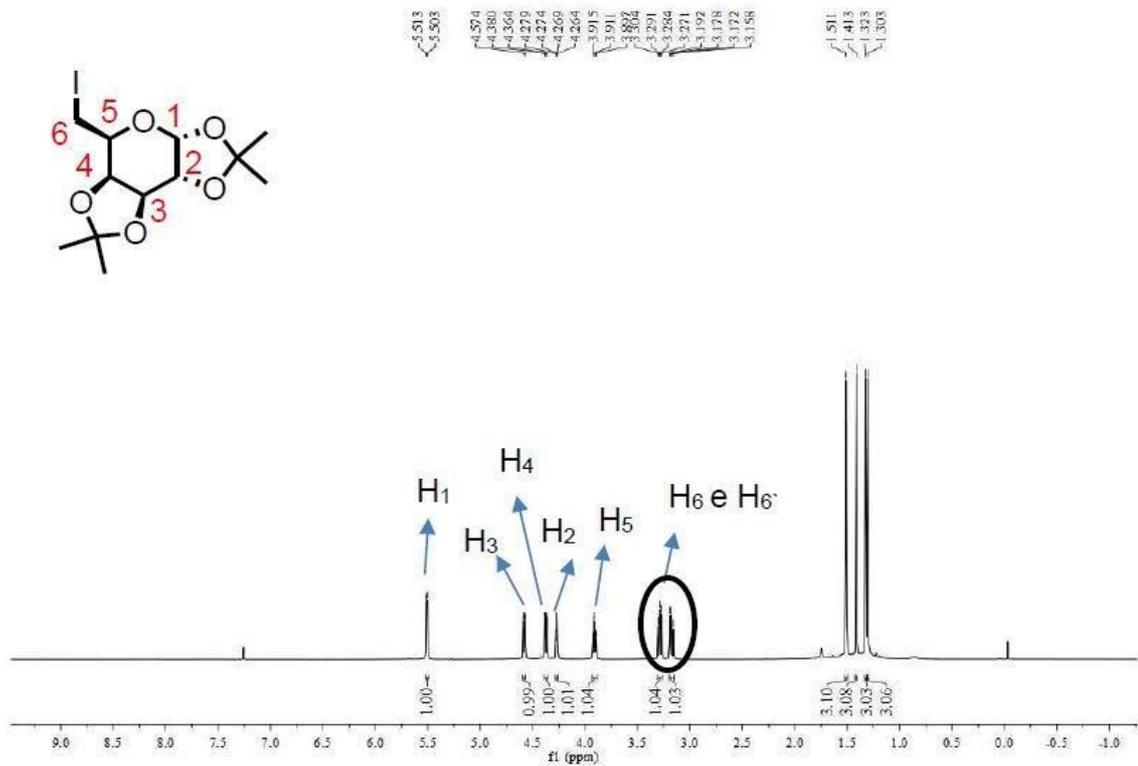
Esquema 17 - Síntese dos iodetos da galactose **2a** (a), frutose **2b** (b) e ribose **2c** (c)

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Comparando os espectros de RMN de 1H do produto **1a'** (Figura 5) com o produto **2a** (Figura 7) é possível perceber que sinais com multiplicidade de dd ($^2J_{6,6'} = 10$ Hz; $^3J_{6,5} = 6,5$ Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos ($-CH_2$) H_6 e $H_{6'}$ estão mais blindados no produto iodado ($\delta = 3,28$ ppm e $3,17$ ppm), indicando que o átomo de iodo causa uma maior blindagem diamagnética local comparado com a hidroxila, pois o oxigênio é mais eletronegativo e diminui a densidade eletrônica ao redor do hidrogênio.

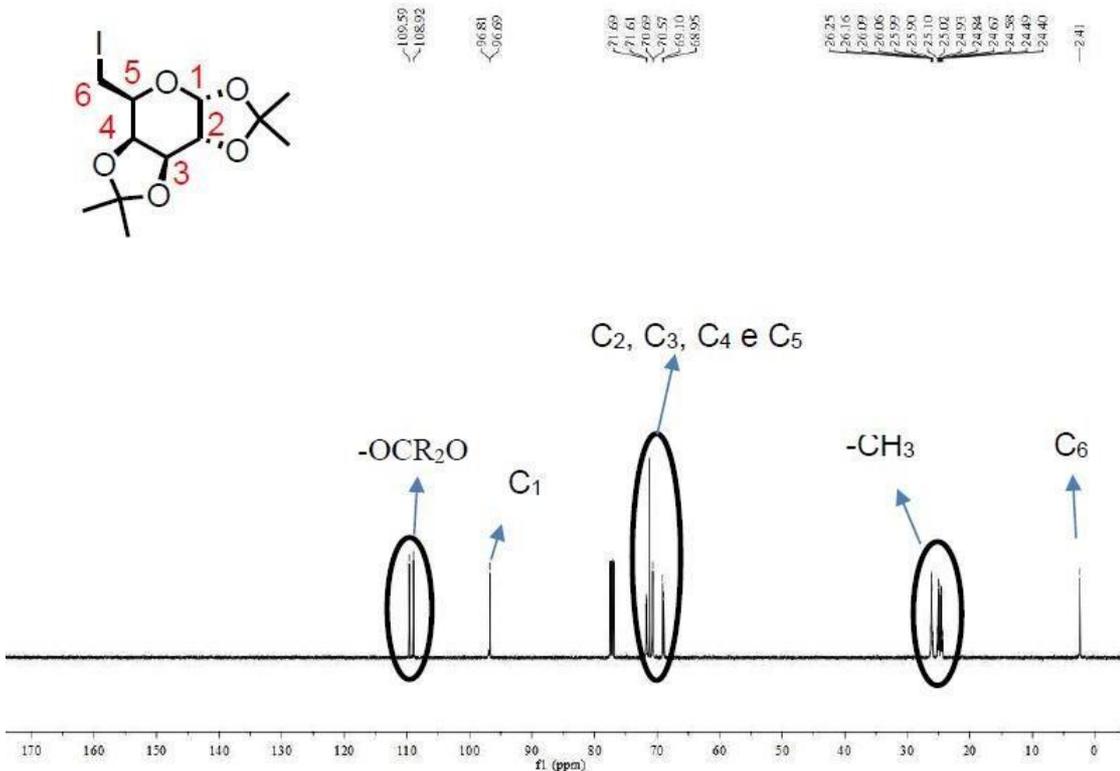
O espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (Figura 8) evidencia a blindagem ao carbono C_6 ($\delta = 2,4$ ppm), que em **1a'** (Figura 6) apresentou deslocamento químico de $\delta = 62,1$ ppm.

Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (500MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (125MHz, CDCl_3)

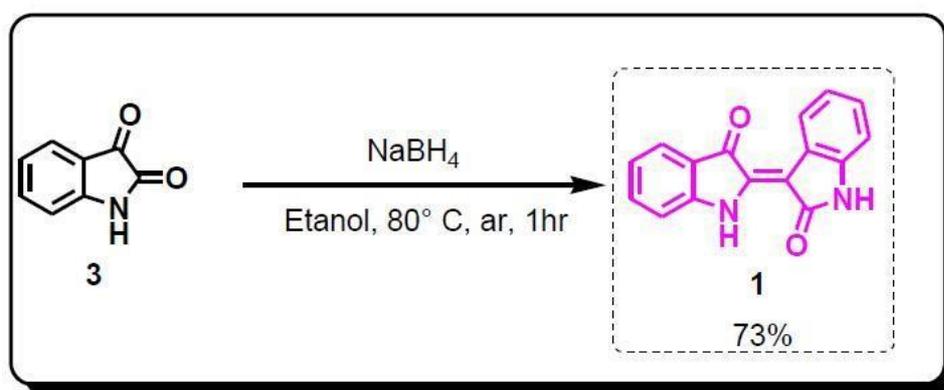


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA INDIRUBINA 1

A síntese da indirubina **1** se deu pela reação de acoplamento redutivo utilizando a isatina **3** como material de partida, na presença de NaBH₄ em etanol, a 80°C por 1 hora. (WANG et al., 2017) Após verificação do consumo do material de partida por CCD 7:3 hexano/acetato de etila, adicionou-se ar ao meio reacional com auxílio de uma bomba. O produto obtido é um sólido roxo que foi recristalizado em etanol, e apresentou rendimento de 73% (Esquema 18).

Esquema 18 - Síntese da indirubina **1** por acoplamento redutivo



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

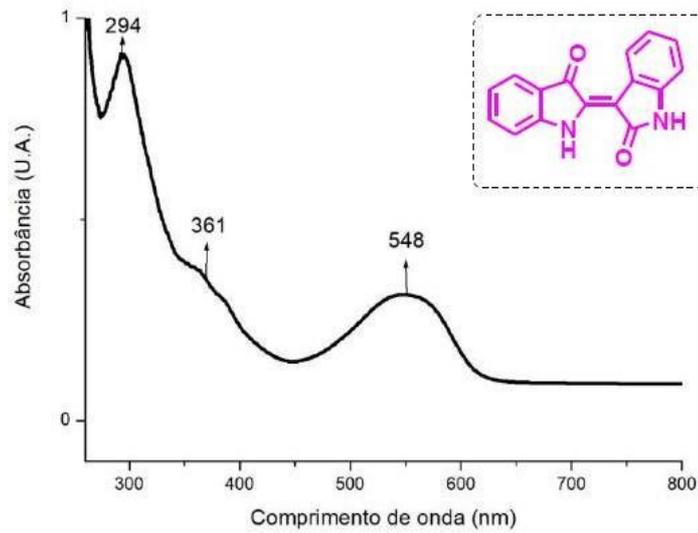
O Espectro de absorção UV-vis da indirubina **1** (Figura 9) apresentou 2 bandas de absorção na região ultravioleta (294 nm e 361 nm) e um pico na região do visível 548 nm, onde este é o pico de absorção máxima caracterizado pela transição **HOMO**→**LUMO** (π → π^*). (JU; SUN; LIU, 2019)

No espectro de RMN de ¹H da indirubina **1** (Figura 10) os sinais apresentam deslocamento químico superior a 6,5 ppm, devido a anisotropia diamagnética exercida nos hidrogênios aromáticos, e a desblindagem dos hidrogênios ligados diretamente ao nitrogênio H₁ e H₁' , onde H₁ dispõe de ligação de hidrogênio intramolecular com O₂' , identificado como um singleto alargado com maior deslocamento químico (11,01 ppm).

Considerando os sinais referentes aos prótons aromáticos, percebe-se um duplete atribuído a H₄' (δ = 8,76 ppm e J = 7,5 Hz) mais desblindado, comparado com os demais. Análises teóricas envolvendo a teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM) sugerem a presença de um ponto crítico de ligação C₄' e O₃ (3,011 Å)

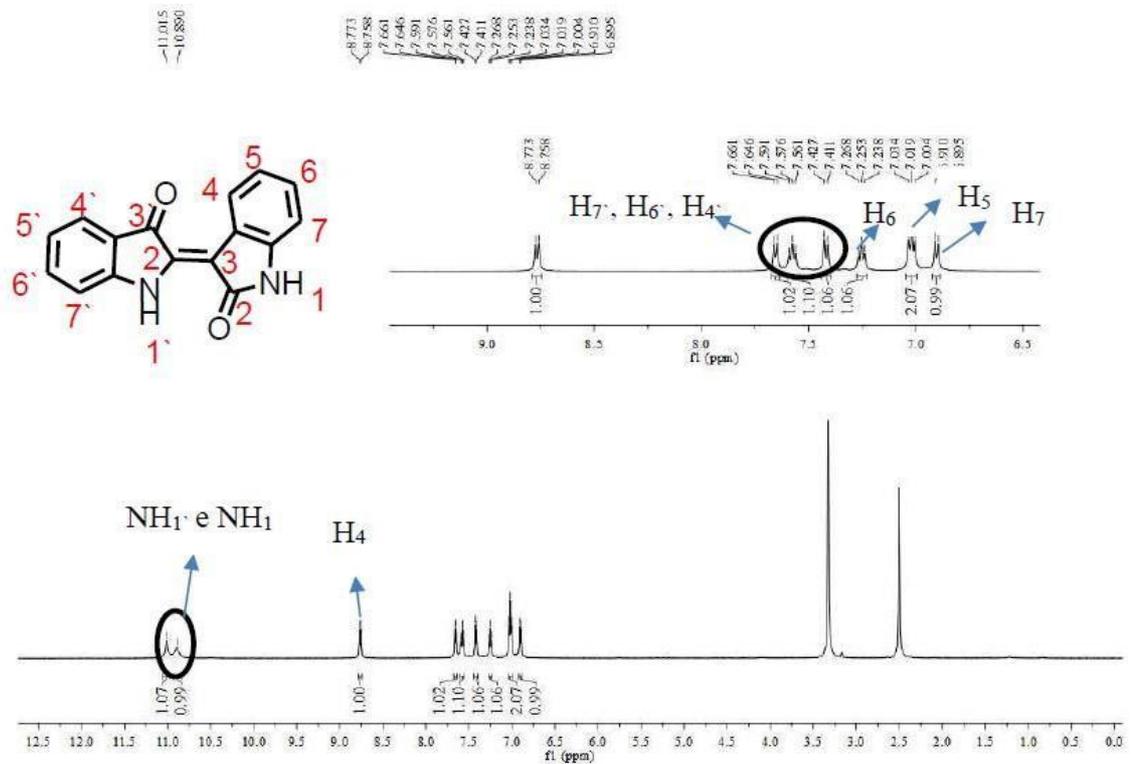
típicos de ligação de hidrogênio intramolecular, o que corrobora com a desblindagem de H₄. (ALKORTA et al., 2020)

Figura 9 - Espectro de UV-Vis da indirubina 1



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 10 - Espectro de RMN de ¹H do composto 1 (500MHz, DMSO-d₆) com expansão da região aromática.

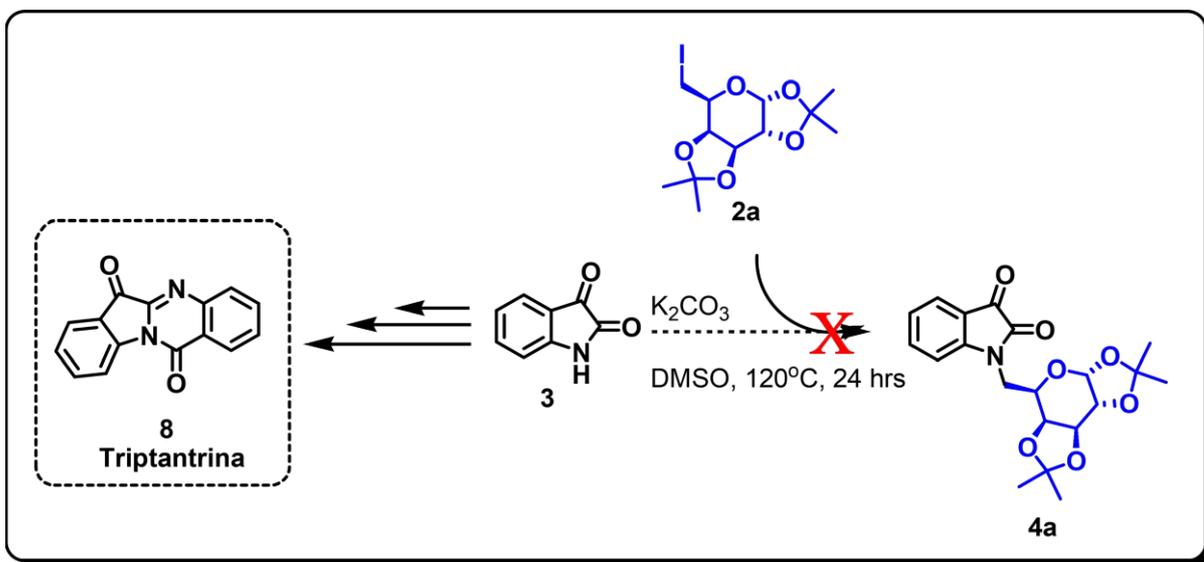


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

4.3 TENTATIVAS DE CONDENSAÇÃO DA ISATINA 4a E INDIRUBINA 6a COM UNIDADES DE CARBOIDRATOS

A *N*-alquilação da isatina com haletos de alquila, benzila e propargila em meio básico encontra-se bem relatada na literatura, em bons rendimentos e podem ser produzidas em larga escala (VARUN; SONAM; KAKKAR, 2019; GARDEN et al., 1998). Perante o exposto, foram realizadas tentativas qualitativas de acoplamento da isatina **3** com iodeto de galactose **2a** como agente alquilante (Esquema 19), em diferentes condições reacionais (Tabela 1).

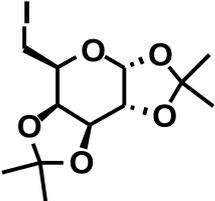
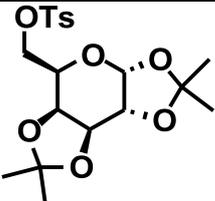
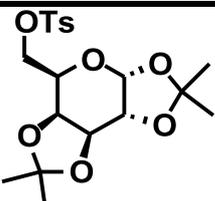
Esquema 19 - tentativa de *N*-alquilação da isatina **3** com iodeto de galactose **2a**



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Tabela 1: Tentativas de *N*-alquilação da isatina **3** com unidade de açúcar

Entrada	Unidade de carboidrato	Base	Solvente	Tempo	Temperatura	Produtos
1	2a	K_2CO_3	DMSO	24hrs	$120^\circ C$	8 e 2a

2	 2a	NaH	DMF	48hrs	120°C	8 e 2a
3	 2aa	K ₂ CO ₃	DMSO	24hrs	120°C	1a` e 8
4	 2aa	NaH	DMSO	48hrs	120°C	1a` e 8
5	-	K ₂ CO ₃	DMSO	24hrs	120°C	8
6	-	-	DMSO	24hrs	120°C	3
7	-	K ₂ CO ₃	Tolueno*	24hrs	120°C	3

***Parcialmente solúvel a quente**

Através de análises por CCD foi observado que não há consumo dos materiais de partida sem aquecimento dessas reações, logo, todos os experimentos realizaram-se a temperatura de 120°C.

Inicialmente foi testado como agente alquilante o iodeto de galactose **2a** (Tabela 1-entradas 1 e 2), com diferentes bases, nos solventes DMSO e DMF (previamente tratados com peneira molecular). Por análise de RMN de ¹H do produto observou-se um total consumo da isatina **3**, e o aparecimento de diferentes

sinais na região aromática, em conjunto com os sinais atribuídos ao respectivo iodeto **2a**.

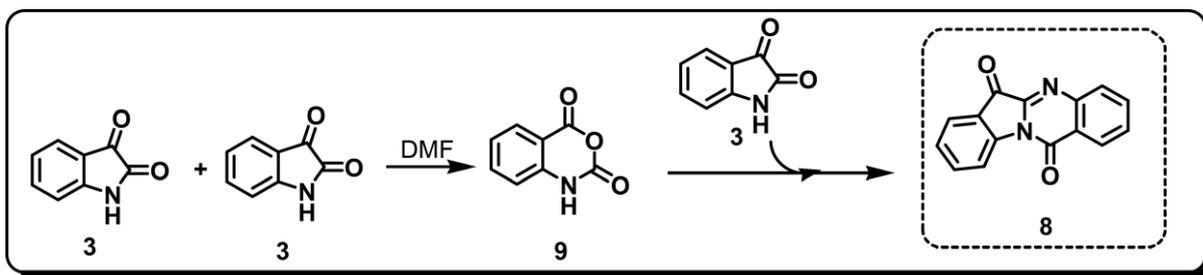
Modificando o grupo de saída em C-6 no carboidrato **2aa** (iodeto para tosilato) (Tabela 1-Entradas 3 e 4) em meio básico e DMSO, observa-se a formação de sinais com mesmo deslocamento químico e multiplicidade que os obtidos nas entradas 1 e 2 na região de hidrogênios aromáticos, além disso ocorre a hidrólise do grupo tosilato, regenerando o derivado de galactose **1a**.

Experimentos controles foram realizados a fim de verificar a influência da base e solvente na formação do produto **8**. A entrada 5 garante que a formação de **8** ocorre mesmo na ausência do agente alquilante, e que o meio básico e solvente DMSO é necessário para sua ocorrência (Tabela 1-Entrada 6 e 7).

Necessitou-se de uma ampla busca na literatura e análise espectroscópica para determinação e caracterização do produto como triptantrina **8**. A triptantrina similarmente pertence aos alcaloides indólicos e é encontrada em diversos produtos naturais apresentando atividade anticâncer, antibacteriana, antiparasitária e antifúngica. Essa substância pode ser obtida sinteticamente por metodologias envolvendo a isatina e diferentes agentes oxidantes, como permanganato de potássio (KMnO₄) ou Cloreto de Fosforila (POCl₃). (KAUR et al., 2017) Nesse contexto, sugere-se que a isatina **3** é parcialmente oxidada a anidrido isatóico **9** (Esquema 20), e que esta espécie reage *in situ* com a parcela não oxidada da isatina formando a triptantrina **8**. (MOSKOVKINA et al., 2013)

Brandão e colaboradores descrevem em seu trabalho a síntese da triptantrina a partir da isatina em meio básico, DMF e I₂ sob irradiação de micro-ondas (50°C), relatando a total necessidade desses três componentes para que a reação se complete (BRANDÃO et al., 2020). Todavia, experimentalmente (Tabela 1-Entrada 5) a formação de **8** ocorre, mesmo sem fonte de iodo.

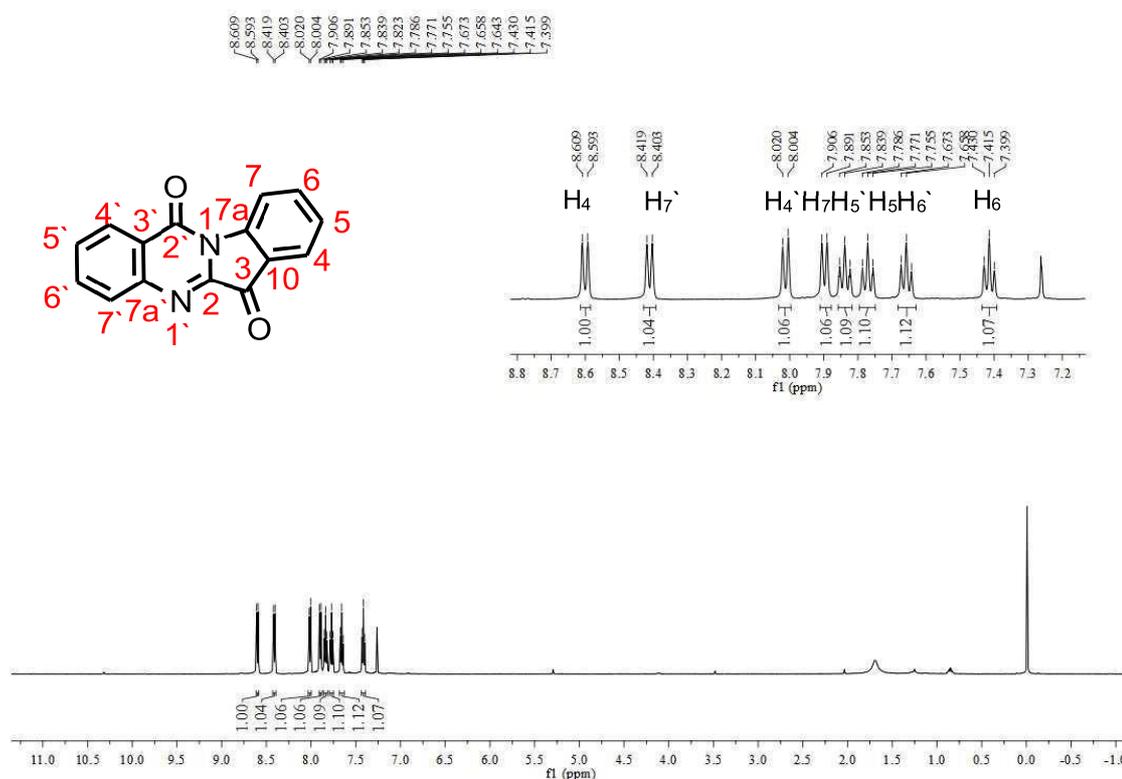
Esquema 20 - Síntese da triptantrina a partir da isatina



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

O espectro de RMN de ^1H do composto **8** (Figura 11) apresenta sinais na região de aromático com integral relativa a 8 hidrogênios. Devido ao ambiente químico e constantes de acoplamento similares, a atribuição completa só foi possível com auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 12).

Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do composto **8** (500MHz, CDCl_3) com expansão da região aromática



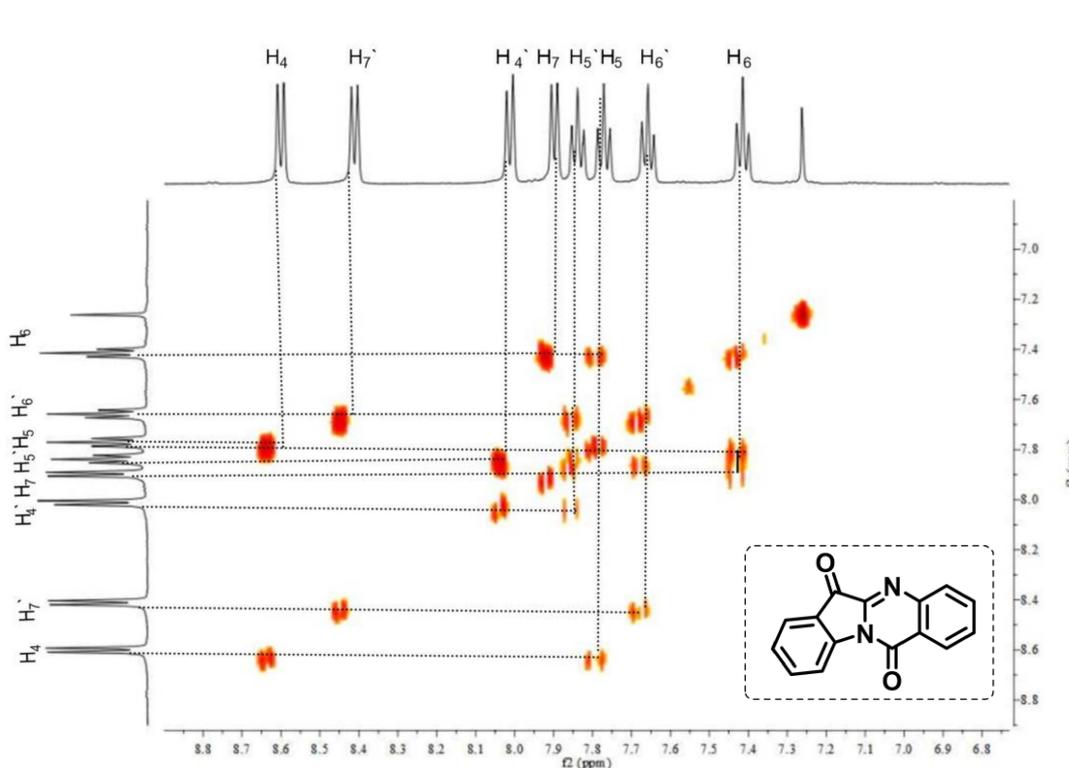
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

O espectro de RMN de ^{13}C de **8** (Figura 13) indica a presença de 15 átomos de carbonos, dentre os quais 12 são referentes ao anel aromático. Nesse espectro,

os sinais de carbonos hidrogenados do anel apresentam-se como dupletos pois o espectro de RMN de ^{13}C está acoplado com hidrogênio. A presença de dois sinais com deslocamento químico de 182,7 ppm e 158,2 ppm assinalam a presença de carbonilas, sendo estas a carbonila da cetona α, β -insaturada C-3 e carbonila amidica C-2', respectivamente.

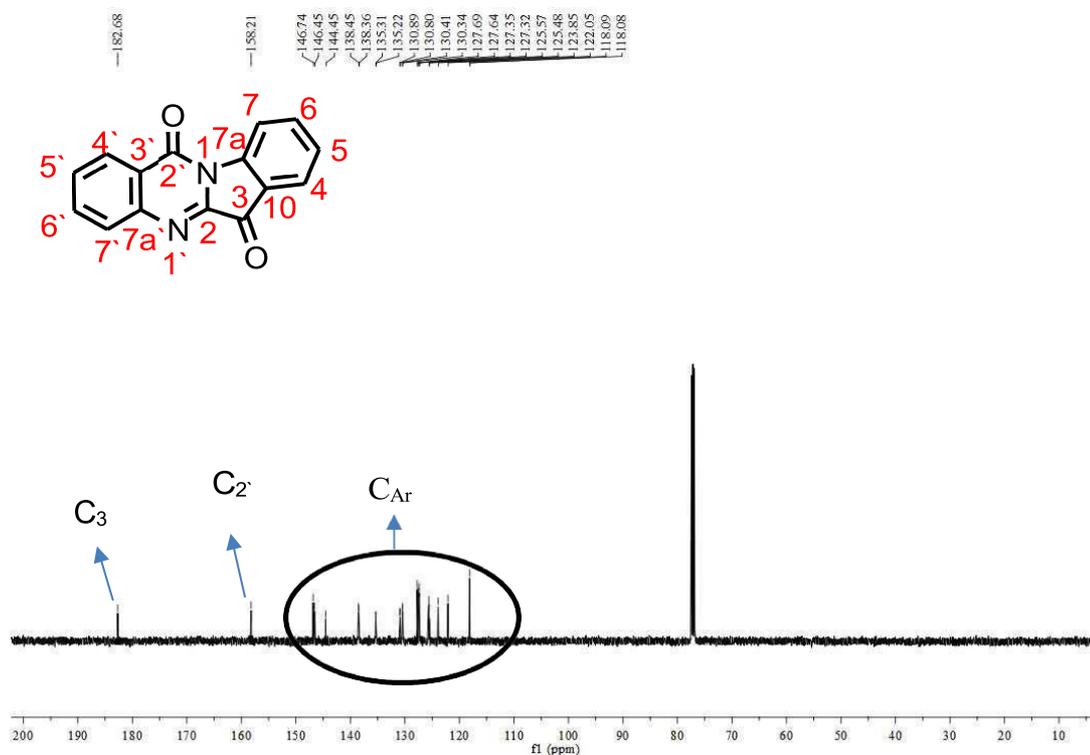
A carbonila amidica apresenta deslocamento químico inferior ao da carbonila cetônica pois o orbital não ligante do par de elétrons do nitrogênio possui maior energia que o par de elétrons π do carbono sp^2 , sendo melhor doador e, conseqüentemente, blindando o átomo de carbono dessa carbonila.

Figura 12 - Mapa de contorno COSY do composto **8** (500MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

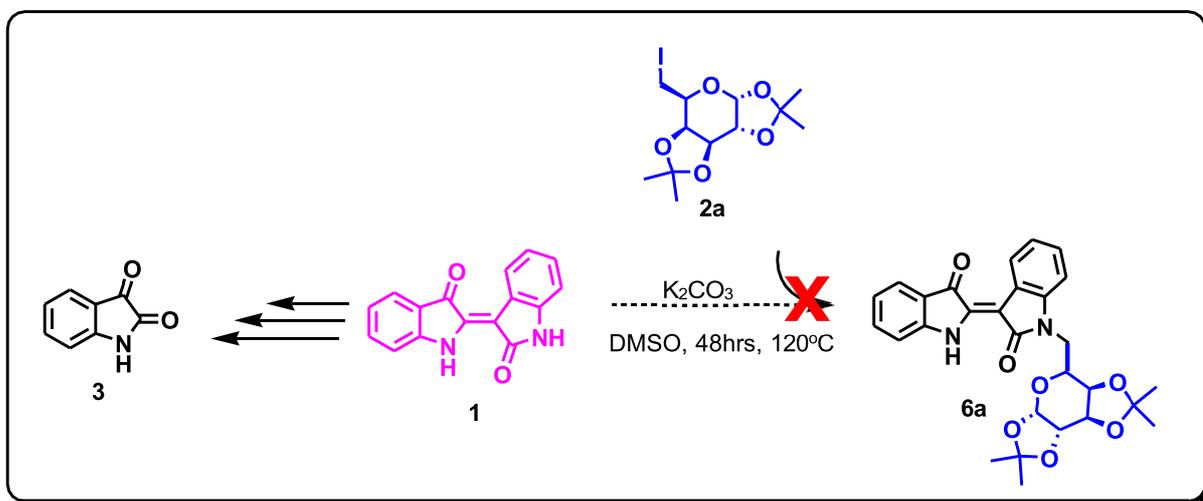
Figura 13 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (125 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Perante a impossibilidade de obtenção da isatina *N*-funcionalizada **4a** com unidade de açúcar, partiu-se para a tentativa de obtenção da indirubina *N*-funcionalizada com unidade de açúcar **6a**, em K_2CO_3 , DMSO (previamente tratado com peneira molecular) por 72 horas a 120°C (Esquema 21).

Esquema 21 - Tentativa de *N*-alquilação da indirubina **1** com iodeto de galactose **2a**

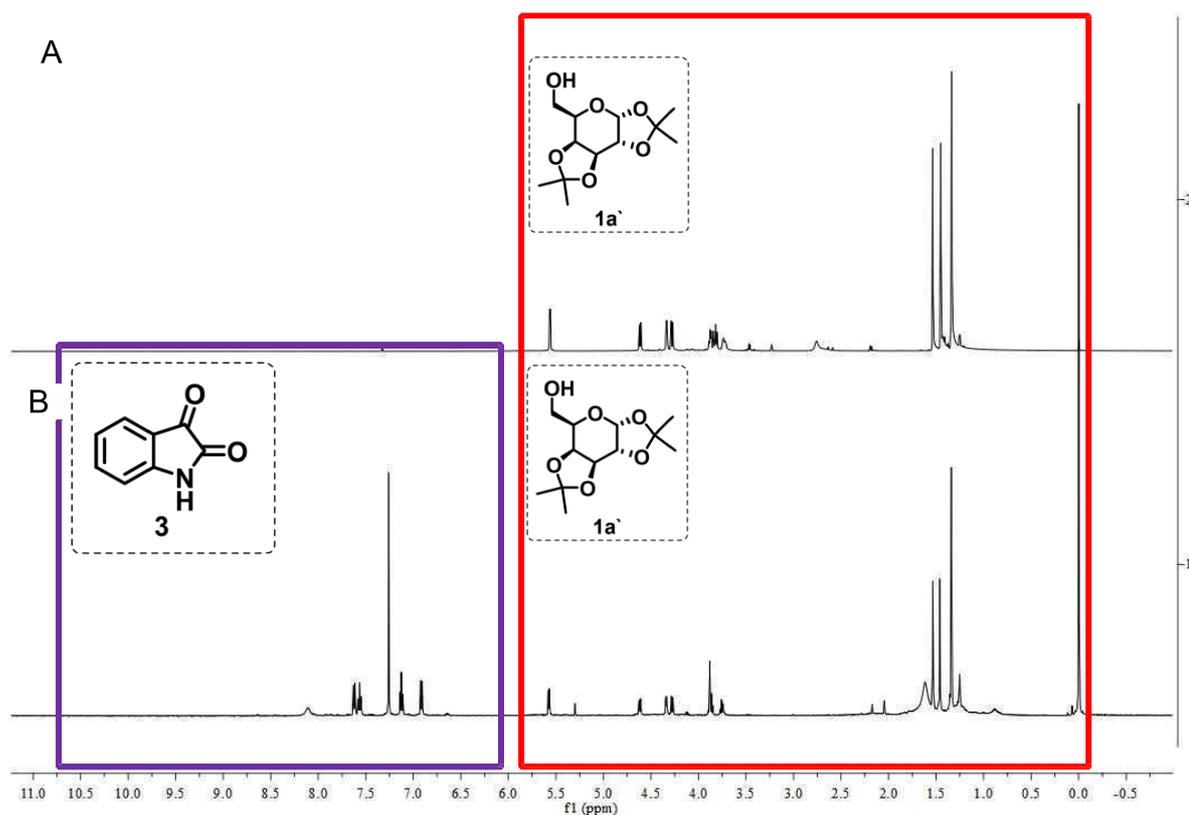


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A reação foi acompanhada por CCD 7:3 hexano/acetato de etila até total desaparecimento do material de partida. A partir da análise qualitativa do espectro de RMN de ^1H (Figura 14) observa-se a decomposição da indirubina à isatina, e a unidade de açúcar sofre eliminação do átomo de iodo, regenerando a hidroxila.

Por efeito da decomposição dos materiais de partida, longo tempo reacional, altas temperaturas e não formação dos produtos de interesse considerou-se uma nova estratégia para a obtenção de derivados isatínicos e indirubínicos contendo unidade de carboidrato.

Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H do composto **1a'** (a) comparado com o espectro bruto de RMN de ^1H da tentativa de acoplamento da indirubina **1** com o carboidrato **2a** (b) (500 MHz, CDCl_3).



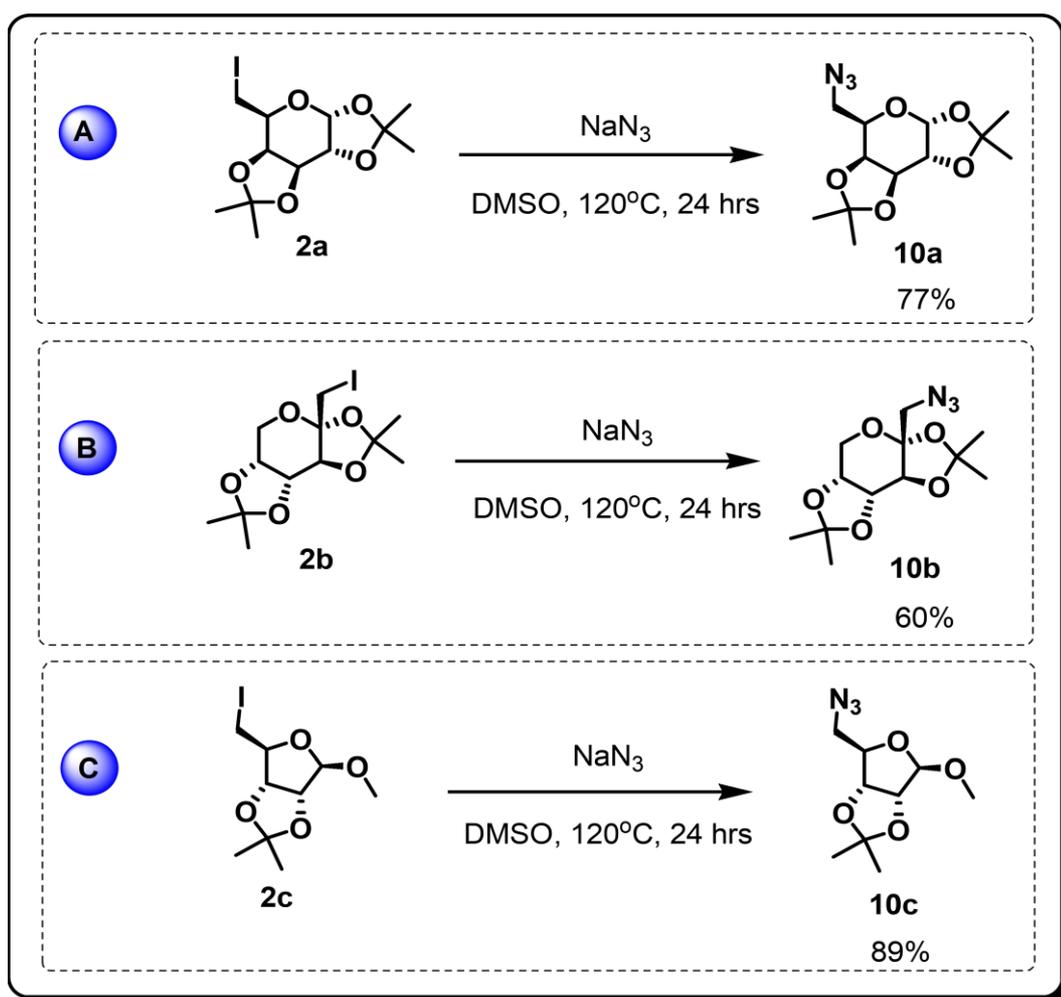
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

4.4 CICLO ADIÇÃO ALCINO-AZIDA PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS ISATINICOS N-FUNCIONALIZADOS CONTENDO UNIDADES DE CARBOIDRATO

Como já descrito anteriormente, a incorporação do anel 1,2,3-triazol como 'linker' em derivados isatinicos e indirubínicos vêm se mostrando promissora (WANG et al., 2018; SUN et al., 2021; DAN et al., 2020).

Para tal finalidade foram preparadas as azidas **10a**, **10b** e **10c** utilizando-se como material de partida os carboidratos iodados **2a**, **2b** e **2c**, que foram tratados com NaN_3 em DMSO a 120°C (Esquema 22). A mistura reacional manteve-se em agitação por 24 horas até consumo do material de partida, verificado por CCD. Após o consumo do material de partida realizou-se a extração com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se os produtos **10a**, **10b** e **10c** com rendimentos respectivos de 77%, 60% e 89%.

Esquema 22 - Síntese da azida de galactose **10a** (a), frutose **10b** (b) e ribose **10c** (c)

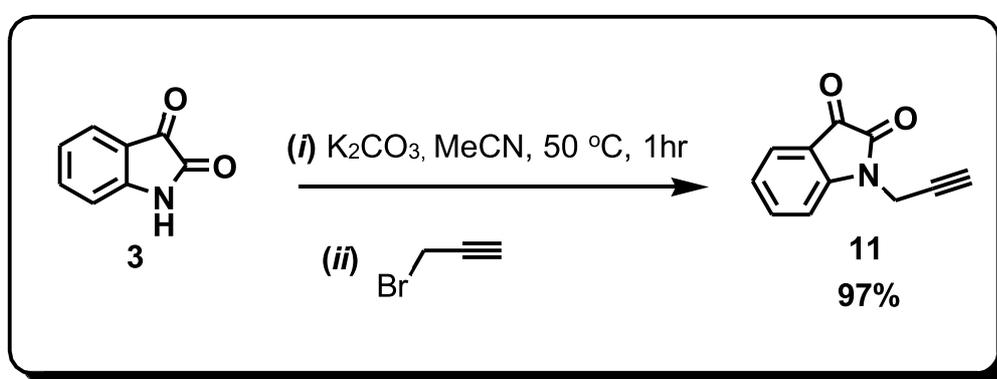


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A porção do acetileno **11** foi sintetizada a partir da alquilação da isatina **3** com brometo de propargila e K_2CO_3 , em acetonitrila a $50^\circ C$ por uma hora (Esquema 23). Posteriormente secou-se o solvente sob pressão reduzida e obteve-se o produto *N*-propargil isatina **11** com 97% de rendimento. (TRI et al., 2021)

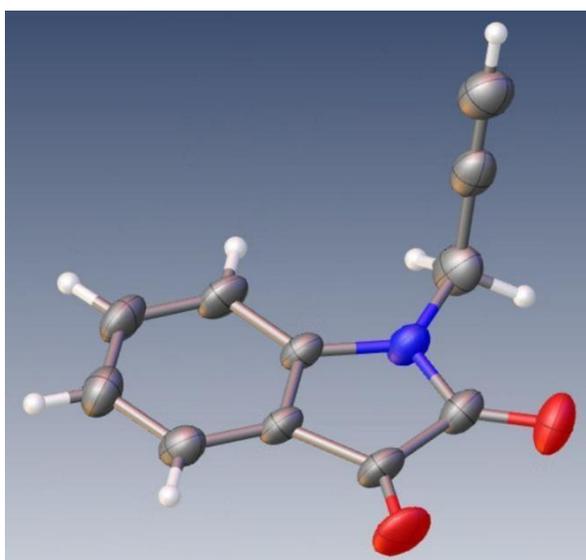
Essa reação é quimioseletiva para a formação do *N*-tautômero, haja vista a possibilidade de formação do *O*-tautômero em solução, como verificado na Estrutura de Raio-X (Figura 15). (NATH et al., 2020; VARUN; SONAM; KAKKAR, 2019a)

Esquema 23 - Preparação da isatina propargilada **11**



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 15 - Estrutura de raio-x da isatina propargilada **11**

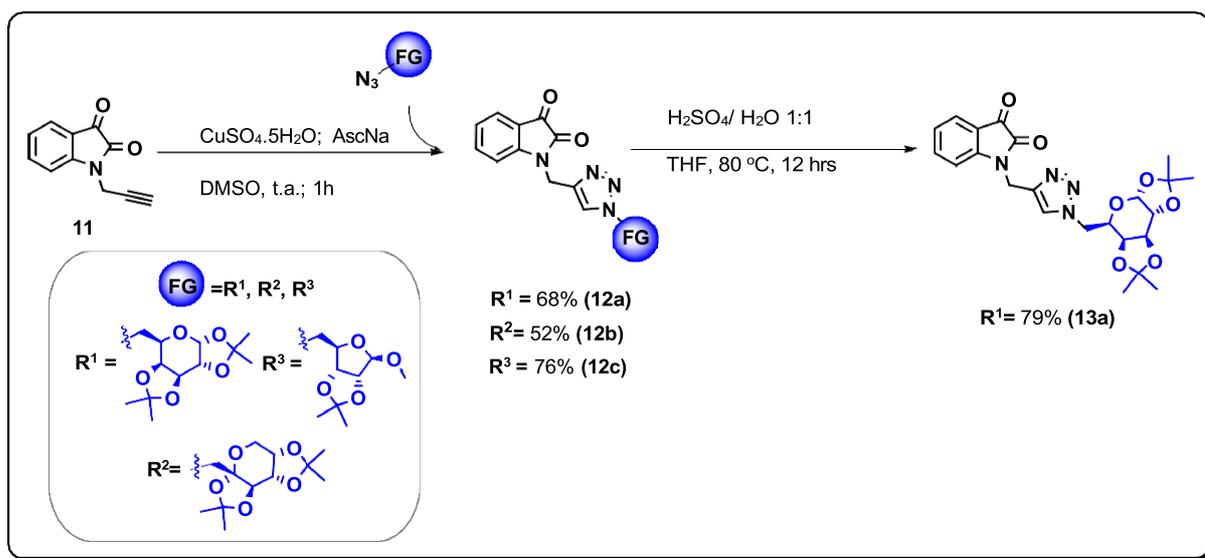


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

4.4.1 Síntese e caracterização dos derivados da isatina contendo unidade de carboidrato (12a-12c) e 13a

A reação *click* desenvolveu-se utilizando um protocolo do grupo de pesquisa. A isatina propargilada **11** foi tratada com as azidas **10a**, **10b** e **10c**, com 20 mol% de sulfato de cobre (II) pentaidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e 20 mol % de ascorbato de sódio (AscNa) como agente redutor, em DMSO sob agitação magnética por 1 hora a temperatura ambiente (Esquema 24). Após o término da reação adicionou-se água destilada gelada ao meio reacional, e o precipitado formado foi filtrado à vácuo. A água mãe sobressalente foi extraída com acetato de etila e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica com eluição isocrática 1:1 hexano/acetato de etila. Os substratos **12a**, **12b** e **12c** foram obtidos com 68%, 52% e 76% de rendimento, respectivamente.

Esquema 24 - Síntese dos derivados isatinicos (**12a-12c**) e **13a** contendo anel triazólico e unidade de carboidrato

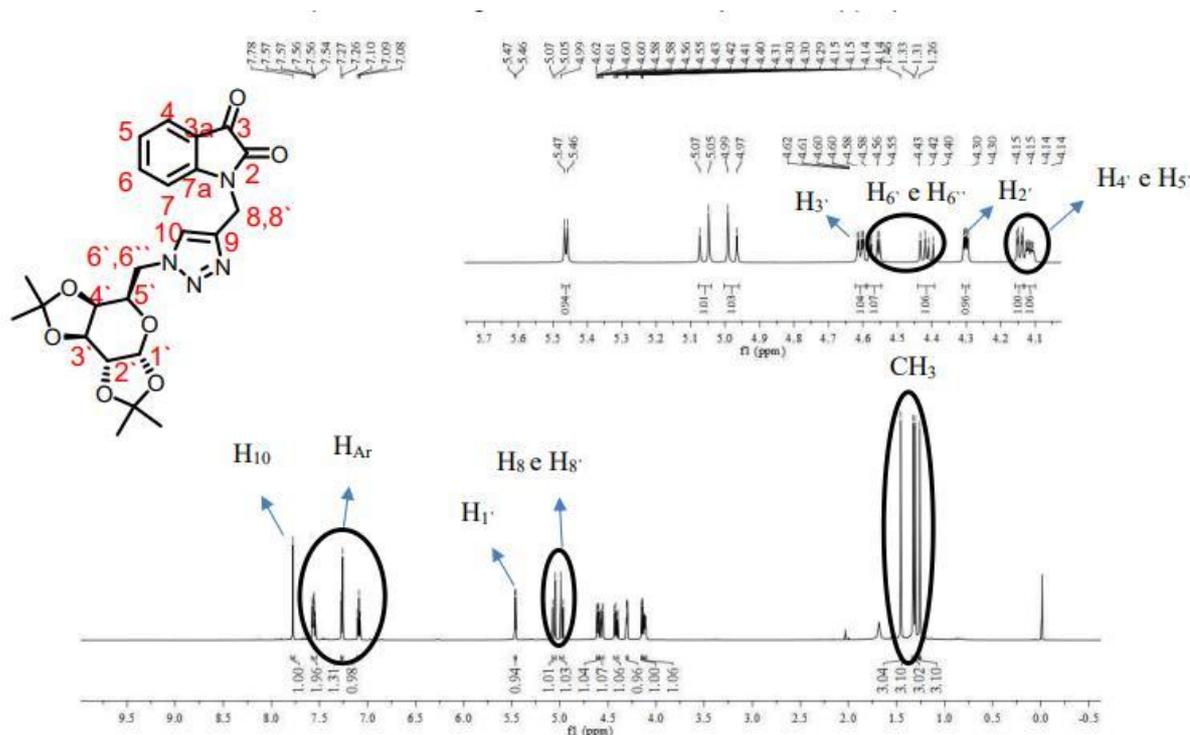


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

O espectro de RMN de ^1H evidencia a formação do composto **12a**, (Figura 16) devido à presença de: um singleto δ 7,78 (s, 1H) referente ao hidrogênio vinila H_{10} do triazól; um multiplete centrado em δ 7,56 (m, 2H) referentes aos hidrogênios aromáticos H_4 e H_6 . Um duplete δ 7,27 (d, $J = 5$ Hz, 1H) e tripleto δ 7,07 (t, $J = 5$ Hz, 1H) relativos aos hidrogênios também aromáticos H_7 e H_5 , respectivamente. O hidrogênio anomérico $\text{H}_{1'}$ apresenta-se como duplete δ 5,47 (d, $^3J_{1',2'} = 4,15$ Hz, 1H). Os hidrogênios metilênicos H_8 e H_8' apresentam-se como dupletos em efeito teto δ

5,06 (d, $^3J_{8,8'}$ = 13 Hz, 1H) e δ 4,98 (d, $^2J_{8',8}$ = 13 Hz), seguido de um duplete duplo referente a $H_{3'}$ δ 4,61 (dd, $^3J_{3',4'}$ = 6,5 Hz, $^3J_{3',2'}$ = 2,1 Hz, 1H). Os hidrogênios diastereotópicos $H_{6'}$ e $H_{6''}$ apresentam-se como dois dupletos duplos δ 4,59 (dd, $^2J_{6',6''}$ = 11,9 Hz, $^3J_{6',5'}$ = 3,3 Hz, 1H) e δ 4,42 (dd, $^2J_{6'',6'}$ = 11,9 Hz, $^2J_{6'',5'}$ = 7,15 Hz, 1H). As constantes de acoplamento permitem encontrar $H_{2'}$ δ 4,30 (dd, $^3J_{2',1'}$ = 4,15 Hz, $^3J_{2',3'}$ = 2,15 Hz, 1H) e $H_{4'}$ δ 4,14 (dd, $^3J_{4',3'}$ = 6,5 Hz, $^3J_{4',5'}$ = 1,6 Hz, 1H). Observa-se também um sinal com multiplicidade duplo duplo duplo atribuído a $H_{5'}$ δ 4,12 (ddd, $^3J_{5',6''}$ = 7,15 Hz, $^3J_{5',6'}$ = 3,12 Hz, $^3J_{5',4'}$ = 1,6 Hz, 1H). Os hidrogênios do grupo isopropilideno apresentam-se como singlete em δ 1,46 (s, 3H); δ 1,33 (s, 3H); δ 1,31 (s, 3H) e δ 1,26 (s, 3H).

Figura 16 - Espectro de RMN de 1H do composto **12a** (500 MHz, $CDCl_3$) com expansão da região do carboidrato (4,0 a 5,5 ppm)



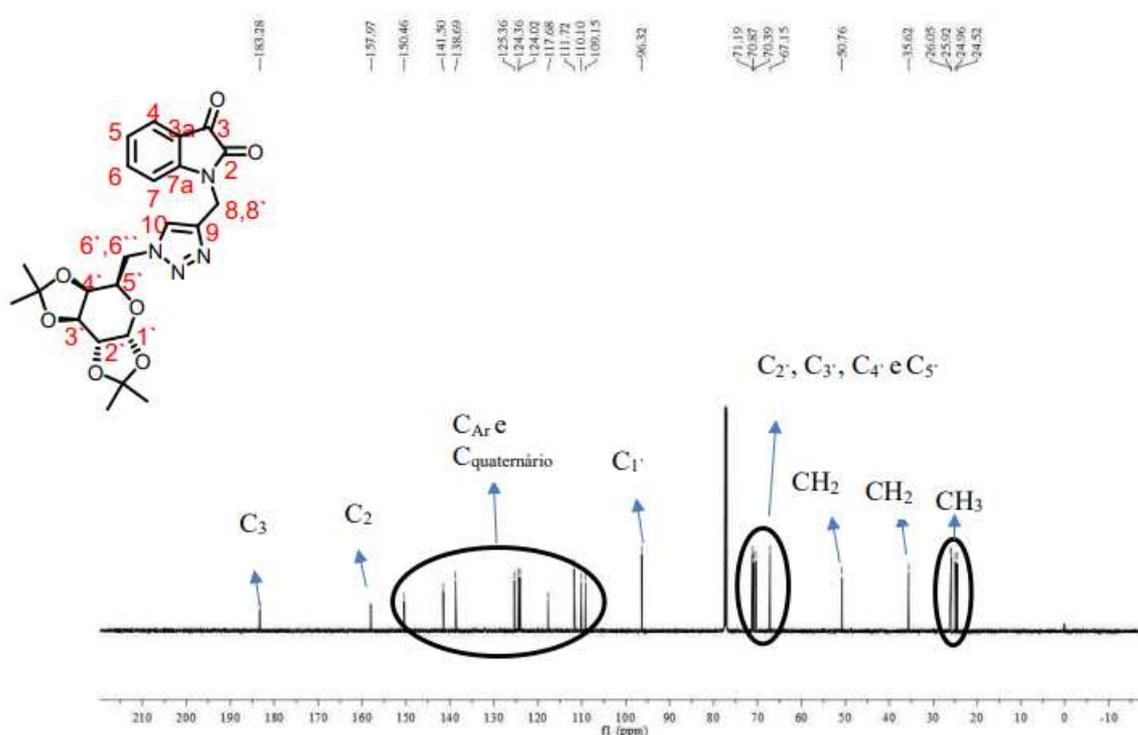
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **12a** (Figura 17) apresenta 23 sinais, sendo 4 sinais blindados δ 26,5; δ 25,9; δ 24,9 e δ 24,5 referentes aos carbonos metílicos do grupo isopropilideno; carbonila da cetona cíclica C_3 em δ 183,3 ppm; carbonila C_2 δ 157,9 ppm; carbono vinílico do triazol C_{10} em δ 150,4 ppm; os

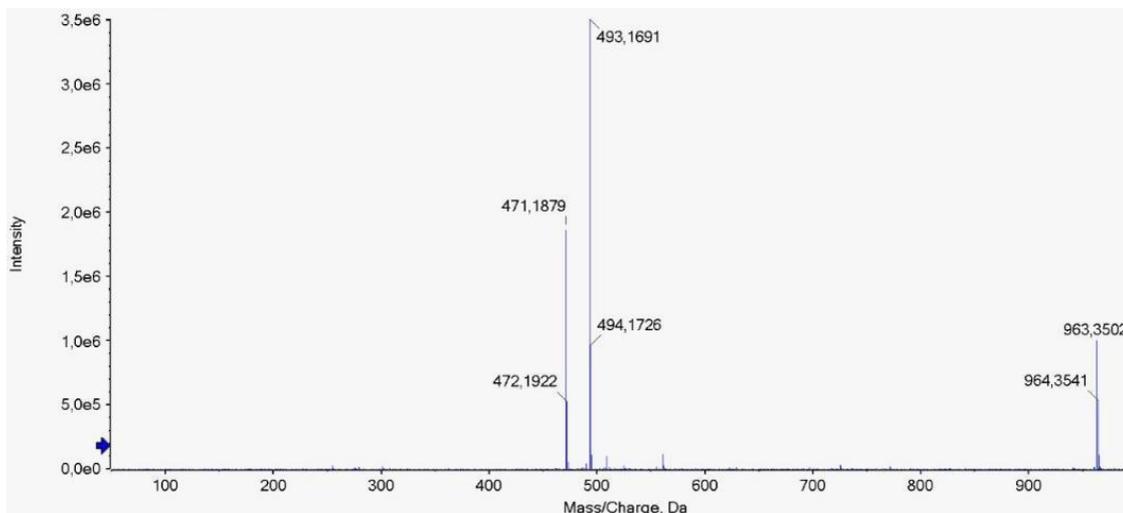
carbonos do anel aromático e metilênicos encontram-se entre δ 141,5-109,1. O sinal referente ao carbono anomérico é mais blindado que os sinais dos demais carbonos do carboidrato apresentando deslocamento químico em δ 96,3 ppm.

Como o composto **12a** ainda não está descrito na literatura, determinou-se a massa exata do composto por cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) em modo positivo: massa calculada $C_{23}H_{27}N_4O_7[M+H^+]$: 471.1874 g/mol e massa encontrada 471.1879 g/mol (Figura 18).

Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12a** (125MHz, $CDCl_3$)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

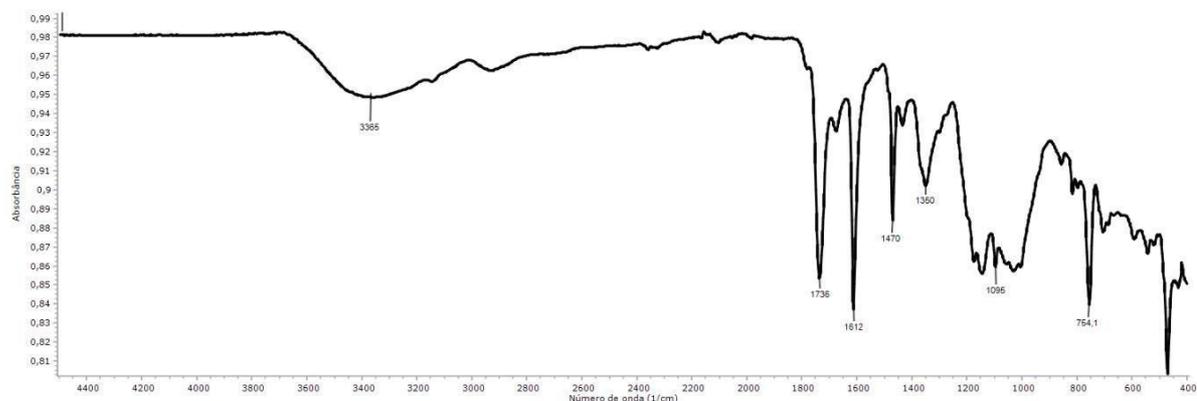
Figura 18 - Espectro de CG-MS do composto **12a**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Os derivados hidrofílicos da isatina foram obtidos depois da hidrólise dos grupos de proteção isopropilideno presente no carboidrato. Embora seja comumente utilizado o ácido trifluoroacético (TFA) em reações de desproteção de carboidratos, a hidrólise não foi alcançada quando se utilizou TFA/H₂O. (FERREIRA et al., 2020b)

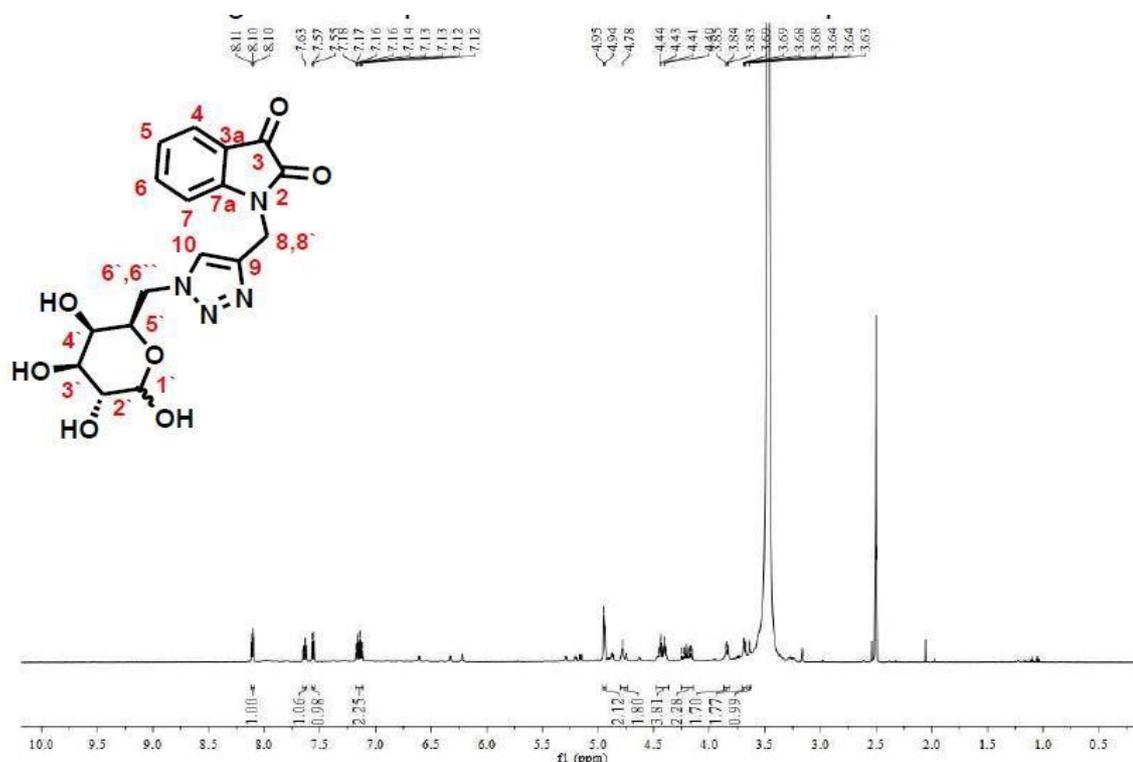
Logo, a clivagem foi obtida após adição de uma solução catalítica de H₂SO₄/H₂O 1:1 v/v em THF a 80°C por 12 horas (Esquema 24). Após o tempo reacional o solvente foi evaporado e o precipitado marrom lavado com éter etílico. O substrato contendo uma unidade do açúcar desprotegido galactose **13a** foi obtido com rendimento de 79% sob a forma de mistura anomérica ($\alpha+\beta$).

O espectro de infravermelho do composto **13a** (Figura 19) apresenta uma banda de absorção larga centralizada em 3365 cm⁻¹ referente ao estiramento da hidroxila (O-H) que possui ligação de hidrogênio intramolecular. Uma banda intensa do estiramento C-O também está presente em 1095 cm⁻¹. As bandas intensas em 1736 cm⁻¹ e 1612 cm⁻¹ referentes ao estiramento C=O das carbonilas isatínicas também estão presentes.

Figura 19 - Espectro de IV do composto **13a**

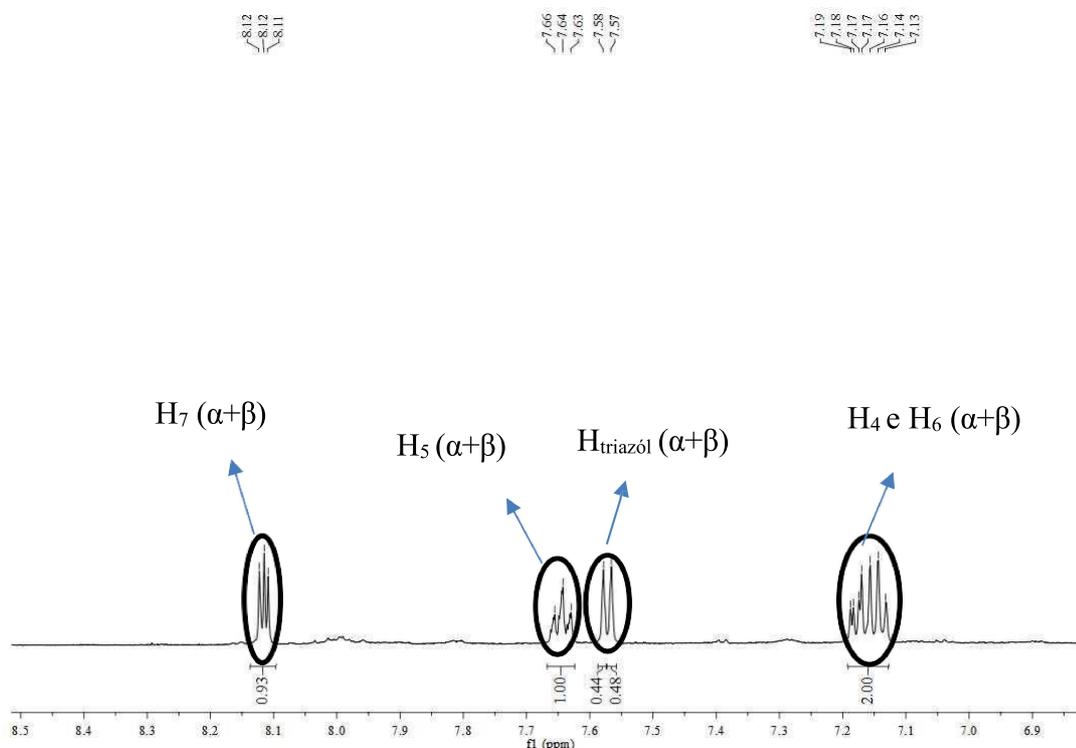
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

No espectro de RMN de ^1H do composto **13a** (Figura 20) é verificado o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilideno, evidenciando a desproteção. Além disso, com a expansão na região dos sinais aromáticos (Figura 21), verifica-se que os sinais se encontram duplicados, indicando uma mistura de diastereoisômeros ($\alpha+\beta$)

Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do composto **13a**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

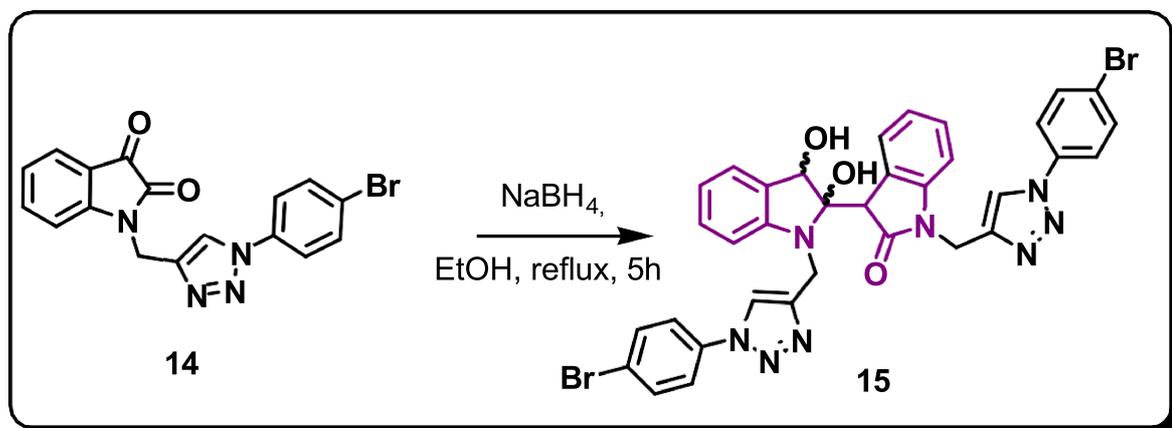
Figura 21: Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **13a** (600MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Os triazóis derivados da isatina servem como materiais de partida promissores a blocos de construção para a síntese de moléculas mais complexas. Assim, demonstrou-se como aplicação, o acoplamento redutor do composto **14** para a obtenção de um aduto *N-N*-difuncionalizado **15** (Esquema 25) utilizando o protocolo de Wang. (WANG et al., 2017)

O produto resultante **15** foi formado como uma mistura de diastereoisômeros, como evidenciado pelo espectro de RMN de ^1H e COSY, inseridos no Anexo, nas respectivas figuras 83 e 84 pelo processo de redução parcial em rendimento quantitativos, e pode se tornar uma estratégia promissora para o desenvolvimento de derivados difuncionalizado da indirubina.

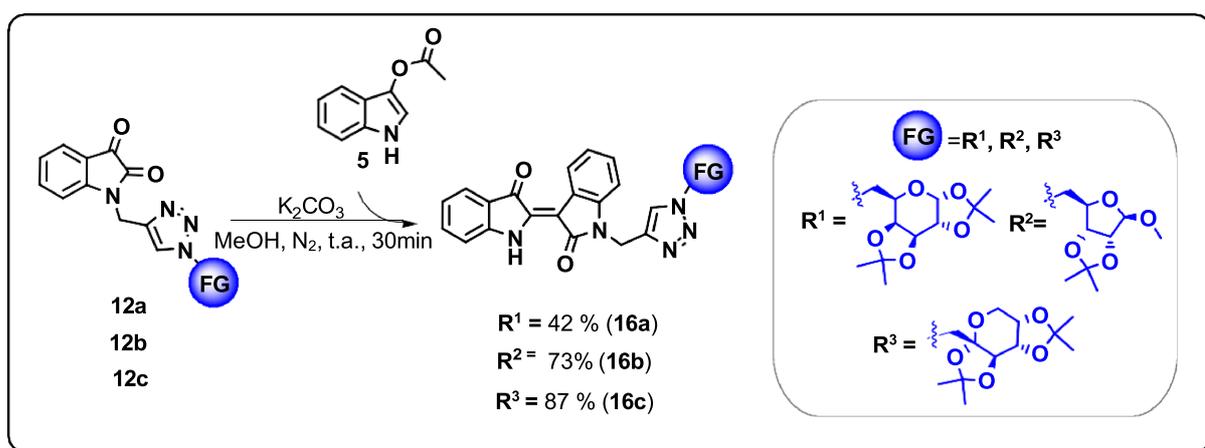
Esquema 25 - Redução parcial do derivado de triazol-isatina **14**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

4.4.2 Síntese e caracterização dos derivados da indirubina contendo unidade de carboidrato (**16a-16c**)

A primeira metodologia aplicada para obtenção de substratos indirubínicos contendo unidade de açúcar teve como material de partida os triazóis isatínicos **12a**, **12b** e **12c**, estes que foram submetidos a reação de condensação aldólica com 3-acetoxindol **5** (Esquema 26).

Esquema 26 - Síntese das indirubinas **16a**, **16b** e **16c** contendo unidade de carboidrato



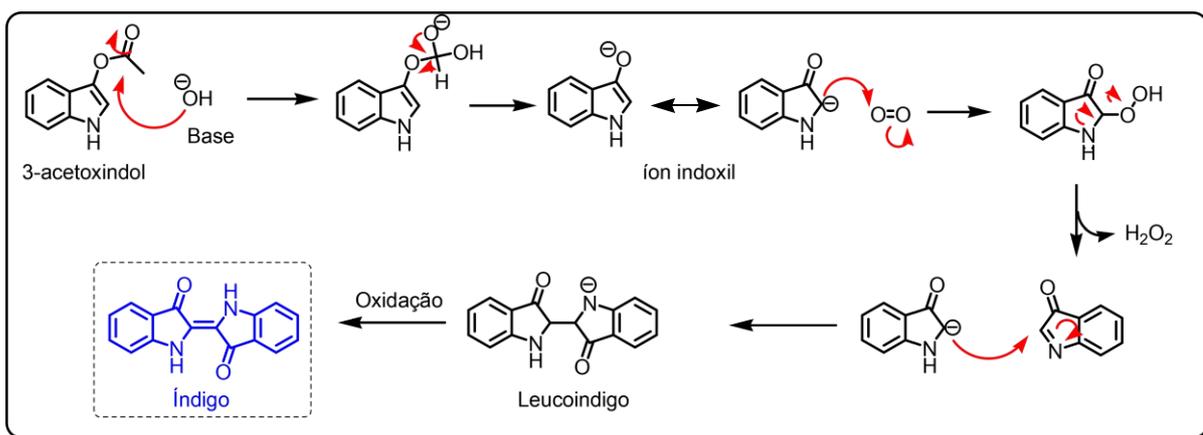
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

O procedimento experimental consistiu na adição de **12a**, **12b** ou **12c** em metanol. Sob atmosfera inerte adicionou-se K_2CO_3 e o 3-acetoxindol **5**. A solução foi agitada durante 30 minutos, o consumo do material de partida foi verificado por CCD

7:3 hexano/ acetato de etila e a cor do meio reacional mudou de laranja para violeta. Os sólidos foram solubilizados em diclorometano, neutralizados por adição de amberlite IR 120 e depois filtrados. A fase orgânica evaporada sob pressão reduzida e os sólidos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica com eluição gradiente 7:3 hexano/ acetato de etila a 9:1 acetato de etila/ etanol. A condição de reação descrita foi eficiente para obter os produtos **16a**, **16b** e **16c** com rendimentos respectivos de 42%, 73% e 87%.

É importante mencionar que uma atmosfera inerte é necessária para manter a quimioseletividade da reação, haja vista a alta reatividade do intermediário indoxil gerado *in situ* é sensível a dimerização oxidativa e, conseqüentemente, reage para formar índigo (Esquema 27). (ULLRICH et al., 2021; SÁNCHEZ-VIESCA; GÓMEZ, 2021)

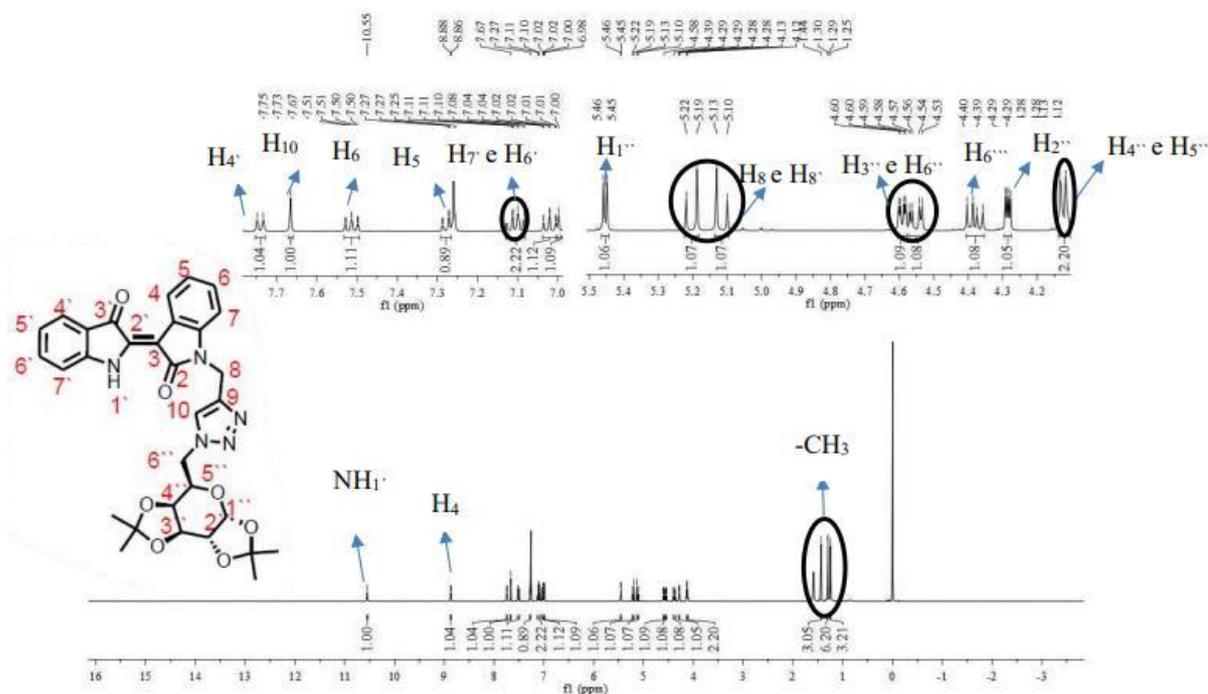
Esquema 27 - Mecanismo de formação do índigo por dimerização oxidativa



Fonte: Adaptado pela autora (2023)

A condensação para formação de **16a** é verificado pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 22) por apresentar sinais referentes a 9 hidrogênios aromáticos. As multiplicidades e constantes de acoplamento assemelham-se com o espectro de RMN da indirubina **1** (Figura 10), evidenciado pela presença de um singlete alargado δ 10,55 (s, 1H) do hidrogênio H_1 diretamente ligado ao nitrogênio e do duplete deslocado para campo baixo em δ 8,87 (d, $^3J_{4,5} = 7,7$ Hz, 1H) referente a H_4 .

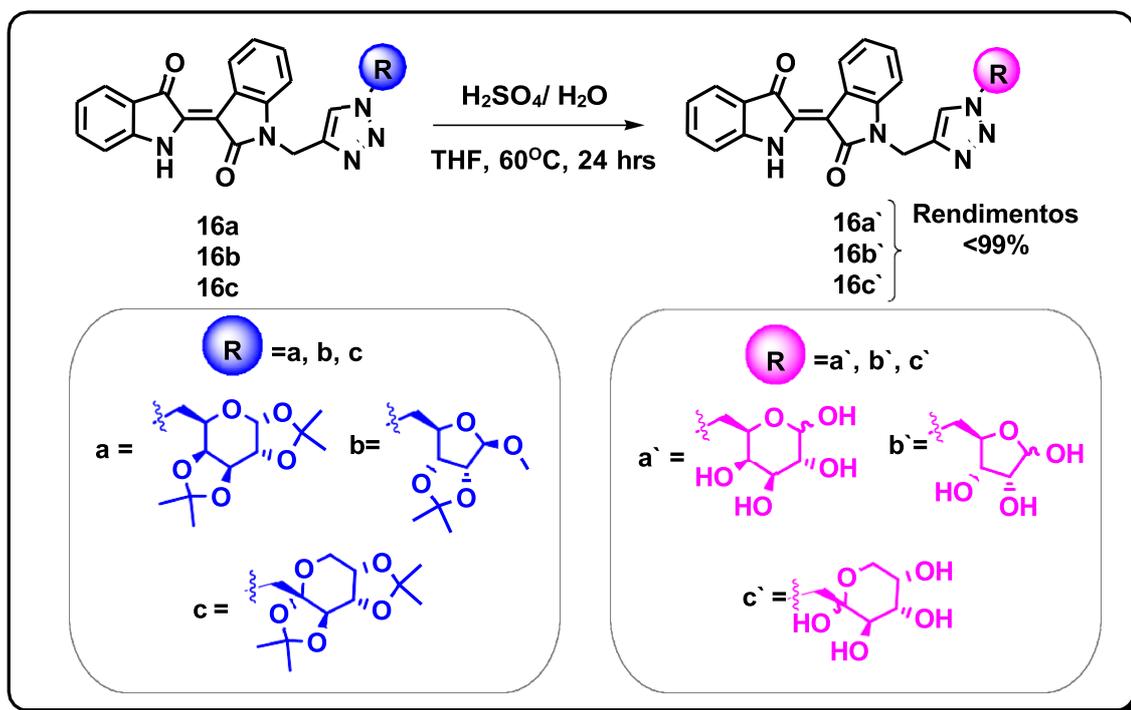
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H do composto **16a** (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Por fim, os derivados hidrofílicos da indirubina (**16a** - **16c**) foram obtidos depois da hidrólise ácida dos grupos isopropilídenos com rendimentos quantitativos (Esquema 28). A reação se procedeu com adição de 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado em THF. Os produtos apresentam-se como um óleo viscoso, porém ao contato com umidade se transforma em um líquido. O simples processo de transferência do produto ocasiona em sua hidratação instantânea, o que comprometeu as caracterizações, haja vista a impossibilidade de purificação por cromatografia em coluna da mistura $\alpha+\beta$.

Esquema 28 - Hidrólise dos derivados de triazol-indirubinas

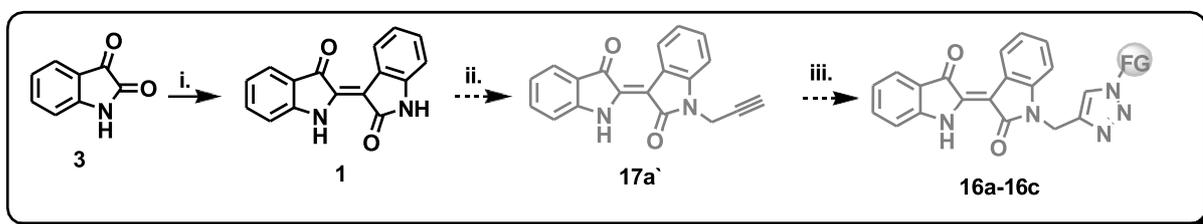


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Por outro lado, a funcionalização direta do esqueleto da indirubina **1** também foi avaliado (Esquema 29), começando com a reação de acoplamento redutivo de **3**, seguida de propargilação e reações *click* respectivamente. A etapa de propargilação consistiu na solubilização da indirubina em DMSO, seguida da adição de K_2CO_3 , brometo de propargila e KI como catalisador. A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente até a verificação por CCD do consumo do material de partida, porém verifica-se a formação de diversos sub produtos em conjunto com a indirubina propargilada **17a'**.

Apesar da reação de acoplamento redutivo e etapas de click serem simples, eficientes e rápidas, problemas relacionados à etapa de *N*-propargilação foram fatores limitantes para prosseguir com esta estratégia. Após várias tentativas, a perda de seletividade, a formação de produtos de degradação foi observada mesmo em condições amenas.

Esquema 29 - Reações i) NaBH₄, MeOH, 40 min, t.a. (73%). ii) K₂CO₃ (3,0 eq), brometo de propargil (3,0 eq), KI (cat.), DMSO, 72h.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

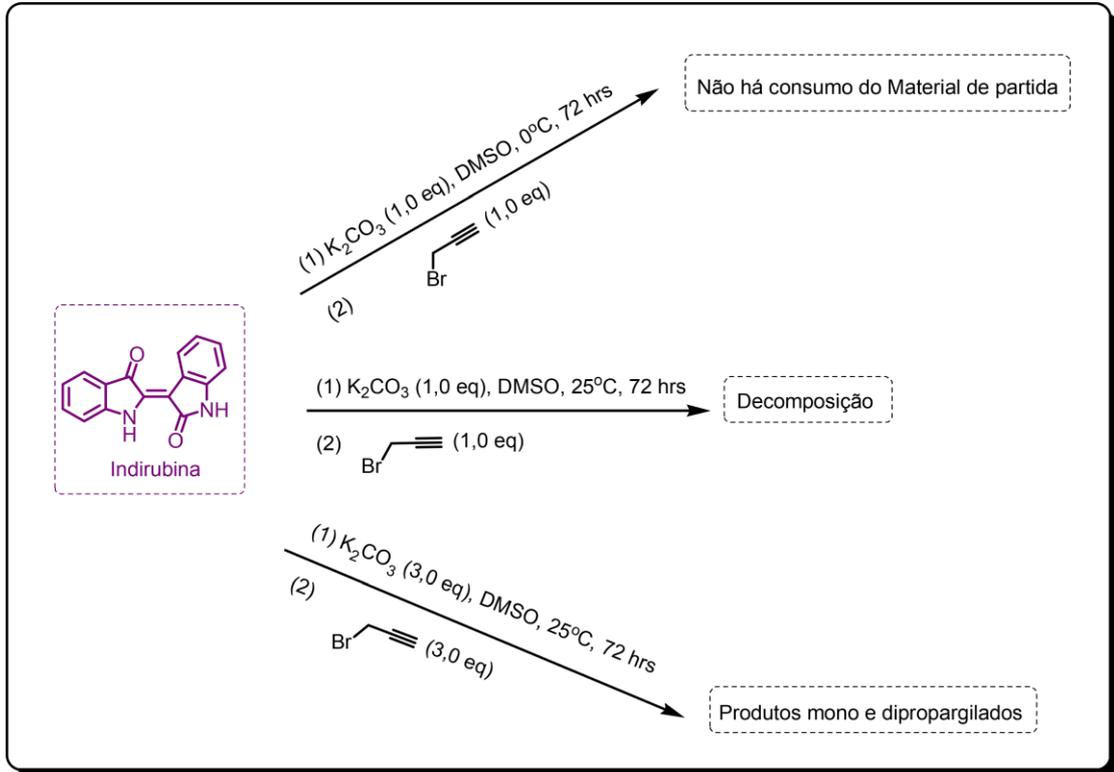
A *N*-funcionalização da indirubina requer um meio básico e ainda é um desafio sintético, levando em consideração que as características intrínsecas da sua estrutura não são compatíveis com ambiente básico, uma vez que nessas condições, o seu esqueleto é susceptível de degradação, tal como a formação de triptantrina. (BRANDÃO et al., 2020)

Considerando que a obtenção da indirubina propargilada **17a'** não foi alcançada de maneira significativa, decidiu-se investigar o comportamento de seu esqueleto em meio básico por experimentos controles e guiados por estudos computacionais através de perfis energéticos.

4.5 REATIVIDADE DA INDIRUBINA EM AMBIENTE BÁSICO

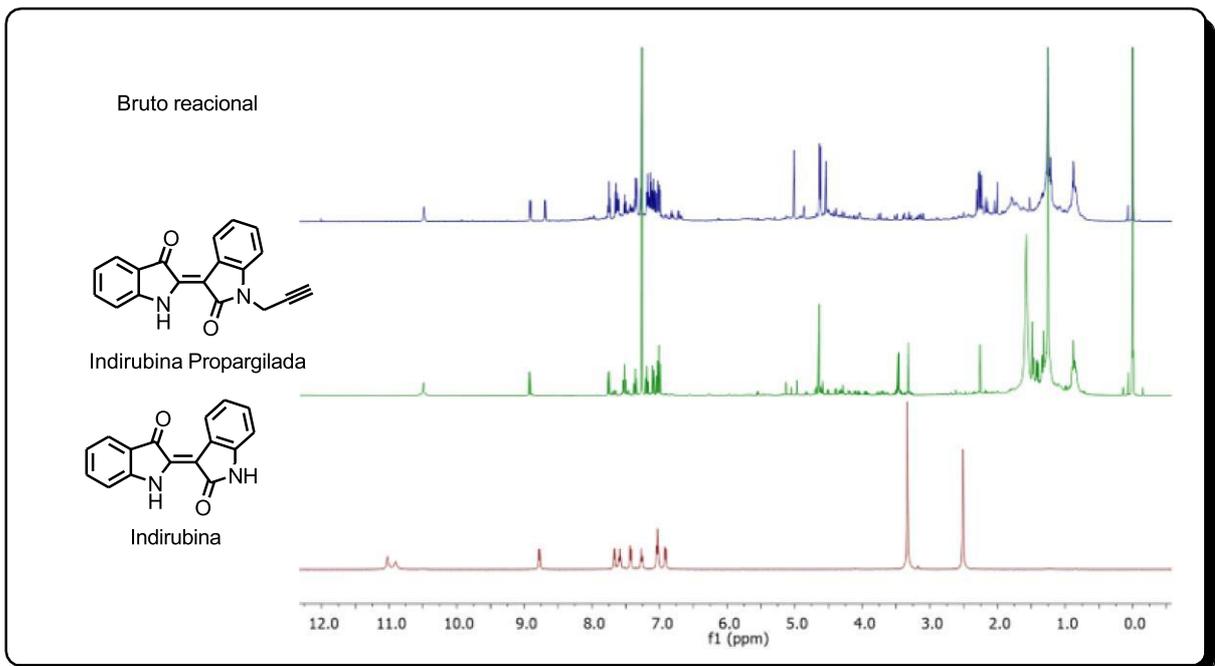
Os experimentos controle iniciaram com 1,0 equivalente de base (K₂CO₃) e brometo de propargila a temperatura de 0°C na tentativa de controlar a seletividade da reação de propargilação, porém não há consumo do material de partida mesmo após 72 horas. Logo, decidiu-se investigar o comportamento da reação á temperatura ambiente com a mesma equivalência de base e brometo de propargila, e observou-se apenas a formação de subprodutos. Assim, um excesso de base é necessário para melhorar a reatividade da indirubina, como descrito por Dan e colaboradores, (DAN et al., 2020) Porém, na prática, a reação levou a uma mistura de derivados funcionalizados da indirubina, sugerindo espécies mono e dipropargiladas (Esquema 30), conforme observado no espectro de RMN de ¹H do bruto da reação (Figura 23).

Esquema 30 - Experimentos controle de propargilação da indirubina



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 23 - Comparação dos espectros de RMN de ^1H da mistura de reação (CDCl_3), produto isolado (CDCl_3) e indirubina ($\text{DMSO}-d_6$).

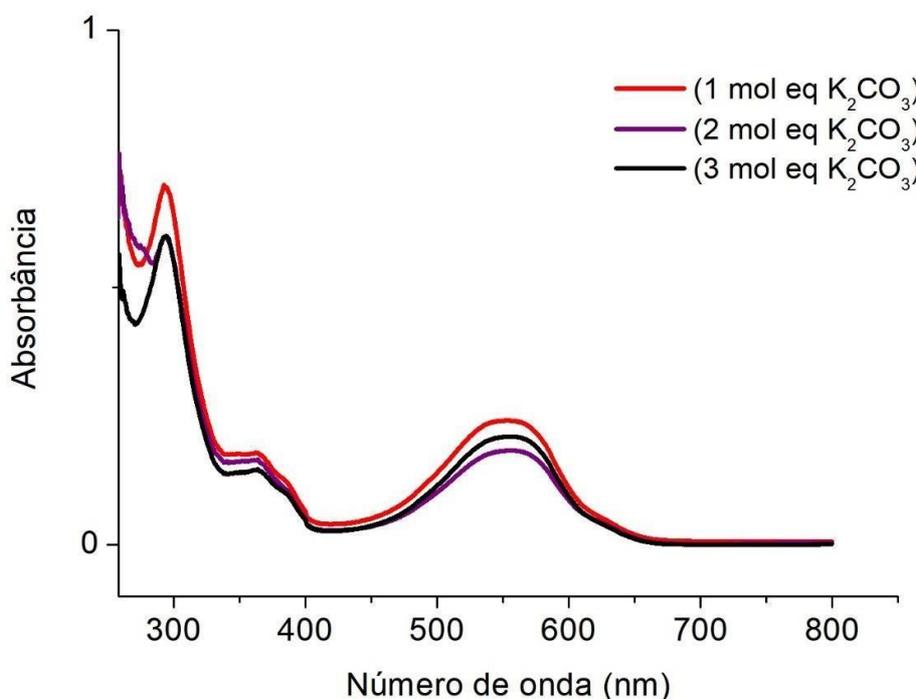


Fonte: Elaborado pela autora

Após, avaliou-se a nucleofilicidade do esqueleto da indirubina em meio básico considerando a formação de um nucleófilo aniônico. No entanto, muitas amidas apresentam altos valores de pK_a e o carbonato não é uma base forte, sugerindo que a geração do ânion pode ser inviável e se tornar um fator limitante para a reação. (BORDWELL, 1988) Como ainda não há valores experimentais de pK_a da indirubina relatados, foi assumido que a sua base conjugada poderia ser estabilizada por ressonância, uma vez que é altamente conjugada. (GABORIAUD-KOLAR; NAM; SKALTSOUNIS, 2014b)

A identificação de espécies de indirubina aniônicas foram monitoradas em tempo real por espectroscopia UV-Vis a temperatura ambiente, utilizando 1,0; 2,0 e 3,0 equivalentes de base (K_2CO_3) em DMSO. No entanto, não foi observada nenhuma evidência de formação de espécie aniônica, sendo observadas apenas as transições características da indirubina, sendo duas na região do ultravioleta e uma na região do visível próximo a 540 nm referente a transição HOMO \rightarrow LUMO ($\pi \rightarrow \pi^*$) (Figura 24).

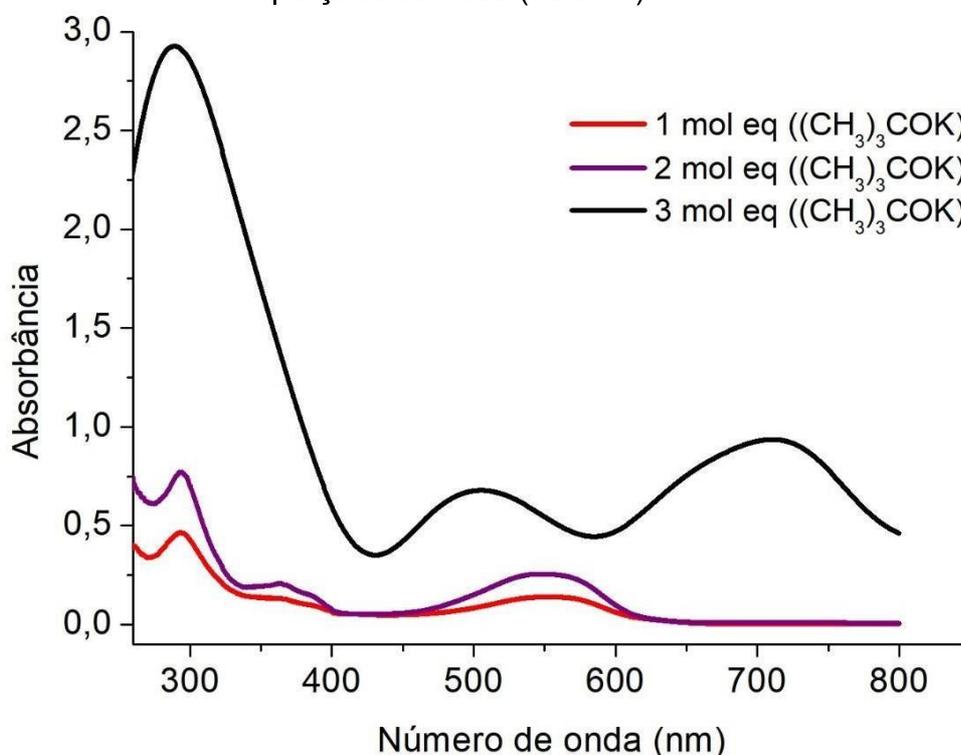
Figura 24 - Espectro UV-vis da solução da indirubina em DMSO com diferentes porções de base (K_2CO_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Ao realizar o experimento controle no UV-vis empregando uma base mais forte, como o *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) verifica-se o aparecimento de uma banda com efeito batocrômico (Redshift) em 700 nm, o que sugere a presença de uma espécie aniônica (Figura 25). Embora a força do *t*-BuOK seja suficiente para desprotonar a indirubina, o que a tornaria ideal para a formação de um nucleófilo de forma mais efetiva, seu uso é limitado pela sensibilidade do esqueleto indirubínico em meios fortemente básicos.

Figura 25 - Espectro UV-vis da solução da indirubina em DMSO com diferentes porções de base (*t*-BuOK)



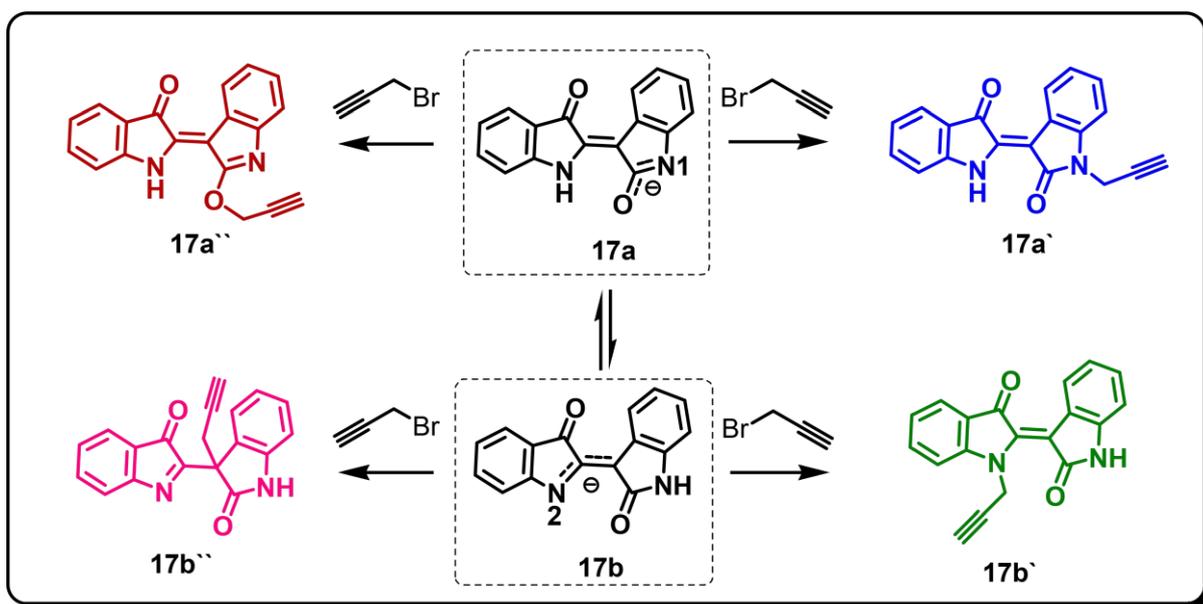
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Considerando os resultados apresentados nos espectros de UV-Vis, propôs-se dois mecanismos nos quais a reação de propargilação ocorreria, seja por via neutra ou aniônica. Haja vista, a possibilidade de formação de uma pequena concentração da espécie aniônica com K_2CO_3 , não detectada por UV-vis.

Os perfis energéticos foram obtidos por cálculos DFT em colaboração com a Dra. Eloah Pereira Ávila. O método utilizado para determinação dos perfis energéticos está descrito detalhadamente na sessão teórica.

Levando em conta os efeitos de ressonância ao longo da estrutura da indirubina, 2 sítios nucleofílicos podem ser gerados quando a porção amida (*N1*) ou enamina (*N2*) são desprotonadas (Estrutura **17a** e **17b**- Esquema 31). Na formação o ânion em *N1* **17a**, a ressonância pode ativar o oxigênio como um nucleófilo levando a uma mistura de **17a'** e **17a''**. Por outro lado, quando há a formação do ânion em *N2* **17b**, este pode atuar como nucleófilo e também pode ocorrer a ativação do carbono **17b''** por ressonância, levando a formação das espécies **17b'** e **17b''** respectivamente.

Esquema 31 - Diferentes isômeros possíveis para a reação de propargilação: *N1*-propargil (azul) (**17a'**), *O*-propargil (vermelho) (**17a''**), *C3*-propargil (rosa) (**17b''**) e *N2*-propargil (verde) (**17b'**)

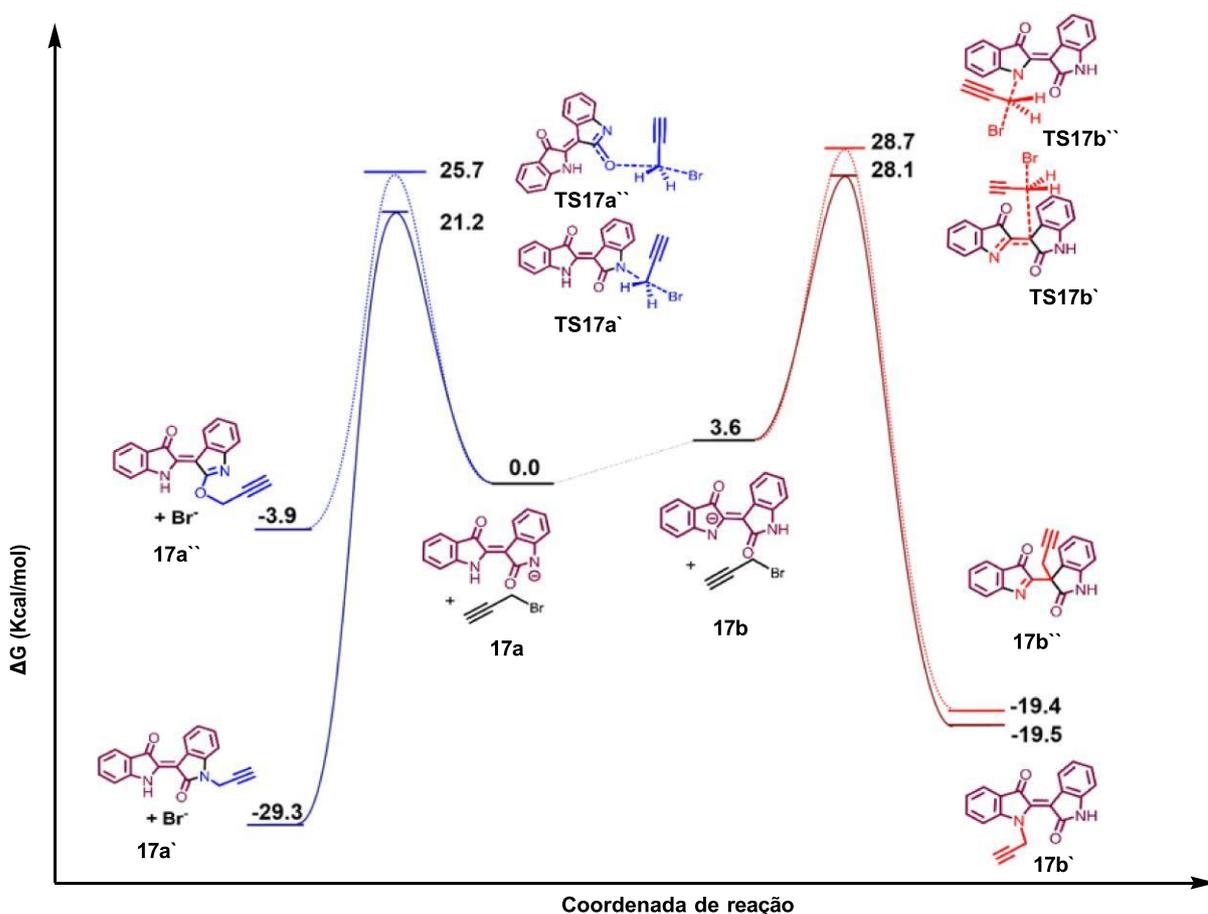


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

O equilíbrio entre o ânion em *N1* **17a** e *N2* **17b** sugere que **17a** é o componente majoritário sendo 3,6 Kcal/mol mais estável que **17b** (Figura 26). Partindo de **17a**, como a espécie mais nucleofílica, o processo de *N1*-propargilação **17a'** mostrou-se o mais favorecido cineticamente com barreira de ativação $\Delta G^\ddagger = 21,2$ Kcal/mol, e também o mais termodinamicamente estável $\Delta G = -29,3$ Kcal/mol. A energia livre de ativação para *O*-propargil **17a''** foi de $\Delta G^\ddagger = 25,7$ Kcal/mol, sendo 4,5 Kcal/mol maior

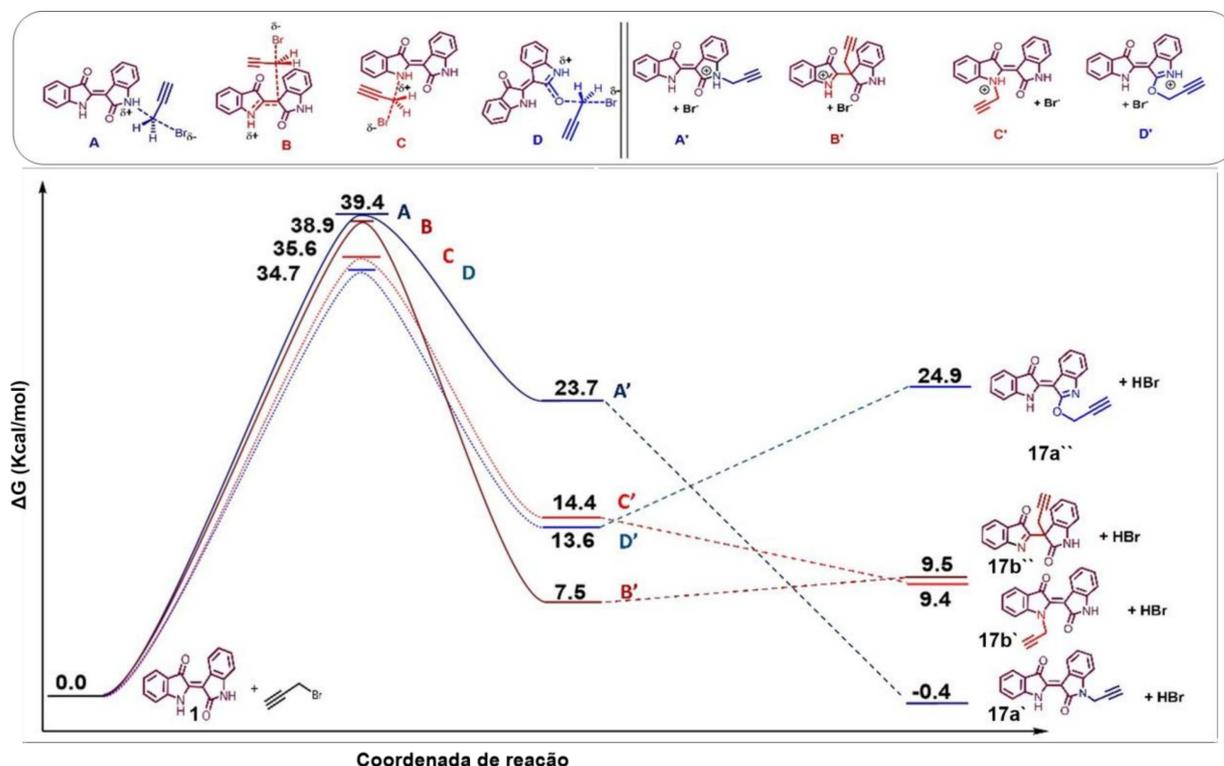
quando comparado com o *N1*-propargil **17a`**. O produto *O*- propargilado **17a``** é favorecido em apenas $\Delta G = 3,9$ Kcal/mol em relação aos reagentes iniciais. Os estados de transição para formação dos produtos *N2*-propargil **17b`** e *C*-propargil **17b``** apresentaram energia de ativação de 28,7 Kcal/mol e 28,1 Kcal/mol respectivamente.

Figura 26 - Perfil de energia livre (ΔG) da reação de monopropargilação da indirubina através da via aniônica em Kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L para todas as espécies a 298K.



Ao se avaliar o mecanismo neutro, observou-se que esses processos foram cineticamente desfavoráveis para todas as espécies com a variação da barreira de ativação de $\Delta G^\ddagger = 34,7$ Kcal/mol a $\Delta G^\ddagger = 39,4$ Kcal/mol (Figura 27) sugerindo que o mecanismo pela via aniônica é mais favorável, e que além disso o produto *N1*-propargilado **17a`** é a espécie mais termodinamicamente mais favorecida em ambos os mecanismos, onde na via aniônica $\Delta G = -29,3$ Kcal/mol e na via neutra $\Delta G = -0,4$ Kcal/mol.

Figura 27 - Perfil de energia livre (ΔG) da reação de monopropargilação da indirubina pela via neutra em Kcal/mol, estado padrão de 1,0 mol/L para todas as espécies a 298K.

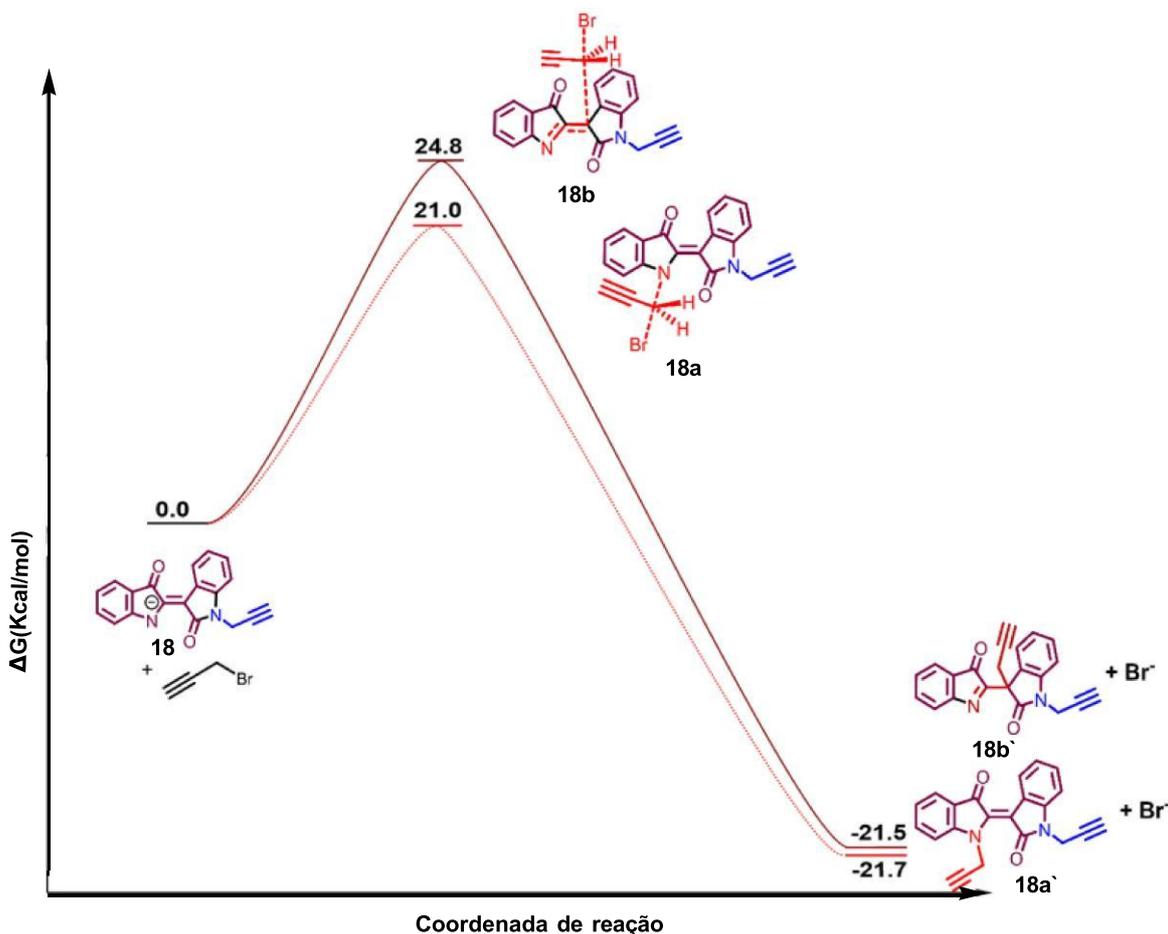


Fonte: Elaborado pela Dr. Eloah Ávila (2023)

Considerando que a primeira propargilação de fato ocorre na posição *N1* da indirubina, foi traçado o perfil energético para a segunda propargilação a partir do ânion **18**. A segunda propargilação pode ocorrer na posição *N2* da indirubina **18a** ou por efeito de ressonância no carbono C3 **18b** (Figura 28), onde as energias de ativação são iguais a $\Delta G^\ddagger = 21,0$ Kcal/mol e $\Delta G^\ddagger = 24,8$ Kcal/mol, respectivamente.

Ao que tange a estabilidade termodinâmica, o produto propargilado na posição *N1* e *N2* **18a'** é o mais estável $\Delta G = -21,7$ Kcal/mol comparado com o dipropargilado na posição *N1* e C3 **18b'** $\Delta G = -21,5$ Kcal/mol. A pequena diferença de energia entre os produtos dipropargilados abrem espaço para formação de ambas as espécies, corroborando com os múltiplos sinais metilênicos e metínicos encontrados no espectro do bruto da reação de propargilação com deslocamento químico variando de 2.22 ppm a 2.32 ppm e 4.50 ppm a 4.62 ppm (Figura 29).

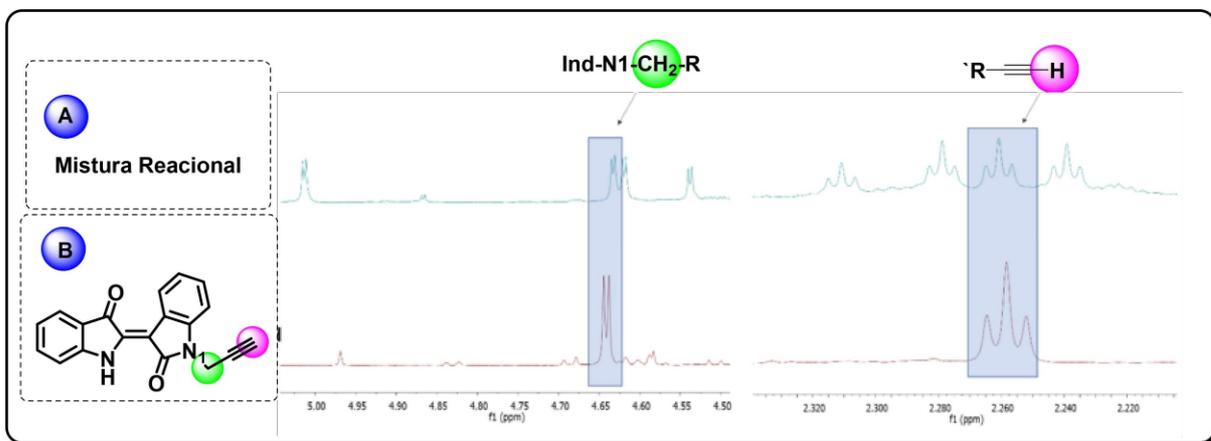
Figura 28 - Perfil de energia livre (ΔG) da via aniônica para uma segunda reação de propargilação envolvendo o ânion da espécie *N1*-propargil-indirubina **18** em Kcal/mol, estado padrão 1mol/L para todas as espécies a 298K.



Fonte: Elaborado pela Dr. Eloah Ávila (2023)

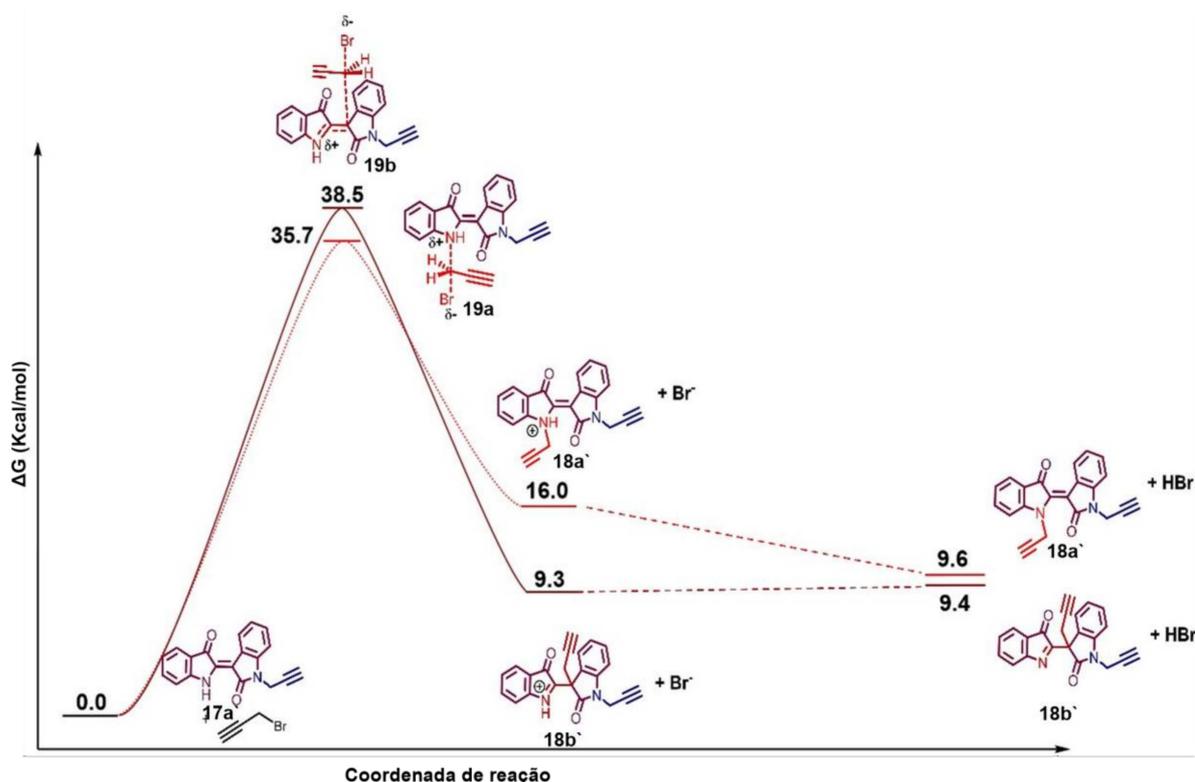
Ao traçarmos o perfil energético do produto dipropargilado considerando a via neutra (Figura 30) esta novamente mostrou-se altamente energética e cineticamente inviável, com energia de ativação igual a $\Delta G^\ddagger = 35,7$ Kcal/mol para o estado de transição **19a** e $\Delta G^\ddagger = 38,5$ Kcal/mol para o estado de transição **19b**. As energias dos produtos são maiores do que das matérias de partida, onde $\Delta G = 9,4$ Kcal/mol para o produto **18a'** e $\Delta G = 9,6$ Kcal para **18b'**.

Figura 29 - Área de expansão dos espectros de RMN de ^1H do bruto da reação de propargilação da indirubina (a) e da indirubina *N1*-propargilada (b), (500 MHz, CDCl_3)



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

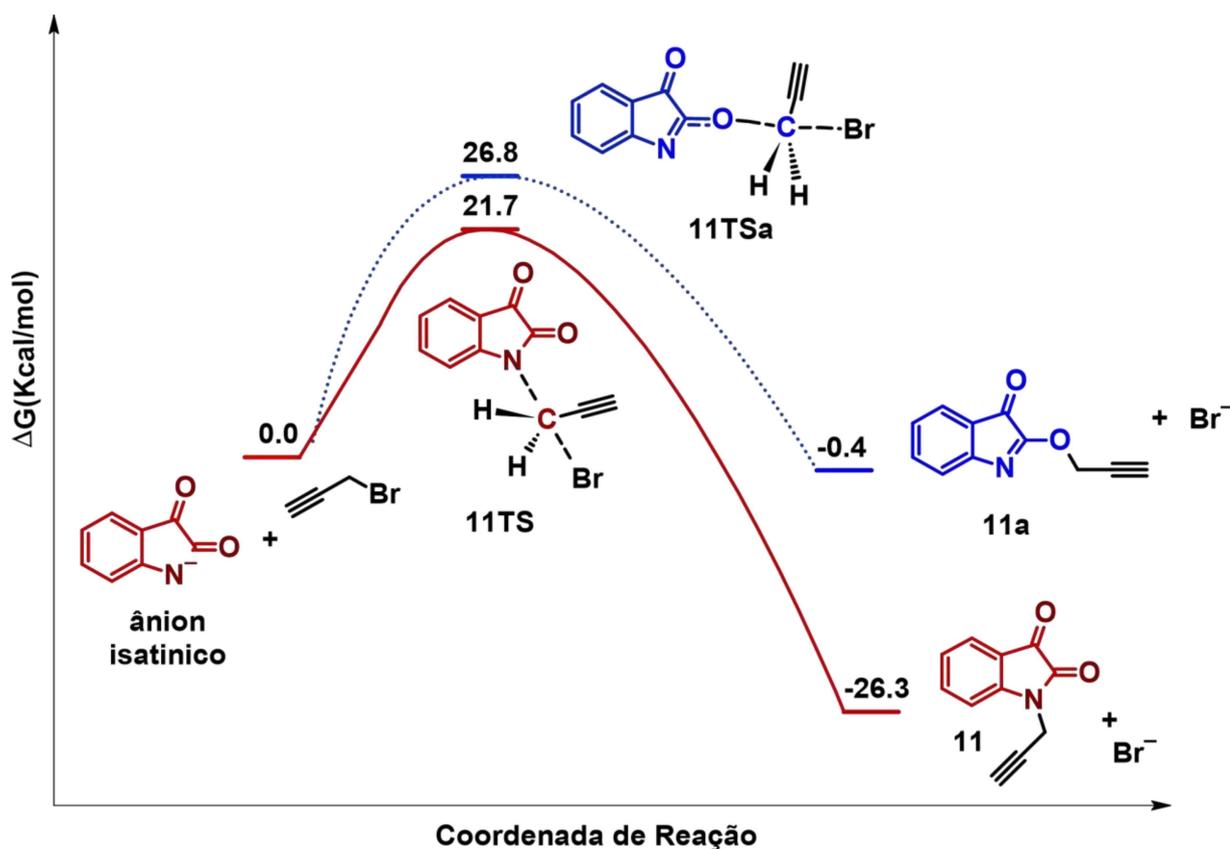
Figura 30 - Perfil de energia livre (ΔG) da via neutra para reação de dipropargilação da *N1*-propargil-indirubina em Kcal/mol, estado padrão 1,0 mol/L para todas as espécies a 298K.



Fonte: Elaborado pela Dr. Eloah Ávila (2023)

Por fim, ao compararmos a reatividade da isatina **3** com a indirubina **1** sob reações de propargilação por via aniônica, a reação com a isatina mostrou-se mais seletiva. De acordo com o perfil energético para formação dos isômeros *N*-propargil-isatina **11** e *O*-propargil-isatina **11a** (Figura 31) temos que a energia de ativação para formação do estado de transição do isômero *N* **11TS** igual a $\Delta G^\ddagger = 21,7$ Kcal/mol contra $\Delta G^\ddagger = 26,8$ Kcal/mol para a formação do isômero *O* **11TSa**. Além disso, o produto *O*-funcionalizado **11a** possui ΔG ligeiramente negativo por apenas $\Delta\Delta G = 0,4$ Kcal/mol, sugerindo que apenas o produto *N*-funcionalizado **11** seja observado $\Delta G = -26,3$ Kcal/mol.

Figura 31- Perfil de energia livre (ΔG) da via aniônica para a reação de propargilação da isatina **3** em Kcal/mol, estado padrão 1,0 Kcal/mol para todas as espécies a 298K



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Esses resultados sugerem que os dados teóricos estão de acordo com as observações experimentais e enfatizam a importância da metodologia envolvendo a condensação aldólica dos derivados isatinicos com o 3-acetoxindol (Esquema 26) como rota viável na síntese de derivados triazólicos da indirubina.

5 CONCLUSÕES

Em resumo, o trabalho aqui apresentado teve por objetivo a síntese de novos compostos contendo a indirubina e a isatina como núcleo principal, *N*-funcionalizadas com diferentes açúcares, a fim do aumento da biodisponibilidade desses substratos em meio biológicos.

Inicialmente avaliou-se a possibilidade de acoplamento da isatina e indirubina com carboidratos diretamente via reação de substituição nucleofílica, na presença de base, aquecimento e em DMSO e/ou DMF. Em ambas as tentativas se observou a formação do produto triptantrina e decomposição da unidade do açúcar.

Nesse sentido, fez-se necessário a avaliação de novas estratégias para obtenção dos substratos de interesse, no qual a metodologia de escolha foi a inserção do anel triazól via reação click para conexão do alcaloide com o carboidrato. Sendo assim obtidos os derivados (**12a-12c**), **13a**, (**16a-16c**) e (**16a`-16c`**) com rendimentos variando de 42% a 87% para os substratos protegidos com grupo isopropilideno e rendimentos qualitativos para as espécies **16a`-16c`**, sob condições reacionais brandas e tempo reacional relativamente curto. Os produtos foram caracterizados por espectroscopia de RMN ¹H, ¹³C e IV. O processo de purificação dos substratos **16a`-16c`** estão sendo avaliados com objetivo de encontrarmos a melhor metodologia de purificação. E o composto **15** abre possibilidade para estudos mais aprofundados em reações de di propargilação da indirubina por acoplamento redutivo.

Ao que tange a reação de propargilação da indirubina uma perda de quimiosseletividade foi observada quando um excesso de base e brometo de propargila são empregados, sendo este um fator limitante para obtenção dos derivados triazólicos (**16a-16c**) por essa metodologia.

A análise por estudo computacional está em uma boa concordância com os resultados experimentais. Sugere-se que o mecanismo envolvendo a via aniônica seja de fato a mais viável para as reações de propargilação, embora o processo seja mais lento para a formação do nucleófilo, haja vista que o carbonato é uma base fraca. Além disso os resultados teóricos apontam que a reação de *N*-propargilação pode ser melhor alcançada utilizando a metodologia comparada com a reação de *O*-propargilação através de um nucleófilo aniônico. Por fim, a barreira de ativação para a segunda reação de propargilação em *N2* foi menor comparada com a propargilação

em C3. De acordo com os resultados experimentais e teóricos, o espectro de RMN de ^1H do bruto reacional indicam a presença de espécie mono propargilada em *N1* e di propargilada em *N1* e *N2*.

Esse trabalho resultou em um artigo científico aceito para publicação no Journal of the Brazilian Chemical Society: Reactivity studies and synthetic strategies towards the preparation of new hydrophilic indirubin-triazole-based compounds.

PARTE EXPERIMENTAL

a) materiais e métodos:

–Os materiais de partida isatina, *D*-galactose, *D*-ribose e *D*-frutose foram obtidas comercialmente. Todos os solventes foram utilizados sem purificação prévia, exceto o hexano, que foi purificado por destilação;

–As reações envolvendo reagentes sensíveis à oxidação foram realizadas sob atmosfera de N₂;

–O seguimento das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) e visualizado por lâmpada UV (254nm), iodo (I₂) e solução 80% etanol/H₂SO₄;

–Os espectros de RMN foram registados num espectrômetro Bruker Avance III, operando em 500MHz para ¹H e em 125MHz para ¹³C, com os solventes CDCl₃ e DMSO-*d*₆ e tratados no software MestReNova, versão 6.0.2-5475;

–Os valores dos deslocamentos químicos (δ_{ppm}) são relatados em relação ao sinal de TMS e solventes residuais (CDCl₃= δ (¹H) = s, 7,26, δ (¹³C) = t, 77,16; DMSO-*d*₆ = δ (¹H) = q, 2,50, δ (¹³C) = sept, 39,52) como referência padrão, e as abreviaturas s, d, t, q, dd, ddd e sept significam simpleto, duplete, tripleto, quarteto, duplo duplete, duplo duplete duplo e septeto, respectivamente;

–Os valores da constante de acoplamento (*J*) são descritos em Hz e os experimentos de RMN ¹³C foram realizados sem acoplamento de hidrogênios. As numerações das estruturas e nomenclatura foram obtidas pelo programa ChemDraw e não necessariamente seguem o padrão IUPAC;

–Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Bruker Vertex 70, modelo Hyperion acoplado com ponta de diamante, com resolução de 4cm⁻¹ e gama espectral de 400 cm⁻¹ a 4000cm⁻¹.

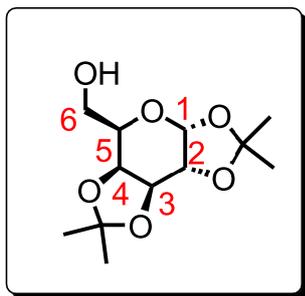
b) preparação dos carboidratos protegidos com grupo isopropilideno (**1a`-3a`**):

–em um balão foram adicionados 10,0g (55,5mmol) do respectivo açúcar, sendo estes *D*-ribose, *D*-galactose ou *D*-frutose, 11,95g (87,69mmol) de cloreto

de zinco anidro e 100mL de acetona anidra (previamente seca com peneira molecular). A mistura reacional manteve-se em agitação por 5 minutos, então adicionou-se 0,6mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi mantida em agitação por 18 horas a temperatura ambiente. O acompanhamento das reações foi feito por CCD eluente 7:3 Hexano/Acetato de etila. Após o fim da reação as soluções foram neutralizadas com solução saturada de carbonato de sódio. Posteriormente as soluções foram filtradas e as fases orgânica secas sob pressão reduzida. O bruto das reações foi purificado por cromatografia em coluna com eluente 8:2 hexano/acetato de etila;

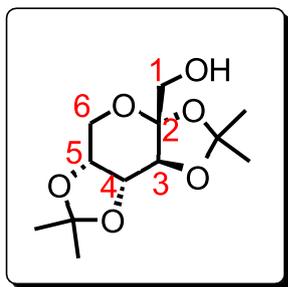
c) caracterização dos carboidratos protegidos com grupo isopropilideno:

– 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**1a'**);



F.M.: C₁₂H₂₀O₆; **M.M.:** 260,1260 g/mol; **Estado Físico:** óleo amarelo; **R_f:** 0,40 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** solução 80% etanol/H₂SO₄; **Rendimento:** 50%; **RMN de ¹H** (500MHz, CDCl₃) δ 5.50 (d, ³J_{1,2} = 5.0 Hz, H₁), 4.55 (dd, ³J_{3,4} = 7.9, ³J_{3,2}= 2.3 Hz, 1H, H₃), 4.27 (dd, ³J_{2,1} = 5.1Hz, ³J_{2,3}= 2.4 Hz, 1H, H₂), 4.21 (dd, ³J_{4,3} = 7.9 Hz, ³J_{4,5}= 1.7 Hz, 1H, H₄), 3.86 – 3.79 (m, 1H, H₆), 3.76 (dd, ²J_{6,6'} = 11.4 Hz, ³J_{6,5}= 7.1 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H, H₅), 2.69 (s, 1H, -OH), 1.47 (s, 3H,-CH₃), 1.39 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 6H, -CH₃); **RMN de ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ 109.41 (C_{quaternário}), 108.68 (C_{quaternário}), 96.28 (C₁), 71.42 (C₅), 70.72 (C₄), 70.56 (C₃), 68.29 (C₂), 62.05 (C₆), 26.01 (-CH₃), 25.93 (-CH₃), 24.94 (-CH₃), 24.33 (-CH₃).

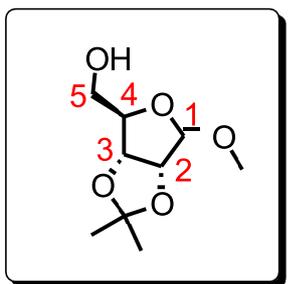
– 2,3:4,5-Di-O-isopropilideno- β -D-frutopiranosose (**2a'**);



F.M.: C₁₂H₂₀O₆; **M.M.:** 260,1260 g/mol; **Estado Físico:** Sólido Branco; **R_f**= 0,58 (7:3 hexano/ acetato de etila); **Revelador:** solução 80% etanol/H₂SO₄; **Rendimento:** 90%; **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (dd, ³J_{4,5} = 7.9 Hz, ³J_{4,3} = 2.6 Hz, 1H, H₄), 4.33 (d, ³J_{3,4} = 2.6 Hz, 1H, H₃), 4.23 (ddd, ³J_{5,4} = 7.9 Hz, ³J_{5,6} = 1.9 Hz, ³J_{5,6'} = 0.7 Hz, 1H, H₅), 3.91 (dd, ²J_{6,6'} = 13.0 Hz, ³J_{6,5} = 1.9 Hz, 1H, H₆), 3.77 (dd, ²J_{6',6} = 13.0 Hz, ³J_{6',5} = 0.8 Hz, 1H, H_{6'}), 3.69 (d, ²J_{1',1} = 11.7 Hz, 1H, H_{1'}), 3.65 (d, ²J_{1,1'} = 11.7 Hz, 1H, H₁), 2.06 (s, 1H, -OH), 1.54 (s, 1H, -CH₃), 1.47 (s, 3H, -CH₃), 1.39 (s, 1H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃);

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 109.20 (C_{quaternário}), 108.65 (C_{quaternário}), 103.20 (C2), 71.07 (s), 70.86 (s), 70.18 (s), 65.66 (s), 61.40 (s), 26.52 (-CH₃), 25.83 (-CH₃), 25.41 (-CH₃), 24.04 (-CH₃).

–1-Metoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose (**3a'**);



F.M.: C₉H₁₆O₅; **M.M.:** 204,0998 g/mol; **Estado Físico:** óleo transparente; **R_f**: 0,6 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** solução 80% etanol/H₂SO₄; **Rendimento:** 70%;

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (s, 1H, H₁), 4.79 (d, ³J_{3,2} = 5.9 Hz, 1H, H₃), 4.55 (d, ³J_{2,3} = 5.9 Hz, 1H, H₂), 4.38 (t, ³J_{4,5} = 3.0 Hz, 1H, H₄), 3.64 (dd, ²J_{5,5'} = 12.3 Hz, ³J_{5,4} = 2.3 Hz, 1H, H₅), 3.59 (s, 1H, H₅), 3.39 (s, 3H, -OCH₃), 3.32 (s, 1H, -OH), 1.45 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃);

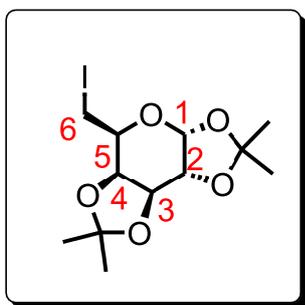
RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 112.14 ($\text{C}_{\text{quaternário}}$), 109.90 (C_1), 88.25 (C_2), 85.75(C_2), 81.50 (C_3), 63.93 (C_5), 55.45 ($-\text{OCH}_3$), 26.35 ($-\text{CH}_3$), 24.71 ($-\text{CH}_3$).

d)preparação dos carboidratos iodados (**2a-2c**):

–em um balão com tolueno adicionou-se 0,6107g (2,99 mmol) do respectivo acetal, 1,17g (4,48mmol) de trifenilfosfina, 0,305g (4.48mmol) de imidazol e 1,13g (4.48mmol) de Iodo Molecular. A reação foi mantida em agitação magnética e refluxo a 90°C por 12 horas, e foi acompanhada por CCD com eluente 9:1 hexano/acetato de etila. Após verificar-se o término da reação, o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida, e no balão contendo a mistura reacional adicionou-se uma solução aquosa de bissulfito de sódio e realizou-se a extração com diclorometano (3 x 100mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por CCS com a mistura 9:1 hexano/acetato de etila como eluente;

e)caracterização dos carboidratos iodados:

–6-Desoxi-6-iodo-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**2a**);

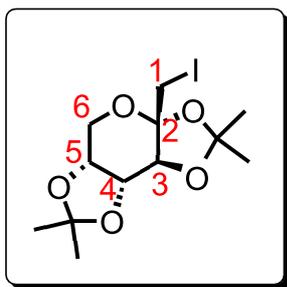


F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IO}_5$; **M.M.:** 370,0277 g/mol; **Estado Físico:** sólido branco; **R_f** = 0,92 (7:3 hexano/ acetato de etila); **Revelador:** solução 80% etanol/ H_2SO_4 e Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 70%;

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.51 (d, $^3J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H_1), 4.58 (dd, $^3J_{3,4} = 7.9$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.5$ Hz, 1H, H_3), 4.37 (dd, $^3J_{4,3} = 7.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.8$ Hz, 1H, H_4), 4.27 (dd, $^3J_{2,1} = 5.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, H_2), 3.91 (td, $^3J_{5,6} = 7.0$ Hz, $^3J_{5,6} = 7.0$ Hz, $^3J_{5,4} = 1.6$ Hz, 1H, H_5), 3.29 (dd, $^3J_{6,6} = 10.0$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.8$ Hz, 1H, H_6'), 3.18 (dd, $^2J_{6,6} = 10.0$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.2$ Hz, 1H, H_6), 1.51 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$);

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 109.59 ($\text{C}_{\text{quaternário}}$), 108.92 ($\text{C}_{\text{quaternário}}$), 96.75 (C_1), 71.65 (C_5), 71.18 (C_4), 70.63 (C_3), 69.02 (C_2), 26.21 ($-\text{CH}_3$), 25.94 ($-\text{CH}_3$), 24.97 ($-\text{CH}_3$), 24.54 ($-\text{CH}_3$), 2.41 (C_6).

– 1-Desoxi-1-iodo-2,3:4,5-Di-O-isopropilideno- β -D-frutopiranosose (**2b**);

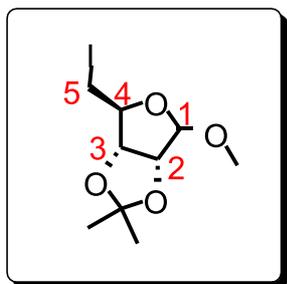


F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IO}_5$; **M.M.:** 370,0277 g/mol; **Estado Físico:** Óleo transparente; **R_f** = 0,77 (hexano/ acetato de etila); **Revelador:** solução 80% etanol/ H_2SO_4 e Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 52%;

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (dd, $^3J_{4,5} = 7.9$ Hz, $^3J_{4,3} = 2.7$ Hz, 1H, H_4), 4.30 (dd, $^3J_{3,4} = 2.7$ Hz, $^4J_{3,1} = 0.7$ Hz, 1H, H_3), 4.21 (td, $^3J_{5,4} = 7.9$ Hz; $^3J_{5,6} = 0.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 0.9$ Hz, 1H, H_5), 3.89 (dd, $^2J_{6,6} = 13.0$ Hz, $^3J_{6,5} = 0.9$ Hz, 1H, H_6), 3.78 (d, $^3J_{6,6} = 13.0$ Hz, 1H, H_6), 3.52 (dd, $^2J_{1,1} = 10.7$ Hz, $^4J_{1,3} = 0.8$ Hz, 1H, H_1), 3.33 (dd, $^3J_{1,1} = 10.6$ Hz, $^4J_{1,3} = 0.6$ Hz, 1H, H_1), 1.53 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.47 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.42 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 109.36 ($\text{C}_{\text{quaternário}}$), 108.58 ($\text{C}_{\text{quaternário}}$), 100.41 (C_2), 71.98 (C_3), 70.82 (C_4), 70.71 (C_5), 62.10 (C_6), 26.66 ($-\text{CH}_3$), 26.13 ($-\text{CH}_3$), 25.40 ($-\text{CH}_3$), 24.33 ($-\text{CH}_3$), 10.85 ($-\text{C}_1$).

– 1-Metoxi-2,3-O-isopropilideno-5-iodo-5-desoxi- β -D-ribofuranose (**2c**);



F.M.: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_4$; **M.M.:** 314,0015 g/mol; **Estado Físico:** Óleo transparente; **R_f** = 0,87 (hexano/acetato de etila); **Revelador:** solução 80% etanol/ H_2SO_4 e

Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 80%;

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (s, 1H, H_1), 4.78 (d, $^3J_{3,2} = 5.9$ Hz, 1H, H_3), 4.64 (d, $^3J_{2,3} = 5.9$ Hz, 1H, H_2), 4.46 (dd, $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5'} = 6.0$ Hz, 1H, H_4), 3.39 (s, 1H, $-\text{OCH}_3$), 3.30 (ddd, $^2J_{5',5} = 10.0$ Hz, $^3J_{5',4} = 6.0$ Hz, $^4J_{5',3} = 0.9$ Hz, 1H, H_5'), 3.18 (td, $^2J_{5,5'} = 10.0$ Hz, $^3J_{5,4} = 10.0$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.0$ Hz, 1H, H_5), 1.50 (s, 1H, $-\text{CH}_3$), 1.34 (s, 1H, $-\text{CH}_3$);

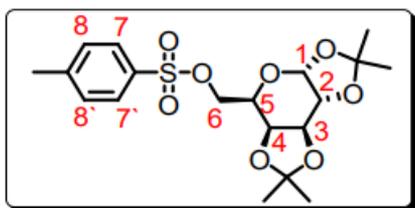
RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 112.78 ($\text{C}_{\text{quaternário}}$), 109.77 (C_1), 87.55 (C_3), 85.45 (C_2), 83.14 (C_4), 55.36 (OCH_3), 26.53 (CH_3), 25.10 (CH_3), 6.82 (C_5).

f) preparação da galactose tosilada (**2aa**):

–em um balão contendo DCM adicionou-se 0,100g (0,384mmol) de galactose protegida. A solução foi mantida em agitação magnética e banho de gelo até alcançar a temperatura de 0°C . Sequencialmente adicionou-se ao balão 0,080g (0,422mmol) de cloreto de tosilato (previamente recristalizado em hexano), 0,1mL (0,768mmol) de trietilamina e 0,010g (0,07mmol) de DMAP. A reação foi acompanhada por CCD eluente 7:3 hexano/ acetato de etila até o consumo do material de partida, que se deu em uma hora de reação. Após o fim da reação adicionou-se ao balão 25mL de água destilada e extraiu-se o produto com DCM (3 x 50mL). O bruto reacional foi purificado por CCS (7:3 hexano/ acetato de etila).

g) caracterização da galactose tosilada:

–6-O-Metanossulfonil-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**2aa**);



F.M.: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$; **M.M.:** 414,1348 g/mol; **Estado físico:** Sólido branco; **R_f:** 0,68 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** solução 80% etanol/ H_2SO_4 e Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 77,5 %;

RMN de ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $^3J_{7,8} = 8.3$ Hz, 1H, H_7 e H_7'), 7.35 (d, $^3J_{8,7} = 8.5$ Hz, 1H, H_8 e H_8'), 5.47 (d, $^3J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H_1), 4.60 (dd, $^3J_{3,4} =$

7.9 Hz, $^3J_{3,2}=2.5$ Hz, 1H, H₃), 4.31 (dd, $^3J_{2,1} = 5.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, H₂), 4.25 – 4.18 (m, 2H, H₄ e H₅), 4.11 (dd, $^2J_{6,6'} = 10.1$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.8$ Hz, 1H, H₆), 4.08 – 4.04 (m, 1H, H_{6'}), 2.46 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃);

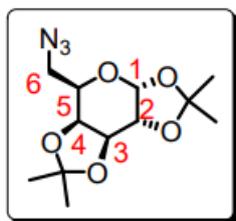
RMN de ^{13}C : (126 MHz, CDCl₃) δ 144.89 (C_{Ar}), 132.93 (C_{Ar}), 129.87 (2x C_{Ar}), 128.28 (C_{Ar}), 128.20 (C_{Ar}), 109.70 (C_{quaternário}), 109.06 (C_{quaternário}), 96.31 (C₁), 70.63 (C₅), 70.54 (C₄), 70.42 (C₃), 68.31 (C₂), 65.91 (CH₂), 26.05 (CH₃ e CH₃-Ar), 25.02 (CH₃), 24.46 (CH₃), 21.74 (CH₃).

h) preparação das azidas de carboidratos (**10a-10c**):

–Em um balão adicionou-se 0,696g (1,88mmol) do açúcar iodado e solubilizou-se em DMSO. Depois, adicionou-se 0,237g (3,76mmol) de azida de sódio. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 12 horas à temperatura de 120°C e acompanhada por CCD eluente 7:3 Hexano/acetato de etila. Após o término da reação adicionou-se 25mL de água destilada ao balão contendo a mistura reacional e extraiu-se com diclorometano (3 x 100mL) e a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida;

i) caracterização das azidas de carboidratos:

–6-Azida-6-Desoxi-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**10a**);



F.M.: C₁₂H₁₉N₃O₅; **M.M.:** 285,1325 g/mol; **Estado físico:** óleo amarelo;

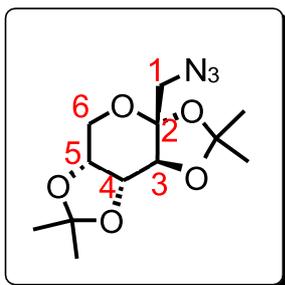
Revelador: Verifica-se a formação do produto a partir do desaparecimento do material de partida em Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 77%;

RMN de ^1H : (500 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (d, $^3J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H₁), 4.61 (dd, $^3J_{3,4} = 7.9$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.5$ Hz, 1H, H₃), 4.32 (dd, $^3J_{2,1} = 5.0$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.5$ Hz, 1H, H₂), 4.18 (dd, $^3J_{4,3} = 7.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.9$ Hz, 1H, H₄), 3.90 (ddd, $^3J_{5,6} = 7.5$ Hz, $^3J_{5,4} = 5.3$ Hz, $^3J_{5,4} = 1.8$ Hz, 1H, H₅), 3.49 (dd, $^2J_{6,6'} = 12.7$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.9$ Hz, 1H, H₆), 3.34 (dd, $^2J_{6,6'} = 12.7$ Hz, $^3J_{6,5} = 5.3$ Hz, 1H, H_{6'}), 1.53 (s, 3H, -CH₃), 1.44

(s, 3H, -CH₃), 1.33 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (s, 3H, -CH₃);

RMN de ¹³C: (126 MHz, CDCl₃) δ 109.71 (C_{quaternário}), 108.90 (C_{quaternário}), 96.44 (C₁), 71.26 (C₃), 70.90 (C₂), 70.48 (C₄), 67.10 (C₅), 50.77 (-CH₂R), 26.12 (-CH₂), 26.03 (-CH₃), 24.97 (-CH₃), 24.52 (-CH₃);

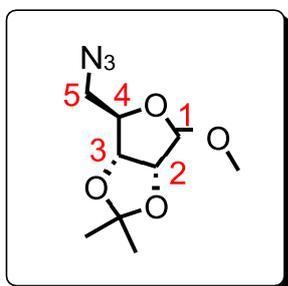
– 1-Azida-1-Desoxi-2,3:4,5-Di-O-isopropilideno-β-D-frutopiranosose (**10b**);



F.M.: C₁₂H₁₉N₃O₅; **M.M.:** 285,1325 g/mol; **Estado físico:** óleo amarelo;

Revelador: Verifica-se a formação do produto a partir do desaparecimento do material de partida em Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 60%;

– 1-Metoxi-2,3-O-isopropilideno-5-azida-5-desoxi-β-D-ribofuranose (**10c**);



F.M.: C₉H₁₅N₃O₄; **M.M.:** 229,1063 g/mol; **Estado físico:** óleo amarelo;

Revelador: Verifica-se a formação do produto a partir do desaparecimento do material de partida em Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 89%;

RMN de ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.96 (s, 1H, H₁), 4.57 (s, 2H, H₂ e H₃), 4.31 – 4.21(m, 1H, H₄), 3.42 (dd, ²J_{5,5} = 12.6 Hz, ³J_{5,4} = 7.7 Hz, 1H, H₅), 3.34 (s, 3H, -CH₃), 3.24 (dd, ²J_{5,5} = 12.6 Hz, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 1H, H₅), 1.45 (s, 3H, -CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃).

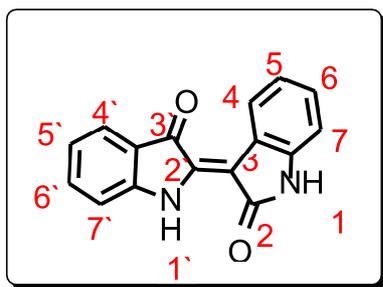
RMN de ¹³C: (126 MHz, CDCl₃) δ 112.78 (C_{quaternário}), 109.93 (C₁), 85.49, 85.23, 82.15, 55.32 (-CH₂R), 53.86 (-CH₃), 26.49 (-CH₃), 25.01 (-CH₃).

j) preparação da indirubina (1):

–em um balão contendo etanol solubilizou-se 1.47g (10 mmol) de isatina. A solução foi mantida sob agitação e refluxo a 90°C. Então, adicionou-se ao balão 0,190g (5 mmol) de boro hidreto de sódio (NaBH₄). A adição desse reagente se deu em 3 alíquotas, onde cada alíquota foi adicionada a cada 20 minutos de reação. O tempo reacional é de 1 hora, e o acompanhamento a reação se deu pela mudança de cor laranja para roxo e por CCD eluente 7:3 hexano/acetato de etila. Após o término da reação o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido obtido foi recristalizado com etanol;

k) caracterização da indirubina:

–2-(2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-indol-3-ona (1);



F.M.: C₁₆H₁₀N₂O₂; **M.M.:** 262,0742 g/mol; **Estado Físico:** Sólido roxo; **R_f:** 0,4 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 73 %;

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H, H_{1'}), 10.89 (s, 1H, H₁), 8.77 (d, ³J_{4,5} = 7.8 Hz, 1H, H₄), 7.65 (d, ³J_{4',5'} = 7.7 Hz, 1H, H_{4'}), 7.58 (t, ³J_{6',5'} = 7.6 Hz, ³J_{6',7'} = 7.6 Hz, 1H, H_{6'}), 7.42 (d, ³J_{7',6'} = 8.0 Hz, 1H, H_{7'}), 7.25 (t, ³J_{6,7} = 7.4 Hz, ³J_{6,5} = 7.4 Hz, 1H, H₆), 7.02 (t, ³J_{5,6} e ³J_{5',6'} = 7.4 Hz, ³J_{5',4'} e ³J_{5,4} = 7.4 Hz, 2H, H₅ e H_{5'}), 6.90 (d, ³J_{7,6} = 7.6 Hz, 1H, H₇);

RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO) δ 188.67 (C_{3'}), 170.95 (C₂), 152.53 (C_{7a}), 140.91 (C_{7a'}), 138.36 (C_{2'}), 137.13 (C_{6'}), 129.30 (C₆), 124.69 (C₄), 124.38 (C_{4'}), 121.47 (C_{3a}), 121.28 (C₅ e C_{5'}), 119.04 (C_{3a'}), 113.46 (C₇), 109.59 (C_{7'}), 106.57 (C₃);

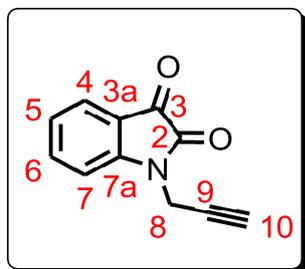
UV (DMSO), λ máx. (nm): 550;

l)preparação da Isatina propargilada (**11**):

–A uma solução de isatina 0,147g (1,0 mmol) em acetonitrila (2 mL) adicionou-se carbonato de potássio 0,207g (1,5 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. Foi então adicionado 140µL (1,5 mmol) de brometo de propargila e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 50°C durante 1 hora. O consumo do material de partida foi verificado por CCD com eluente 7:3 hexano/acetato de etila. Após o fim da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Ao balão contendo a mistura reacional adicionou-se 20 mL de água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 100mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o excesso de solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **11** como um sólido laranja;

m)caracterização da isatina propargilada:

–1-(2-Propinil) -1H-indol-2,3-diona (**11**);



F.M.: C₁₁H₇NO₂; **M.M.:** 185,0477 g/mol; **Estado Físico:** Sólido laranja; **R_f:** 0,71 (7:3 hexano/ acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 88%;

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.63 (m, 2H, H₄ e H₆), 7.19 (tdd, ⁴J_{7,5}= 7.6 Hz ³J_{7,6}= 7.6 Hz, ⁵J_{7,8}= 2.3 Hz, ⁵J_{7,4}= 0.8 Hz, 1H, H₇), 7.15 (dd, ⁴J_{5,7}= 7.9 Hz, 0.7 Hz, 1H, H₅), 4.55 (t, ³J_{8,10}= 2.4 Hz, ⁵J_{8,7}= 2.4 Hz, 2H, H₈ e H₈'), 2.33 (t, ⁴J_{10,8}= 2.5 Hz, 1H, H₁);

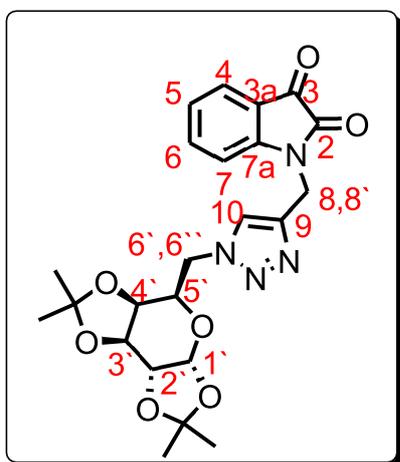
RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 182.65 (C₃), 157.26 (C₂), 149.70 (C_{Ar}), 138.56 (C_{Ar}), 125.53 (C_{Ar}), 124.31 (C_{Ar}), 117.76 (C_{Ar}), 111.21(C_{Ar}), 75.80 (C₉), 73.50 (C₁₀), 29.54 (C₈).

n)preparação dos triazóis de isatina (**12a-12c**) e (**14**):

–a uma solução da azida orgânica 0,200g (0,7 mmol) em DMSO (2mL), adicionou-se 0,108g (0,58mmol) de *N*-propargil-isatina, uma solução aquosa de 20 mol% de CuSO₄.5H₂O e 20 mol% de ascorbato de sódio (NaAsc). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora e monitorizada por CCD (7:3 hexano/acetato de etila). Subsequentemente, na mistura reacional foi adicionada água destilada gelada e o sólido resultante foi filtrado sob vácuo. A água mãe resultante foi extraída com acetato de etila (3x30mL) e o excesso de solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna (6:4 hexano/acetato de etila);

o)caracterização dos triazóis de isatina:

–1-(((1-(((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-Tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*] pirano-5-il) metil) -1*H*-1,2,3-triazol-4-il) metil) indol-2,3-diona (**12a**);



F.M.: C₂₃H₂₆N₄O₇; **M.M.:** 470,1802 g/mol; **Estado Físico:** Sólido laranja; **Rf:** 0,12 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 88%;

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H, H₁₀), 7.58 – 7.54 (m, 2H, H₄ e H₆), 7.27 (d, ³J_{7,6} = 5.0 Hz, 1H, H₇), 7.09 (t, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, 1H, H₅), 5.46 (d, ³J_{1',2'} = 4.9 Hz, 1H, H_{1'}), 5.06 (d, ²J_{8,8'} = 15.6 Hz, 1H, H₈), 4.98 (d, ²J_{8,8'} = 15.6 Hz, 1H, H_{8'}), 4.61 (dd, ³J_{3',4'} = 6.5 Hz, ³J_{3',2'} = 2.1 Hz, 1H, H_{3'}), 4.57 (dd

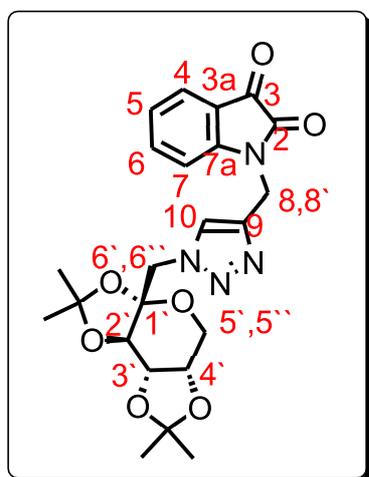
, $^2J_{6'',6''} = 11.9$ Hz, $^3J_{6'',5''} = 3.3$ Hz, 1H, H_{6''}), 4.41 (dd, $^2J_{6'',6''} = 11.9$ Hz, $^3J_{6'',5''} = 7.1$ Hz, 1H, H_{6''}), 4.30 (dd, $^3J_{2',1'} = 4.9$, $^3J_{2',3'} = 2.1$ Hz, 1H, H_{2'}), 4.14 (dd, $^3J_{4',3'} = 6.5$ Hz, $^3J_{4',5'} = 1.5$ Hz, 1H, H_{4'}), 4.11 (ddd, $^3J_{5',6''} = 7.15$ Hz, $^3J_{5',6'} = 3.2$ Hz, $^3J_{5',4'} = 1.6$ Hz, 1H, H_{5'}), 1.46 (s, 3H, -CH₃), 1.33 (s, 3H, -CH₃), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.26 (s, 3H, -CH₃);

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl₃) δ 183.28 (C₃), 157.97 (C₂), 150.46 (C_{Ar}), 141.50 (C₉), 138.69 (C_{Ar}), 125.36 (C_{Ar}), 124.36 (C_{Ar}), 124.02 (C₁₀), 117.68 (C_{Ar}), 111.72 (C_{Ar}), 110.10 (-O-CR₂-O-), 109.15 (-O-CR₂-O-), 96.32 (C_{1'}), 71.19 (C_{5'}), 70.87 (C_{4'}), 70.39 (C_{3'}), 67.15 (C_{2'}), 50.76 (CH₂), 35.62 (CH₂), 26.05 (CH₃), 25.92 (CH₃), 24.96 (CH₃), 24.52 (CH₃);

IR (ATR cm⁻¹) 2989, 2102, 1732, 1612, 1468, 1360, 1302, 1246, 1217, 1169, 1113, 1067, 1003, 906, 858, 819, 769, 686, 472;

HRMS (ES+m/z): calculada C₂₃H₂₆N₄O₇ [M+H⁺]: 471.1874 g/mol; calculada: 471.1879 g/mol;

-1-((1-(((3a*S*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-Tetrametil-tetrahidro-3a*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pirano-3a-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)indol-2,3-diona (**12b**);



F.M.: C₂₃H₂₆N₄O₇; **M.M.:** 470,1802 g/mol; **Estado Físico:** Sólido laranja; **R_f:** 0,16 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 46%;

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H, H₁₀), 7.56 (m, 2H, H₄ e H₆), 7.32 (d, $^3J_{7,6} = 5.0$ Hz, 1H, H₇), 7.10 (t, $^3J_{5,4} = 5.0$ Hz, $^3J_{5,6} = 5.0$ Hz, 1H, H₅), 5.06 (d, $^2J_{8,8'} = 15.0$ Hz, 1H, H₈), 4.99 (d, $^2J_{8,8'} = 15.0$ Hz, 1H, H_{8'}), 4.69 (d, $^2J_{6'',6''} = 14.4$ Hz, 1H, H_{6''}), 4.61 (dd, $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz, $^3J_{3',2'} = 2.7$ Hz, 1H, H_{3'}), 4.50 (d, $^2J_{6'',6''}$

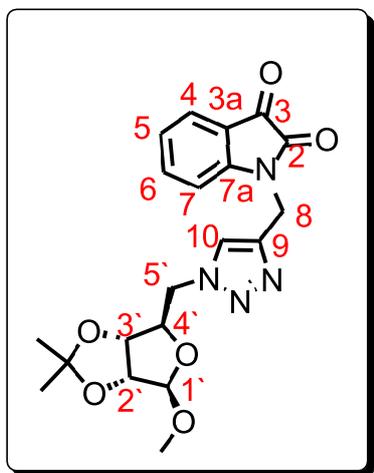
δ = 14.4 Hz, 1H, H_{6''}), 4.36 (d, $^3J_{2',3'}$ = 2.7 Hz, 1H, H_{2'}), 4.22 (d, $^3J_{4',3'}$ = 7.7 Hz, 1H, H_{4'}), 3.87 (dd, $^2J_{5'',5''}$ = 12.9 Hz, $^3J_{5',4'}$ = 1.6 Hz, 1H, H_{5'}), 3.76 (d, $^2J_{5'',5''}$ = 13.0 Hz, 1H, H_{5''}), 1.49 (s, 3H, -CH₃), 1.42 (s, 3H, -CH₃), 1.35 (s, 3H, -CH₃), 0.65 (s, 3H, -CH₃);

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl₃) δ 183.21 (C₃), 158.00 (C₂), 150.37 (C_{Ar}), 141.62 (C₉), 138.72 (C_{Ar}); 125.76 (C_{Ar}), 125.42 (C_{Ar}), 124.16 (C₁₀), 117.59 (C_{Ar}), 111.80 (C_{Ar}), 109.61 (-O-CR₂-O), 109.46 (-O-CR₂-O), 100.71(C_{1'}), 70.81 (C_{4'}), 70.66 (C_{3'}), 70.13 (C_{2'}), 61.99 (CH₂), 55.39 (CH₂), 35.50 (CH₂), 26.47 (CH₃), 26.12 (CH₃), 24.25 (CH₃), 24.13 (CH₃);

IV (ATR cm⁻¹) 2989, 2935, 1738, 1612, 1470, 1373, 1346, 1211, 1169, 1070, 759, 470;

HRMS (ES+m/z): calculada C₂₃H₂₆N₄O₇ [M+H⁺]: 471.1874 g/mol; calculada: 471.1879 g/mol;

–1-(((1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il) metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)indol-2,3-diona (**12c**)



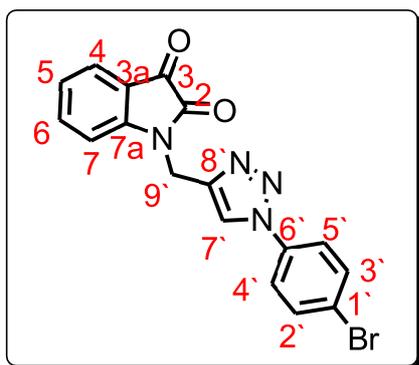
F.M.: C₂₀H₂₂N₄O₆; **M.M.:** 414,1539 g/mol; **Estado Físico:** Sólido laranja; **R_f:** 0,26 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 60%;

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H, H₁₀), 7.59 – 7.56 (m, 2H, H₄ e H₆), 7.32 (d, $^3J_{7,6}$ = 10 Hz, 1H, H₇), 7.10 (t, $^3J_{5,4}$ = 10 Hz, $^3J_{5,6}$ = 10 Hz, 1H, H₅), 5.02 (s, 2H, H₈ e H_{8'}), 4.98 (s, 1H, H_{1'}), 4.72 (d, $^3J_{2',3'}$ = 5 Hz, 1H, H_{2'}), 4.62 (d, $^3J_{3',2'}$ = 5 Hz, 1H, H_{3'}), 4.55 – 4.50 (m, 2H, H_{5'} e H_{5''}), 4.39 (td, $^3J_{4',5'}$ = 11.4 Hz, $^3J_{4',5''}$ = 11.4 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, H_{4'}), 3.34 (s, 3H, -OCH₃), 1.43 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 183.18, 158.10, 150.31, 142.01, 138.72, 125.44, 124.13, 123.72, 117.64, 113.08, 111.61, 110.07, 85.18, 82.00, 55.62, 53.69, 41.03, 35.46, 26.50, 24.97;

IV (ATR cm^{-1}) 2943, 1736, 1616, 1470, 1379, 1219, 1051, 999, 767, 474;

–1-[1-(4-Bromo-fenil)-1*H*-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-1*H*-indol-2,3-diona (**14**);



F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$; **M.M.:** 382,0065 g/mol; **Estado Físico:** Sólido laranja; **R_f:** 0,26 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm);

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (s, 1H, H_7), 7.68-7.60 (m, 6H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $^3J_{5,4} = 7.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 5.10 (s, 2H, H_9 e H_9);

RMN de ^{13}C δ 161.80, 159.90, 146.35, 134.74, 132.83, 124.04, 120.57, 52.01, 40.67;

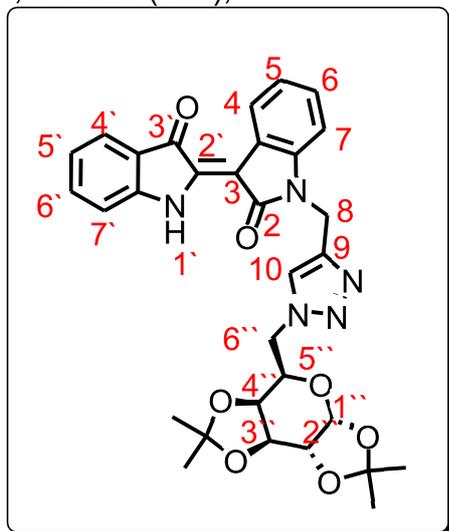
IV (ATR cm^{-1}) 3155, 1738, 1610, 1495, 1468, 1350, 985, 823, 752, 513, 468;

p)preparação dos triazóis de indirubina (**16a-16c**):

–em um balão de fundo redondo contendo metanol adicionou-se o respectivo triazol de isatina 0,080g (0,193 mmol). Sob uma atmosfera inerte, foi adicionado K_2CO_3 0,106g (0,772 mmol) e 3-acetoxiindol 0,034g (0,193 mmol). A solução foi agitada por 35 minutos, o consumo do material de partida foi verificado por CCD (7:3 hexano/acetato de etila) e a cor do meio reacional mudou de laranja para violeta. Os sólidos foram solubilizados em diclorometano, neutralizados por Amberlite IR 120 e então filtrados. A fase orgânica foi seca sob pressão reduzida e os sólidos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna gradiente (hexano/acetato de etila 7:3→acetato de etila/etanol 9:1);

q) caracterização dos triazóis de indirubina:

–(**Z**)-1'-((1-(((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-[2,3'biindolinilideno]-2',3'-diona (**16a**);



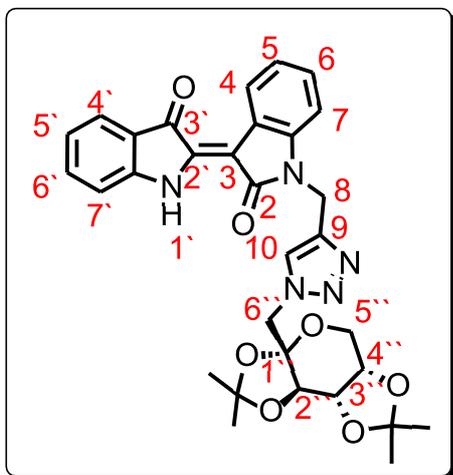
F.M.: C₃₁H₃₁N₅O₇; **M.M.:** 585,2224 g/mol; **Estado Físico:** Sólido roxo; **R_f:** 0,103 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 42%;

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10.55 (s, 1H, H_{1'}), 8.87 (d, ³J_{4,5} = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.74 (d, ³J_{4',5'} = 7.6 Hz, 1H, H_{4'}), 7.67 (s, 1H, H₁₀), 7.51 (td, ³J_{6,7} = 8.1 Hz, ³J_{6,5} = 1.2 Hz, 1H, H₆), 7.28 (dd, ³J_{5,4} = 7.7 Hz, ³J_{5,6} = 1.1 Hz, 1H, H₅), 7.13-7.09 (m, 2H, H₇ e H_{6'}), 7.02 (td, ³J_{5',4'} = 7.6 Hz, ³J_{5',6'} = 7.6 Hz, ⁴J_{5',7'} = 0.5 Hz, 1H, H_{5'}), 6.99 (d, ³J_{7,6} = 8.0 Hz, 1H, H₇), 5.45 (d, ³J_{1'',2''} = 4.9 Hz, 1H, H_{1''}), 5.20 (d, ²J_{8,8'} = 15.7 Hz, 1H, H₈), 5.11 (d, ³J_{8,8'} = 15.7 Hz, 1H, H_{8'}), 4.59 (dd, ³J_{3'',4''} = 7.6 Hz, ³J_{3'',4''} = 2.5 Hz, 1H, H_{3''}), 4.55 (dd, ²J_{6'',6'''} = 14.3 Hz, ³J_{6'',5''} = 3.9 Hz, 1H, H_{6''}), 4.38 (dd, ²J_{6'''',6''} = 14.3 Hz, ³J_{6''',5'''} = 8.4 Hz, 1H, H_{6'''}), 4.28 (dd, ³J_{2'',1''} = 4.9 Hz, ³J_{2'',3''} = 2.6 Hz, 1H, H_{2''}), 4.13 (m, 2H, H_{4''} e H_{5''}), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.30 (s, 3H, -CH₃), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.25 (s, 3H, -CH₃);

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 188.24, 170.36, 151.62, 142.65, 140.05, 139.44, 136.98, 129.38, 125.45, 125.32, 123.69, 122.83, 121.69, 121.13, 120.07, 109.86, 109.07, 109.04, 106.48, 96.17, 71.07, 70.71, 70.29, 67.11, 50.55, 35.44, 29.71, 25.91, 25.78, 24.85, 24.33;

IV (ATR) ν /cm⁻¹ 3464, 2987, 1659, 1607, 1466, 1364, 1215, 1169, 1078, 1009, 744, 595, 528, 451;

–(*Z*)-1'-((1-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-[2,3'-biindolinilideno]-2',3-diona (**16b**);



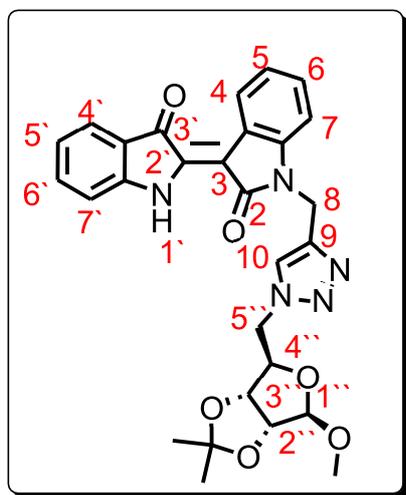
F.M.: C₃₁H₃₁N₅O₇; **M.M.:** 585,2224 g/mol; **Estado Físico:** Sólido roxo; **R_f:** 0,16 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 87%;

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H, H_{1'}), 8.86 (d, ³J_{4,5} = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.74 (d, ³J_{4',5'} = 7.5 Hz, 1H, H_{4'}), 7.63 (s, 1H, H₁₀), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 5.18 (d, ²J_{8,8'} = 15.7 Hz, 1H, H₈), 5.12 (d, ²J_{8,8'} = 15.7 Hz, 1H, H_{8'}), 4.70 (d, ²J_{6'',6''} = 14.5 Hz, 1H, H_{6''}), 4.61 (dd, ³J_{3'',2''} = 7.8 Hz, ³J_{3'',4''} = 2.6 Hz, 1H, H_{3''}), 4.43 (d, ²J_{6'',6''} = 14.5 Hz, 1H, H_{6''}), 4.40 (d, ³J_{4'',3''} = 2.6 Hz, 1H, H_{4''}), 4.21 (d, ³J_{2'',3''} = 7.8 Hz, 1H, H₂), 3.87 (d, ²J_{5'',5''} = 12.9 Hz, 1H, H_{5''}), 3.75 (d, ²J_{5'',5''} = 12.9 Hz, 1H, H_{5''}), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 0.54 (s, 3H, CH₃);

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 188.36, 170.45, 151.73, 142.99, 140.65, 139.66, 137.15, 129.45, 125.66, 125.47, 125.23, 123.08, 121.90, 121.18, 120.19, 112.07, 109.61, 109.44, 109.24, 106.41, 100.79, 70.66, 70.15, 61.99, 55.03, 35.47, 26.47, 26.11, 24.14, 24.10;

IV (ATR) n /cm⁻¹ 3315, 2935, 1647, 1610, 1468, 1319, 1171, 1078, 1011, 744, 530, 449;

–(**Z**)-1'-(((1-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-Methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-[2,3'-biindolinylidene]-2',3-dione (**16c**);



F.M.: C₂₈H₂₇N₅O₆; **M.M.:** 529,1961 g/mol; **Estado Físico:** Sólido roxo; **R_f:** 0,39 (1:1 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm); **Rendimento:** 73%;

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10.52 (s, 1H, H_{1'}), 8.87 (d, ³J_{4,5} = 8.1 Hz, 1H, H₄), 7.74 (d, *J* 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H, H₁₀), 7.51 (t, *J* 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* 7.7 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* 7.9 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H, H₈ e H_{8'}), 4.96 (s, 1H, H_{1''}), 4.71 (d, ³J_{2'',3''} = 5.8 Hz, 1H, H_{2''}), 4.62 (d, ³J_{3'',2''} = 5.9 Hz, 1H, H_{3''}), 4.53 – 4.42 (m, 2H, H_{4''} e H_{5''}), 4.36 (dd, ²J_{5'',5''} = 16.0 Hz, ³J_{5'',4''} = 9.9 Hz, 1H, H_{5''}), 3.29 (s, 3H, -OMe), 1.43 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃);

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 188.2, 170.4, 151.6, 143.3, 140.5, 139.5, 137.0, 129.4, 125.5, 125.3, 123.0, 122.7, 121.8, 121.1, 120.5, 113.0, 111.9, 110.1, 109.0, 106.3, 85.0, 85.0, 81.8, 55.6, 53.2, 35.4, 29.7, 26.4, 24.9;

IV (ATR) ν /cm⁻¹ 3300, 3063, 2926, 1651, 1607, 1464, 1354, 1321, 1169, 1072, 1040, 1009, 865, 792, 585, 451;

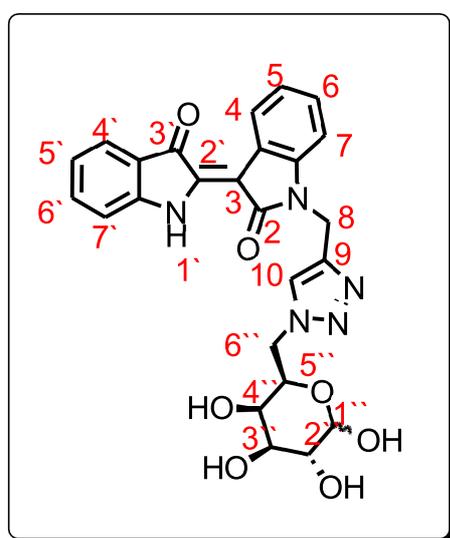
r) preparação dos derivados hidrofílicos da indirubina (**16a`-16c`**):

–A reação de hidrólise foi realizada pela dissolução de 0,047g (0,08 mmol) dos substratos (16a-16c) em THF (2mL), 0,2 mL de uma solução 9:1 TFA/H₂O e uma gota de H₂SO₄ concentrado. A mistura de reação foi mantida sob agitação

magnética por 24 horas a 60°C. O consumo do material de partida foi verificado por CCD 8:2 acetato de etila/etanol. Após o término da reação o solvente foi seco sob pressão reduzida e os produtos rapidamente lavados com éter etílico e armazenados em frasco fechado em atmosfera de N₂;

s) caracterização dos derivados hidrofílicos da isatina:

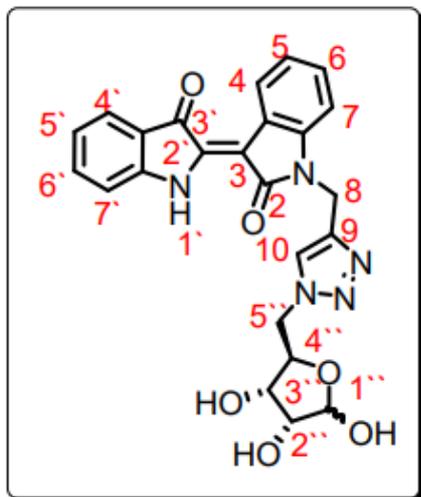
–1'-[1-(3,4,5,6-Tetraoxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-1H,1'H-[2,3']biindolilideno-3,2'-diona (**16a'**);



F.M.: C₂₅H₂₃N₅O₇; **M.M** 505,1598 g/mol; **Estado Físico:** Óleo roxo;
Revelador: Ácido fosfomolibdico e solução 80% etanol/H₂SO₄; **Rendimento:** >99%;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 8.81 (d, *J* 7.7 Hz, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.67 (d, *J* 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* 7.7 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 5.41 – 5.25 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.87 (d, *J* 2.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.35(m, 7H), 3.51 (s, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.36- 3.27 (m, 3H);

–1'-[1-(3,4,5-Trihidroxi-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazol-4 ilmetil]-1H,1' H-[2,3'] biindolilideno-3,2'-diona (**16c**);



F.M.: C₂₄H₂₁N₅O₆; **M.M.:** 475,1492 g/mol; **Estado Físico:** Óleo roxo;
Revelador: Ácido fosfomolibdico e solução 80% etanol/H₂SO₄; **Rendimento:** >99%;

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.18 – 7.92 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.14 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 4H), 1.23 (s, 2H);

RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO) δ 188.6, 168.7, 152.6, 140.8, 138.8, 137.3, 129.1, 124.5, 121.9, 121.5, 120.8, 119.1, 113.5, 109.1, 105.2, 88.8, 79.0, 69.8, 61.1, 34.6.

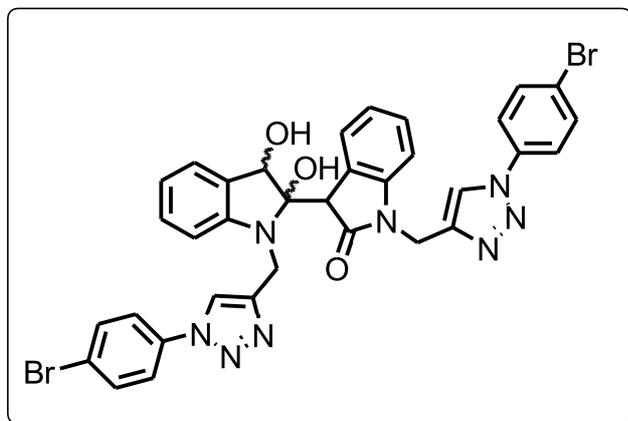
IV (ATR) n /cm⁻¹ 3265, 2912, 1716, 1662, 1612, 1472, 1061, 752.

t) tentativa de acoplamento redutivo para obtenção de espécies difuncionalizadas com anel triazol (**15**):

–a tentativa de acoplamento redutivo foi realizada pela dissolução de 0,100g (0,261mmol) da espécie **14** em etanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecida a 80°C, então adicionou-se 0,010g (0,261mmol) de NaBH₄. O tempo reacional foi de 2 horas, e a cor da solução mudou de marrom para verde. O consumo do material de partida foi verificado por CCD 7:3 hexano/acetato de etila e ao final da reação o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido purificado por cromatografia em coluna com eluição

9:1 hexano/acetato de etila.

u) caracterização do composto **15**:



F.M.: C₃₄H₂₆Br₂N₈O₃; **M.M.:** 752,0495 g/mol; **Estado Físico:** Sólido marrom; **Revelador:** Solução 80% etanol/H₂SO₄ e Lâmpada UV (254nm);

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 13.8, 11.7, 7.9 Hz, 24H), 7.37 – 7.32 (m, 6H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 4H), 5.22 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 5.10 (s, 4H), 4.98 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H);

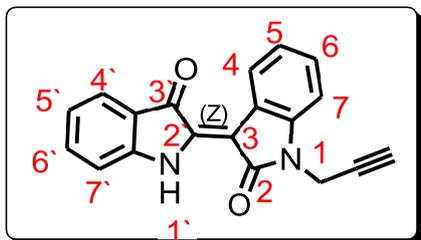
RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 183.2, 158.6, 150.5, 142.8, 138.8, 133.0, 132.9, 130.3, 129.4, 125.5, 124.2, 123.6, 122.8, 122.4, 121.9, 121.1, 117.5, 111.5, 109.9, 35.5, 31.2;

v) tentativa de síntese da indirubina propargilada (**17a**):

—a um balão de fundo redondo foi adicionado 0,9565g (3,64mmol) de indirubina e solubilizado em DMSO. Posteriormente foi adicionado 0,821mL (10,92mmol) de brometo de propargila, 1,5091g (10,92mmol) de K₂CO₃, 0,060g (0,365mmol) de KI e 0,117g (0,364mmol) de brometo de trietilamônio seguindo a metodologia de Dan e colaboradores (DAN et al., 2020). A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 24 horas e o consumo do material de partida foi verificado por CCD 7:3 hexano/acetato de etila. Após o termino da reação o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 25mL) e a fase orgânica

foi seca sob pressão reduzida, por fim o sólido foi purificado por cromatografia em coluna com eluente 8:2 hexano/acetato de etila;

w) caracterização da indirubina propargilada:



F.M.: C₁₉H₁₂N₂O₂; **M.M.:** 300,0899 g/mol; **Estado Físico:** Sólido roxo; **R_f:** 0,78 (7:3 hexano/acetato de etila); **Revelador:** Lâmpada UV (254nm);

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H);

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 188.4, 169.98, 170.0, 151.7, 140.2, 139.8, 137.2, 129.3, 125.7, 125.5, 123.2, 122.0, 121.4, 120.2, 112.1, 108.9, 77.4, 72.4, 29.9, 29.2.

SESSÃO TEÓRICA

Os cálculos teóricos foram realizados com o software Gaussian 09 revisão D0142 (FRISCH et al., 2013). As otimizações da geometria foram realizadas com o funcional B3LYP (BECKE, 1993) e nível de teoria 6-31G (d,p) em DMSO utilizando o modelo de polarização contínua (PCM) (DITCHFIELD; HEHRE; POPLE, 1971). Os cálculos de frequência harmônica foram medidos no mesmo nível de teoria.

Para determinação do perfil energético dos caminhos de reação realizou-se cálculos single point com funcional ω B97XD juntamente com o método de solvatação 6-311G+ (d,p) e SMD46 com DMSO como solvente (CHAI; HEAD-GORDON, 2008), (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

Os valores de energia foram determinados de acordo com a equação x, onde G_{sol} significa energia livre de Gibbs em solução, E_{ele} é a energia eletrônica no ponto único SMD/wb97XD/6-311G+(d,p), e G_{TC} é a correção térmica para a energia livre IEF-PCM/B3LYP/6-31G(d,p) e 1,89 Kcal/mol é a conversão de 1 atm. para 1 mol/L.

Equação 1: Esquema de cálculo de energia livre de Gibbs para as espécies

$$G_{\text{sol}} = E_{\text{el}} + G_{\text{TC}} + 1.89 \text{ kcal mol}^{-1}$$

REFERÊNCIAS

- ALKORTA, I. et al. A theoretical and spectroscopic (NMR and IR) study of indirubin in solution and in the solid state. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 33, n. 4, p. 1–11, 2020.
- ARNOTT, G. E. 8.10 Reduction of Carboxylic Acids and their Derivatives to Alcohols, Ethers, and Amines. In: KNOCHEL, P. B. T.-C. O. S. (SECOND E. (Ed.)). *Comprehensive Organic Synthesis II*. Amsterdam: Elsevier, p. 368–409, 2014.
- ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.
- BORDWELL, F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Accounts of Chemical Research*, v. 21, n. 12, p. 456–463, 1988.
- BRANDÃO, P. et al. I₂/NaH/DMF as oxidant trio for the synthesis of tryptanthrin from indigo or isatin. *Dyes and Pigments*, v. 173, n. August 2019, p. 107935, 2020.
- BREUGST, M.; REISSIG, H.-U. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 59, n. 30, p. 12293–12307, 2020.
- BUCHNER, E. Action of methyl diazoacetate on ethereal salts of unsaturated acids. *Ber. Chem. Ger*, v. 22, p. 842–847, 1889.
- CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *The Journal of Chemical Physics*, v. 128, n. 8, p. 84106, 2008.
- CORRÊA DA SILVA LESSA, R. 1,2,3-Triazole Nucleus as a Versatile Tool for the Obtainment of Novel Biologically Active Compounds: an Overview. *Revista Virtual de Química*, v. 13, n. 1, p. 74–89, 2021.
- DAN, N. T. et al. Design, synthesis, structure, in vitro cytotoxic activity evaluation and docking studies on target enzyme GSK-3 β of new indirubin-3'-oxime derivatives. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 11429, 2020.
- DE OLIVEIRA, M. H. et al. SEMI-SÍNTESE: UMA SOLUÇÃO PARA PROBLEMAS FARMACOLÓGICOS DE PRODUTOS NATURAIS. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 9, n. 1, p. 62–88, 2012.
- DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*, v. 54, n. 2, p. 724–728, 1971.

ELSAMAN, T. et al. Isatin derivatives as broad-spectrum antiviral agents: the current landscape. *Medicinal Chemistry Research*, v. 31, n. 2, p. 244–273, 2022.

FENG, N.-P. Improved Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Indirubin by a Supersaturatable Self-Microemulsifying Drug Delivery System. *International Journal of Nanomedicine*, v. 7, p. 1115, 2012.

FERREIRA, J. T. et al. Highly Efficient Singlet Oxygen Generators Based on Ruthenium Phthalocyanines: Synthesis, Characterization and in vitro Evaluation for Photodynamic Therapy. *Chemistry – A European Journal*, v. 26, n. 8, p. 1789–1799, 2020.

FREITAS, L. B. de O. et al. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34, n. 10, p. 1791–1804, 2011.

FRISCH, M. J. et al. *Gaussian 09, revision D.01*. Wallingford CT: Gaussian Inc., 2013.

GABORIAUD-KOLAR, N.; NAM, S.; SKALTSOUNIS, A.-L. A colorful history: the evolution of indigoids. *Progress in the chemistry of organic natural products*, v. 99, p. 69–145, 2014.

GARDEN, S. J. et al. A Convenient Methodology for the N-Alkylation of Isatin Compounds. *Synthetic Communications*, v. 28, n. 9, p. 1679–1689, 1998.

GAREGG, P. J. et al. A phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopic study of the conversion of hydroxy groups into iodo groups in carbohydrates using the iodine–triphenylphosphine–imidazole reagent. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, n. 3, p. 271–274, 1987.

JAIN, H.; CHELLA, N. Methods to improve the solubility of therapeutical natural products: a review. *Environmental Chemistry Letters*, v. 19, n. 1, p. 111–121, 2021.

JU, Z.; SUN, J.; LIU, Y. Molecular Structures and Spectral Properties of Natural Indigo and Indirubin: Experimental and DFT Studies. *Molecules*, v. 24, n. 21, p. 3831, 2019.

JUNG, H.-J. et al. Indirubin-3'-oxime inhibits inflammatory activation of rat brain microglia. *Neuroscience Letters*, v. 487, n. 2, p. 139–143, 2011.

KASHIF, M. et al. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of novel phthaloyl derivatives of 3-amino-3-aryl propionic acids as inhibitors of Trypanosoma cruzi trans-sialidase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 156, p. 252–268, 2018.

KAUR, R. et al. Recent synthetic and medicinal perspectives of tryptanthrin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 25, n. 17, p. 4533–4552, 2017.

LENCI, E.; MENCHI, G.; TRABOCCHI, A. Carbohydrates in diversity-oriented synthesis: challenges and opportunities. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 14, n. 3, p. 808–825, 2016

LEVENE, P. A.; STILLER, E. T. ACETONE DERIVATIVES OF d-RIBOSE. *Journal of Biological Chemistry*, v. 102, n. 1, p. 187–201, 1933.

LIBNOW, S. et al. First synthesis of indirubin N-glycosides (red sugars). *Tetrahedron Letters*, v. 47, n. 38, p. 6907–6909, 2006.

LIBNOW, S. et al. Synthesis of indirubin-N'-glycosides and their anti-proliferative activity against human cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 10, p. 5570–5583, 2008.

MAGIATIS, P. et al. Indirubins deplete striatal monoamines in the Intact and MPTP-treated mouse brain and block kainate-induced striatal astrogliosis. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 32, n. 2, p. 212–219, 2010.

MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 2009.

MIDLAND, M. M. et al. Synthesis and Conformational Analysis of 1,2:3,4-Di-O-isopropylidene-alpha-D-galactopyranose: A Nuclear Magnetic Resonance and Molecular Modeling Experiment. *Journal of Chemical Education*, v. 71, n. 10, p. 897, 1994.

MOSKOVKINA, T. V. et al. Synthesis of substituted tryptanthrins via oxidation of isatin and its derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, v. 49, n. 12, p. 1740–1743, 2013.

NATH, R. et al. Isatin containing heterocycles for different biological activities: Analysis of structure activity relationship. *Journal of Molecular Structure*, v. 1222, p. 128900, 2020.

NGUYEN, D. T. et al. Synthesis of new indirubin derivatives and their in vitro anticancer activity. *Chemical Papers*, v. 73, n. 5, p. 1083–1092, 2019.

OMAR, F. et al. Plant-Based Indole Alkaloids: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. *Molecules*, v. 26, n. 8, p. 2297, 2021.

PÉTURSSON, S. Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry. *Journal of Chemical Education*, v. 74, n. 11, p. 1297, 1997.

ROSTOVTSEV, V. V. et al. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002.

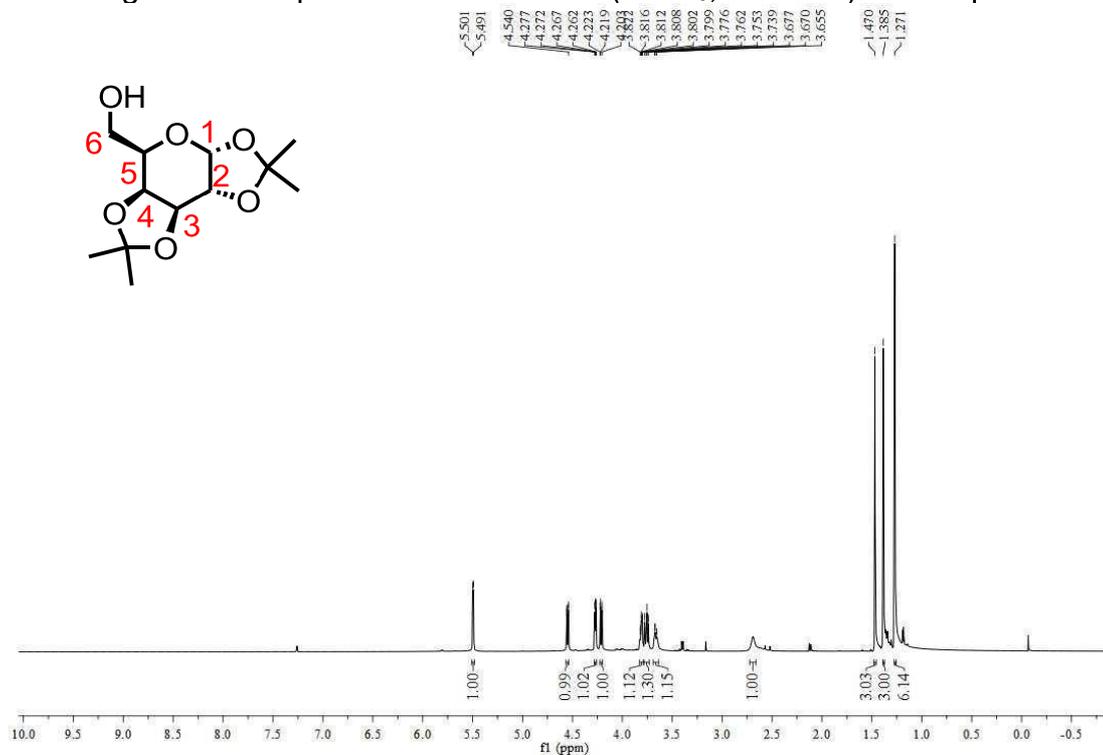
SÁNCHEZ-VIESCA, F. On the Baeyer-Emmerling Synthesis of Indigo. 26 ago. 2018.

SÁNCHEZ-VIESCA, F.; GÓMEZ, R. On the Formation Mechanism of Indigo Blue and Indigo Red from Vegetable Source. *Modern Chemistry*, v. 9, n. 4, p. 88, 2021.

- SHRIVER, J. A. et al. Exploring an anomaly: the synthesis of 7,7'-diazaindirubin through a 7-azaindoxyl intermediate. *RSC Advances*, v. 10, n. 60, p. 36849–36852, 2020.
- SUN, B. et al. Synthesis and activity of novel indirubin derivatives. *Chemical Biology & Drug Design*, v. 97, n. 3, p. 565–571, 2021.
- TRI, N. M. et al. Study on synthesis of some substituted N-propargyl isatins by propargylation reaction of corresponding isatins using potassium carbonate as base under ultrasound- and microwave-assisted conditions. *Chemical Papers*, v. 75, n. 9, p. 4793–4801, 2021.
- ULLRICH, R. et al. Synthesis of Indigo-Dyes from Indole Derivatives by Unspecific Peroxygenases and Their Application for In-Situ Dyeing. *Catalysts*, v. 11, n. 12, p. 1495, 2021.
- VARUN, V.; SONAM, S.; KAKKAR, R. Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications. *MedChemComm*, v. 10, n. 3, p. 351–368, 2019.
- WANG, C. et al. One step synthesis of indirubins by reductive coupling of isatins with KBH 4. *Tetrahedron*, v. 73, n. 19, p. 2780–2785, 2017
- WANG, R. et al. Design, Synthesis, and In Vitro Anti-Tumor Activities of 1,2,3-triazole-tetraethylene Glycol Tethered Heteronuclear Bis-Schiff Base Derivatives of Isatin. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 55, n. 12, p. 3001–3005, 2018.
- YANG, L. et al. Pharmacological properties of indirubin and its derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 151, p. 113112, 2022.
- ZHANG, S.; CHEN, K. Y.; ZOU, X. Carbohydrate-Protein Interactions: Advances and Challenges. *Communications in Information and Systems*, v. 21, n. 1, p. 147–163, 2021.

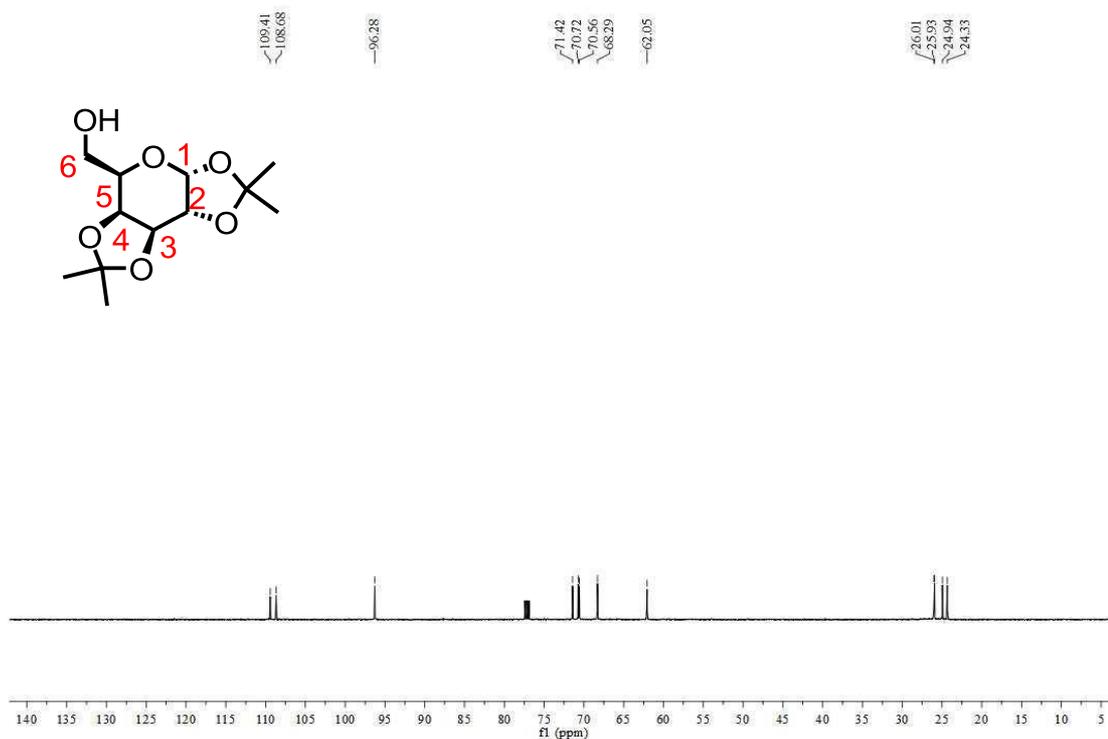
APÊNDICE A – Sessão dos Espectros

Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **1a'**

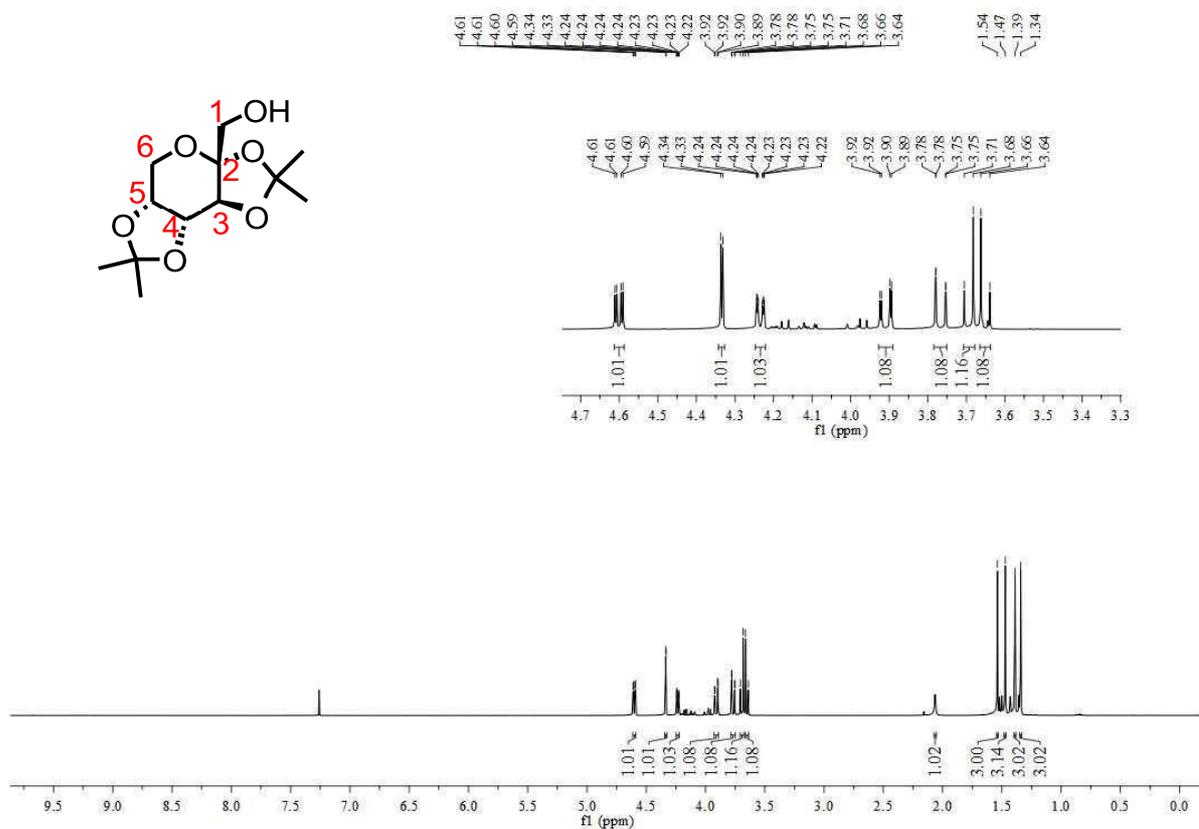


Fonte: Elaborado pela autora (2023)

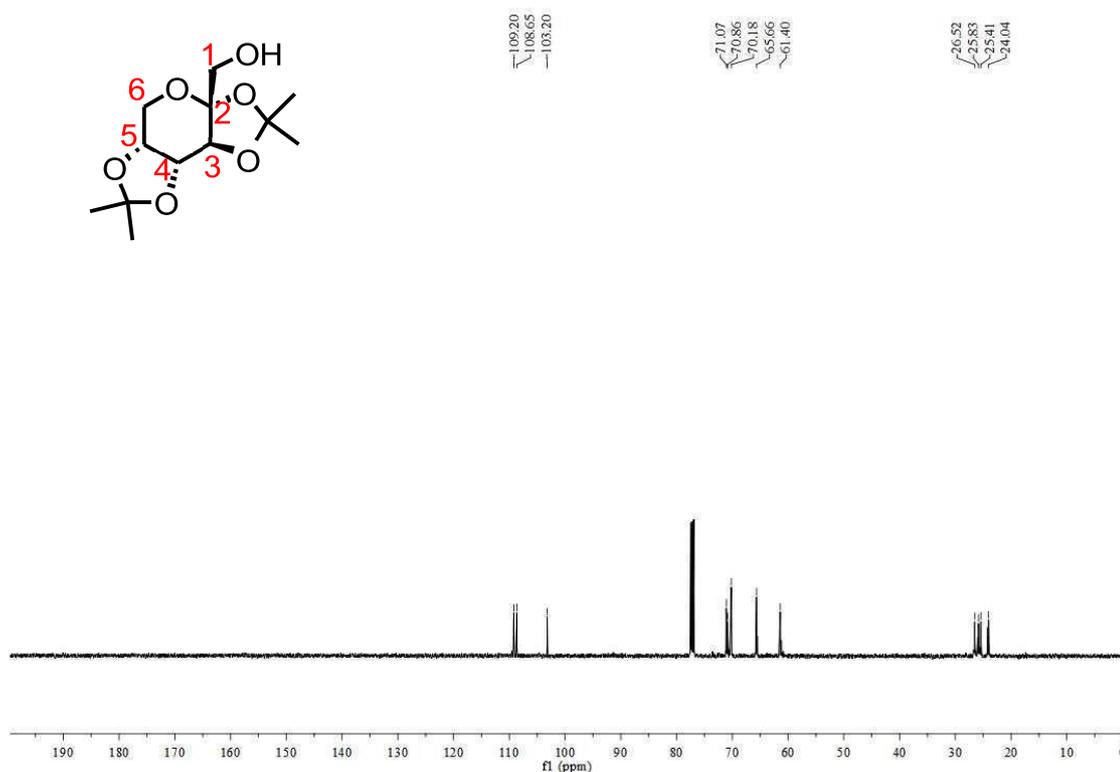
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **1a'**



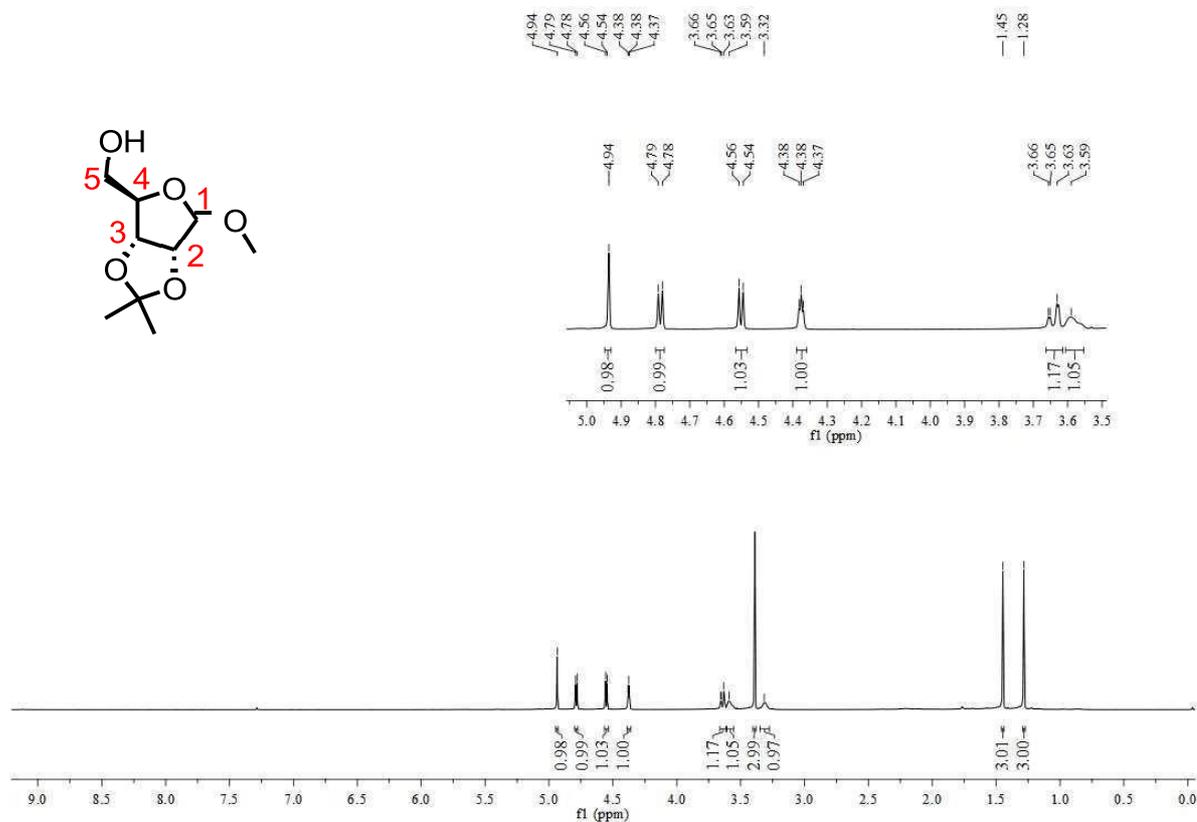
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **2a'**

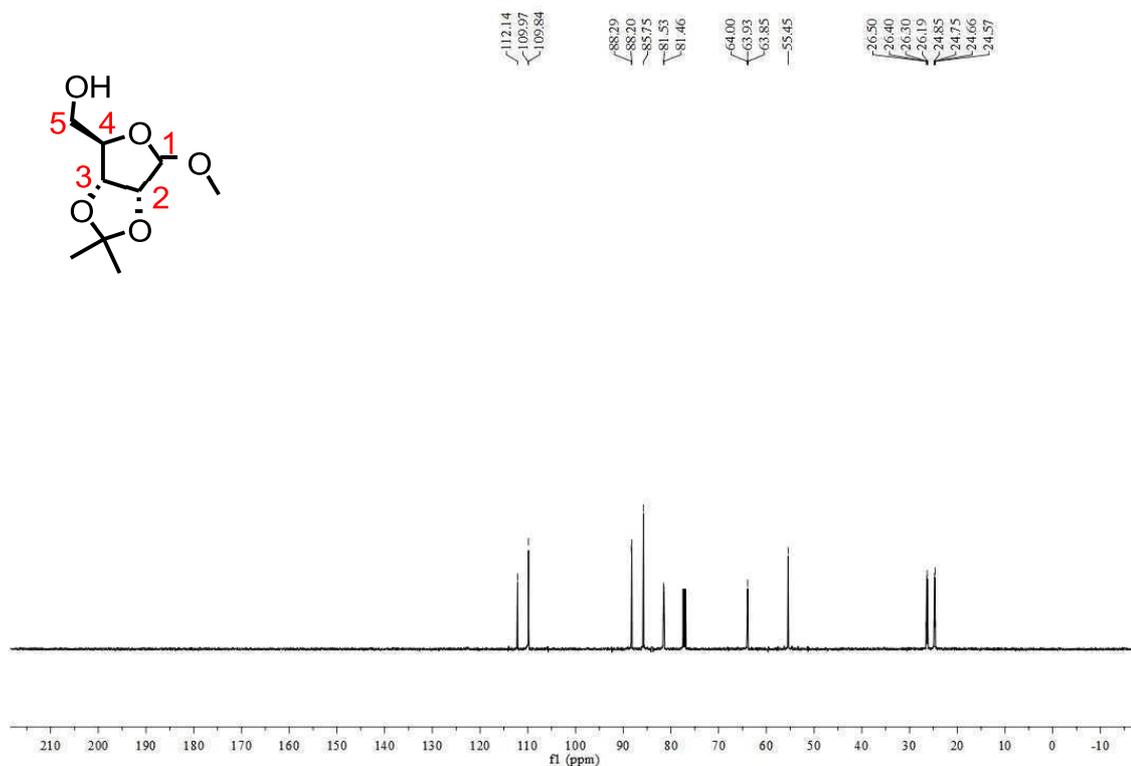
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **2a'**

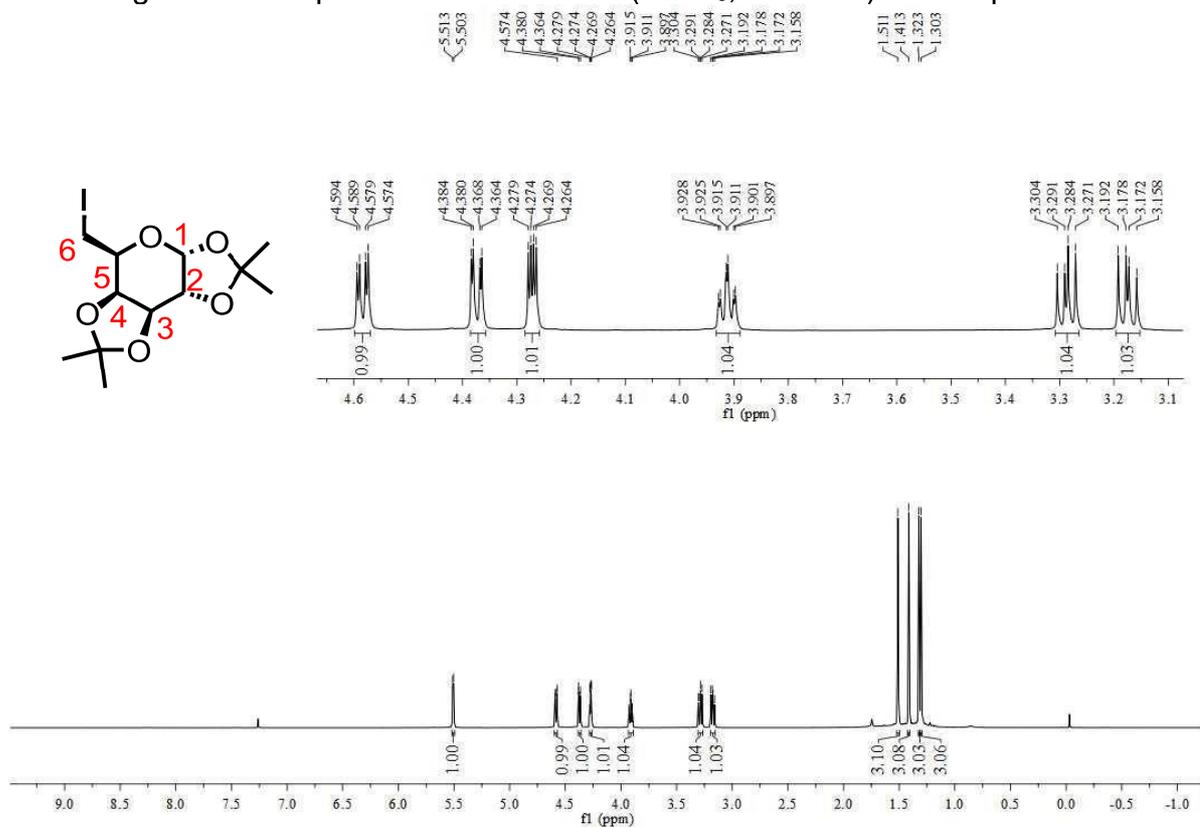
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **3a'**

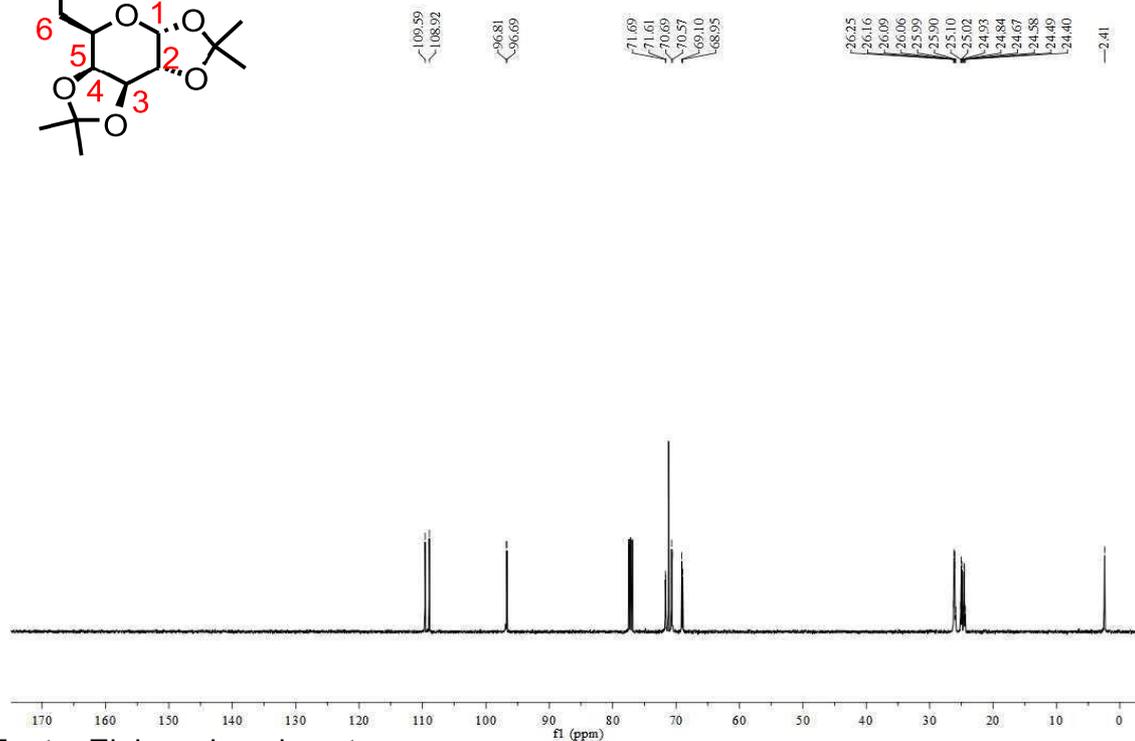
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **3a'**

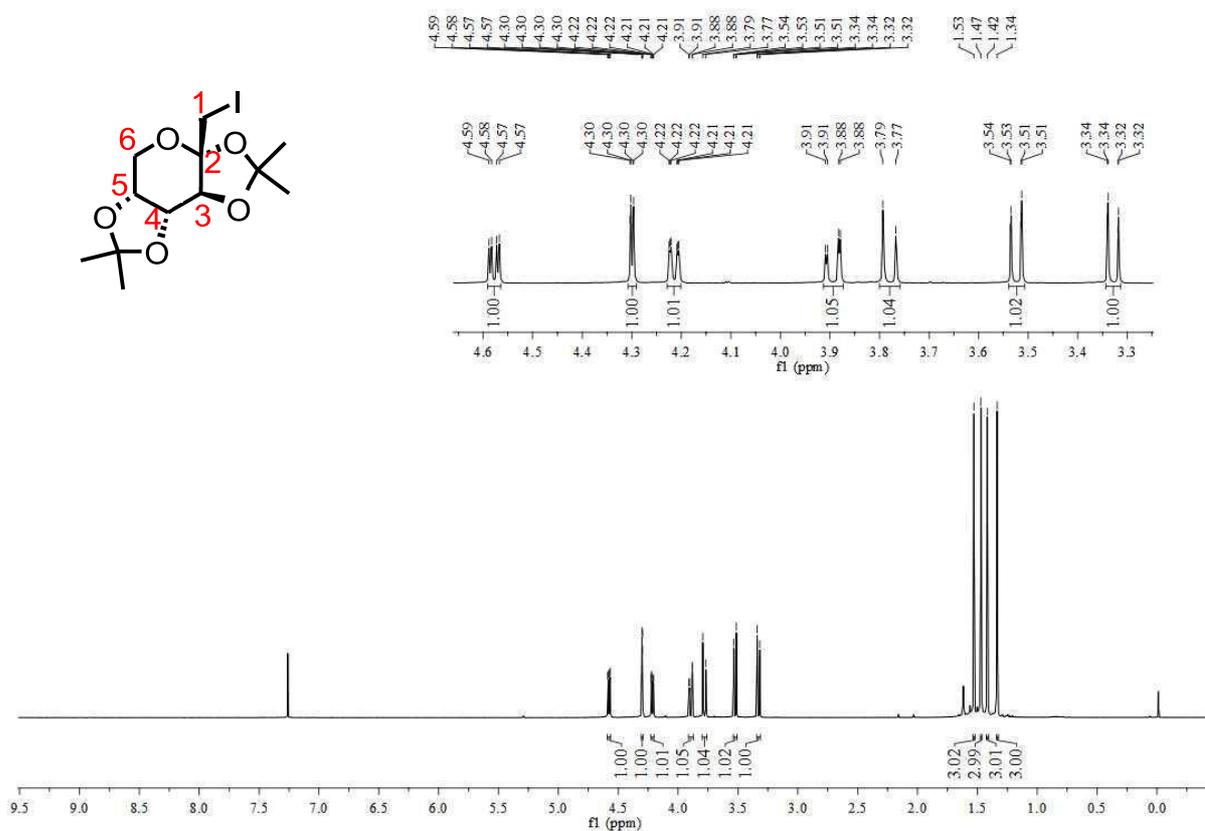
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **2a**

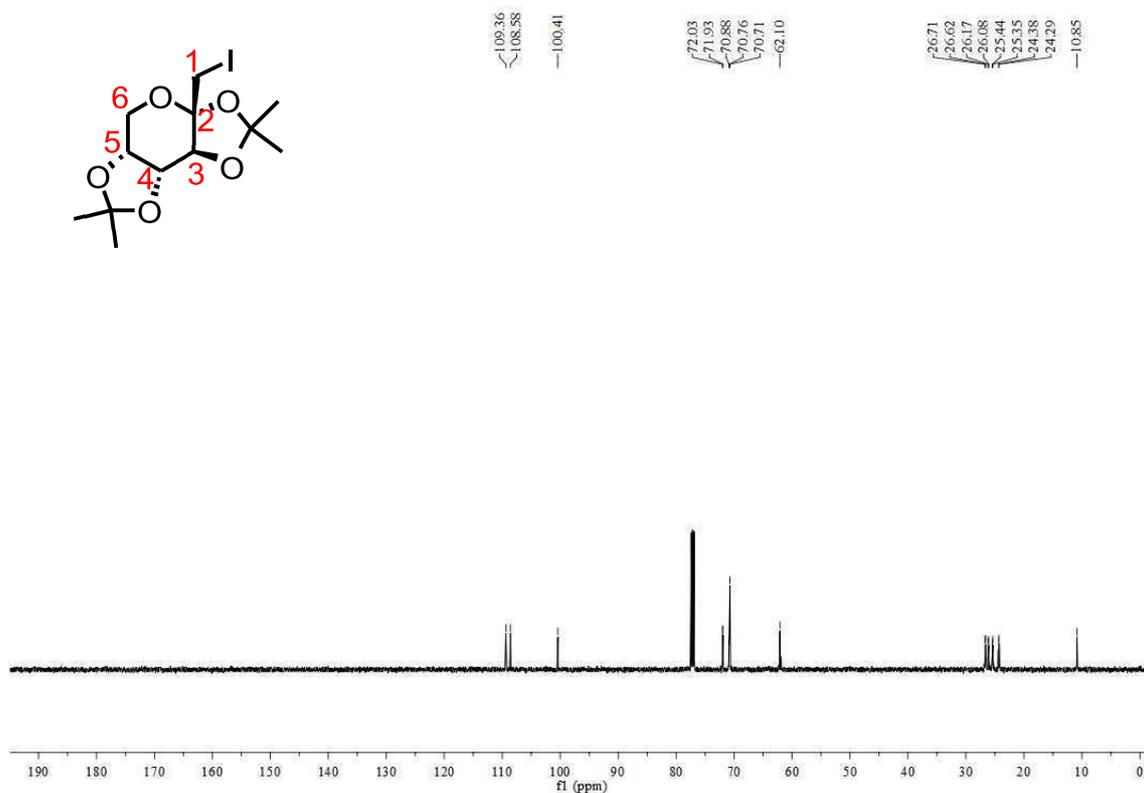
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **2a**

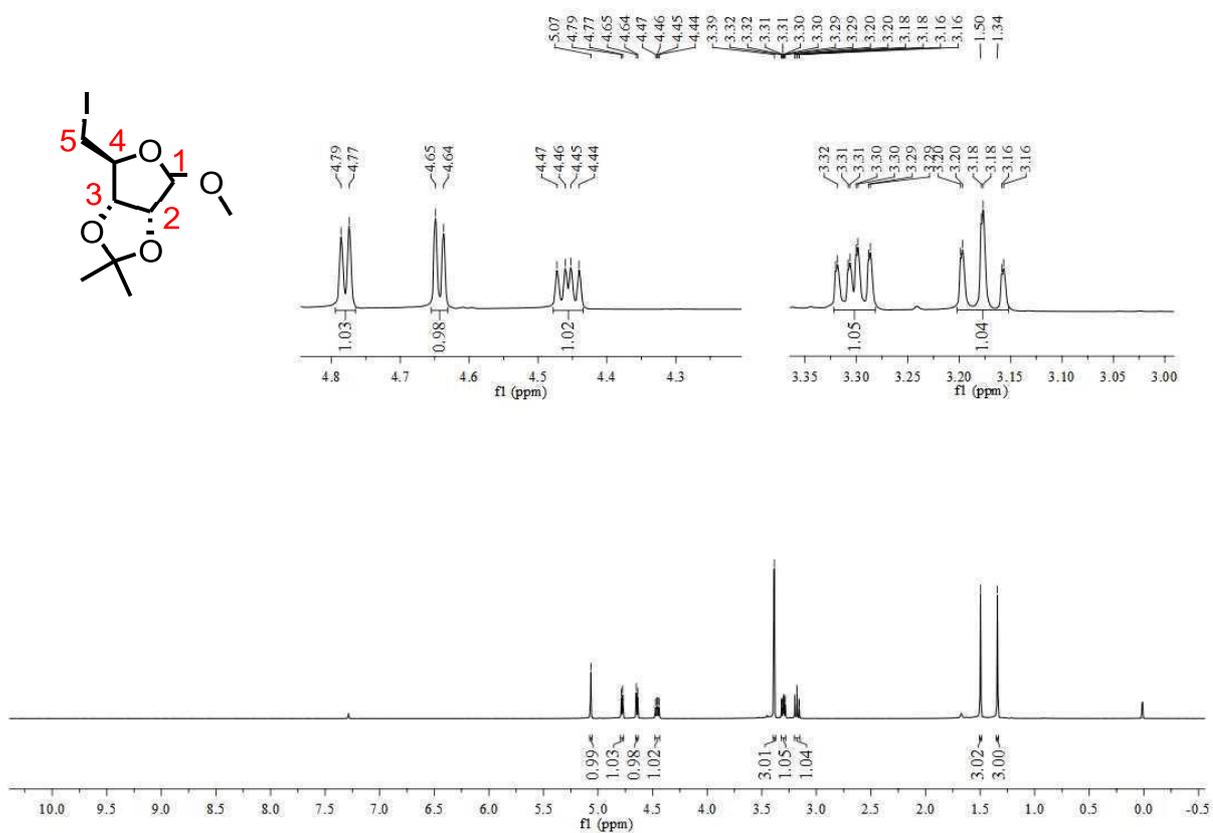
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **2b**

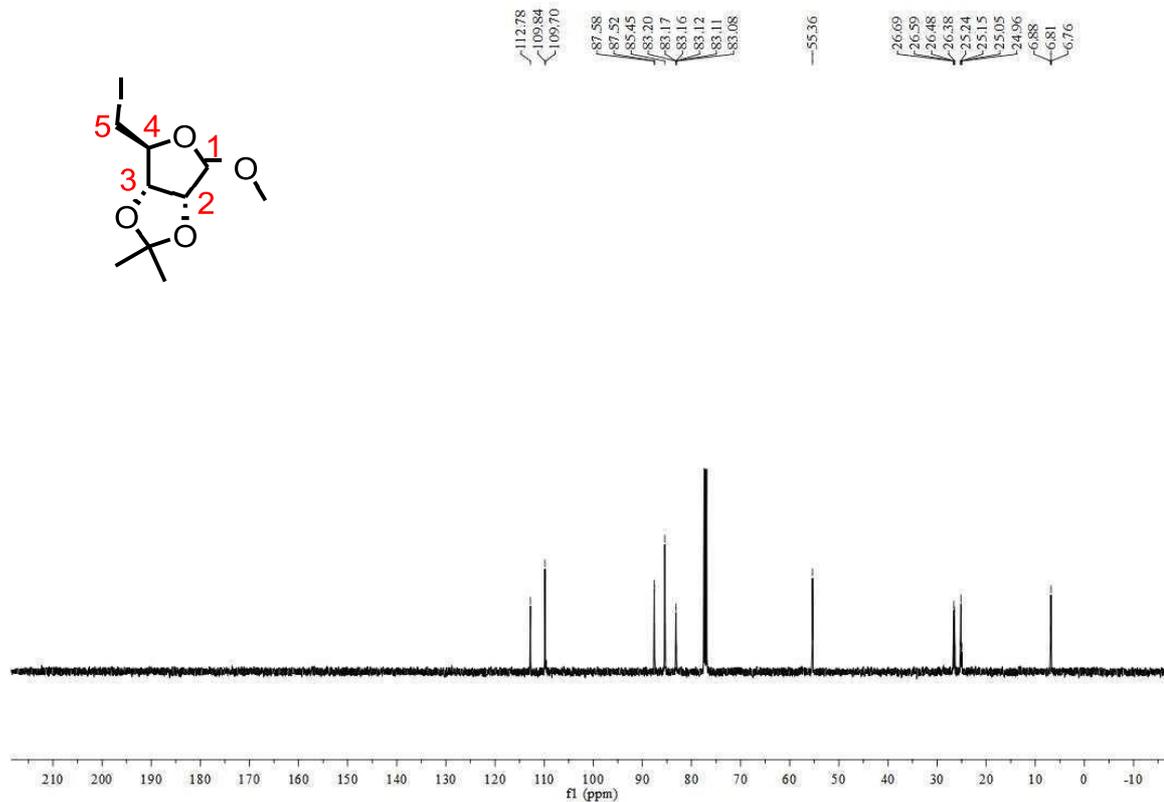
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **2b**

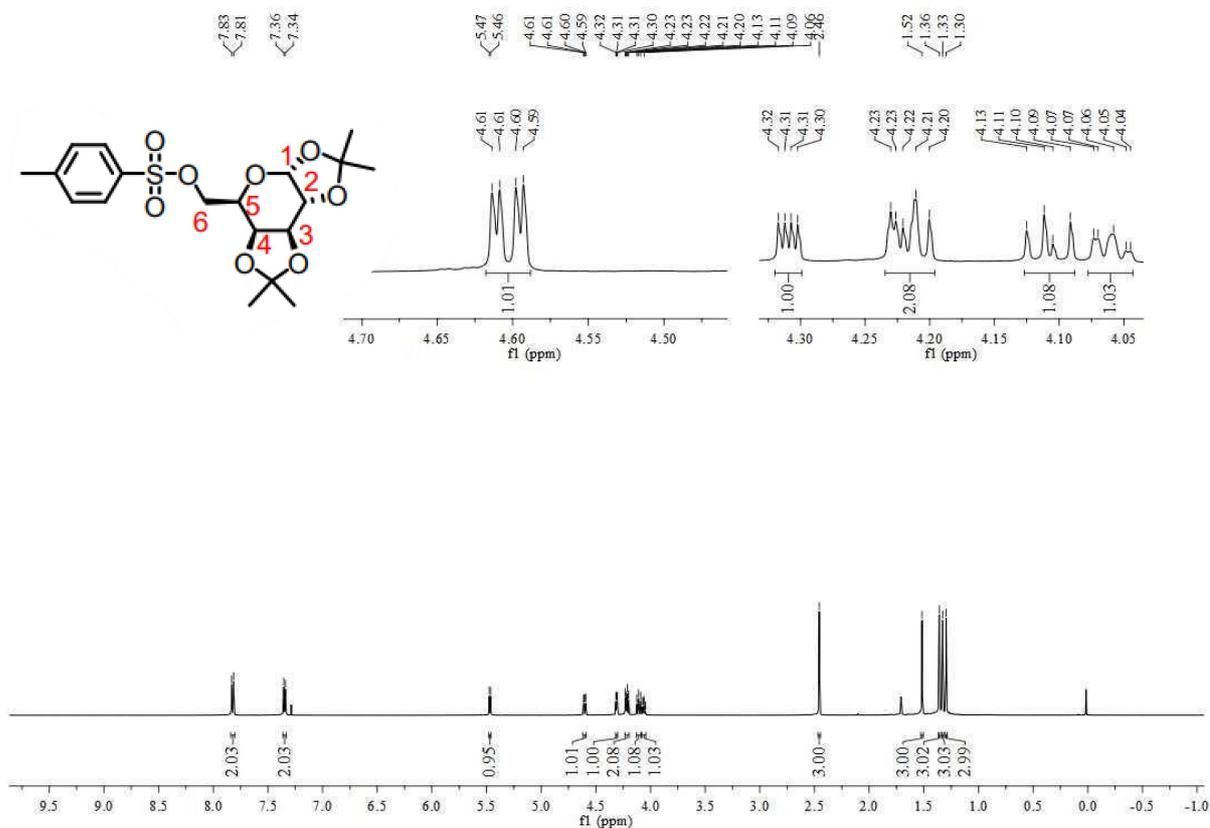
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **2c**

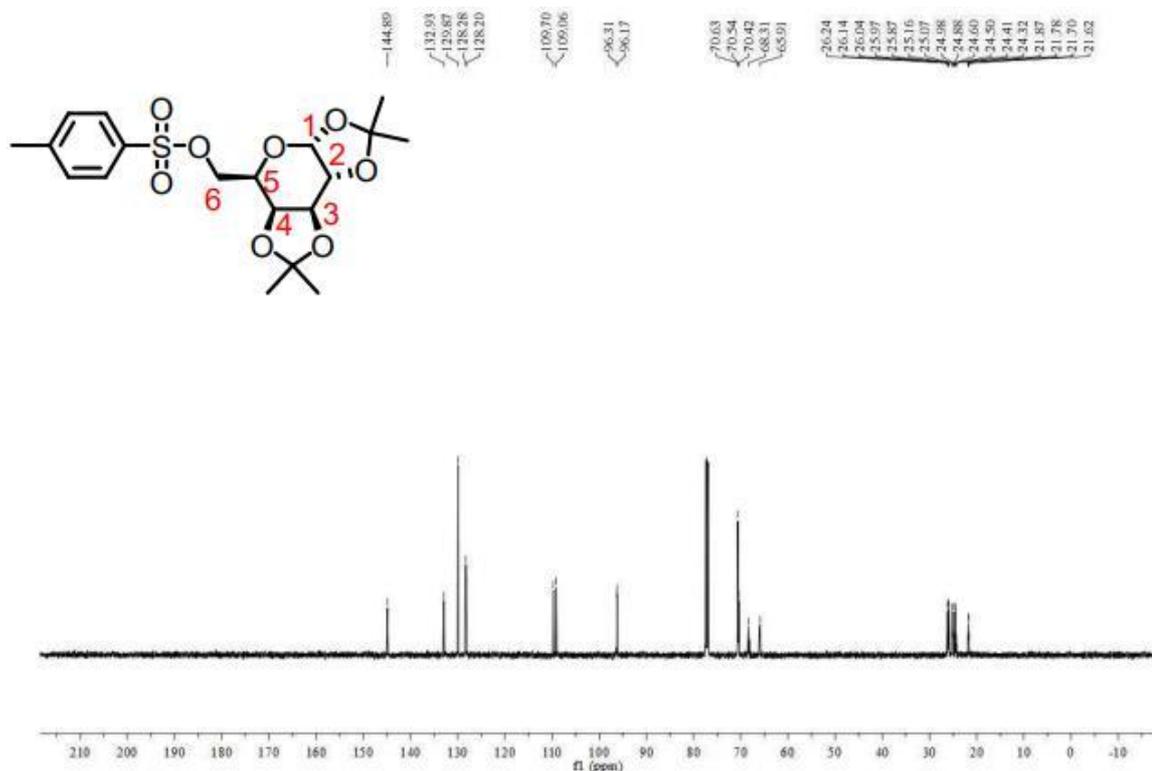
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **2c**

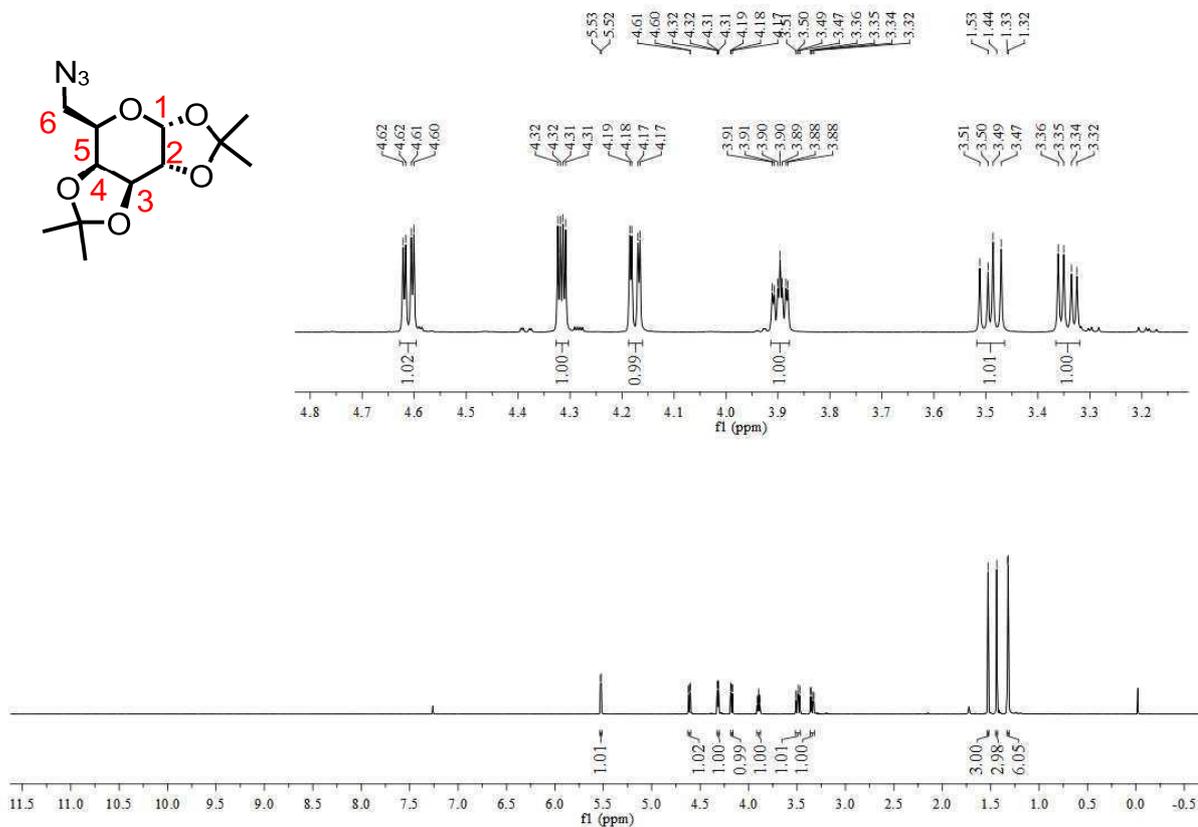
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **2aa**

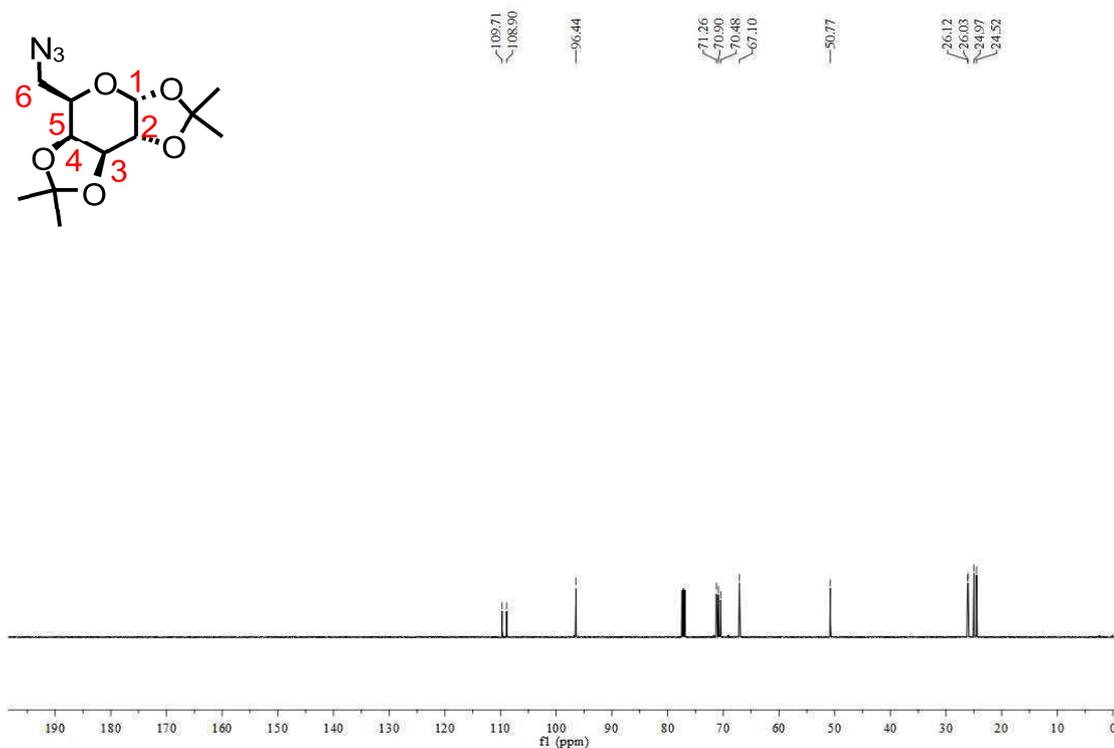
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **2aa**

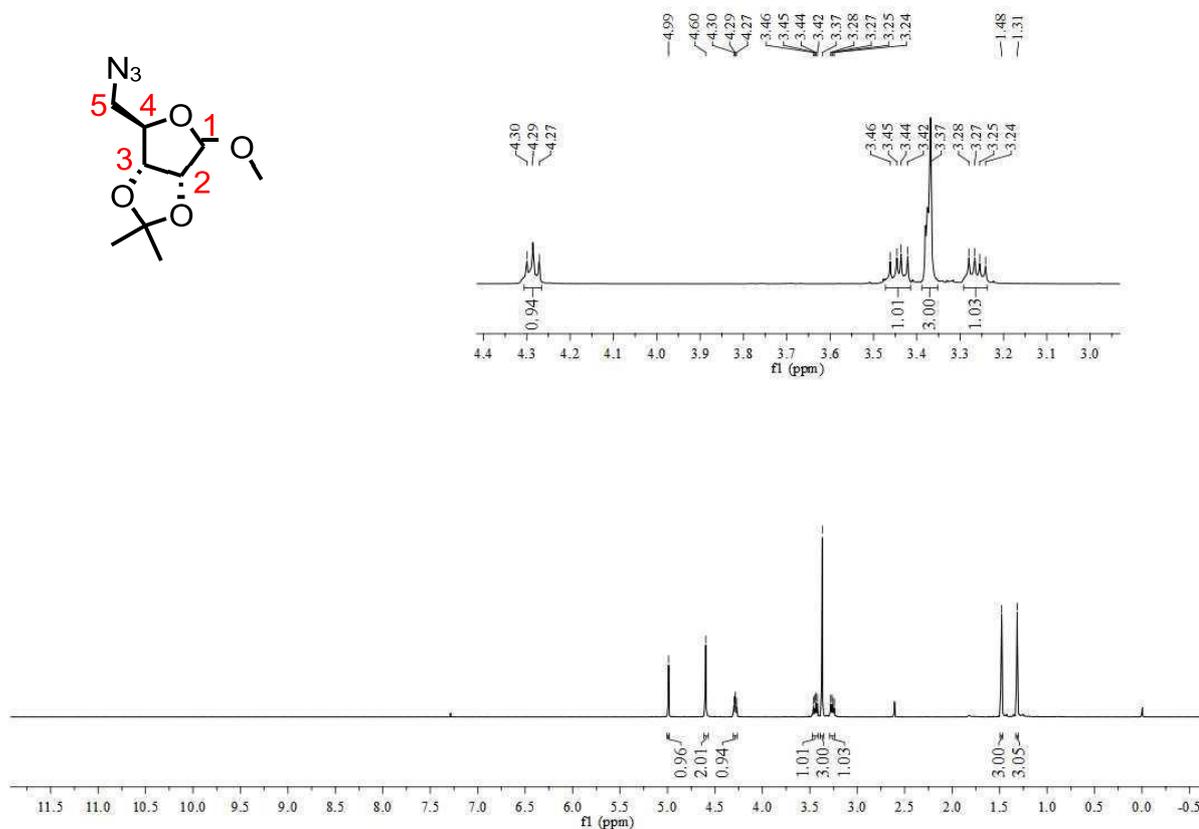
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **10a**

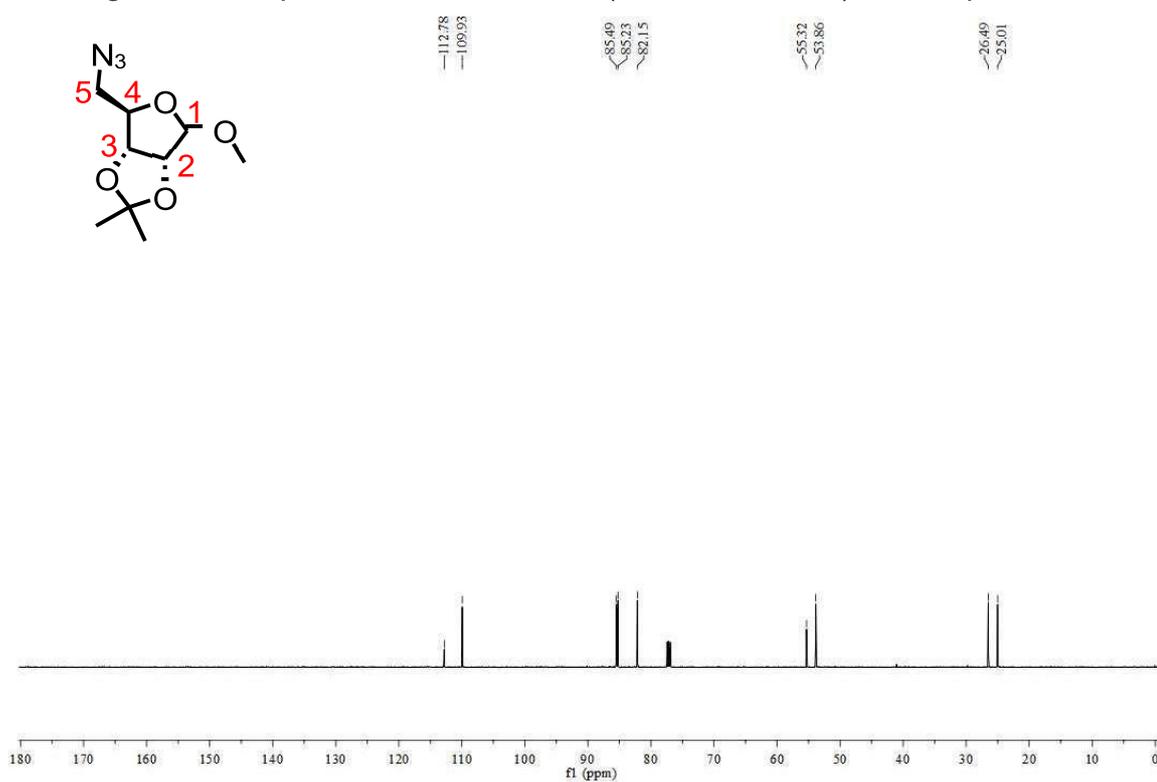
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **10a**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

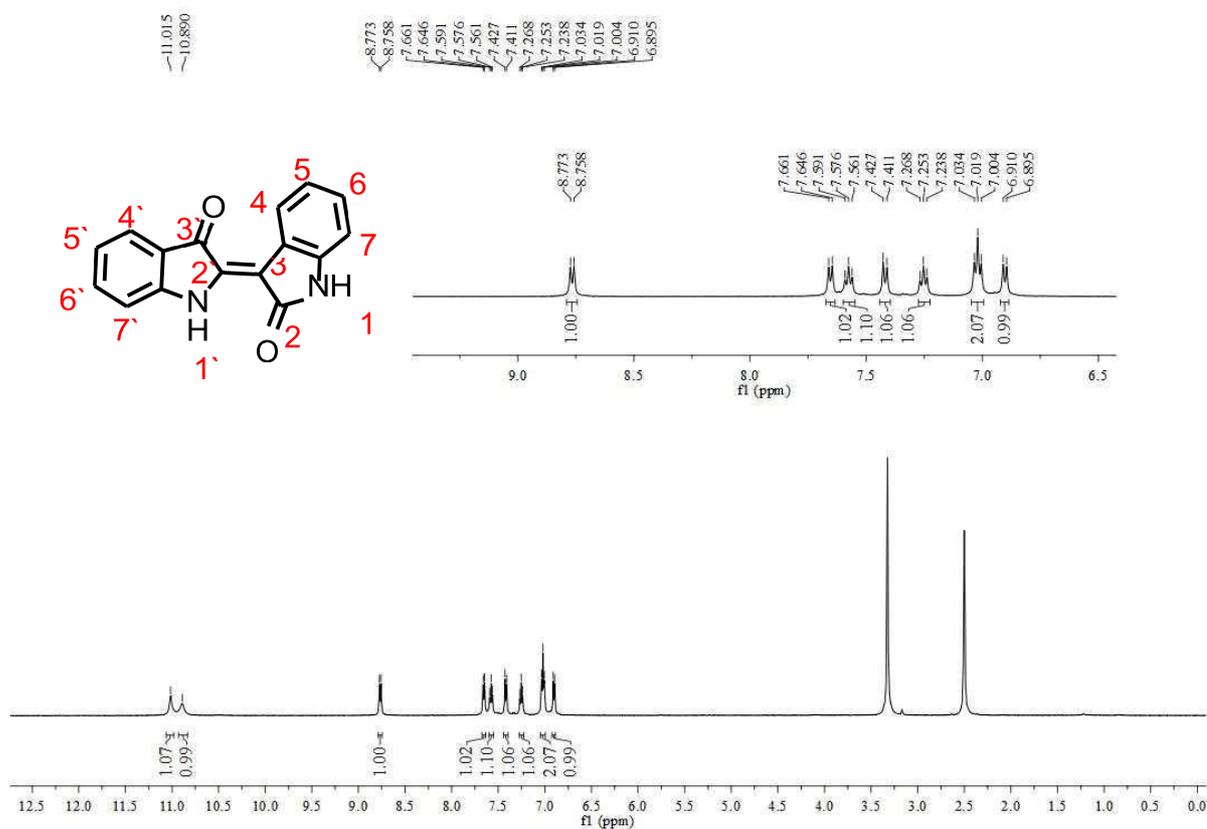
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **10c**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **10c**

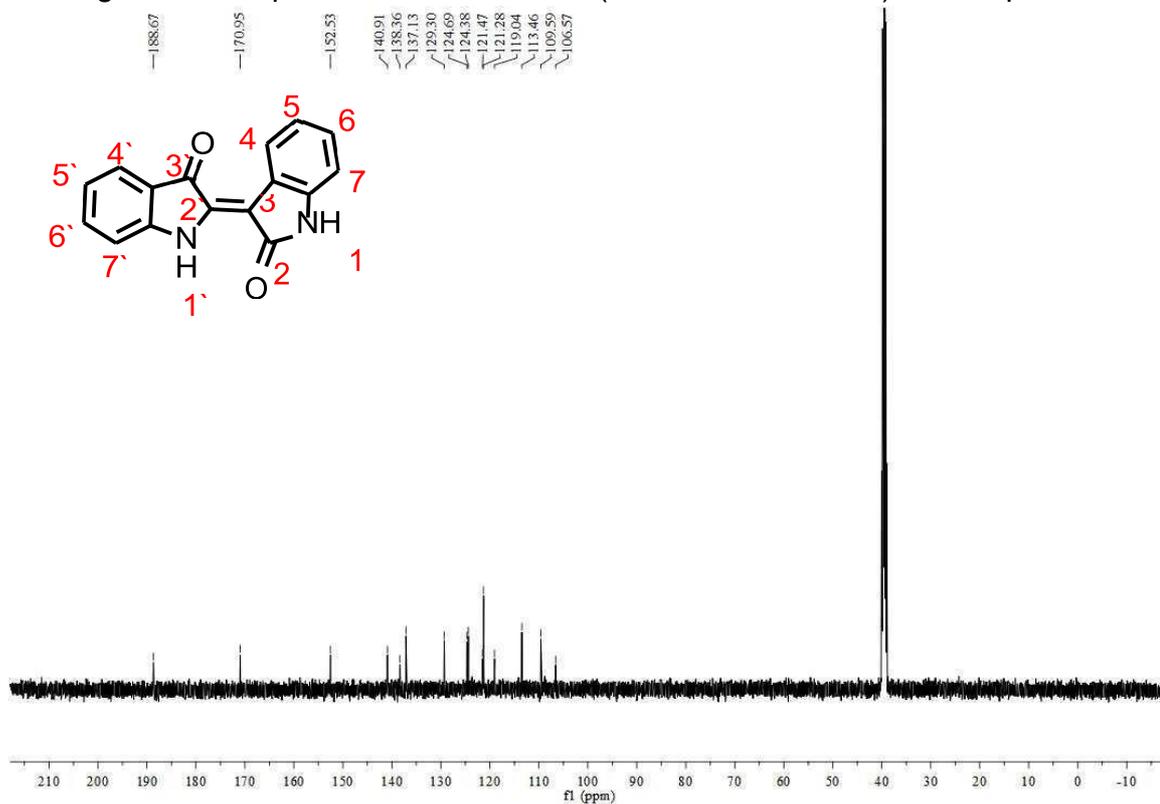
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500MHz) do composto 1



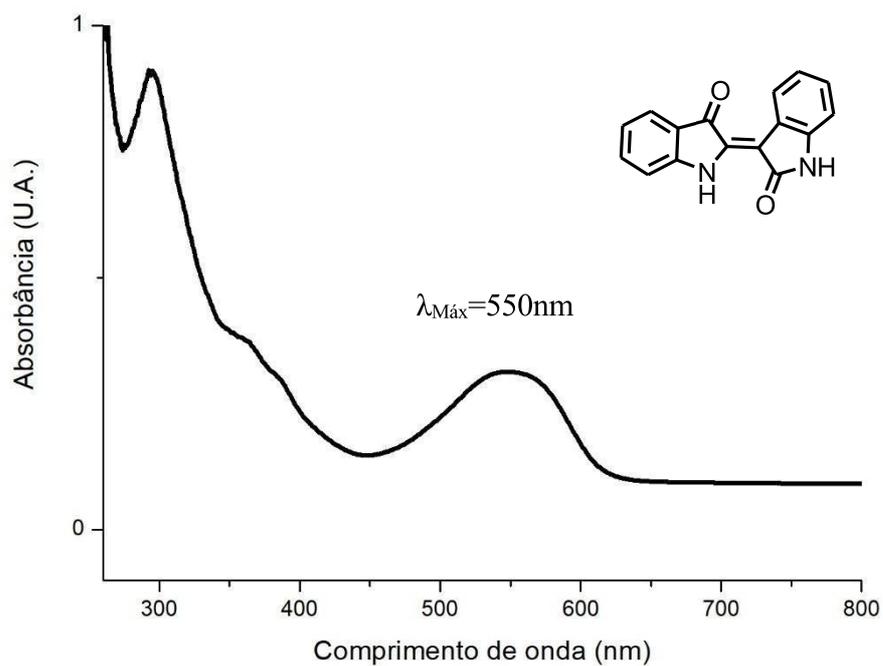
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125MHz) do composto 1

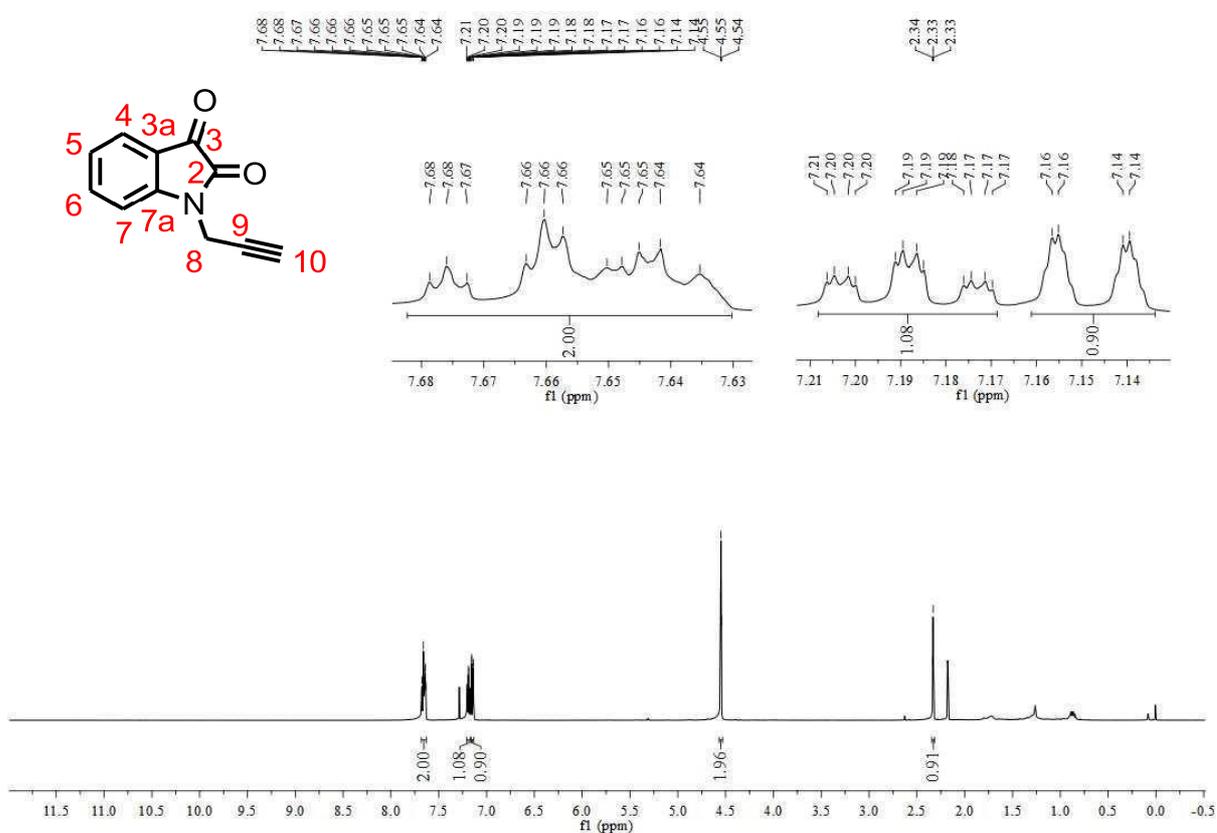


Fonte: Elaborado pela autora

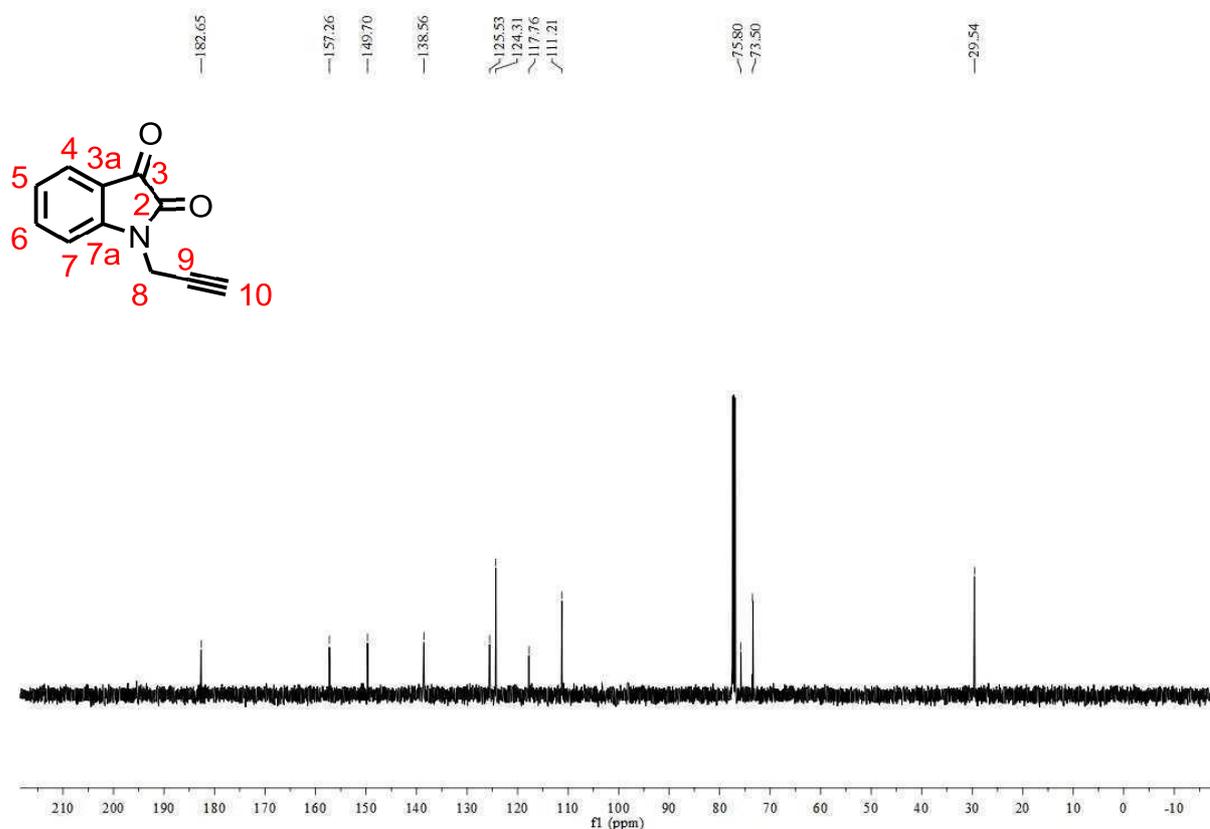
Figura 52 - Espectro UV-Vis do composto 1 (DMSO)



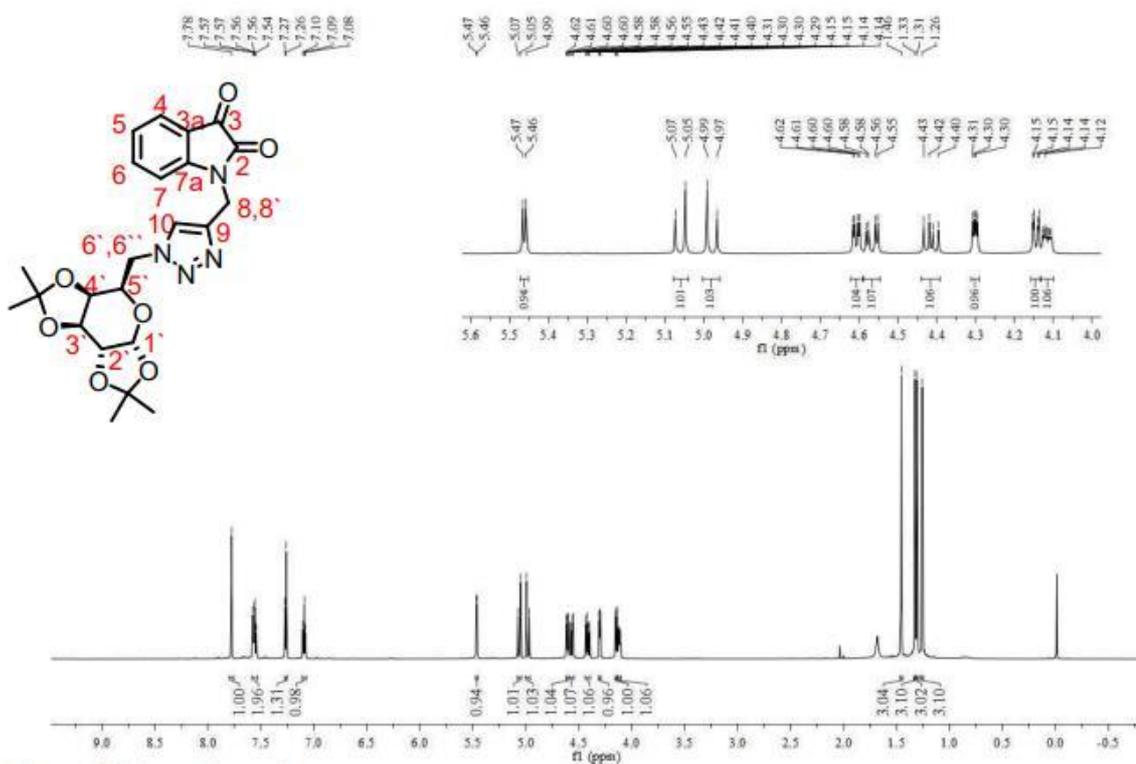
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto 11

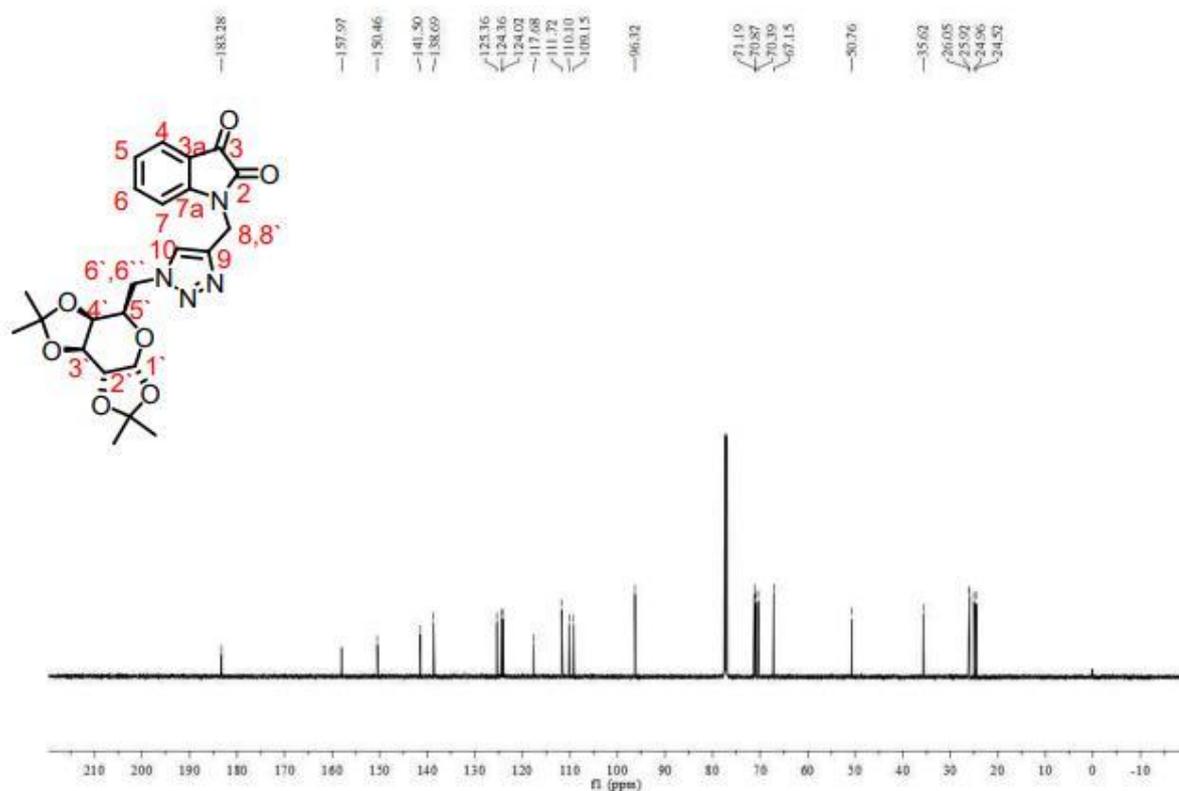
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do composto **11**

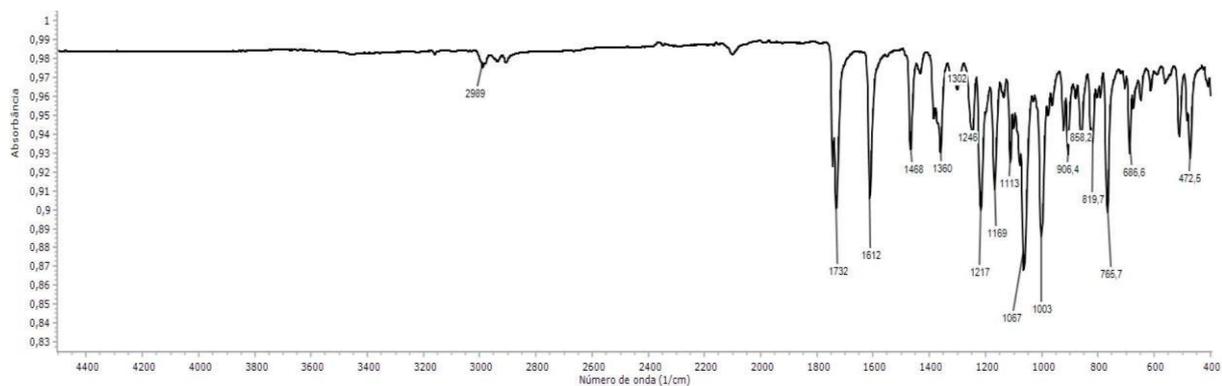
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600MHz) do composto **12a**

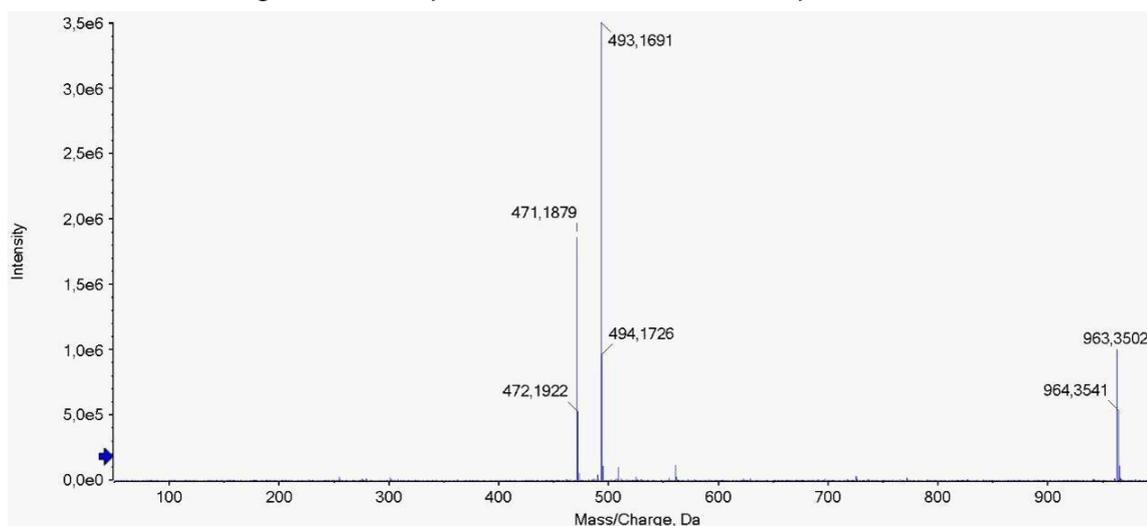
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 151MHz) do composto **12a**

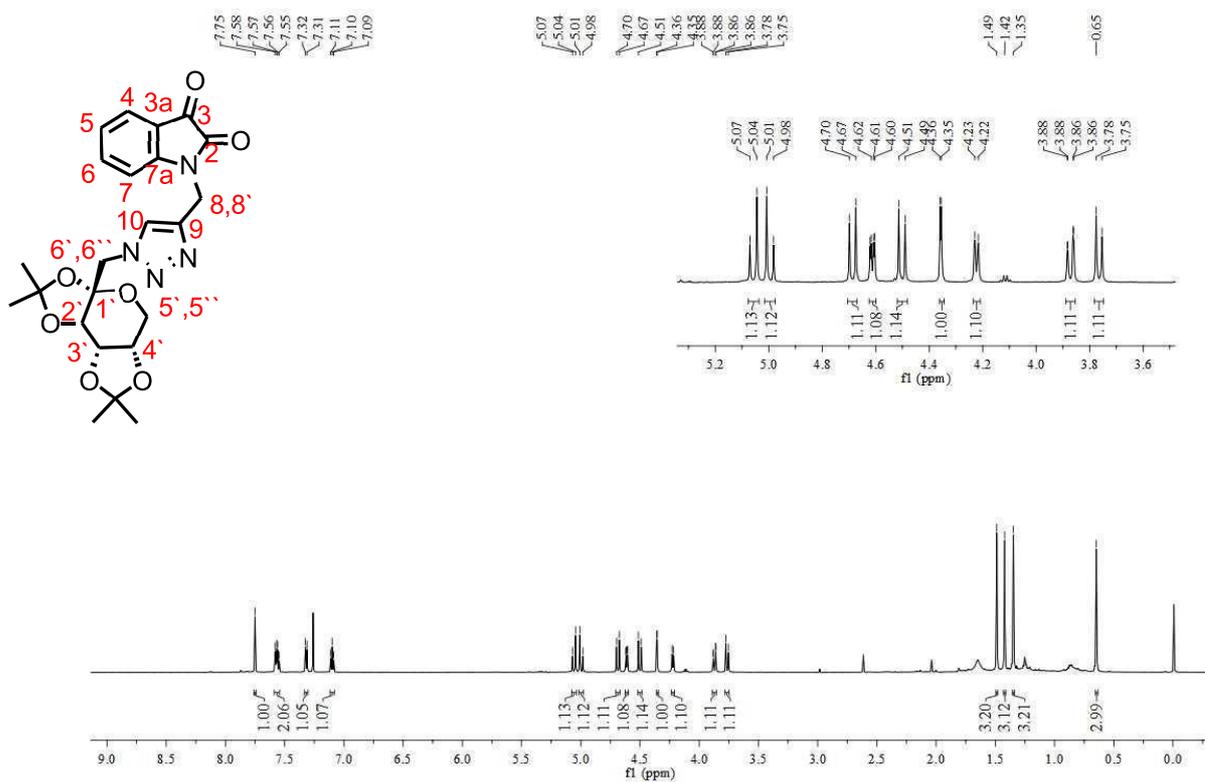
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 57 - Espectro de Infravermelho do composto **12a**

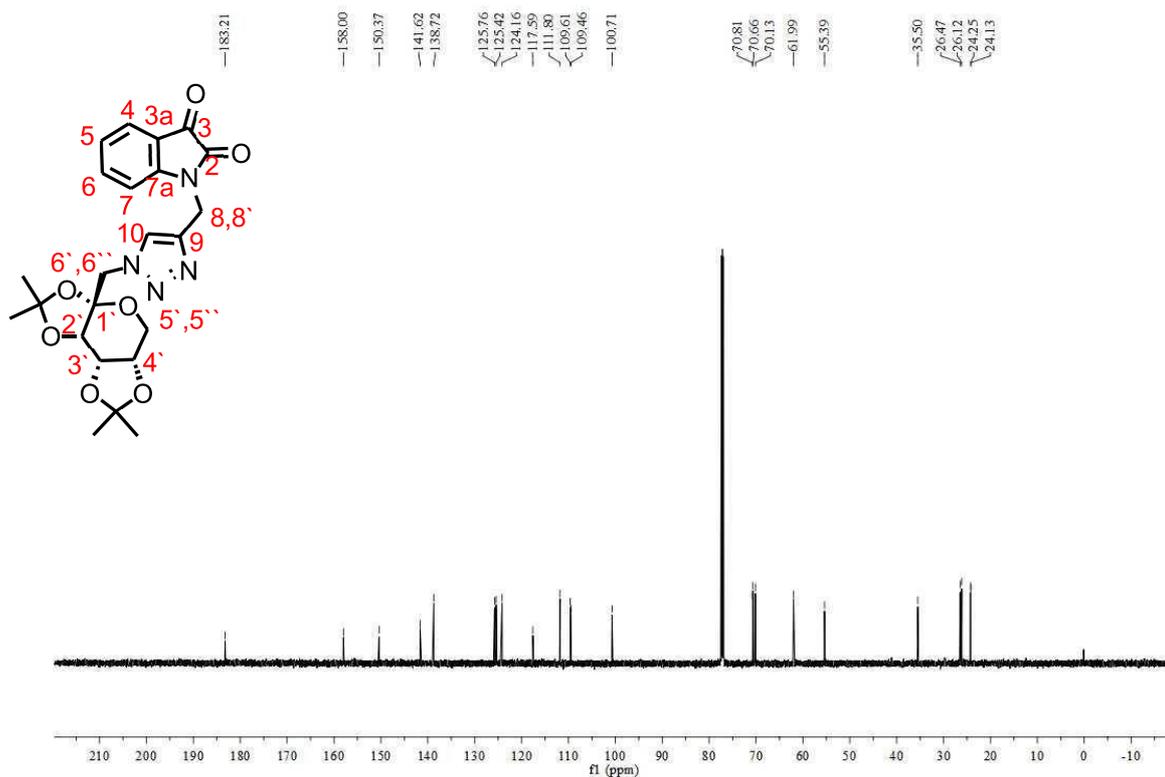
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 58 - Espectro de massas do composto **12a**

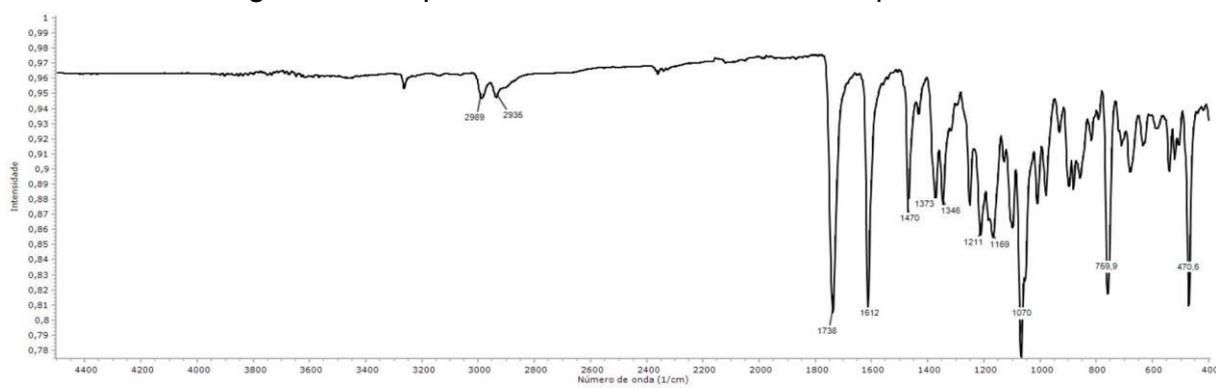
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 59 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600MHz) do composto **12b**

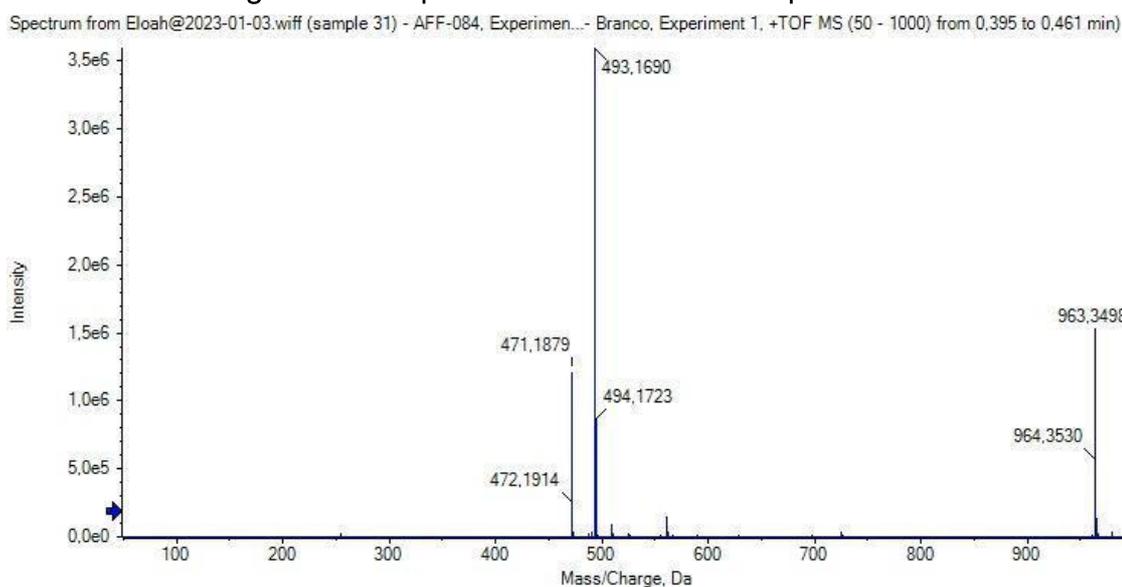
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 151MHz) do composto **12b**

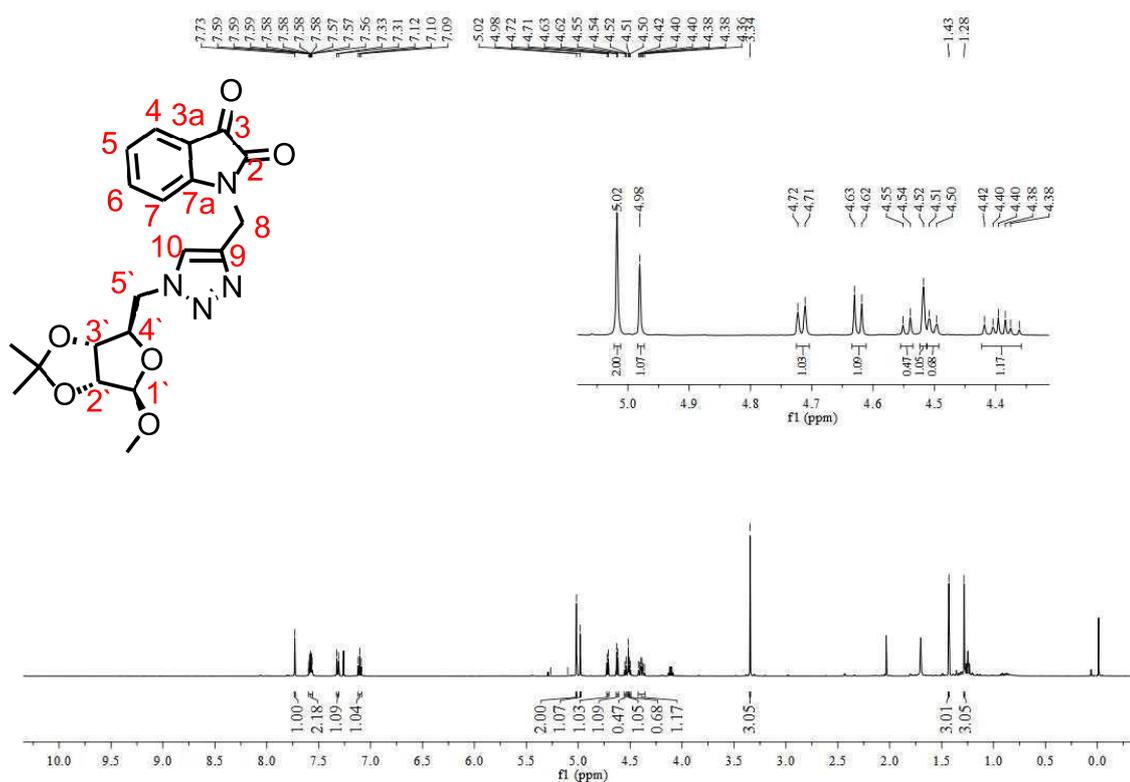
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 61 - Espectro de Infravermelho do composto **12b**

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 62 - Espectro de massas do composto **12b**

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **12c**

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto **12c**

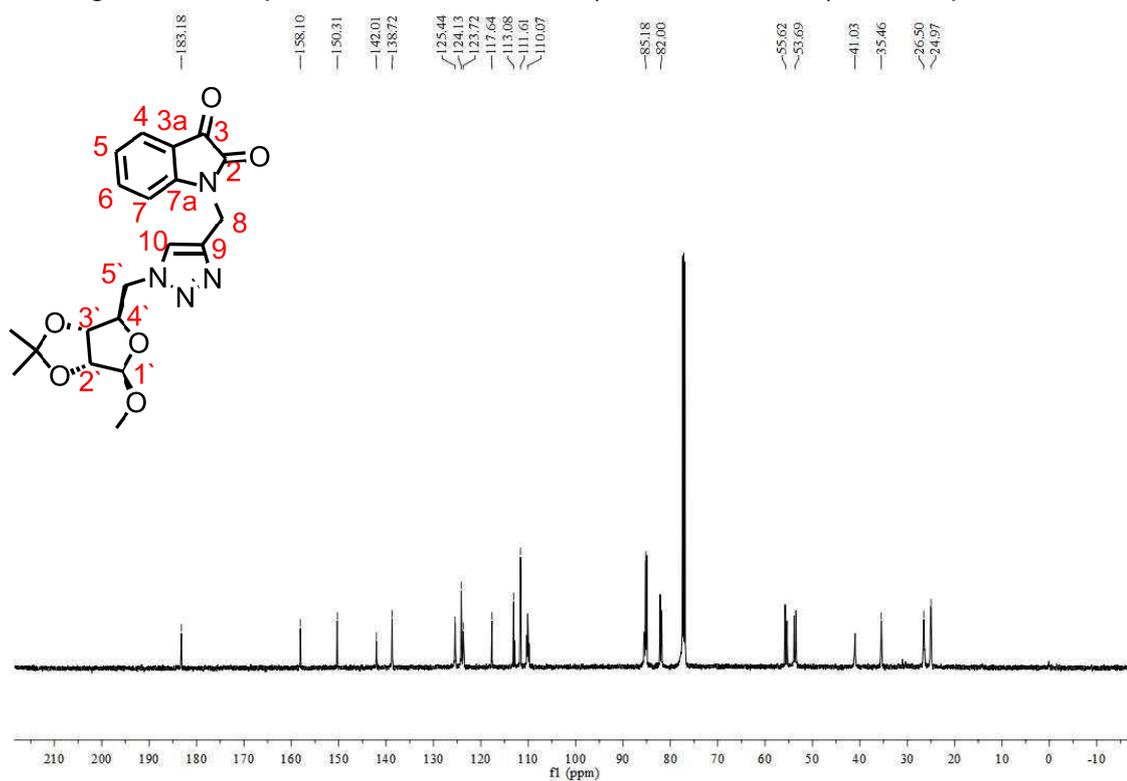


Figura 65 - Espectro de Infravermelho do composto **12c**

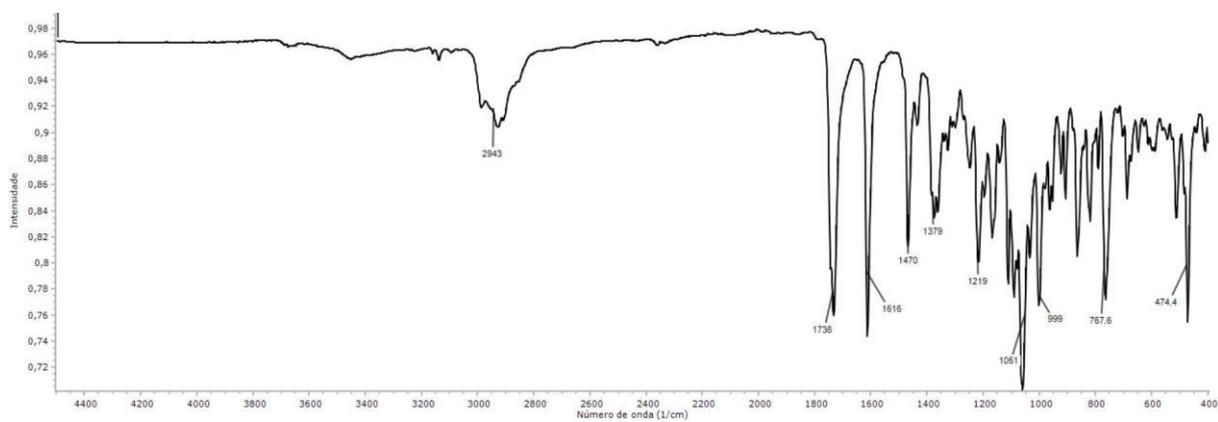
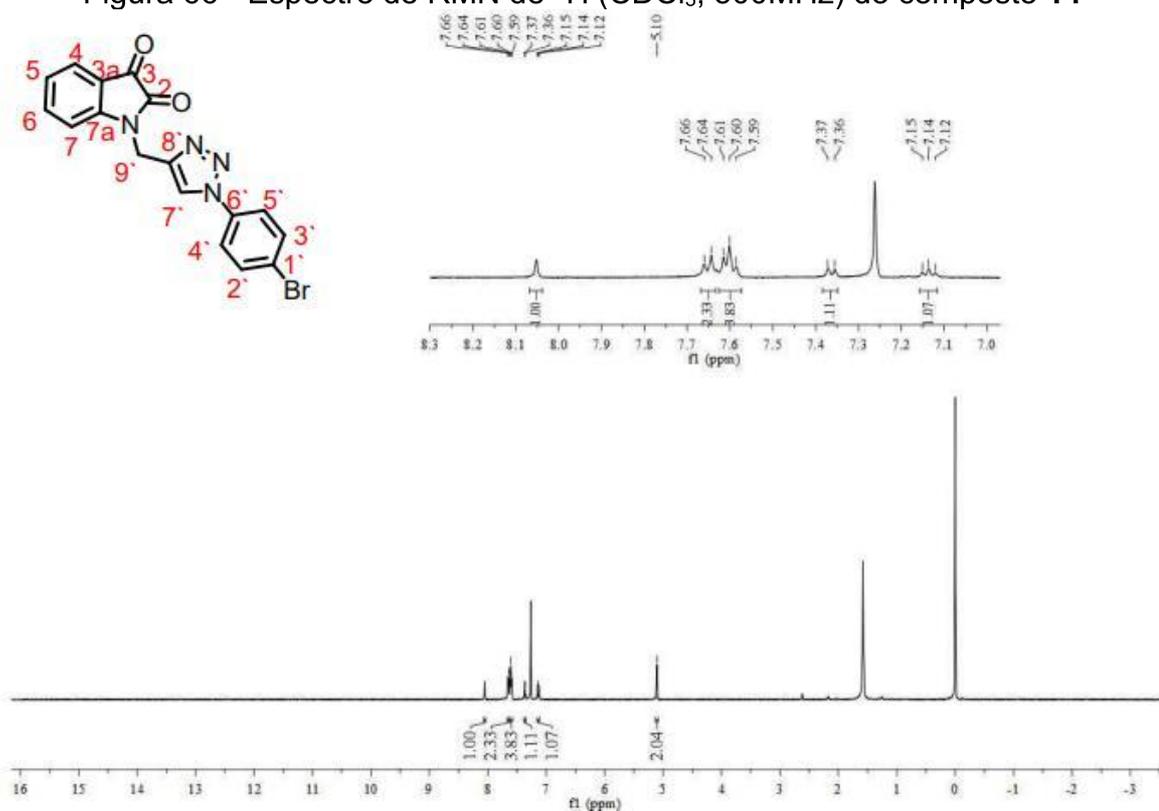
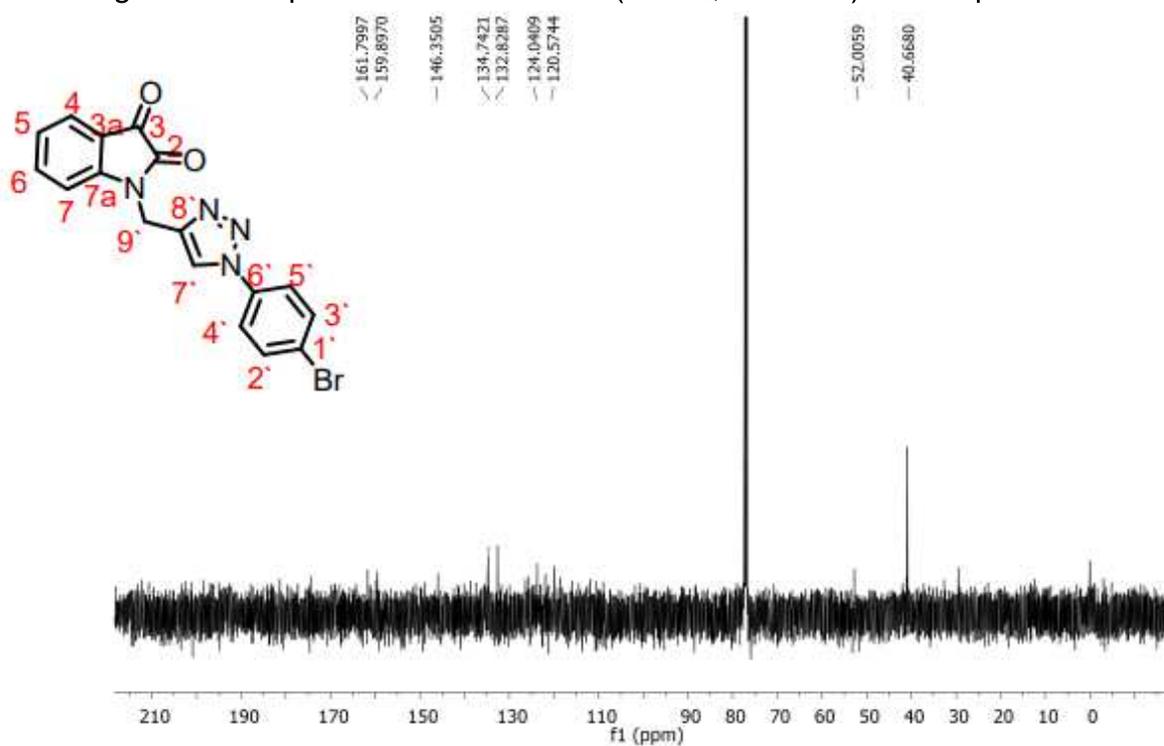


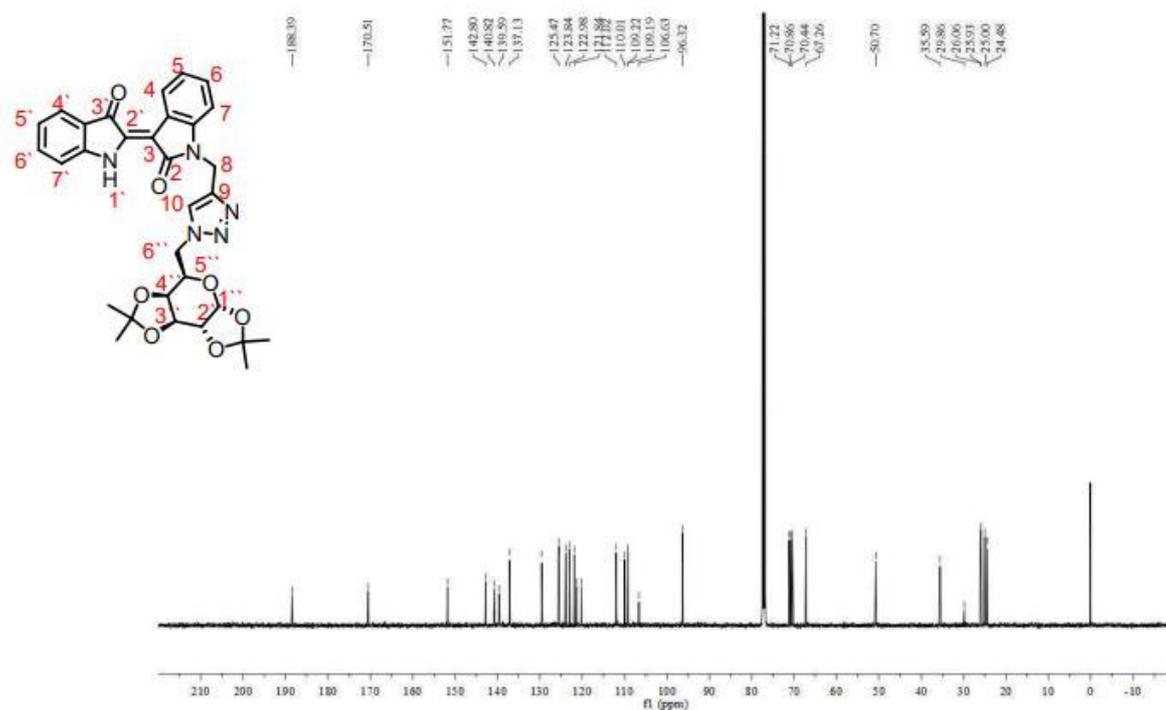
Figura 66 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **14**

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto **14**

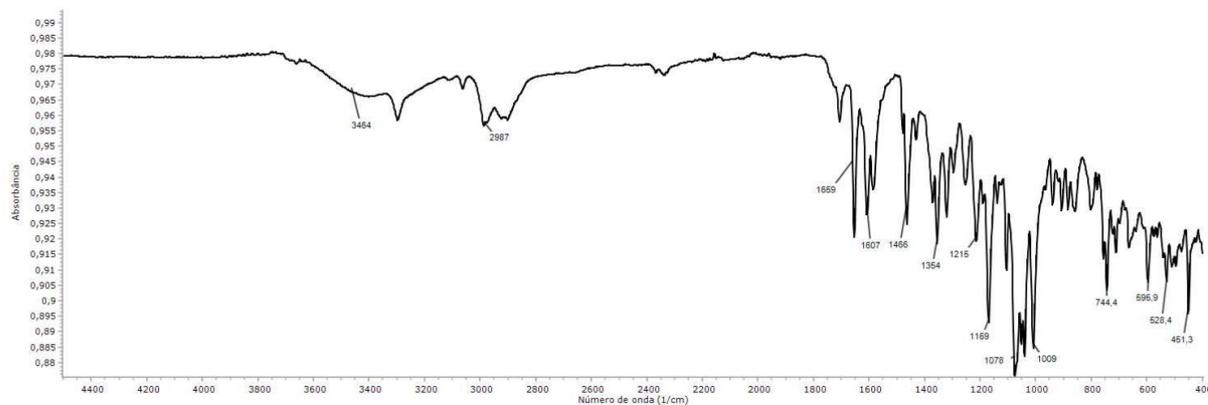
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto **16a**

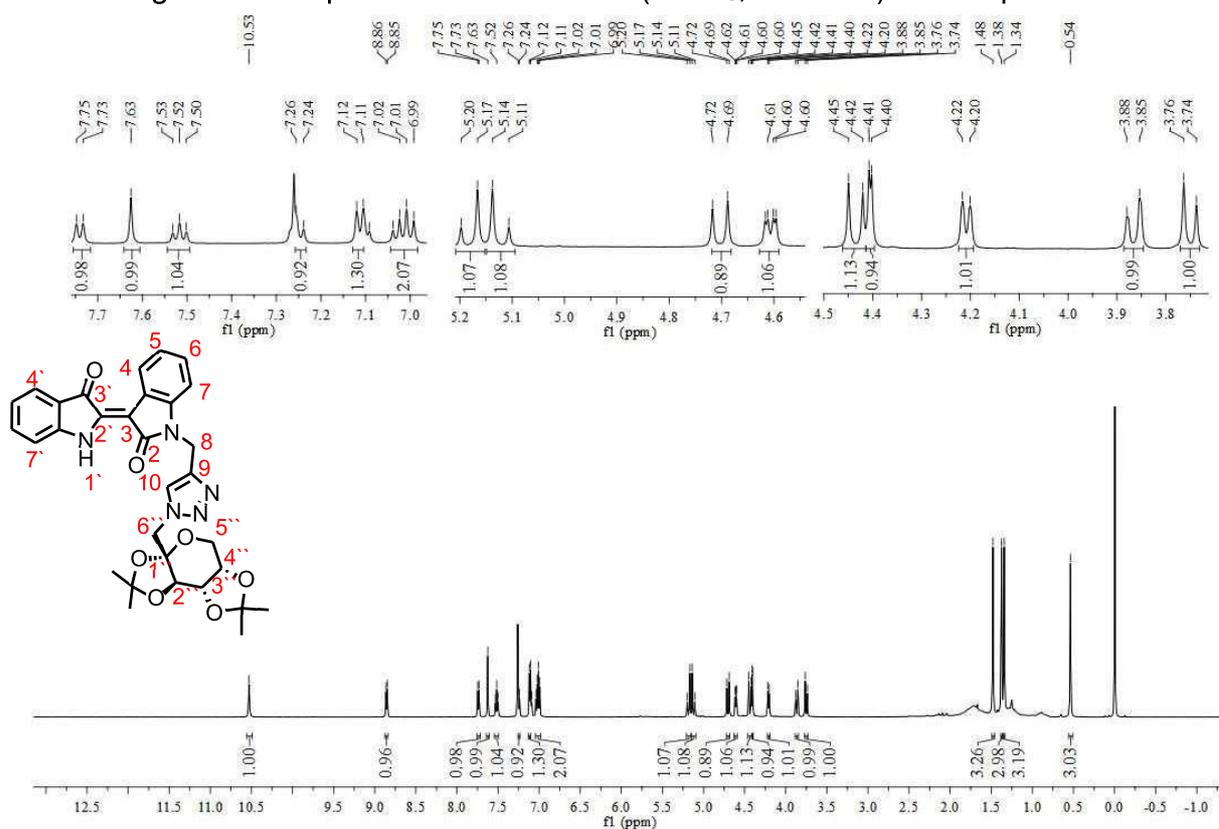


Fonte: Elaborado pela autora

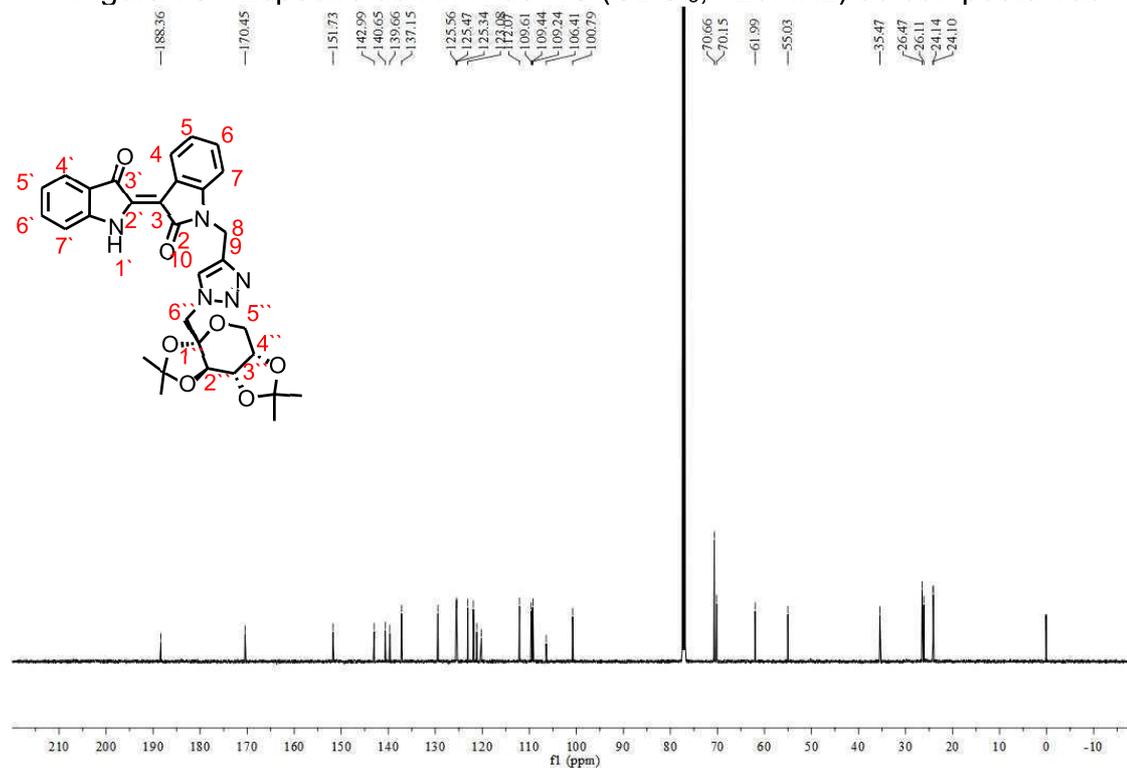
Figura 71 - Espectro de IV do composto **16a**



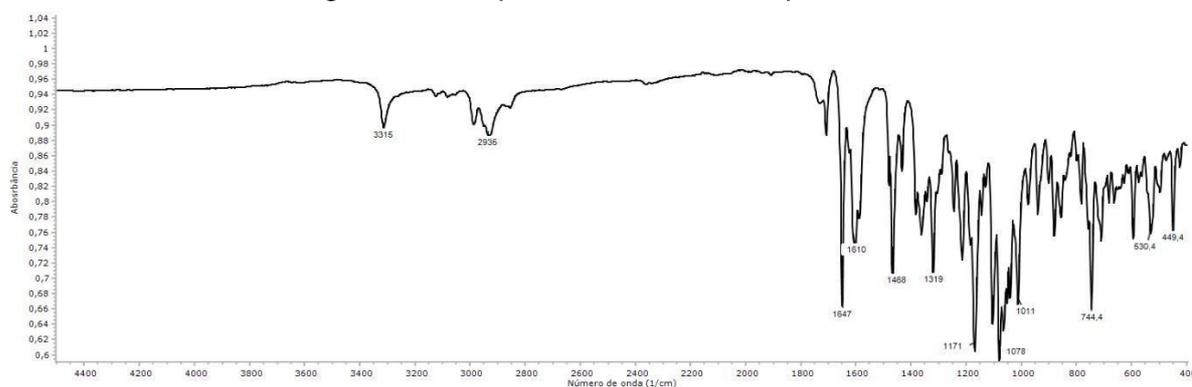
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 72 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **16b**

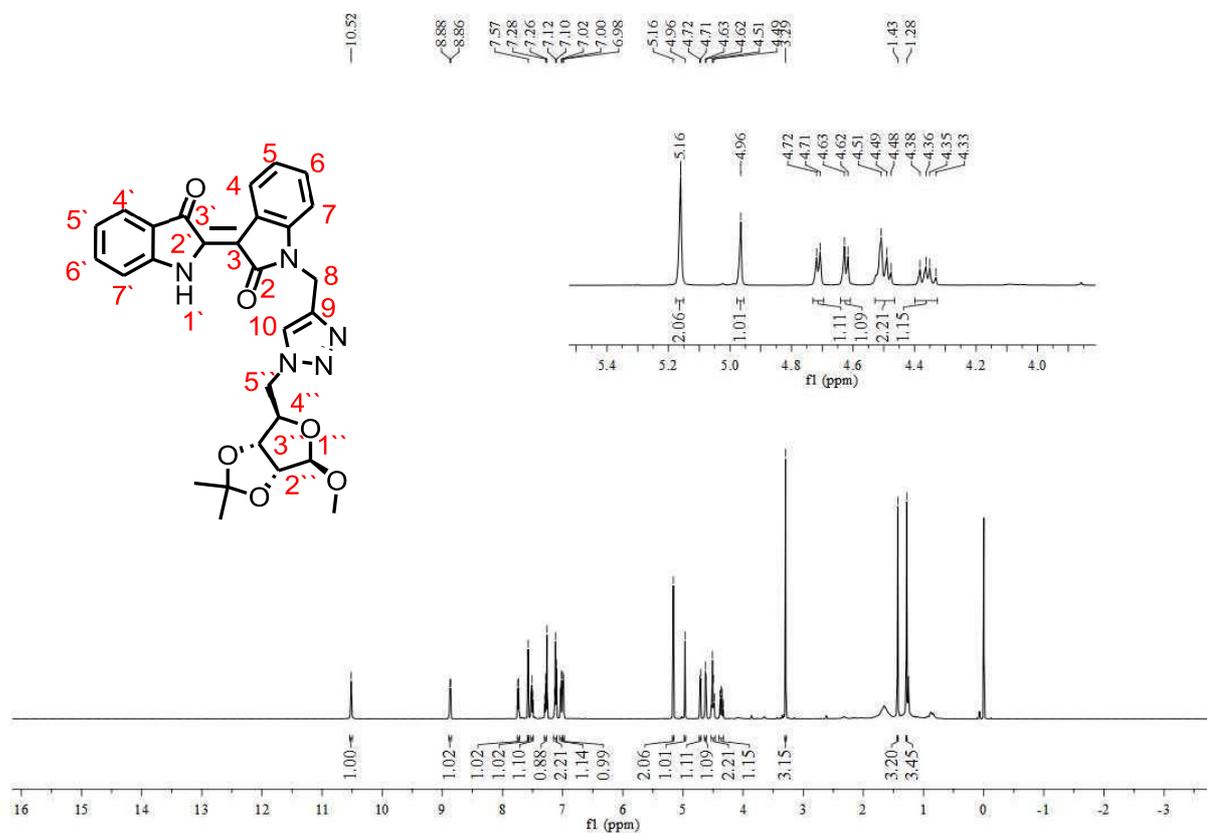
Fonte: Elaborado pela autora

Figura 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto **16b**

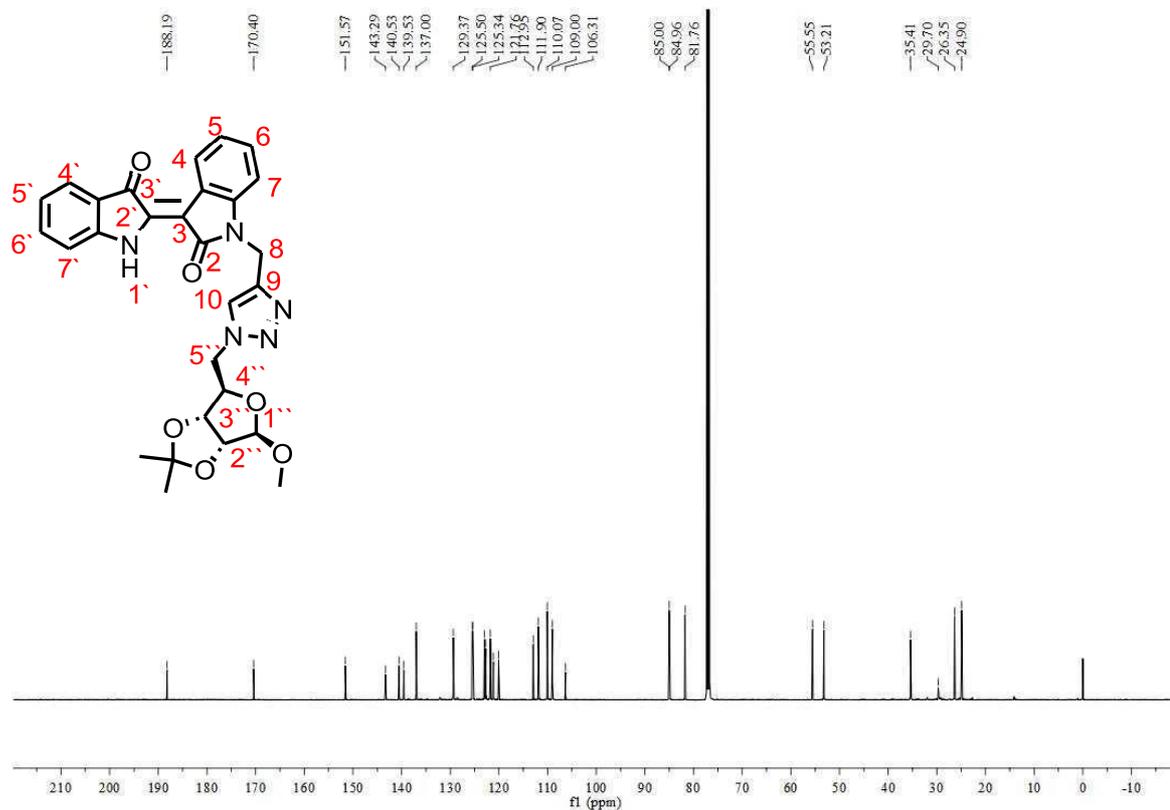
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 74 - Espectro de IV do composto **16b**

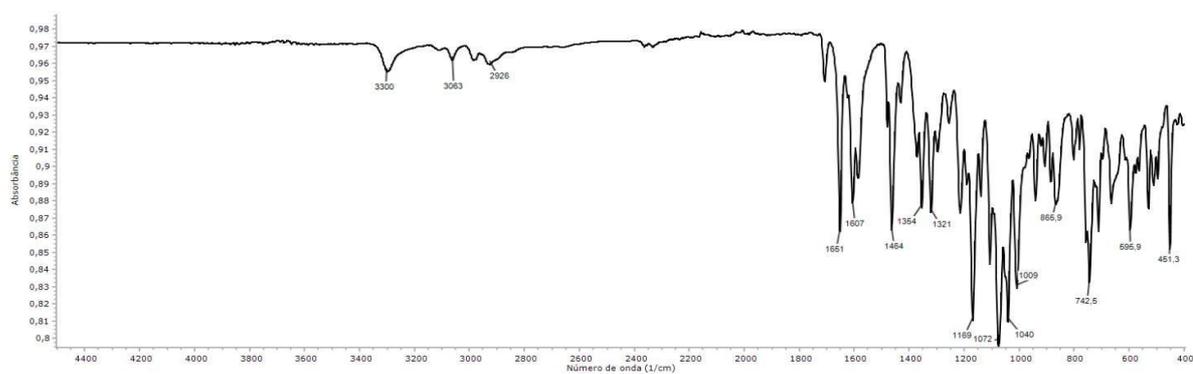
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **16c**

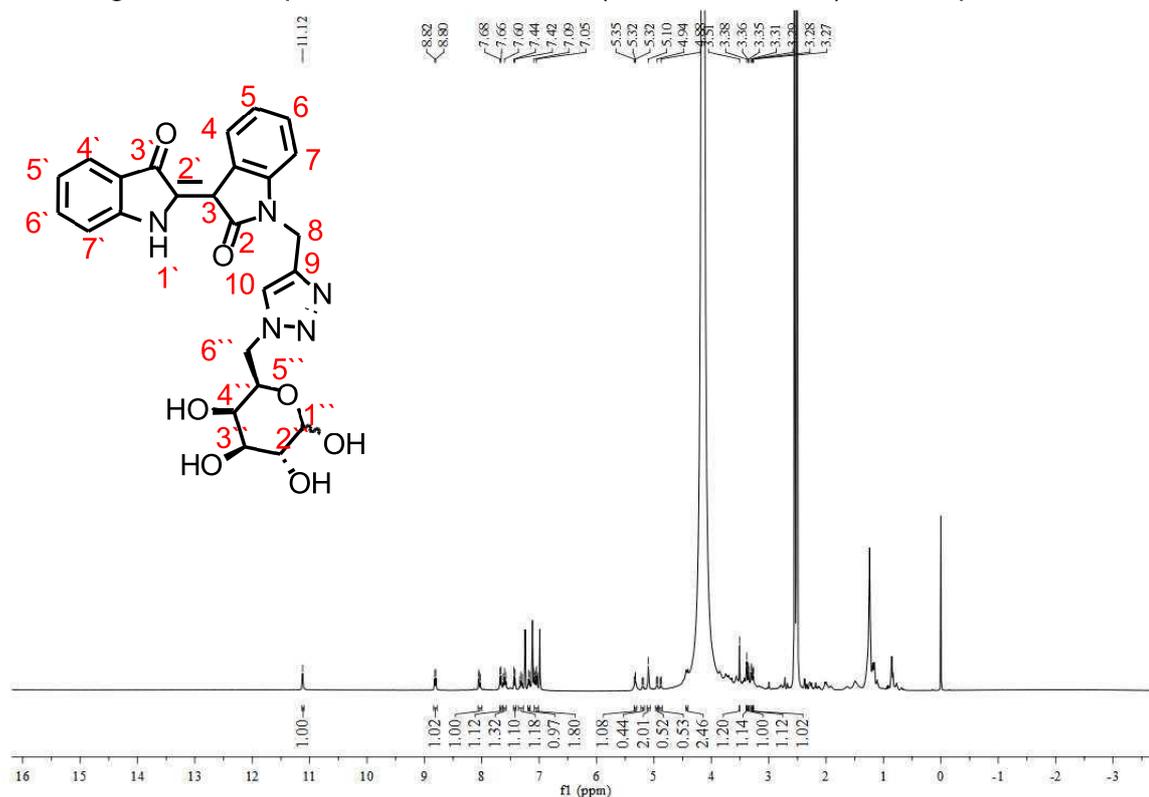
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto **16c**

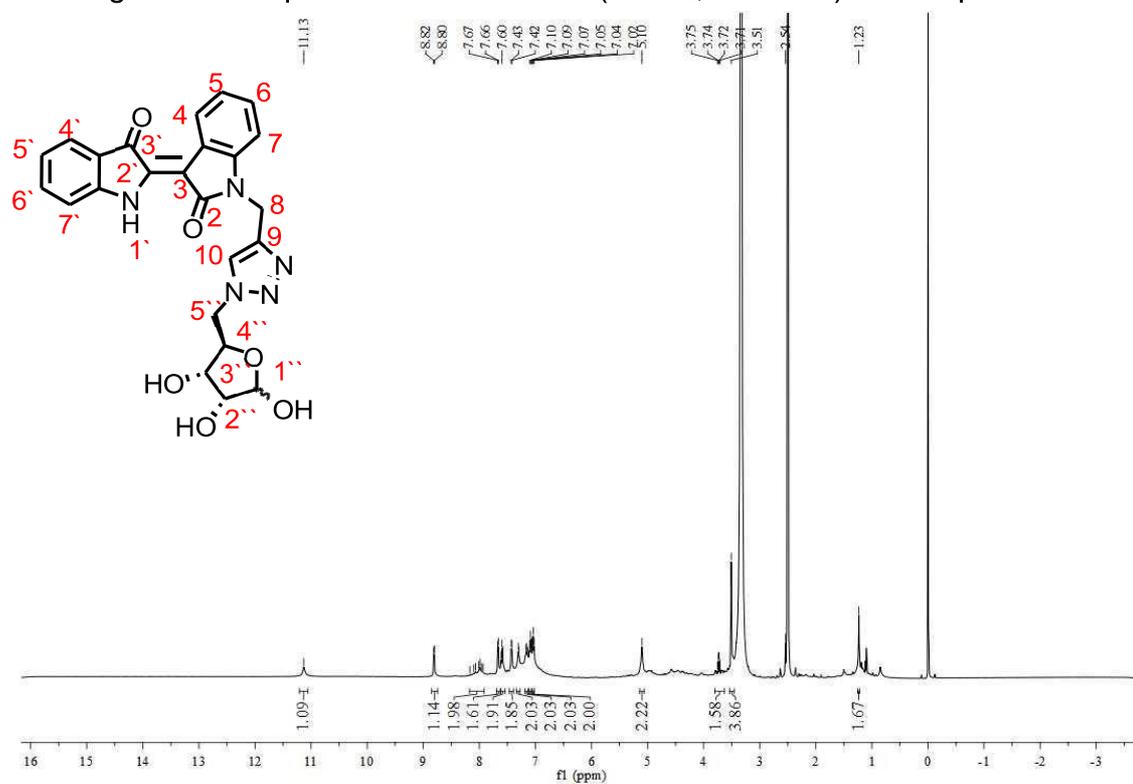
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 77 - Espectro de IV do composto **16c**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

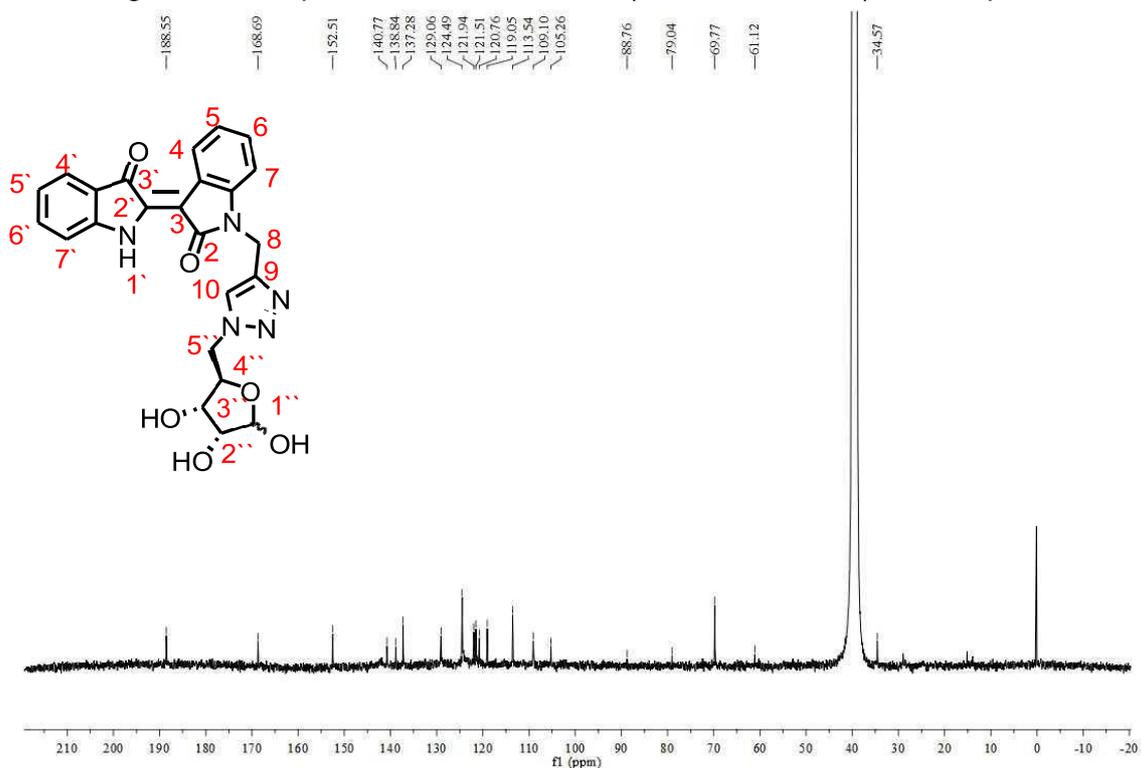
Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **16a'**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **16c'**

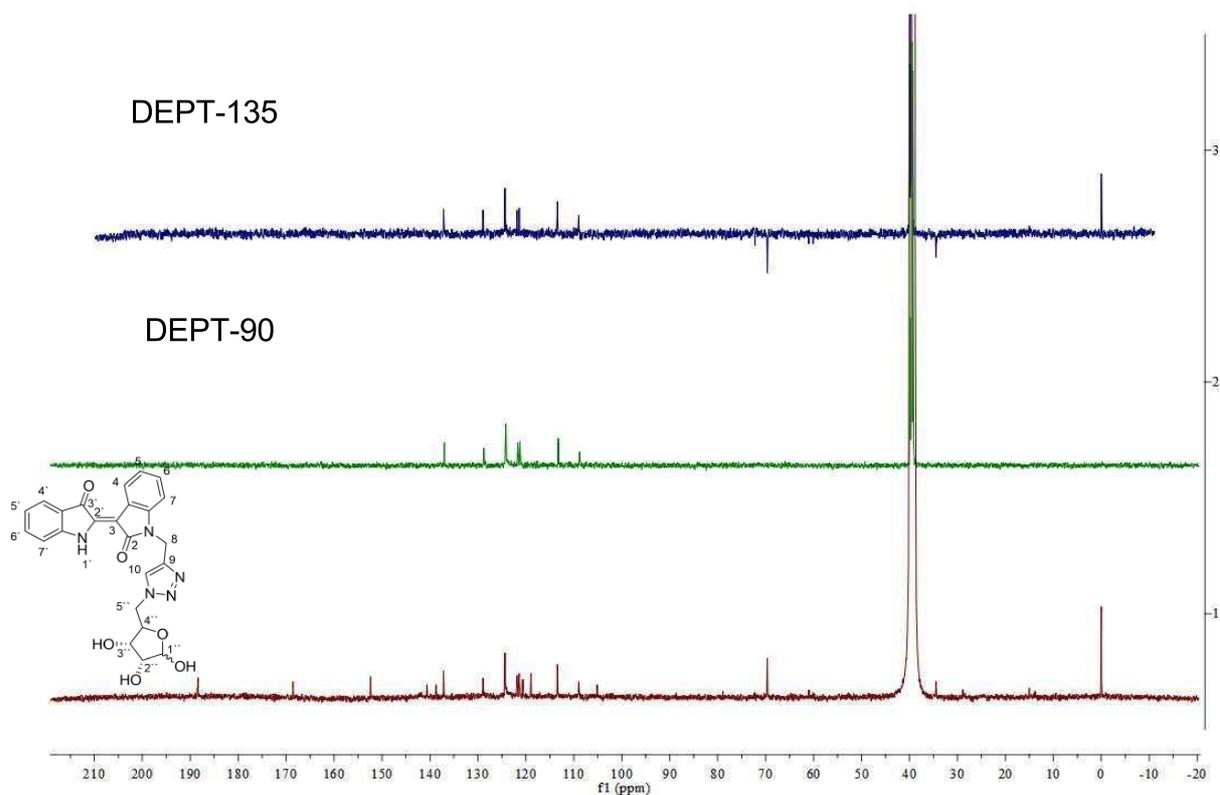
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto **16c**



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 81 - Espectro DEPT-135, DEPT-90 e ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) do composto **16c**



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

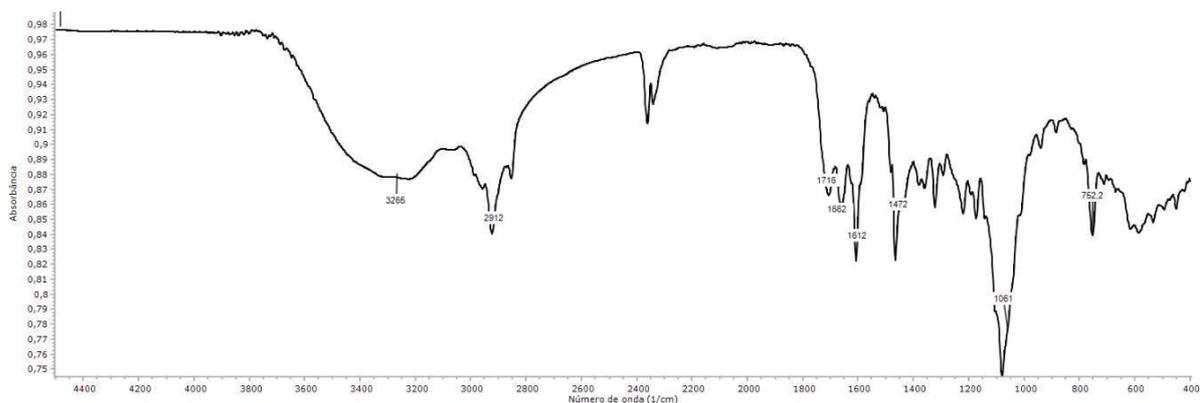
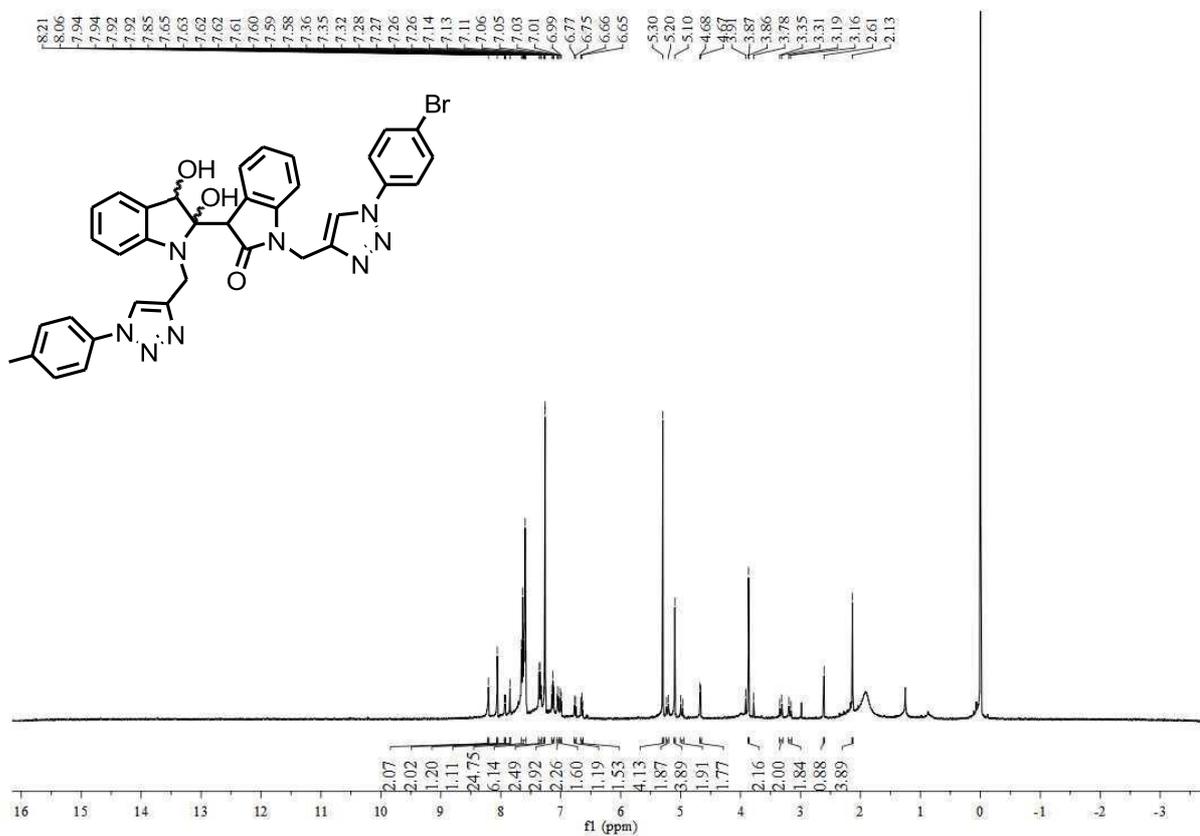
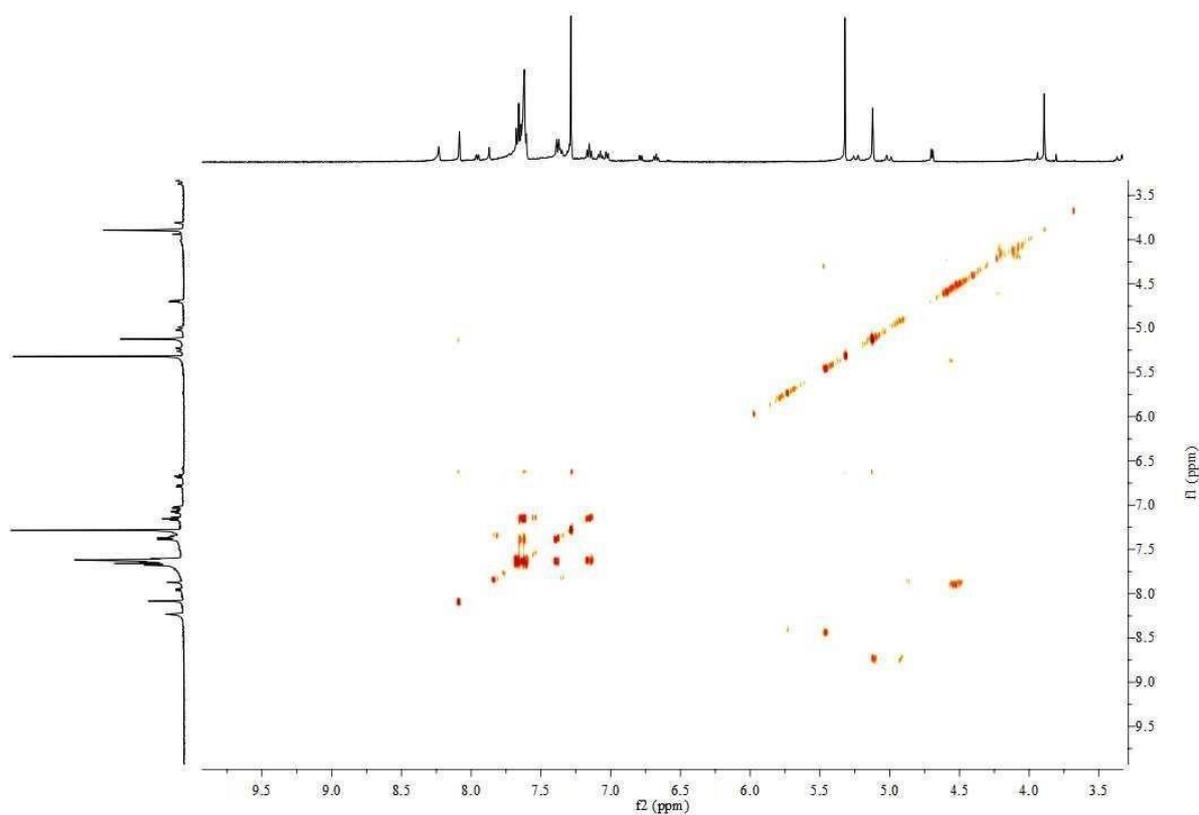
Figura 82 - Espectro de IV do composto **16c'**

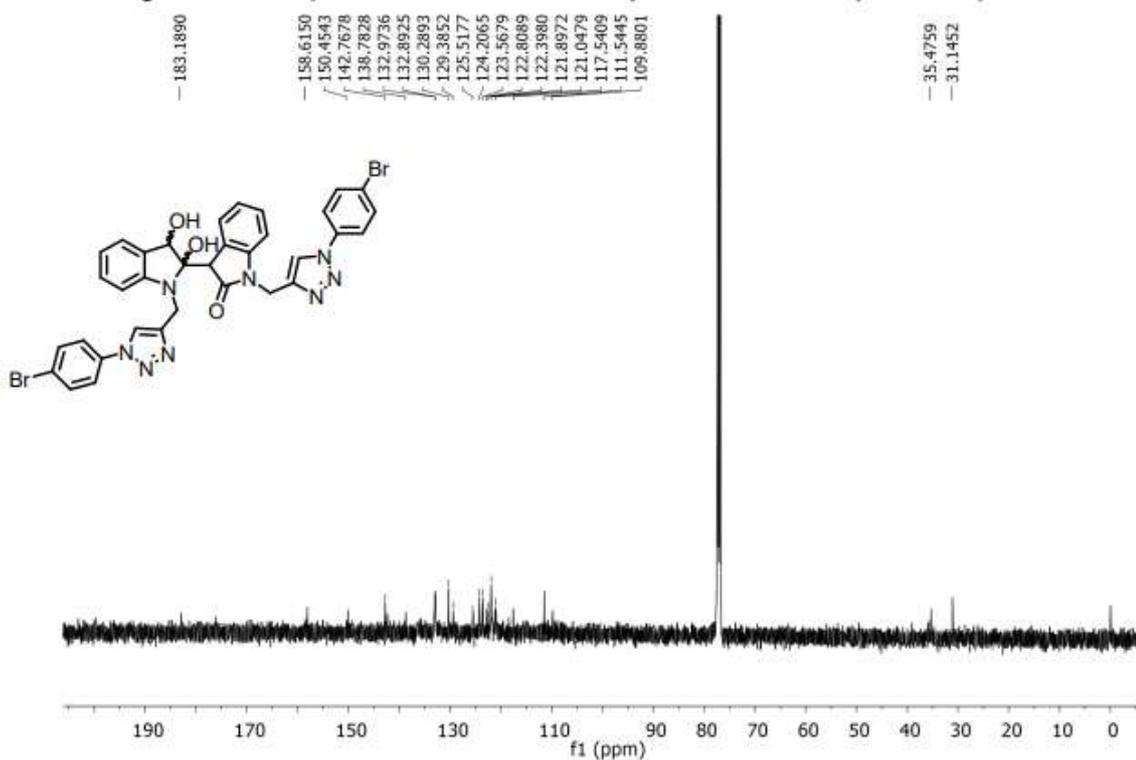
Figura: Elaborado pela autora (2023)

Figura 83 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **15**

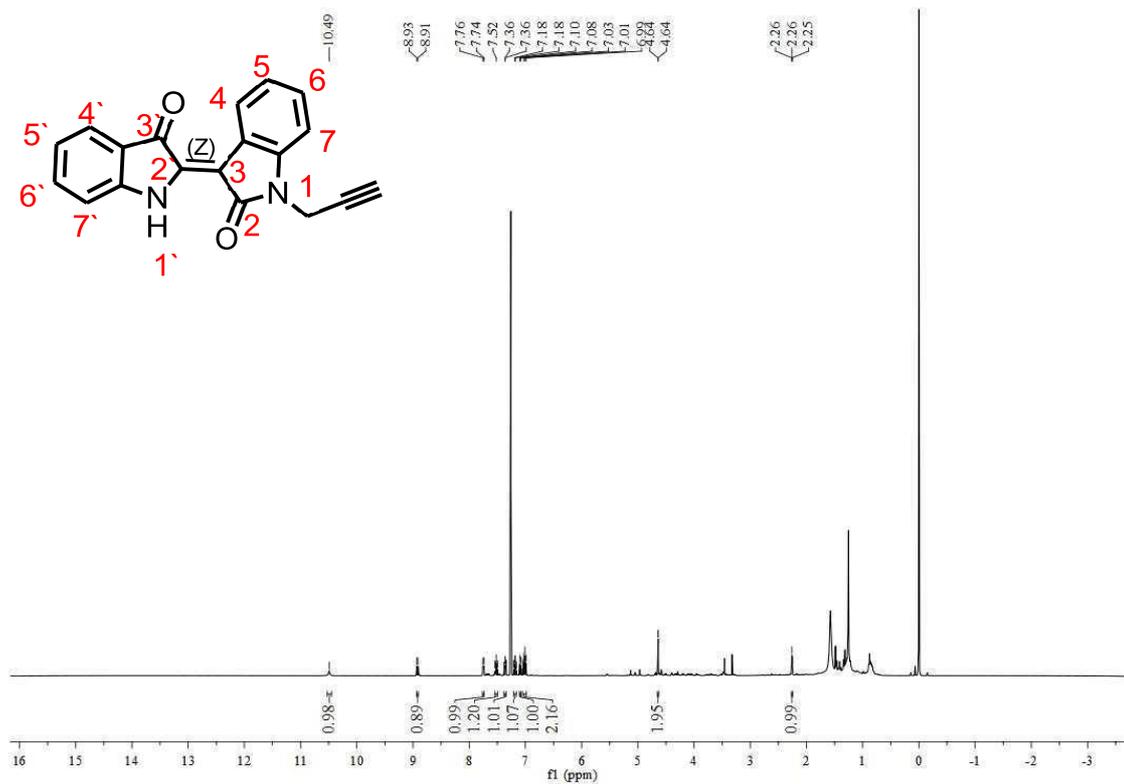
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 84- Espectro COSY do composto **15**

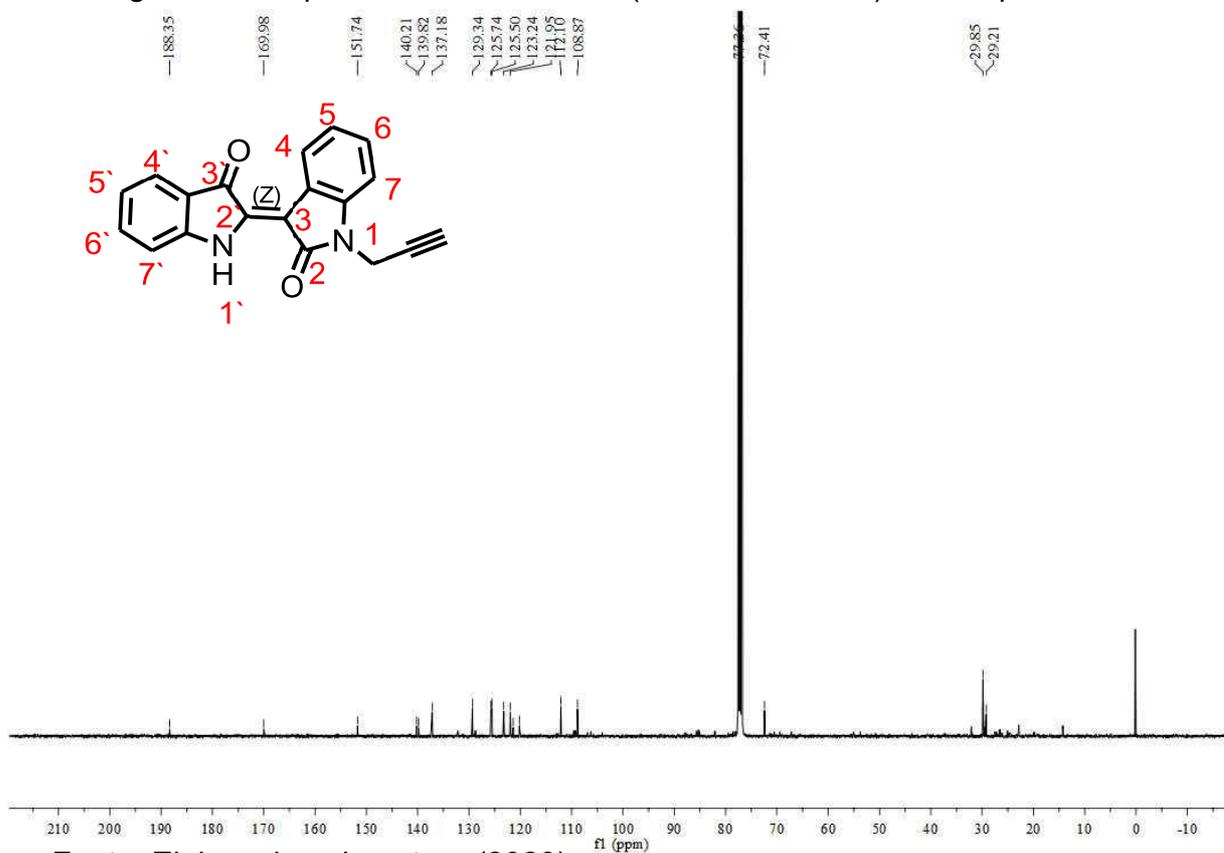
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 85 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126MHz) do composto **15**

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do composto **17a**

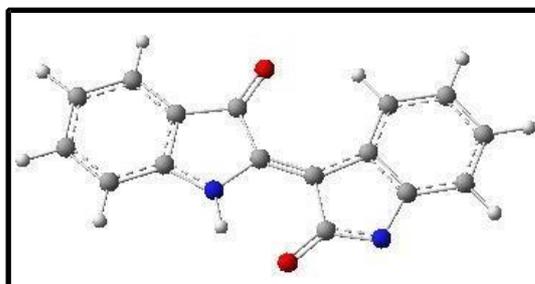
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto **17a**

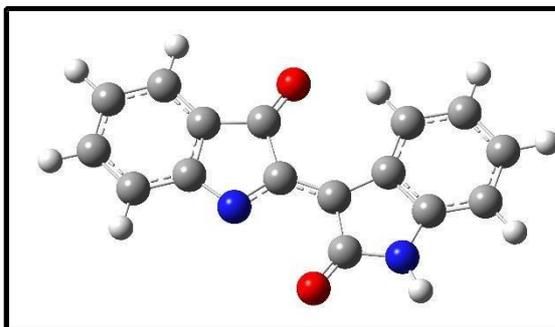
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Apêndice B- Imagens de todas as estruturas otimizadas e coordenadas espaciais

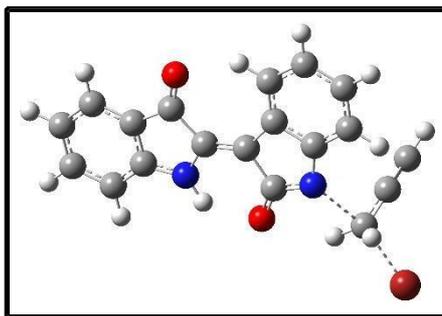
Figura 88 - Estrutura otimizada para o ânion 17a



-1 1			
O	0.61900000	2.93037800	-0.00010100
O	-0.61042600	-2.26969800	-0.00015900
N	2.75634100	2.00450200	0.00007600
N	-1.38305000	1.16782500	-0.00014400
C	0.92994600	0.49066400	-0.00002300
C	2.14686400	-0.28893100	0.00001600
C	-0.40254700	0.18289300	-0.00010800
C	3.19828100	0.69196500	0.00007500
C	1.41087300	1.94835400	-0.00000800
C	-2.54381400	-0.79591600	-0.00000100
C	-1.11697000	-1.14354500	-0.00007300
C	-2.64420100	0.61540600	-0.00003500
C	2.44284100	-1.65683900	-0.00002700
C	4.53227900	0.26148900	0.00010800
C	-3.68837600	-1.59673100	0.00006000
C	3.78184400	-2.06480200	0.00000300
C	4.80971900	-1.10999400	0.00007300
C	-3.89507900	1.24344100	0.00003300
C	-4.93741500	-0.97888500	0.00012400
C	-5.02678400	0.42674400	0.00011500
H	1.63451400	-2.37903300	-0.00008600
H	5.33718600	0.99184000	0.00015200
H	-3.59386800	-2.67904100	0.00007200
H	4.02555400	-3.12352700	-0.00003500
H	-3.98264700	2.32521200	0.00002200
H	5.84585500	-1.44126500	0.00009500
H	-5.84413300	-1.57522300	0.00018300
H	-6.00813900	0.89321400	0.00017100
H	-1.08071500	2.14421200	0.00000000

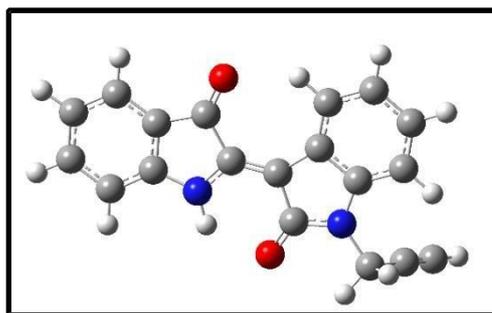
Figura 89 - Estrutura otimizada para o ânion **17b**

-1 1			
O	-0.84846300	3.08265900	-0.00001200
O	0.62748900	-2.18318000	0.00000300
N	-2.81050900	1.87438400	-0.00000200
N	1.44123800	1.28583000	-0.00000500
C	-0.89396500	0.59629500	-0.00000100
C	-2.06539200	-0.28250600	0.00000500
C	0.48941900	0.33614500	-0.00000200
C	-3.22256300	0.55268000	0.00000400
C	-1.41834300	1.98640500	-0.00000500
C	2.58397600	-0.76973600	-0.00000300
C	1.15320400	-1.07159900	0.00000000
C	2.67114700	0.64302100	-0.00000600
C	-2.28028200	-1.67126500	0.00001100
C	-4.52096000	0.05679300	0.00000900
C	3.71004400	-1.59005900	-0.00000300
C	-3.58502900	-2.18071400	0.00001500
C	-4.69702200	-1.33274800	0.00001500
C	3.94148700	1.24295400	-0.00000900
C	4.97051300	-0.98720300	-0.00000600
C	5.06905800	0.41772600	-0.00000900
H	-1.43117900	-2.33924600	0.00001100
H	-5.37174800	0.73252300	0.00000900
H	3.60368600	-2.67252800	0.00000000
H	-3.73091700	-3.25783600	0.00002000
H	4.04029900	2.32499500	-0.00001200
H	-5.70153300	-1.74680400	0.00001900
H	5.87133700	-1.59307800	-0.00000600
H	6.05570800	0.87507900	-0.00001200
H	-3.41472400	2.68243800	-0.00000500

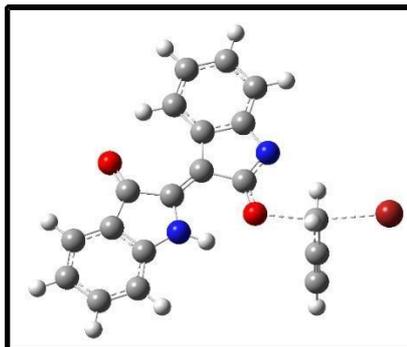
Figura 90 - Estrutura otimizada para o estado de transição **TS17a**

-1	1		
O	-0.38789400	-1.40824700	-0.56316400
O	3.74485700	1.89323500	0.21940600
N	-1.44800200	0.65671200	-0.63327400
N	2.27937900	-1.27538400	-0.21207400
C	0.87256600	0.68488600	-0.26373500
C	0.39486200	2.05402200	-0.21811300
C	2.10066100	0.09572200	-0.13714700
C	-1.01862400	1.96368300	-0.43385100
C	-0.37306000	-0.15282300	-0.50476300
C	4.37881800	-0.45126500	0.14211000
C	3.46814400	0.69928800	0.09642300
C	3.60746200	-1.61920100	-0.04829500
C	0.99881300	3.30137600	-0.02618700
C	-1.80240200	3.11937200	-0.44420200
C	5.76046200	-0.52628700	0.33167000
C	0.20242600	4.45257600	-0.03779000
C	-1.18027200	4.35776900	-0.24298900
C	4.20593700	-2.88200900	-0.05154600
C	6.36651200	-1.78138900	0.33006000
C	5.58823100	-2.93869100	0.13992600
H	2.06922100	3.35955800	0.12972000
H	-2.87427200	3.05279600	-0.60368000
H	6.33991100	0.38089200	0.47673100
H	0.66092200	5.42564900	0.11298600
H	3.62056300	-3.78410400	-0.19667600
H	-1.78420600	5.26169000	-0.24847200
H	7.43805800	-1.87223300	0.47495200
H	6.07606200	-3.90940500	0.14164000
H	1.46727200	-1.87394400	-0.35307700
C	-3.35970800	-0.45559300	-0.13358500
H	-3.73025400	-0.03579300	-1.05304300
H	-2.65092700	-1.26736000	-0.19368500
C	-3.58095800	0.22628800	1.09424300
C	-3.76746900	0.81353400	2.13704900
H	-3.93258600	1.32625700	3.05784100
Br	-5.21570000	-2.03945000	-0.09866900

Figura 91 - Estrutura otimizada do produto 17a`

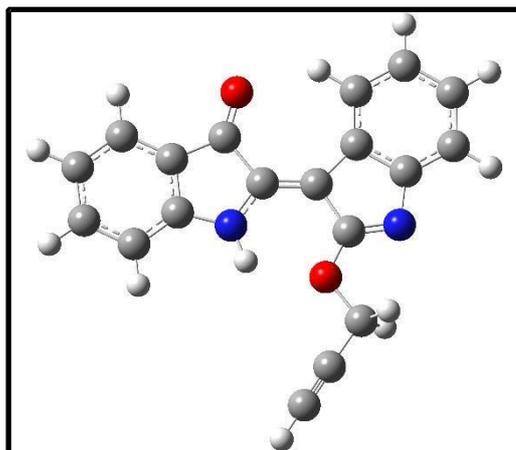


0 1			
O	0.63623600	2.39053500	-0.46536800
O	-1.72344100	-2.35348200	0.23992300
N	2.44133000	0.93114200	-0.41973600
N	-1.75861400	1.12918400	-0.15667200
C	0.36038300	-0.03378000	-0.16536100
C	1.36783100	-1.08567500	-0.11570200
C	-1.00923300	-0.01752900	-0.07615500
C	2.62847200	-0.45169300	-0.27226800
C	1.09780000	1.24702000	-0.36193700
C	-3.31390500	-0.52152500	0.13499700
C	-1.99473600	-1.16359100	0.12092800
C	-3.11946400	0.86266300	-0.03629000
C	1.32771300	-2.47599300	0.04049400
C	3.82311100	-1.15818900	-0.27412800
C	-4.59588200	-1.05392200	0.28056400
C	2.52662700	-3.19737900	0.03709100
C	3.75591300	-2.54953000	-0.11752800
C	-4.19594800	1.74603000	-0.06630300
C	-5.68300100	-0.18060400	0.25204400
C	-5.47526000	1.19877100	0.08036700
H	0.37486400	-2.97427500	0.16070600
H	4.77731100	-0.65469500	-0.38424200
H	-4.73196800	-2.12307600	0.41198700
H	2.49915300	-4.27596300	0.15798700
H	-4.05126200	2.81312200	-0.19719400
H	4.67565400	-3.12668800	-0.11507200
H	-6.69254100	-0.56222700	0.36213500
H	-6.33324100	1.86430600	0.06064500
H	-1.31267100	2.03145800	-0.29198000
C	3.48516700	1.92680700	-0.61999400
H	4.10939500	1.63079600	-1.47161700
H	2.97170200	2.85350400	-0.89363100
C	4.32311900	2.14161300	0.56639400
C	5.02378600	2.32080300	1.53382300
H	5.63726600	2.47925200	2.39247100

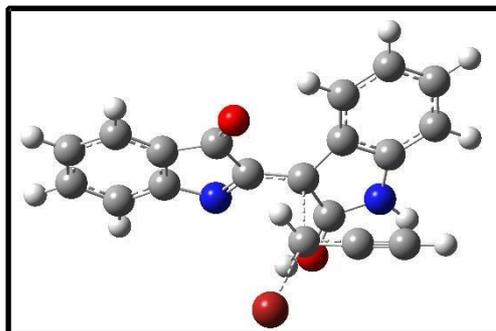
Figura 92 - Estrutura otimizada do estado de transição **TS17a**

Atom	x	y	z
O	-0.85449000	-0.73940400	-0.09595700
O	3.97369200	1.51602000	-0.01953900
N	-1.42870200	1.51684100	0.01000200
N	1.79166500	-1.23704500	-0.12018200
C	0.87103800	1.00063300	-0.03090900
C	0.74440100	2.44836200	0.03094300
C	1.93240100	0.13831500	-0.06794500
C	-0.66554900	2.68760600	0.05383800
C	-0.56323300	0.51338700	-0.04193500
C	4.05104600	-0.90901200	-0.10157700
C	3.42289900	0.41659400	-0.05719800
C	3.02063000	-1.87256000	-0.13710700
C	1.64214900	3.51994900	0.06816400
C	-1.15500700	3.99198100	0.11339600
C	5.39381300	-1.29217500	-0.11059800
C	1.13784800	4.82576500	0.12801600
C	-0.24299500	5.05562300	0.15015100
C	3.31406100	-3.23741400	-0.18155800
C	5.69773800	-2.65175300	-0.15446800
C	4.66214800	-3.60388200	-0.18918300
H	2.70843400	3.33195100	0.05054000
H	-2.22614700	4.17159000	0.13049600
H	6.17537800	-0.53853300	-0.08309500
H	1.82598800	5.66574600	0.15734900
H	2.52788000	-3.98489600	-0.20872700
H	-0.61650200	6.07547600	0.19648000
H	6.73142500	-2.98158700	-0.16202900
H	4.91618600	-4.65955500	-0.22309900
H	0.86465900	-1.65268600	-0.12548200
C	-2.92396400	-1.08235600	-0.03011900
H	-3.03234600	-0.00853600	0.01331100
H	-2.79166900	-1.55433300	-0.98945200
C	-2.87663800	-1.85885800	1.15660300
C	-2.80457600	-2.51468500	2.17228900
H	-2.75210200	-3.09247700	3.06768900
Br	-5.42213700	-1.21133600	-0.47867300

Figura 93 - Estrutura otimizada do produto 17a`

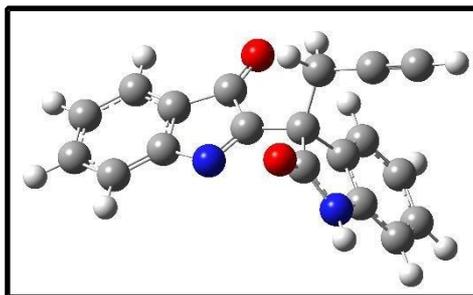


O	0.72198200	2.24253100	0.00001300
O	-0.77283000	-2.86867700	-0.00001200
N	2.78474500	1.14400000	0.00001600
N	-1.44836800	0.56887700	-0.00000500
C	0.86250200	-0.20439600	0.00000300
C	2.02872200	-1.09181900	0.00000500
C	-0.49302900	-0.41868200	-0.00000300
C	3.15468700	-0.21986400	0.00001200
C	1.48796600	1.13640900	0.00001100
C	-2.67249000	-1.36245900	-0.00001500
C	-1.25647700	-1.74309700	-0.00001000
C	-2.73868200	0.04221600	-0.00001100
C	2.22786000	-2.47555700	0.00000000
C	4.45350800	-0.71192400	0.00001500
C	-3.83397600	-2.13663100	-0.00002200
C	3.54006500	-2.96793000	0.00000300
C	4.63799400	-2.10178500	0.00001000
C	-3.96073000	0.70995800	-0.00001400
C	-5.06534300	-1.48186900	-0.00002500
C	-5.11725100	-0.07747600	-0.00002100
H	1.38097900	-3.14817800	-0.00000600
H	5.29801900	-0.02970500	0.00002100
H	-3.76818800	-3.22029000	-0.00002500
H	3.70303900	-4.04170800	-0.00000100
H	-4.01769700	1.79322100	-0.00001200
H	5.64543700	-2.50794600	0.00001300
H	-5.98739400	-2.05341100	-0.00003000
H	-6.08457700	0.41615300	-0.00002400
H	-1.21792300	1.55329800	-0.00000100
C	1.43853200	3.50324100	0.00001700
H	2.08405100	3.54487800	0.88360600
H	2.08405600	3.54488100	-0.88356800
C	0.46189100	4.58359300	0.00001700
C	-0.32893400	5.49575000	0.00001700
H	-1.02857100	6.30176100	0.00001600

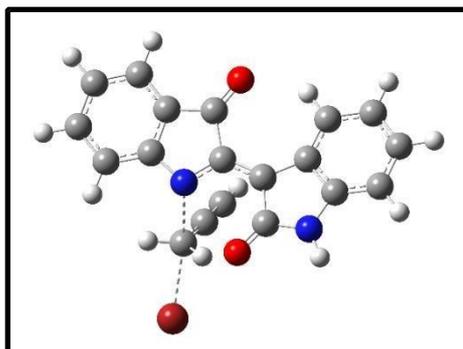
Figura 94 - Estrutura otimizada do estado de transição **TS17b**

-1	1		
O	0.77092300	-0.09434900	2.93648000
O	-0.87719500	-0.95215700	-2.09667100
N	2.63721900	-0.95710900	1.87841400
N	-1.56749400	-1.05548700	1.36192100
C	1.83775300	-1.41506500	-0.21395400
C	-0.67650000	-1.02847700	0.39339100
C	2.98710200	-1.43721300	0.62155600
C	1.29915000	-0.59356600	1.94096300
C	-2.80388400	-1.21460400	-0.63945800
C	-1.38227500	-1.08124800	-0.99037100
C	-2.84476800	-1.18127100	0.76748800
C	1.96795600	-1.89287900	-1.52460900
C	4.22130000	-1.91345800	0.19197400
C	-3.95315700	-1.33727000	-1.41084500
C	3.20475100	-2.37623800	-1.96634800
C	4.32044800	-2.38590600	-1.12140400
C	-4.06460600	-1.27731500	1.43094000
C	-5.18301400	-1.43447100	-0.74594200
C	-5.22773100	-1.40408700	0.65461200
H	1.11773800	-1.87282500	-2.19363200
H	5.07747600	-1.92217700	0.85991900
H	-3.89658900	-1.35710900	-2.49579200
H	3.29809500	-2.74400100	-2.98425900
H	-4.11257700	-1.25196700	2.51518100
H	5.27318800	-2.76133100	-1.48371800
H	-6.10315500	-1.53094900	-1.31326100
H	-6.18953500	-1.47844700	1.15452100
C	0.73478900	-0.87098300	0.58546800
C	0.65960100	1.54717100	0.04693900
H	0.12838000	1.26357200	-0.84768300
H	0.13190000	1.59008300	0.98715800
C	2.03814000	1.80095400	-0.01659000
C	3.23829900	1.97790400	-0.07712900
H	4.28976200	2.15045400	-0.13041800
Br	-0.31912000	3.95077100	-0.39061200
H	3.27648900	-0.79393300	2.64248300

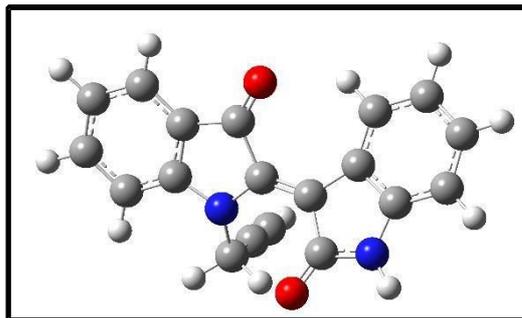
Figura 95 - Estrutura otimizada do produto 17b''



O	1	1.08967400	-2.66749800	-1.32267500
O		-1.06660400	0.54084900	2.31703600
N		2.16391500	-0.67103700	-1.79114700
N		-1.32224800	-0.69776100	-0.95604300
C		1.62856100	0.61178000	0.03281400
C		-0.61289000	-0.45662500	0.08963200
C		2.35805600	0.56932300	-1.16712300
C		1.35734500	-1.50718600	-1.06191700
C		-2.80266000	0.26189600	0.61486200
C		-1.45588900	0.18907600	1.21752200
C		-2.66981000	-0.27647800	-0.67446500
C		1.67504800	1.74447600	0.83510300
C		3.14167300	1.63710200	-1.58889100
C		-4.02137400	0.72651200	1.08721400
C		2.46366300	2.83029800	0.42707500
C		3.18276600	2.77308200	-0.76962100
C		-3.75225700	-0.36661100	-1.52874100
C		-5.12982700	0.64225100	0.22779900
C		-4.99316300	0.10495800	-1.05420400
H		1.10982200	1.78736900	1.76049000
H		3.70392500	1.59251400	-2.51587300
H		-4.11452900	1.14145600	2.08629000
H		2.51331100	3.72069700	1.04566500
H		-3.65030800	-0.78349900	-2.52514400
H		3.78738100	3.62188000	-1.07483400
H		-6.09937800	0.99695700	0.56166300
H		-5.86209300	0.04854600	-1.70266300
C		1.21283500	-1.51235400	1.47777100
H		0.82601100	-0.96613400	2.34249300
H		0.67313300	-2.46533900	1.42368300
C		2.64274900	-1.76895900	1.64149000
C		3.82345800	-1.98770000	1.77732500
H		4.86569100	-2.18003500	1.89946200
C		0.87533800	-0.70616700	0.18491300
H		2.62908000	-0.97168600	-2.63713800

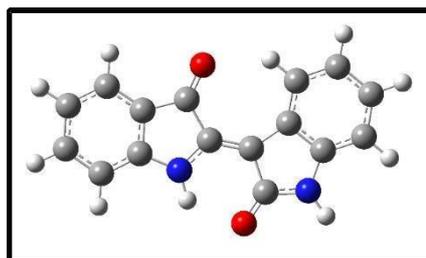
Figura 96 - Estrutura otimizada do estado de transição **TS17b**

-1 1			
O	-0.27450300	-1.80032900	-1.82241200
O	-1.83754500	2.79546100	0.61725100
N	-2.47325100	-2.10686600	-1.21791000
N	0.70692200	0.76122400	-0.81410500
C	-1.54296400	-0.13013600	-0.48402000
C	-2.93036300	-0.21740800	-0.01608700
C	-0.57997300	0.87323300	-0.38443400
C	-3.45611900	-1.45335600	-0.48615700
C	-1.28663600	-1.39359600	-1.24008900
C	0.47873800	2.96102400	-0.03991800
C	-0.81142300	2.30294700	0.15561700
C	1.33048600	1.99326000	-0.61376700
C	-3.77071200	0.58423400	0.77240200
C	-4.74825400	-1.88389500	-0.21269400
C	0.90248000	4.26197800	0.23069800
C	-5.07322100	0.15924900	1.05790200
C	-5.56203800	-1.05712700	0.57086300
C	2.65026200	2.34538500	-0.93183900
C	2.21809700	4.60673600	-0.07974200
C	3.07270700	3.64834700	-0.65624200
H	-3.40846900	1.53110500	1.14487900
H	-5.11034500	-2.83422000	-0.59339900
H	0.21789300	4.98229200	0.67101100
H	-5.71362600	0.79025500	1.66776900
H	3.32693700	1.63295500	-1.39434700
H	-6.57744800	-1.36768900	0.79977600
H	2.58451900	5.60985300	0.11386500
H	4.09316200	3.93165900	-0.90063400
C	1.96795400	-0.92641200	0.04519300
H	1.33187500	-1.51746800	-0.59645300
H	2.79568800	-0.39727100	-0.39597800
C	1.62274900	-0.67983900	1.39743500
C	1.31040600	-0.45101500	2.54626300
H	1.03932400	-0.25846100	3.55992100
Br	3.49977500	-2.88263500	0.33291500
H	-2.56399900	-3.01399400	-1.65135800

Figura 97 - Estrutura otimizada do produto **17b'**

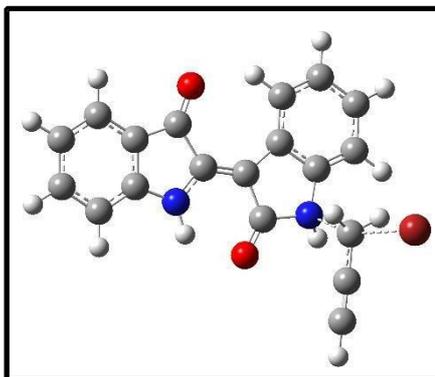
0 1			
O	0.93859700	2.50468000	-1.50741600
O	-0.15766000	-2.46988800	-0.06589400
N	2.94780500	1.51172100	-0.97669300
N	-1.35278000	0.84423700	-0.29275700
C	1.07935800	0.33314100	-0.31052000
C	2.28318700	-0.43028300	0.03671900
C	-0.25206900	-0.00520000	-0.19646700
C	3.40063900	0.34215800	-0.37190100
C	1.57514800	1.59349500	-0.97568400
C	-2.25111000	-1.28424600	-0.24344700
C	-0.80009200	-1.42841100	-0.13378800
C	-2.54342000	0.08504200	-0.29482400
C	2.52598800	-1.62497100	0.72989100
C	4.71357900	-0.05044800	-0.14790000
C	-3.26099700	-2.24757500	-0.25308200
C	3.84253700	-2.02970400	0.96593600
C	4.92412000	-1.25828100	0.52611200
C	-3.86407100	0.53060800	-0.33723200
C	-4.58423900	-1.81534200	-0.31525700
C	-4.87090700	-0.44102200	-0.35245800
H	1.69969700	-2.23708300	1.06074300
H	5.54466700	0.56389800	-0.47865700
H	-3.00787100	-3.30231100	-0.20848400
H	4.02522100	-2.95940800	1.49586000
H	-4.12213700	1.58289300	-0.36028200
H	5.93997400	-1.59357400	0.71265600
H	-5.39558100	-2.53532600	-0.33124100
H	-5.90629700	-0.11623200	-0.39337000
C	-1.49885200	2.33907200	1.64159100
C	-1.57849900	2.42620700	2.84431000
H	-1.64930100	2.50067200	3.90638900
C	-1.39251600	2.23780200	0.18147700
H	-0.50792000	2.75258200	-0.19340800
H	-2.24915300	2.72313700	-0.29468800
H	3.52931400	2.21845100	-1.40374400

Figura 98 - Estrutura otimizada da indirubina 1



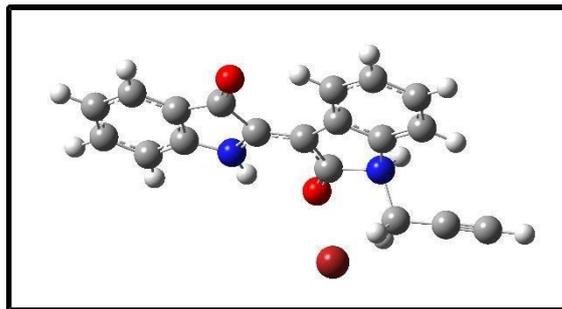
0 1			
O	0.65101000	2.95032500	0.00000800
O	-0.62266100	-2.24360500	-0.00000700
N	2.72821100	1.91089100	0.00000100
N	-1.40991200	1.17366200	0.00000700
C	0.91116800	0.50343300	-0.00000100
C	2.12429100	-0.30501800	-0.00000500
C	-0.42968300	0.21196200	0.00000100
C	3.21769900	0.60128300	-0.00000400
C	1.35373400	1.93234300	0.00000400
C	-2.57235300	-0.79522900	0.00000200
C	-1.14448900	-1.13327900	-0.00000200
C	-2.68134100	0.60925500	0.00000700
C	2.38937100	-1.68012500	-0.00001000
C	4.53867400	0.17632700	-0.00000800
C	-3.71024300	-1.60367000	0.00000100
C	3.71779400	-2.11803300	-0.00001400
C	4.77737700	-1.20428200	-0.00001200
C	-3.92488200	1.23765700	0.00001200
C	-4.96133900	-0.98727200	0.00000600
C	-5.05639600	0.41508100	0.00001200
H	1.56680600	-2.38309600	-0.00001100
H	5.35717400	0.88901300	-0.00000700
H	-3.61196800	-2.68499900	-0.00000300
H	3.92741500	-3.18333100	-0.00001700
H	-4.01500700	2.31872000	0.00001700
H	5.80170400	-1.56483700	-0.00001500
H	-5.86539200	-1.58698400	0.00000600
H	-6.03865900	0.87844400	0.00001600
H	-1.16469800	2.15964100	0.00000900
H	3.29146400	2.74920900	0.00000200

Figura 99 - Estrutura otimizada do estado de transição A

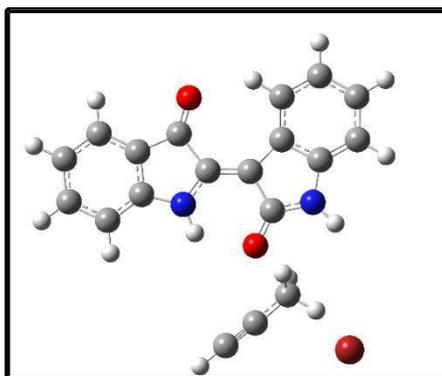


O	1	-0.06589100	-1.27834800	-1.98641100
O		-2.89766600	1.97983100	1.15317500
N		1.49162700	0.42184000	-1.53645200
N		-2.46364200	-0.96875000	-0.67396800
C		-0.66051400	0.64347700	-0.60430500
C		0.10104800	1.86471900	-0.34229500
C		-1.92784100	0.21493700	-0.26656800
C		1.35896100	1.73260000	-0.97018400
C		0.17848800	-0.21319900	-1.44422800
C		-4.12338700	-0.04229800	0.60173900
C		-2.99479000	0.89453900	0.59872100
C		-3.76053800	-1.15289000	-0.17889600
C		-0.18312600	3.06232200	0.32652100
C		2.32179200	2.72880100	-0.96735300
C		-5.37537200	0.02636400	1.21293200
C		0.77846200	4.07641200	0.33772300
C		2.01235700	3.92119200	-0.30318600
C		-4.62718600	-2.22135200	-0.37274700
C		-6.25859400	-1.03872400	1.02831600
C		-5.88186900	-2.14159200	0.24596400
H		-1.13780900	3.19133600	0.81714900
H		3.27550900	2.59537900	-1.46715500
H		-5.64590900	0.88931000	1.81318900
H		0.55836600	5.00613000	0.85305400
H		-4.34888500	-3.07983100	-0.97418600
H		2.73939900	4.72634800	-0.28544700
H		-7.24024800	-1.01774500	1.48925900
H		-6.58187900	-2.96091800	0.11351100
H		-1.95588500	-1.60700300	-1.27695000
C		2.78991700	-0.64487400	-0.45466800
H		3.50872700	0.16174600	-0.42327500
H		2.14199800	-0.74391600	0.40525200
C		3.03923300	-1.76738700	-1.28082800
C		3.20762900	-2.68707200	-2.05057100
H		3.36777700	-3.51020000	-2.71154800
Br		4.56988800	-1.40907300	1.58714300
H		1.91730700	0.34758700	-2.46057200

Figura 100 - Estrutura otimizada do complexo molecular A`

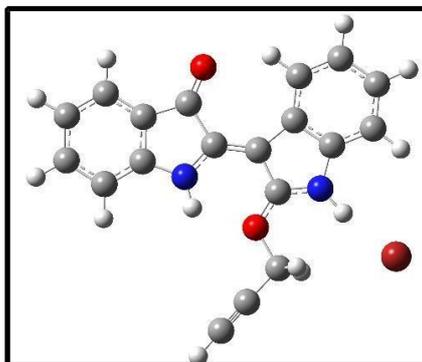


0 1			
O	0.07660200	-1.26638300	-2.28650400
O	-2.28164300	2.03778200	1.19351200
N	1.93481900	0.09256100	-1.65153600
N	-2.31393000	-0.62764900	-1.05667500
C	-0.22608100	0.53739500	-0.67497600
C	0.75532700	1.49280100	-0.15278700
C	-1.58240600	0.33637200	-0.45222000
C	2.01385200	1.23330600	-0.72286900
C	0.43753800	-0.33481600	-1.60522200
C	-3.84392300	0.41778200	0.28858100
C	-2.55475700	1.09098700	0.47521800
C	-3.65832800	-0.61382500	-0.64298800
C	0.65500400	2.56252800	0.74631700
C	3.15025400	1.97800900	-0.46535100
C	-5.09406200	0.65115400	0.85956100
C	1.79341900	3.31931400	1.03209900
C	3.02690600	3.03940100	0.43779500
C	-4.69831100	-1.44264800	-1.03582600
C	-6.15503900	-0.17321900	0.47694900
C	-5.95248700	-1.20081900	-0.45540700
H	-0.29565400	2.79155800	1.20561200
H	4.09548500	1.74733700	-0.94026600
H	-5.22882100	1.45184800	1.57954200
H	1.71232300	4.14709600	1.72944000
H	-4.55494400	-2.24078800	-1.75561900
H	3.89588500	3.64552500	0.67002700
H	-7.14131600	-0.02052700	0.90143300
H	-6.78901100	-1.83135600	-0.73984300
H	-1.91440700	-1.28053500	-1.72209600
C	2.82182100	-1.12288100	-1.35304500
H	2.65826800	-1.37794900	-0.29129200
H	2.41854000	-1.92184700	-1.98125000
C	4.21621700	-0.86703400	-1.66311300
C	5.38360600	-0.69442200	-1.91878800
H	6.41588900	-0.53971400	-2.14347000
H	2.13169200	0.39172200	-2.61494900
Br	2.28453900	-1.96126400	2.13601600

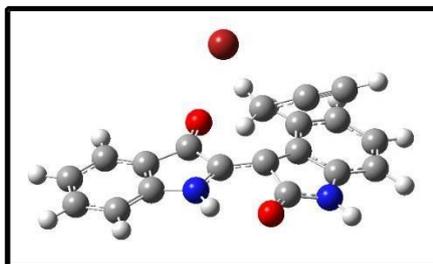
Figura 101 - Estrutura otimizada do estado de transição **D**

0 2			
O	-0.92488100	-0.61500500	0.02354700
O	3.96921700	1.45500500	-0.01297400
N	-1.33449000	1.69239800	0.01588700
N	1.72435500	-1.22401900	0.00960900
C	0.86125700	1.04538500	0.00799700
C	0.80993400	2.50800700	0.00318300
C	1.89052200	0.12767900	0.00455600
C	-0.55860400	2.86638800	0.00806800
C	-0.54239200	0.59749700	0.01666000
C	3.99908600	-0.97111200	-0.00621800
C	3.40614600	0.37034000	-0.00609600
C	2.94867700	-1.90358800	0.00340700
C	1.76503200	3.53253300	-0.00459100
C	-1.00316100	4.17883700	0.00547000
C	5.32967200	-1.38941400	-0.01395300
C	1.33233800	4.86232400	-0.00722800
C	-0.02919400	5.18468600	-0.00232700
C	3.18909600	-3.27211900	0.00549600
C	5.58950800	-2.76089000	-0.01192900
C	4.52928700	-3.68089400	-0.00234500
H	2.81817400	3.28881400	-0.00855600
H	-2.06228000	4.41486300	0.00937500
H	6.13361200	-0.66016100	-0.02135800
H	2.07052400	5.65826600	-0.01322400
H	2.37959500	-3.99404400	0.01274300
H	-0.33949300	6.22484400	-0.00451300
H	6.61267600	-3.12099100	-0.01780500
H	4.75048300	-4.74390000	-0.00098200
H	0.80663100	-1.65378100	0.01679200
C	-2.65132800	-2.46766200	0.01090900
C	-2.45044369	-3.66104301	0.01274749
H	-2.29722593	-4.71759401	0.01418694
Br	-5.52255400	-1.02668600	-0.01394500
H	-2.34470700	1.67925400	0.02207500
C	-2.79900606	-1.07406554	0.00947433
H	-2.32814168	-0.66640067	-0.86058089
H	-3.83974871	-0.82569698	0.00124082
H	-2.34188320	-0.66605759	0.88666770

Figura 102 - Estrutura otimizada do complexo molecular D`

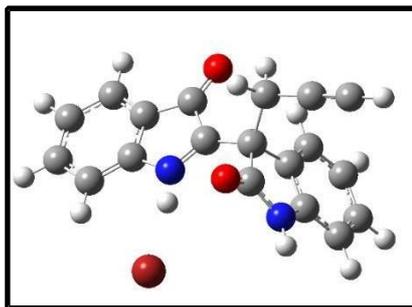


0 1			
O	-0.43334800	-1.58909500	0.00030800
O	2.89921200	2.54128800	-0.00004800
N	-1.88492900	0.26664000	0.00059700
N	2.21223500	-0.87772000	-0.00024400
C	0.36326600	0.71129400	0.00016100
C	-0.35914500	1.98940800	0.00038500
C	1.70821000	0.37920500	-0.00006000
C	-1.73568500	1.66801400	0.00061300
C	-0.68377500	-0.29499800	0.00027800
C	4.09228000	0.43012500	-0.00030900
C	2.92892200	1.32251300	-0.00012600
C	3.61874000	-0.88935500	-0.00037500
C	0.00235800	3.34290100	0.00039000
C	-2.74970300	2.61399900	0.00081700
C	5.46010600	0.70029100	-0.00040100
C	-1.00750900	4.31014100	0.00062300
C	-2.36270500	3.95768600	0.00082600
C	4.47891500	-1.97752400	-0.00051600
C	6.34333500	-0.38173800	-0.00055200
C	5.85302800	-1.69584400	-0.00060400
H	1.04408400	3.62905700	0.00021600
H	-3.79097000	2.31087700	0.00092300
H	5.81791000	1.72483100	-0.00034900
H	-0.72957200	5.35956700	0.00063200
H	4.11172800	-2.99792000	-0.00054400
H	-3.12318100	4.73203400	0.00098800
H	7.41400100	-0.20856200	-0.00062300
H	6.55516900	-2.52376100	-0.00071400
H	1.63616000	-1.70948300	-0.00034500
C	-1.55970300	-2.53308400	-0.00035400
H	-2.17318000	-2.33907100	0.88476500
H	-2.17083700	-2.34032700	-0.88734600
C	-1.01222200	-3.87669200	0.00133200
C	-0.58246700	-5.00418300	0.00269600
H	-0.20019600	-6.00103800	0.00393800
Br	-4.86734000	-0.89730300	-0.00100700
H	-2.82973600	-0.20353200	0.00021800

Figura 103 - Estrutura otimizada do estado de transição **B**

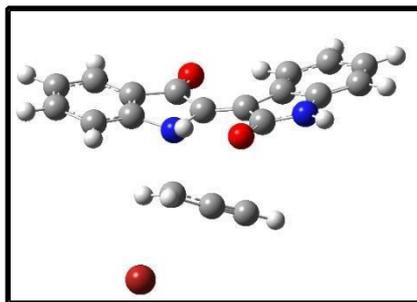
0 1			
O	0.51707200	-0.34121000	2.87757100
O	-0.87952900	-1.50104300	-2.14262400
N	2.50800100	-1.07713100	1.93251700
N	-1.54170500	-0.75344200	1.18251100
C	1.91663200	-1.29816600	-0.27974900
C	-0.62007500	-0.94831100	0.24121200
C	2.96070900	-1.45560700	0.65925300
C	1.20516700	-0.68005500	1.91066900
C	-2.79261700	-1.35922800	-0.64073300
C	-1.38056600	-1.32231600	-1.04820700
C	-2.85517700	-1.00268600	0.71376500
C	2.15234200	-1.61578800	-1.61822200
C	4.21495100	-1.93438500	0.30625200
C	-3.95203500	-1.65388300	-1.35238900
C	3.41216100	-2.10113700	-1.98703200
C	4.42780400	-2.25823300	-1.03872700
C	-4.05009600	-0.93026900	1.40641200
C	-5.17370900	-1.58851700	-0.67191500
C	-5.21576800	-1.23344600	0.68129200
H	1.36761500	-1.49522700	-2.35308300
H	4.99865500	-2.05455100	1.04683600
H	-3.90242300	-1.92693900	-2.40128400
H	3.60092600	-2.35633300	-3.02490000
H	-4.09289700	-0.65286400	2.45359300
H	5.39851600	-2.63566000	-1.34525500
H	-6.09609200	-1.81393300	-1.19590100
H	-6.17347300	-1.18742700	1.18961700
C	0.76418400	-0.74120700	0.46040400
C	0.75093800	1.37530400	0.06801100
H	0.32788700	1.30164200	-0.92415400
H	0.06997900	1.58976000	0.88138100
C	2.10423300	1.74787900	0.18981300
C	3.28350300	2.00940100	0.30228600
H	4.31639400	2.26271000	0.39624300
Br	-0.35406300	4.00274200	-0.48980400
H	3.05478600	-1.11227000	2.78210900
H	-1.25760600	-0.51894000	2.13879600

Figura 104 - Estrutura otimizada do complexo molecular B`



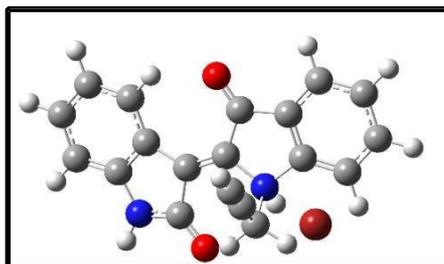
0 1			
O	1.00172700	1.60557400	-2.13478300
O	-0.13361100	-3.23299600	-0.41709000
N	2.11035700	1.64220800	-0.09461200
N	-1.19366600	0.05672900	-0.32887900
C	1.96717400	-0.55206100	0.57094700
C	-0.21434400	-0.77324600	-0.50992100
C	2.45743100	0.72265500	0.90403200
C	1.40477700	1.07275800	-1.11743400
C	-2.21316400	-2.00038400	-0.05269400
C	-0.78742800	-2.21389400	-0.33597300
C	-2.42948800	-0.61940700	-0.04318400
C	2.20541300	-1.63833400	1.40428100
C	3.19359800	0.94043200	2.06194500
C	-3.26161900	-2.88042500	0.18836100
C	2.94789400	-1.43363200	2.57446700
C	3.42890800	-0.16063400	2.89501800
C	-3.66055900	-0.04962500	0.20178300
C	-4.52898600	-2.33068800	0.43842500
C	-4.72048000	-0.94706500	0.44509900
H	1.82785800	-2.62444700	1.15487100
H	3.57497200	1.92515600	2.31003200
H	-3.10192100	-3.95326000	0.18286100
H	3.14810600	-2.27004800	3.23572700
H	-3.79462300	1.02603000	0.21279600
H	3.99929900	-0.01741900	3.80752200
H	-5.36953700	-2.98844100	0.63036100
H	-5.70913100	-0.54670500	0.64340700
C	1.80193100	-1.30626700	-1.92541200
H	1.64621500	-2.36262200	-1.69441400
H	1.22597000	-1.07404600	-2.82873400
C	3.21842500	-1.03993500	-2.16076900
C	4.38880400	-0.81844900	-2.36119400
H	5.42308700	-0.62577100	-2.53937900
C	1.22253200	-0.43837600	-0.75923200
H	2.36180200	2.62181500	-0.09222700
Br	-1.59853200	3.13379800	0.11850200
H	-1.17015900	1.13310700	-0.30221500

Figura 105 - Estrutura do estado de transição C

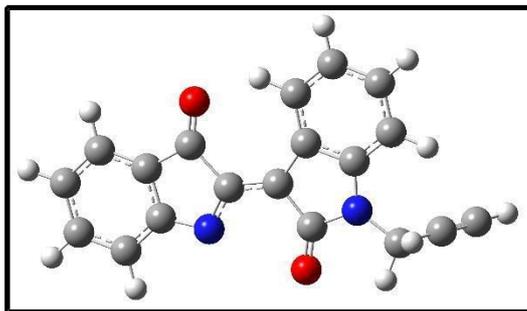


0 1			
O	-0.67360700	-1.30297500	-2.23993000
O	-1.38712200	2.48373600	1.44680000
N	-2.86217700	-1.67192100	-1.56109400
N	0.58923800	0.59325400	-0.81468100
C	-1.72890500	-0.01998700	-0.41666900
C	-3.08758100	-0.08932600	0.09663600
C	-0.66851100	0.79392700	-0.16654000
C	-3.74518300	-1.11915900	-0.62303900
C	-1.63857900	-1.06951200	-1.51069100
C	0.70789800	2.66448600	0.23466500
C	-0.56615900	2.04992900	0.65039500
C	1.33622900	1.81686800	-0.68239500
C	-3.78266400	0.59563200	1.10144500
C	-5.06235600	-1.47101600	-0.37543900
C	1.28216000	3.88805000	0.58073600
C	-5.11204600	0.25077800	1.35621900
C	-5.74090500	-0.76558100	0.62787600
C	2.53956600	2.14277100	-1.28940300
C	2.49107000	4.23789200	-0.02117000
C	3.10425600	3.37780700	-0.94523600
H	-3.28642500	1.37782900	1.66072600
H	-5.54971800	-2.26136000	-0.93597500
H	0.78823500	4.54489600	1.28907500
H	-5.66190100	0.77641800	2.12994500
H	3.02396400	1.48241600	-2.00011700
H	-6.77461500	-1.01894500	0.84217400
H	2.96224200	5.18466300	0.22039900
H	4.04145600	3.67247700	-1.40610800
C	1.73431400	-0.87132700	-0.01342800
H	2.09252300	-1.22300600	-0.97103900
H	2.37620100	-0.18259900	0.51831700
C	0.84037400	-1.67608100	0.72064400
C	0.00566000	-2.30282900	1.33754600
H	-0.70594000	-2.87507900	1.89122000
Br	4.12109700	-2.39226900	0.56361800
H	0.49022300	0.15850300	-1.74091900
H	-3.09005500	-2.40213100	-2.22175900

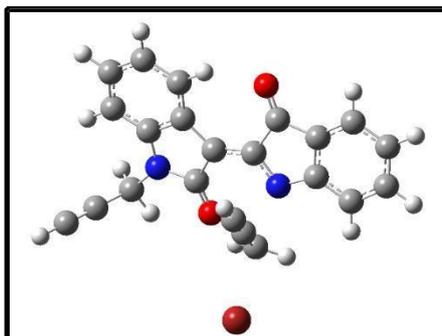
Figura 106 - Estrutura otimizada do complexo molecular C`



0 1			
O	-0.81738000	-2.20426900	1.28366700
O	-0.55219000	2.71233500	-0.91437100
N	-2.97382100	-1.73563500	0.61529100
N	1.04553700	-0.14085400	0.58599600
C	-1.43468400	-0.04369300	0.22450700
C	-2.76191200	0.41082700	-0.18833200
C	-0.20691300	0.53453800	0.13330300
C	-3.66359000	-0.65608000	0.06139000
C	-1.64806700	-1.45878100	0.78418600
C	1.65614000	1.82046600	-0.57929400
C	0.18843800	1.82932200	-0.50533100
C	2.14442900	0.67176100	0.02246600
C	-3.26809700	1.60372700	-0.72766700
C	-5.01791800	-0.57365000	-0.21836000
C	2.52853300	2.74302500	-1.16239800
C	-4.63140800	1.69843900	-1.01317600
C	-5.49327400	0.62512300	-0.76443500
C	3.49467900	0.36722000	0.08017400
C	3.89248400	2.46535200	-1.11750000
C	4.36555200	1.29235200	-0.50662600
H	-2.60279400	2.43368200	-0.91302600
H	-5.68367400	-1.40601800	-0.01838200
H	2.14121400	3.63921900	-1.63482200
H	-5.02490400	2.61945900	-1.43022200
H	3.86340600	-0.54510700	0.53236400
H	-6.55055600	0.71881100	-0.99253600
H	4.60053600	3.15661300	-1.56215100
H	5.43179300	1.09207000	-0.49124400
C	1.11856900	1.03233700	2.76894100
C	1.05009700	2.10007100	3.32796000
H	0.99185400	3.04401700	3.82334800
C	1.19023500	-0.26148000	2.11150700
H	0.40454600	-0.94203800	2.43543500
H	2.15271500	-0.75156100	2.27659400
H	1.14941100	-1.14540800	0.16267500
H	-3.38906000	-2.60671600	0.91550900
Br	1.88429400	-2.78403900	-0.88156600

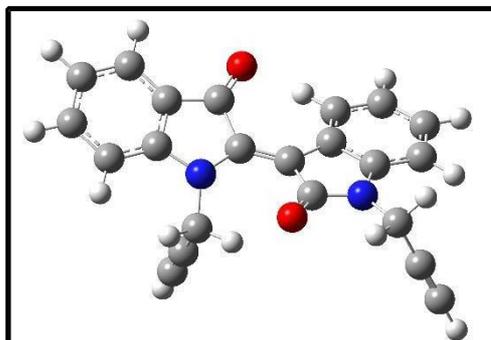
Figura 107 - Estrutura otimizada do material de partida **18**

0 1			
O	-0.81738000	-2.20426900	1.28366700
O	-0.55219000	2.71233500	-0.91437100
N	-2.97382100	-1.73563500	0.61529100
N	1.04553700	-0.14085400	0.58599600
C	-1.43468400	-0.04369300	0.22450700
C	-2.76191200	0.41082700	-0.18833200
C	-0.20691300	0.53453800	0.13330300
C	-3.66359000	-0.65608000	0.06139000
C	-1.64806700	-1.45878100	0.78418600
C	1.65614000	1.82046600	-0.57929400
C	0.18843800	1.82932200	-0.50533100
C	2.14442900	0.67176100	0.02246600
C	-3.26809700	1.60372700	-0.72766700
C	-5.01791800	-0.57365000	-0.21836000
C	2.52853300	2.74302500	-1.16239800
C	-4.63140800	1.69843900	-1.01317600
C	-5.49327400	0.62512300	-0.76443500
C	3.49467900	0.36722000	0.08017400
C	3.89248400	2.46535200	-1.11750000
C	4.36555200	1.29235200	-0.50662600
H	-2.60279400	2.43368200	-0.91302600
H	-5.68367400	-1.40601800	-0.01838200
H	2.14121400	3.63921900	-1.63482200
H	-5.02490400	2.61945900	-1.43022200
H	3.86340600	-0.54510700	0.53236400
H	-6.55055600	0.71881100	-0.99253600
H	4.60053600	3.15661300	-1.56215100
H	5.43179300	1.09207000	-0.49124400
C	1.11856900	1.03233700	2.76894100
C	1.05009700	2.10007100	3.32796000
H	0.99185400	3.04401700	3.82334800
C	1.19023500	-0.26148000	2.11150700
H	0.40454600	-0.94203800	2.43543500
H	2.15271500	-0.75156100	2.27659400
H	1.14941100	-1.14540800	0.16267500
H	-3.38906000	-2.60671600	0.91550900
Br	1.88429400	-2.78403900	-0.88156600

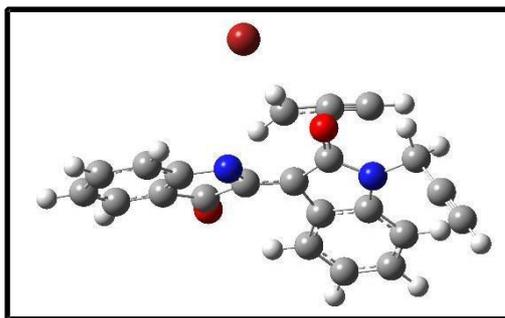
Figura 108 - Estrutura otimizada do estado de transição **18a**

-1 1			
O	-0.76004900	-1.23623000	-1.65420900
O	0.21390400	3.60991000	0.58584400
N	-2.80911400	-0.44083500	-0.96430800
N	1.38221100	0.54967900	-0.80013900
C	-0.99938400	0.87309200	-0.36636000
C	-2.23123300	1.48479400	0.13971500
C	0.33317100	1.28628300	-0.34589000
C	-3.31051800	0.64098500	-0.24285500
C	-1.41984800	-0.37653600	-1.05768500
C	2.28653500	2.60633500	-0.13500200
C	0.84949100	2.66597600	0.12533200
C	2.53476100	1.32925700	-0.67997100
C	-2.53855400	2.62625700	0.89530900
C	-4.63471700	0.90428000	0.08601400
C	3.29957000	3.54534500	0.05728500
C	-3.86864100	2.90175700	1.23340500
C	-4.90744800	2.05675400	0.83353600
C	3.84185300	0.98444600	-1.05056200
C	4.60094300	3.19666800	-0.30495600
C	4.85561900	1.92606900	-0.85367500
H	-1.74583700	3.29312200	1.20068300
H	-5.43165500	0.23270400	-0.21546900
H	3.07142500	4.52124600	0.47780000
H	-4.09246500	3.79027600	1.81700200
H	4.06564300	0.01866500	-1.49371800
H	-5.93375600	2.28766200	1.10381100
H	5.41616800	3.90083200	-0.17273500
H	5.87242000	1.66955700	-1.13917800
C	-3.58528800	-1.51861500	-1.55332100
H	-4.37399300	-1.09797700	-2.18928200
H	-2.89338600	-2.06641800	-2.20055600
C	-4.17766900	-2.42987100	-0.56408800
C	-4.67470900	-3.18267000	0.23977500
H	-5.10695500	-3.84706300	0.95405400
C	1.70879300	-1.50356400	0.11027700
H	0.83442000	-1.74337700	-0.47515500
H	2.66537700	-1.46398600	-0.38297400
C	1.59791700	-1.07739000	1.45682000
C	1.49694500	-0.68759800	2.60029100
H	1.40709400	-0.35437900	3.60974400
Br	2.12164100	-3.95441500	0.46467600

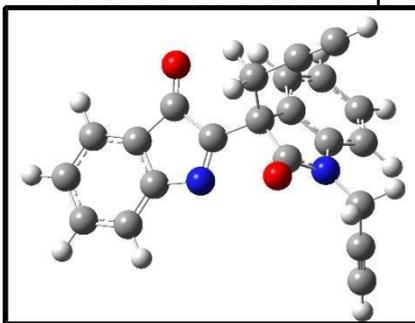
Figura 109 - Estrutura otimizada do produto 18a`



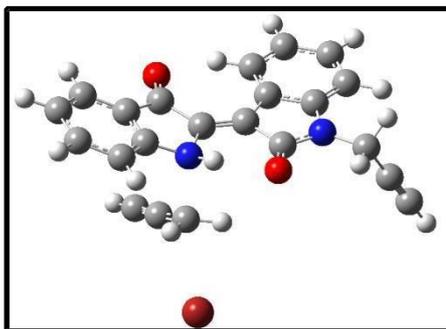
O	0.94746700	2.02631400	-1.29424100
O	-1.31266100	-2.61107500	-0.16414400
N	2.66685000	0.58094000	-0.77632300
N	-1.69877000	0.89635100	-0.21566700
C	0.54778600	-0.16592000	-0.21069300
C	1.52937500	-1.20293500	0.12062800
C	-0.82953100	-0.18876500	-0.14733500
C	2.80852800	-0.69249100	-0.21731900
C	1.33997800	0.97039000	-0.79343100
C	-3.06774700	-0.96273300	-0.31766700
C	-1.69458200	-1.44718900	-0.18365100
C	-3.03261200	0.43745700	-0.29267400
C	1.46231500	-2.45387000	0.74893400
C	3.98568300	-1.39175000	0.01574800
C	-4.27248500	-1.66131100	-0.40847400
C	2.63945500	-3.16792500	0.99047100
C	3.88486400	-2.64943800	0.62220900
C	-4.21061800	1.18147500	-0.33866800
C	-5.45605600	-0.92860900	-0.47517400
C	-5.41439600	0.47441700	-0.43611200
H	0.50493000	-2.87130700	1.02457700
H	4.95094300	-0.97306100	-0.24634000
H	-4.27281100	-2.74678700	-0.42177400
H	2.58154900	-4.14028100	1.46969300
H	-4.21622400	2.26457500	-0.30413700
H	4.78805200	-3.22089500	0.81368400
H	-6.41122300	-1.43690200	-0.55371600
H	-6.34379300	1.03410800	-0.48168100
C	3.73588700	1.40248200	-1.32765700
H	4.30627800	0.81258600	-2.05495800
H	3.24397400	2.21366200	-1.87262100
C	4.63759600	1.94966100	-0.30626400
C	5.39012000	2.40080700	0.52396100
H	6.04991200	2.80018300	1.26145700
C	-1.43414500	2.23771000	0.33152000
H	-0.43389000	2.54331900	0.02695900
H	-2.12244800	2.93412100	-0.15590200
C	-1.59759300	2.29809600	1.78858200
C	-1.72544100	2.34905000	2.98914100
H	-1.83854800	2.39208900	4.04930900

Figura 110 - Estrutura otimizada do estado de transição **18b**

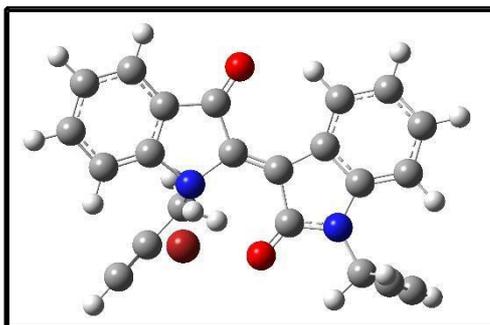
-1 1			
O	-0.97878800	-0.40477100	-2.44130700
O	1.65039000	-0.48615500	2.22672300
N	-2.66880800	-0.51068100	-0.86555500
N	1.44362500	-1.54941900	-1.12906100
C	-1.47915100	-0.69265900	1.08667400
C	0.83869600	-1.08075900	-0.05966200
C	-2.77930500	-0.60916800	0.52140500
C	-1.33034200	-0.52337400	-1.26556800
C	3.07471100	-1.55717000	0.57368000
C	1.83619900	-0.99136500	1.12876200
C	2.77771600	-1.85606300	-0.76944200
C	-1.37214800	-0.82407100	2.47663000
C	-3.93827500	-0.65572800	1.28979100
C	4.32928700	-1.79011800	1.12360100
C	-2.53148400	-0.87201600	3.25944500
C	-3.80010400	-0.78664300	2.67669700
C	3.75395400	-2.40741000	-1.59331700
C	5.31507500	-2.34646000	0.29695800
C	5.02231700	-2.64724200	-1.04009100
H	-0.39634200	-0.87153500	2.94174700
H	-4.91888200	-0.60642400	0.82806700
H	4.53629600	-1.54828400	2.16248400
H	-2.44016500	-0.97273000	4.33719600
H	3.53987500	-2.64193700	-2.63137300
H	-4.68863400	-0.82323300	3.30029600
H	6.30755300	-2.54336200	0.68937500
H	5.79852100	-3.07612000	-1.66776500
C	-0.52032100	-0.62312000	-0.02071800
C	-3.75768900	-0.28817800	-1.79996100
H	-4.35280500	0.57450200	-1.47460500
H	-3.28379700	-0.02548900	-2.75146700
C	-4.63167100	-1.45583400	-1.97891800
C	-5.36113800	-2.40728300	-2.12966300
H	-5.99955600	-3.25184000	-2.26220200
C	0.12792900	1.75549800	-0.10888600
H	0.72010600	1.53476400	0.76471800
H	0.50158000	1.48934200	-1.08544100
C	-1.13838300	2.34397900	0.03662800
C	-2.24789000	2.81791300	0.17737700
H	-3.21424900	3.25305100	0.30040500
Br	1.65617400	3.88688600	-0.31602800

Figura 111 - Estrutura otimizada do produto **18b**

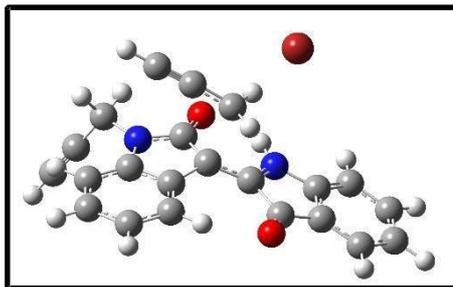
O	1.06026100	0.86622600	-2.50759100
O	-1.95580400	-2.46317200	0.31344800
N	2.16516100	0.90314400	-0.47532400
N	-1.43438000	0.88236700	-0.60735400
C	1.17879600	-0.85590400	0.63340400
C	-0.98481100	-0.31348300	-0.45901100
C	2.16277900	0.14305500	0.70925100
C	1.22497200	0.44812300	-1.37356800
C	-3.25840400	-0.39542500	0.17985400
C	-2.07860700	-1.27682000	0.06521100
C	-2.82382500	0.87456200	-0.23023100
C	1.00610800	-1.74428500	1.68607500
C	2.98631000	0.27997800	1.82103200
C	-4.56627800	-0.62178800	0.58279500
C	1.83286200	-1.62586400	2.81327900
C	2.80508400	-0.62527800	2.87585400
C	-3.68468700	1.95524800	-0.25002800
C	-5.45164800	0.46921900	0.56900800
C	-5.01494200	1.73112100	0.15951100
H	0.24439000	-2.51553600	1.63628300
H	3.73800300	1.05932700	1.87812400
H	-4.89336400	-1.60784200	0.89851600
H	1.71237400	-2.31558200	3.64250600
H	-3.34940800	2.93682500	-0.56791500
H	3.43496600	-0.54103500	3.75626100
H	-6.48230700	0.33138200	0.87885100
H	-5.71502500	2.56093000	0.15594500
C	0.52112200	-1.97943100	-1.61712600
H	-0.06239500	-2.77985600	-1.15401300
H	0.03470300	-1.72535200	-2.56632100
C	1.88734500	-2.43234500	-1.87278300
C	3.01610900	-2.80480800	-2.09063900
H	4.01171100	-3.13683600	-2.28233400
C	0.45256000	-0.71836200	-0.69914600
C	3.10504500	1.97188600	-0.79571700
H	4.12914100	1.60483700	-0.65758800
H	2.97003800	2.18329200	-1.86078700
C	2.89379300	3.18726800	-0.00144800
C	2.73770100	4.19087300	0.65211800
H	2.59174000	5.07720400	1.22820800

Figura 112 - Estrutura otimizada do estado de transição **19a**

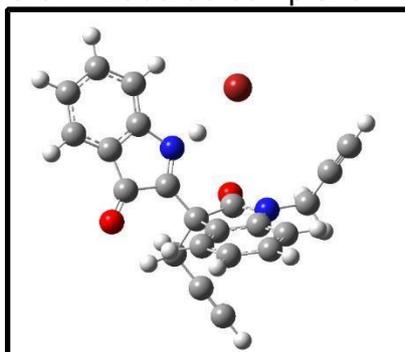
0 1			
O	0.80715200	1.00875700	-1.87333600
O	-0.33874600	-3.18454500	1.22612600
N	2.89242100	0.39954100	-1.06357600
N	-1.23358300	-0.46624700	-0.87526500
C	1.09963700	-0.81784100	-0.24479700
C	2.32100500	-1.33686900	0.35126500
C	-0.20642600	-1.18990000	-0.18283200
C	3.39098000	-0.56428000	-0.16616500
C	1.52934600	0.31279700	-1.15467700
C	-2.20817800	-2.43544800	-0.12616800
C	-0.85216900	-2.39199300	0.44842200
C	-2.37727900	-1.32840000	-0.96237600
C	2.59437300	-2.35438800	1.27283500
C	4.70861000	-0.78318200	0.20220000
C	-3.22133300	-3.38658400	0.00972400
C	3.92065600	-2.58732500	1.64691600
C	4.95956100	-1.81465700	1.11894700
C	-3.53881100	-1.12219100	-1.69341000
C	-4.39648500	-3.19839300	-0.71565700
C	-4.54630300	-2.08421900	-1.55796200
H	1.78253000	-2.94344300	1.67808600
H	5.51716600	-0.17825100	-0.19145700
H	-3.08241300	-4.24708300	0.65570900
H	4.14444700	-3.37496600	2.35879300
H	-3.66427500	-0.26656200	-2.34790700
H	5.98301200	-2.00860000	1.42459500
H	-5.20284900	-3.91986900	-0.63773500
H	-5.46653900	-1.96299600	-2.12028000
C	3.68660800	1.35870200	-1.82747900
H	4.45330400	0.81546200	-2.39176900
H	3.00318100	1.81131400	-2.55157100
C	4.30617700	2.39126600	-0.99064100
C	4.82935100	3.24159300	-0.31143900
H	5.28532200	3.99453200	0.29201800
C	-1.74437100	1.19691200	0.13271900
H	-0.81456600	1.70136900	-0.08736700
H	-2.58354900	1.42072400	-0.51161800
C	-1.98407600	0.69121900	1.43171100
C	-2.16434900	0.15652700	2.50392500
H	-2.33100300	-0.28022400	3.46393600
Br	-2.34638700	3.87381500	0.75220300
H	-0.89848400	0.00825500	-1.72135400

Figura 113 - Estrutura otimizada do complexo molecular **18a**

0 1			
O	0.85855900	-1.89441800	-0.41204100
O	-0.46867900	3.31243600	-0.25018600
N	2.82746000	-0.82908700	0.15268000
N	-1.36759200	-0.15677200	-0.59016500
C	0.99468600	0.56732100	-0.19170500
C	2.17045500	1.38650800	0.08657100
C	-0.31463600	0.88175200	-0.38047800
C	3.25669100	0.49812200	0.29737500
C	1.49691900	-0.87814300	-0.17568300
C	-2.43822500	1.93006800	-0.29832900
C	-0.99653200	2.21096100	-0.31208200
C	-2.65037100	0.56301200	-0.40900100
C	2.40062800	2.76696500	0.17414600
C	4.53456600	0.94235700	0.59694100
C	-3.51432600	2.80830800	-0.15170000
C	3.68421500	3.22527500	0.47827300
C	4.73401500	2.32656300	0.68822400
C	-3.91262000	-0.00645300	-0.35975500
C	-4.79638200	2.26519000	-0.11506100
C	-4.98823900	0.87792900	-0.21253800
H	1.58845100	3.45791700	0.00280100
H	5.35502500	0.25021000	0.74530300
H	-3.34024000	3.87509800	-0.06225700
H	3.86662300	4.29250300	0.54624500
H	-4.06305300	-1.07540600	-0.42015100
H	5.72610800	2.70124500	0.92032600
H	-5.65695400	2.91555700	0.00030300
H	-5.99440300	0.47447800	-0.16670500
C	3.66129000	-2.02317600	0.26629400
H	4.17575800	-2.00598800	1.23364900
H	2.97461900	-2.87431700	0.27391700
C	4.63145200	-2.15640600	-0.82565700
C	5.43911300	-2.27060600	-1.71606400
H	6.14868600	-2.37137200	-2.50685800
C	-1.28854400	-0.79327500	-1.99191800
H	-1.59151700	-0.01611800	-2.69750600
H	-0.24522200	-1.05052500	-2.15711900
C	-2.11800800	-1.98067500	-2.11072100
C	-2.77710100	-2.97995500	-2.26508500
H	-3.36361500	-3.86329700	-2.39025600
H	-1.31807700	-0.92189700	0.18492800
Br	-1.73870200	-1.97717400	1.95489500

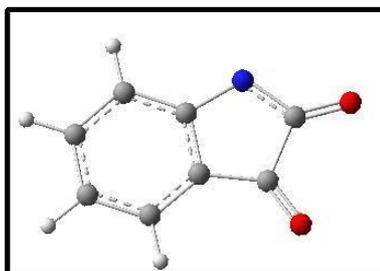
Figura 114 - Estrutura do estado de transição **19b**

O	1			
O		-0.80031200	-0.67106200	-2.35232700
O		1.44420300	-0.92234700	2.48168800
N		-2.62719600	-0.52042300	-0.92738000
N		1.44099100	-1.28499400	-0.96995200
C		-1.58464200	-0.36502800	1.12698400
C		0.75620900	-0.94495800	0.11989500
C		-2.83030500	-0.42033400	0.46328900
C		-1.29263300	-0.54496000	-1.22708300
C		2.90720000	-1.76647700	0.72562500
C		1.69168800	-1.19416600	1.32180000
C		2.72483200	-1.80002900	-0.66396500
C		-1.55759100	-0.25437700	2.51724900
C		-4.03883200	-0.39080100	1.14643300
C		4.09445900	-2.21505000	1.29734800
C		-2.76920500	-0.22203900	3.21776800
C		-3.99059100	-0.28942600	2.54233800
C		3.69374700	-2.27678100	-1.52768400
C		5.08997500	-2.70377100	0.44287700
C		4.88792800	-2.73208200	-0.94178900
H		-0.61285800	-0.20191600	3.04161600
H		-4.98654700	-0.45434500	0.62389000
H		4.23591900	-2.18591800	2.37265700
H		-2.75574900	-0.14224200	4.30003400
H		3.54728700	-2.29988700	-2.60160300
H		-4.91992100	-0.26414600	3.10287000
H		6.02620800	-3.06352300	0.85543300
H		5.67309600	-3.11385600	-1.58630200
C		-0.54451400	-0.38340500	0.07662200
C		-3.67265900	-0.59005200	-1.94482300
H		-4.35445100	0.25760700	-1.81158300
H		-3.17087800	-0.46178200	-2.90822000
C		-4.41913800	-1.85224600	-1.92161400
C		-5.04686700	-2.88375700	-1.90790300
H		-5.59630800	-3.79856500	-1.89504500
C		0.07798500	1.65951500	-0.15499600
H		0.62276000	1.70181700	0.77770200
H		0.64865100	1.46936400	-1.05482200
C		-1.13596400	2.36907200	-0.25559200
C		-2.21027500	2.92692800	-0.33561800
H		-3.14310300	3.44157200	-0.40564400
Br		1.88416000	3.91329000	-0.38206100
H		1.00778800	-1.21878400	-1.89535400

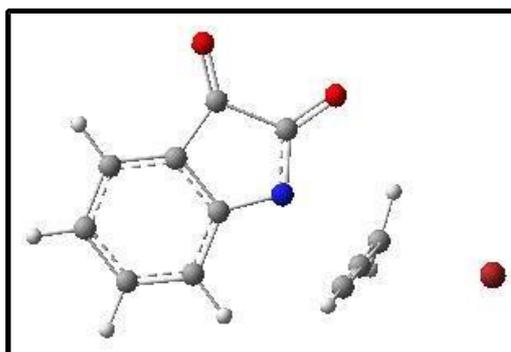
Figura 115 - Estrutura otimizada do complexo molecular **18b'**

0 1			
O	1.00437400	0.92224900	-2.20161500
O	-1.34237400	-3.33973600	-0.17052900
N	2.27434600	0.63622300	-0.28124600
N	-1.45778500	0.11339400	-0.30447100
C	1.48915400	-1.38700400	0.50125400
C	-0.75033000	-0.96386600	-0.43866100
C	2.40124200	-0.34148100	0.72349400
C	1.31141100	0.29974500	-1.20022500
C	-2.98315700	-1.56063400	0.16730000
C	-1.68623900	-2.17630000	-0.13920300
C	-2.81771500	-0.17650000	0.06564200
C	1.44647200	-2.47800500	1.35988800
C	3.28699400	-0.36302200	1.79447300
C	-4.21756400	-2.10160700	0.50711800
C	2.33308200	-2.51277700	2.44439700
C	3.23582300	-1.46768300	2.65461200
C	-3.83770100	0.72353200	0.28928000
C	-5.27679000	-1.21048500	0.74100800
C	-5.08770500	0.16921900	0.63385700
H	0.74662900	-3.28957400	1.19294700
H	3.98643200	0.44664400	1.96652700
H	-4.35286500	-3.17480600	0.58742100
H	2.31542500	-3.35815200	3.12408500
H	-3.67539200	1.79234100	0.20838100
H	3.91433400	-1.50632100	3.50108200
H	-6.25355800	-1.59822500	1.00864600
H	-5.92175500	0.83746500	0.82057200
C	0.91861800	-2.09335600	-1.93983100
H	0.48667300	-3.05358600	-1.64804700
H	0.36173700	-1.72615600	-2.80955300
C	2.32791800	-2.25334600	-2.28571200
C	3.49265500	-2.38426500	-2.57764100
H	4.52076200	-2.50375300	-2.83728700
C	0.70506700	-1.06837400	-0.76970400
C	3.13178700	1.81021500	-0.43937900
H	4.17334000	1.48010400	-0.53426200
H	2.84132200	2.26809100	-1.38929100
C	3.00838800	2.77457200	0.65711100
C	2.94044800	3.57477800	1.55882300
H	2.86555400	4.28317000	2.35346600
H	-1.15634800	1.14292300	-0.39275100
Br	-1.14558200	3.23349400	-0.22634800

Figura 116 - Estrutura otimizada do ânion isatínico

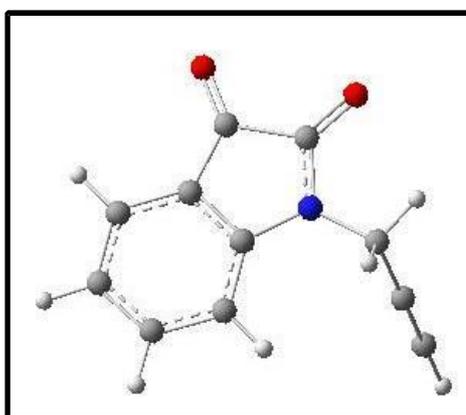


-1	1			
O	1.45533400	2.75846600	0.46407600	
N	-0.90336000	0.30623300	-0.39037600	
C	1.36623900	0.34489000	0.09450300	
C	0.88098000	1.72132800	0.19296600	
C	0.26843600	-0.47020000	-0.25287400	
C	2.63503000	-0.20167900	0.27861500	
C	0.41641000	-1.84021300	-0.41921500	
C	2.79833300	-1.57867200	0.11128600	
C	1.69969900	-2.37689800	-0.23192700	
H	3.46981800	0.43906700	0.54495000	
H	-0.42011000	-2.48024700	-0.67455300	
H	3.77368000	-2.03318200	0.24756100	
H	1.83901800	-3.44641700	-0.35681100	
C	-0.64584200	1.63703100	-0.14235400	
O	-1.43898100	2.55968100	-0.18276500	

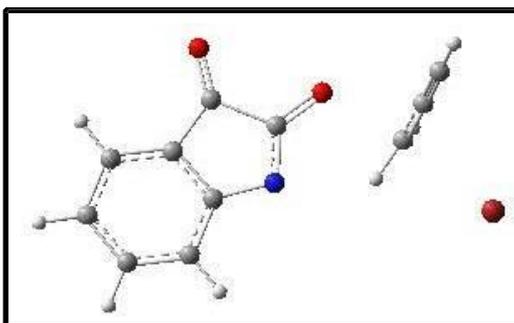
Figura 117 - Estrutura otimizada do estado de transição **11TS**

-1	1			
C	1.61430000	-0.08067400	-0.15570000	
H	1.59694600	-0.43987600	-1.17017300	
H	1.59817600	0.98584900	0.00665700	
C	1.39189800	-0.98349200	0.91933100	
C	1.19181200	-1.75679700	1.82984900	
H	1.02131700	-2.43545500	2.63508500	
Br	4.05993700	-0.05042600	-0.21141500	
O	-3.04807900	2.71636300	0.48829500	
N	-0.57561700	0.36910600	-0.48769900	
C	-2.88702800	0.32805100	-0.00780100	

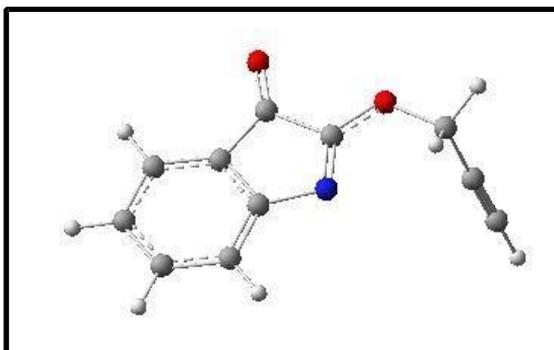
C	-2.43648400	1.70636900	0.17602600
C	-1.73006900	-0.40786100	-0.38644900
C	-4.13725700	-0.27426800	0.11860900
C	-1.84832400	-1.78123700	-0.62811600
C	-4.24837400	-1.64513900	-0.12580200
C	-3.10724100	-2.37743500	-0.49280000
H	-5.00302200	0.31818200	0.40356800
H	-0.98195700	-2.36918700	-0.91331600
H	-5.20743300	-2.14495100	-0.03505700
H	-3.20367100	-3.44387400	-0.68027600
C	-0.88648500	1.63341500	-0.12346500
O	-0.12558700	2.60174800	-0.01018900

Figura 118 - Estrutura otimizada do produto **11**

0 1			
O	1.45533400	2.75846600	0.46407600
N	-0.90336000	0.30623300	-0.39037600
C	1.36623900	0.34489000	0.09450300
C	0.88098000	1.72132800	0.19296600
C	0.26843600	-0.47020000	-0.25287400
C	2.63503000	-0.20167900	0.27861500
C	0.41641000	-1.84021300	-0.41921500
C	2.79833300	-1.57867200	0.11128600
C	1.69969900	-2.37689800	-0.23192700
H	3.46981800	0.43906700	0.54495000
H	-0.42011000	-2.48024700	-0.67455300
H	3.77368000	-2.03318200	0.24756100
H	1.83901800	-3.44641700	-0.35681100
C	-2.22255100	-0.20005600	-0.75856800
H	-2.84483100	0.68277200	-0.93442300
H	-2.14903900	-0.74524600	-1.70691600
C	-2.82427300	-1.05408400	0.27120100
C	-3.32429600	-1.76701800	1.10802100
H	-3.76481300	-2.39212000	1.85240500
C	-0.64584200	1.63703100	-0.14235400
O	-1.43898100	2.55968100	-0.18276500

Figura 119 - Estrutura otimizada do estado de transição **11TSa**

-1	1			
C	2.00785100	0.58448900	-0.15554700	
H	1.40125200	-0.28818200	0.03308600	
H	2.23011100	0.85716900	-1.17373300	
C	2.45886300	1.39954500	0.91357100	
C	2.81470100	2.11206400	1.82613900	
H	3.13604200	2.73356600	2.63166900	
Br	4.00299300	-0.99973400	-0.31560600	
O	-2.53202800	2.63037200	-0.77548300	
N	-0.84767600	-0.37237400	0.08467200	
C	-3.10502100	0.33265900	-0.15673300	
C	-2.25423100	1.48759900	-0.45551500	
C	-2.21041300	-0.72335100	0.15199500	
C	-4.48649900	0.16557700	-0.13997000	
C	-2.72869900	-1.97554900	0.48502000	
C	-5.00055400	-1.09187200	0.19447300	
C	-4.12111500	-2.14078300	0.50110000	
H	-5.14470900	0.99607200	-0.38195200	
H	-2.06555600	-2.80092800	0.72565900	
H	-6.07268200	-1.25869700	0.21758000	
H	-4.53065400	-3.11387300	0.75974400	
C	-0.80240600	0.90315800	-0.26395900	
O	0.21207000	1.63850000	-0.44476600	

Figura 120 - Estrutura otimizada do produto **11a**

0	1			
O	0.15572600	2.66388800	0.33620700	
N	-0.44315700	-0.71200400	-0.48201300	
C	1.45569900	0.58986300	0.11055900	
C	0.28104700	1.47857300	0.10342700	

C	0.97306000	-0.68720400	-0.24235900
C	2.79913200	0.81480400	0.38268300
C	1.83524100	-1.76600000	-0.32876800
C	3.67849600	-0.27436500	0.29650300
C	3.19771500	-1.53945700	-0.05371000
H	3.15395700	1.80483600	0.65342400
H	1.47261600	-2.75210300	-0.59933800
H	4.73484200	-0.13651800	0.50209200
H	3.89174900	-2.37243900	-0.11582500
C	-3.10394200	0.00773100	-0.81305600
H	-3.90638700	0.62472100	-1.22224900
H	-2.70365800	-0.63627500	-1.60106000
C	-3.57695300	-0.78222800	0.31932200
C	-3.99510100	-1.43088600	1.24825700
H	-4.35768500	-2.00691600	2.07033600
C	-0.84480800	0.49538900	-0.29673400
O	-2.07833300	0.96378600	-0.41996200