

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Marcelo Cosme Vasconcelos Silva

Reações de acoplamento de íons *N*-acilimínio com compostos aromáticos. Caracterização de um processo de diastereomerização.

Rio de Janeiro

2017

Marcelo Cosme Vasconcelos Silva

Reações de acoplamento de íons *N*-acilimínio com compostos aromáticos. Caracterização de um processo de diastereomerização.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Química.

Orientador: Prof. Simon John Garden

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Simon John Garden pela paciência, dedicação e esclarecimentos que tornaram este projeto possível.

Agradeço ao professor Marcio Contrucci Saraiva de Mattos a quem devo grande parte do conhecimento em química orgânica adquirido durante o curso. Ao professor Tiago Lima da Silva, pelas discussões, sugestões e esclarecimentos conceituais que formaram a base do meu conhecimento em físico-química orgânica.

Agradeço a família e amigos pela compreensão e suporte durante a realização deste trabalho.

RESUMO

TÍTULO: REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE ÍONS *N*-ACILIMÍNIO COM COMPOSTOS AROMÁTICOS. CARACTERIZAÇÃO DE UM PROCESSO DE DIASTEREOMERIZAÇÃO.

ALUNO: Marcelo Cosme Vasconcelos Silva

ORIENTADOR: Simon John Garden. DQO – Instituto de Química – UFRJ

O presente trabalho estudou o uso de derivados de ftalimidas *N*-substituídos como compostos geradores de íons *N*-acilimínios a fim de serem utilizados como eletrófilos para reações de substituição aromática. Ftalimidas foram sintetizadas a partir da reação de condensação entre anidrido ftálico e diferentes anilinas e posteriormente reduzidos com hidreto de boro e sódio formando derivados de 3-hidroxi-2-arilisoindolinona, as quais serviram como substratos para a geração *in situ* de íons *N*-acilimínios. Os íons *N*-acilimínios reagiram com diferentes sistemas aromáticos resultando na formação de produtos de acoplamento C-C via substituição de um próton. Os produtos foram caracterizados como sendo misturas de diastereoisômeros por RMN de ^1H e de ^{13}C , IR e CG-MS. Os diastereoisômeros das 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-arilisoindolinonas foram cromatograficamente separados e o processo de diastereomerização dos compostos foi acompanhado pelas mudanças nos espectros de RMN de ^1H durante um período de 8 dias. Estes dados permitiram determinar o constante de equilíbrio, e a diferença de energia, entre os diastereoisômeros. Um mecanismo para a diastereomerização envolvendo catálise ácido foi proposta.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1	Metodologias para a síntese de ftalimidas 15
Figura 2	(a) atividade anti-inflamatória, (b) inibidor HIV, (c) anti-Alzheimer 15
Figura 3	Reação de Diels-Alder entre <i>N</i> -fenilftalimida e <i>terc</i> -enamida proposta por Jha, A <i>et Al.</i> 16
Figura 4	Exemplos de reações com <i>N</i> -acilimínio 17
Figura 5	Representação da posição dos hidrogênios utilizados na tabela 3 32
Figura 6	Espectro de RMN de ¹ H e de ¹³ C do ácido aminoftálico 33
Figura 7	Estrutura do composto 2e definida por difração de raio-X de monocristal utilizando o software Mercury 35
Figura 8	Proposta de intermediário para a reação de substituição eletrofílica aromática com 2-naftol 36
Figura 9	Espectro de RMN de ¹ H do produto 3a obtido por Dutta <i>et al.</i> (14) [de cima]. Imagem retirado do material suplementar do referido artigo. E o espectro de RMN de ¹ H da mistura de dois produtos da entrada 1b da tabela 6 [de baixo] 39
Figura 10	Estrutura do produto majoritário do produto bruto de 3a determinada por difração de raio-X por mono-cristal 40
Figura 11	Espectros de RMN de ¹ H do produto majoritário 3a puro (de cima) e após 7 dias (de baixo) 41
Figura 12	Espectros de RMN de ¹ H do produto 3c : a) a mistura; b) o produto apolar; c) o produto polar 42
Figura 13	Espectros de RMN de ¹³ C do produto 3c : a) a mistura; b) o produto apolar; c) o produto polar 43
Figura 14	Ilustração das estruturas dos diastereoisômeros 44
Figura 15	Montagem dos espectros de RMN de ¹ H do produto apolar 3f em função de tempo 44
Figura 16	Gráfico da taxa de variação relativa da razão dos diastereoisômeros em função de tempo para o composto 3g 46
Figura 17	Gráfico da taxa de equilibração dos diastereoisômeros (eliminando o período noturno entre dia 1 e 2 da figura 15) 47

Figura 18	Montagem dos espectros de RMN de ^1H do produto apolar 3c em função de tempo	47
Figura 19	Gráfico da taxa de variação relativa da razão dos diastereoisômeros em função de tempo para composto 3c .	48
Figura 20	Espectro de RMN de ^1H do composto 4b mistura (topo) e 4b puro (abaixo)	51
Figura 21	Espectro de ^1H e ^{13}C obtido por Dutta <i>et Al</i> (14) a cima e espectros de ^1H e ^{13}C obtidos neste trabalho, a baixo, para o composto 6a	53
Figura 22	Representação esquemática das interações estéricas que impossibilitam a rotação de 360° na ligação C1-C1'	55
Figura 23	Protonação da amida e quebra da ligação C1'-N. Rotação nas ligações simples marcadas em azul permitiria a diastereomerização	55
Figura 24	Tautomerização do 2-naftol para um derivado 2-naftona resultando na reibridização do C1 para Csp^3 . Rotação na ligação C1-C1' resultaria na interconversão dos diastereoisômeros.	56
Figura 25	Montagem dos espectros de RMN de ^1H do produto apolar 3a em função de tempo.	57
Figura 26	Gráfico da taxa de variação relativa da razão dos diastereoisômeros em função de tempo para composto 3a .	58
Figura 27	Gráfico da taxa de equilíbrio dos diastereoisômeros	58

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Resultados comparativas dos métodos de síntese de ftalimidas	30
Tabela 2	Ftalimidas preparadas no atual estudo e caracterização do ponto de fusão	30
Tabela 3	Deslocamentos químicos dos hidrogênios dos compostos 1a-g (espectro de RMN de ^1H em CDCl_3)	32
Tabela 4	Rendimentos e pontos de fusão das hidroxiiisoindolinonas obtidas	34
Tabela 5	Condições utilizadas para estudar a reação de 2a com 2-naftol	36
Tabela 6	Rendimento e ponto de fusão (PF) dos produtos das reações de 2-naftol com os respectivos íons <i>N</i> -acilimínio	37
Tabela 7	Áreas de integração relativas de sinais de ^1H dos respectivos diastereoisômeros em função do tempo do composto 3f	45
Tabela 8	Áreas de integração relativas de sinais de ^1H dos respectivos diastereoisômeros em função do tempo do composto 3c	48
Tabela 9	Estruturas, rendimento, e ponto de fusão dos produtos acetilados	49
Tabela 10	Estruturas, rendimento, e ponto de fusão dos produtos obtidos utilizando <i>p</i> -metoxifenol	52
Tabela 11	Áreas de integração relativas de sinais de ^1H dos respectivos diastereoisômeros em função do tempo.	57

LISTA DOS APÊNDICES

		Página
Apêndice 1a R	Infravermelho de <i>N</i> -fenilftalimida (1a)	63
Apêndice 1a H	RMN de ¹ H (300MHz) de <i>N</i> -fenilftalimida (1a)	63
Apêndice 1a C	RMN de ¹³ C (75MHz) de <i>N</i> -fenilftalimida (1a)	64
Apêndice 1b R	Infravermelho de <i>N</i> -fenilftalimida (1b)	64
Apêndice 1b H	RMN de ¹ H (300MHz) de <i>N</i> -(4-metoxifenil)ftalimida (1b)	65
Apêndice 1b C	RMN de ¹³ C (75MHz) de <i>N</i> -(4-metoxifenil)ftalimida (1b)	65
Apêndice 1c R	Infravermelho de <i>N</i> -(4-metilfenil)ftalimida (1c)	66
Apêndice 1c H	RMN de ¹ H (500MHz) de <i>N</i> -(4-metilfenil)ftalimida (1c)	66
Apêndice 1c C	RMN de ¹³ C (125MHz) de <i>N</i> -(4-metilfenil)ftalimida (1c)	67
Apêndice 1d R	Infravermelho de <i>N</i> -fenilftalimida (1d)	67
Apêndice 1d H	RMN de ¹ H (500MHz) de <i>N</i> -(4-clorofenil)ftalimida (1d)	68
Apêndice 1d C	RMN de ¹³ C (125MHz) de <i>N</i> -(4-clorofenil)ftalimida (1d)	68
Apêndice 1e R	Infravermelho de <i>N</i> -(4-fluorfenil)ftalimida (1e)	69
Apêndice 1e H	RMN de ¹ H (500MHz) de <i>N</i> -(4-fluorfenil)ftalimida (1e)	69
Apêndice 1e C	RMN de ¹³ C (125MHz) de <i>N</i> -(4-fluorfenil)ftalimida (1e)	70
Apêndice 1f R	Infravermelho de <i>N</i> -(4-bromofenil)ftalimida (1f)	70
Apêndice 1f H	RMN de ¹ H (500MHz) de <i>N</i> -(4-bromofenil)ftalimida (1f)	71
Apêndice 1f C	RMN de ¹³ C (125MHz) de <i>N</i> -(4-bromofenil)ftalimida (1f)	71
Apêndice 1g R	Infravermelho de <i>N</i> -(2-metilfenil)ftalimida (1g)	72
Apêndice 1g H	RMN de ¹ H (500MHz) de <i>N</i> -(2-metilfenil)ftalimida (1g)	72
Apêndice 1g C	RMN de ¹³ C (125MHz) de <i>N</i> -(2-metilfenil)ftalimida (1g)	73
Apêndice 1h R	Infravermelho de <i>N</i> -(2-metoxifenil)ftalimida (1h)	73
Apêndice 1h H	RMN de ¹ H (500MHz) de <i>N</i> -(2-metoxifenil)ftalimida (1h)	74
Apêndice 1h C	RMN de ¹³ C (125MHz) de <i>N</i> -(2-metoxifenil)ftalimida (1h)	74
Apêndice 1i R	Infravermelho de <i>N</i> -(4-nitrofenil)ftalimida (1i)	75
Apêndice 1i H	RMN de ¹ H (400MHz) de <i>N</i> -(4-nitrofenil)ftalimida (1i)	75
Apêndice 2a R	Infravermelho de 3-hidroxi-2-fenilisoindolinona (2a)	76
Apêndice 2a H	RMN de ¹ H (300MHz) de 3-hidroxi-2-fenilisoindolinona(2a)	76
Apêndice 2a C	RMN de ¹³ C (75MHz) de 3-hidroxi-2-fenilisoindolinona (2a)	77

Apêndice 2b R	Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (2b)	77
Apêndice 2b H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoindolinona(2b). Produto impuro.	78
Apêndice 2b C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (2b). Produto impuro	78
Apêndice 2c R	Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-metilfenil)isoindolinona (2c)	79
Apêndice 2c H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metilfenil)isoindolinona(2c)	79
Apêndice 2c C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metilfenil)isoindolinona (2c)	80
Apêndice 2d R	Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-clorofenil)isoindolinona (2d)	80
Apêndice 2d H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-hidroxi-2-(4-clorofenil)isoindolinona(2d)	81
Apêndice 2d C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-hidroxi-2-(4-clorofenil)isoindolinona (2d)	81
Apêndice 2e R	Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (2e)	82
Apêndice 2e H	RMN de ¹ H (300MHz) de 3-hidroxi-2-(4-fluorfenil)isoindolinona(2e)	82
Apêndice 2e C	RMN de ¹³ C (75MHz) de 3-hidroxi-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (2e)	83
Apêndice 2f R	Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-bromofenil)isoindolinona (2f)	83
Apêndice 2f H	RMN de ¹ H (300MHz) de 3-hidroxi-2-(4-bromofenil)isoindolinona(2f)	84
Apêndice 2f C	RMN de ¹³ C (75MHz) de 3-hidroxi-2-(4-bromofenil)isoindolinona (2f)	84
Apêndice 3a R	Infravermelho de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-fenilisoindolinona (3a)	85
Apêndice 3a H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-fenilisoindolinona(3a)	85
Apêndice 3a C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-fenilisoindolinona (3a)	86
Apêndice 3b H	RMN de ¹ H (400MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metoxifenil)isoindolinona(3b)	86
Apêndice 3b C	RMN de ¹³ C (100MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (3b)	87
Apêndice 3c R	Infravermelho de 3-(hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (3c)	87
Apêndice 3c-1 H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (3c). Mistura de diastereoisômeros.	88
Apêndice 3c-1 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (3c). Mistura de diastereoisômeros.	88
Apêndice 3c-2 H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona(3c). Composto apolar.	89
Apêndice 3c-2 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (3c). Composto apolar.	89
Apêndice 3c-3 H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona(3c). Composto polar.	90
Apêndice 3c-3 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (3c). Composto polar.	90

Apêndice 3d R	Infravermelho de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (3d)	91
Apêndice 3d-1 H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (3d). Mistura de diastereoisômeros	91
Apêndice 3d-1 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (3d). Mistura de diastereoisômeros.	92
Apêndice 3d-2 H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (3d). Composto polar.	92
Apêndice 3d-2 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (3d). Composto polar.	93
Apêndice 3e R	Infravermelho de 3-(hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (3e)	93
Apêndice 3e-1 H	RMN de ¹ H (400MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (3e). Mistura de diastereoisômeros	94
Apêndice 3e-1 C	RMN de ¹³ C (100MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (3e). Mistura de diastereoisômeros	94
Apêndice 3e-2 H	RMN de ¹ H (400MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (3e). Composto polar.	95
Apêndice 3e-2 C	RMN de ¹³ C (100MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (3e). Composto polar.	95
Apêndice 3f R	Infravermelho de 3-(hidroxinaftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (3f)	96
Apêndice 3f-1 H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (3f). Mistura de diastereoisômeros.	96
Apêndice 3f-1 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (3f). Mistura de diastereoisômeros	97
Apêndice 3f-2 H	RMN de ¹ H (400MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona(3f). Composto apolar.	97
Apêndice 4a R	Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4a)	98
Apêndice 4a H	RMN de ¹ H (500MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4a)	98
Apêndice 4a C	RMN de ¹³ C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4a)	99
Apêndice 4b R	Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4b)	99
Apêndice 4b-1 H	RMN de ¹³ C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4b). Mistura de diastereoisômeros.	100
Apêndice 4b-1 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4b). Mistura de diastereoisômeros.	100
Apêndice 4b-2 H	RMN de ¹ H (500MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4b). Composto apolar	101

Apêndice 4b-2 C	RMN de ¹³ C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4b). Composto apolar	101
Apêndice 4e R	Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-fluorfenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4e)	102
Apêndice 4e H	RMN de ¹ H (500MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-fluorfenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4e). Composto apolar.	102
Apêndice 4e C	RMN de ¹³ C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-fluorfenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4e). Composto apolar.	103
Apêndice 4f R	Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4f)	103
Apêndice 4f H	RMN de ¹ H (300MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4f). Mistura de diastereoisômeros.	104
Apêndice 4f C	RMN de ¹³ C (75MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2-naftila (4f). Mistura de diastereoisômeros.	104
Apêndice 5a R	Infravermelho de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenilisoindolinona (5a)	105
Apêndice 5a H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenilisoindolinona (5a).	105
Apêndice 5a C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenilisoindolinona (5a).	106
Apêndice 5e R	Infravermelho de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-isoindolinona (5e)	106
Apêndice 5e H	RMN de ¹ H (300MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-isoindolinona (5e)	107
Apêndice 5e C	RMN de ¹³ C (75MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-isoindolinona (5e)	107
Apêndice 5f R	Infravermelho de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-bromofenil)-isoindolinona (5f)	108
Apêndice 5f H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-bromofenil)-isoindolinona (5f)	108
Apêndice 5f C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-bromofenil)-isoindolinona (5f)	109
Apêndice 6a R	Infravermelho de 3-(1 <i>H</i> -3-indolil)-2-fenilisoindolinona (6a)	109
Apêndice 6a H	RMN de ¹ H (500MHz) de 3-(1 <i>H</i> -3-indolil)-2-fenilisoindolinona (6a)	110
Apêndice 6a C	RMN de ¹³ C (125MHz) de 3-(1 <i>H</i> -3-indolil)-2-fenilisoindolinona (6a)	110
Apêndice 2	Dados Raio-X do composto 2e	112
Apêndice 3	Dados Raio-X do composto 3a	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCM = Diclorometano

THF = Tetrahidrofurano

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

EtOAc = Acetato de Etila

^1H RMN = Espectro de Ressonancia Magnética Nuclear de Proton

^{13}C RMN = Espectro de Ressonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

IR = Espectro na faixa do Infravermelho

CG-MS = Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectrômetro de Massas

MeOH = Metanol

ApTS = Ácido p-toluenosulfônico

PhCl = clorobenzeno

SUMÁRIO

	Página	
1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVO	18
3	EXPERIMENTAL	18
3.1	SÍNTESE DE FTALIMIDAS	18
3.1.1	Síntese em duas Etapas	18
3.1.2	Síntese em uma etapa	19
3.2	SÍNTESE DE 3-(HIDROXI)-2-ARILISOINDOLINONAS	21
3.3	SÍNTESE DE 3-(2-HIDROXINAFTALENIL)-2-ARILISOINDOLINONA	23
3.3.1	Metodologia A	23
3.3.2	Metodologia B	23
3.4	SÍNTESE DO ACETATO DE 1-(3-OXO-2-FENIL-2,3-DI-HIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL)NAFTILA	26
3.5	SÍNTESE DE 3-(2-HIDROXI-5METOXIFENIL)-2-ARILISOINDOLINONA	28
3.6	SÍNTESE DE 3-(INDOLIL)-2-FENILISOINDOLINONA	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1	SÍNTESE DE FTALIMIDAS	30
4.2	SÍNTESE DE 3-(HIDROXI)-2-ARILISOINDOLINONAS	34
4.3	SÍNTESE DE 3-(2-HIDROXINAFTALENIL)-2-ARILISOINDOLINONA	36
4.4	SÍNTESE DO ACETATO DE 1-(3-OXO-2-FENIL-2,3-DI-HIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL)NAFTILA	49
4.5	SÍNTESE DE 3-(2-HIDROXI-5METOXIFENIL)-2-ARILISOINDOLINONA	51
4.6	SÍNTESE DE 3-(INDOLIL)-2-FENILISOINDOLINONA	52
4.7	PROPOSTA DE MECANISMO PARA DIASTEREOMERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 3a-3f	54
5	CONCLUSÃO	59
6	REFERENCIAS	61

1. INTRODUÇÃO

Ftalimidas são geralmente sintetizadas a partir de aminas primárias e anidrido ftálico em DCM seguido por refluxo em anidrido acético,¹ sob aquecimento sem solvente,² por refluxo em nitrobenzeno e precipitado com hexano,³ dentre outros métodos (Figura 1).

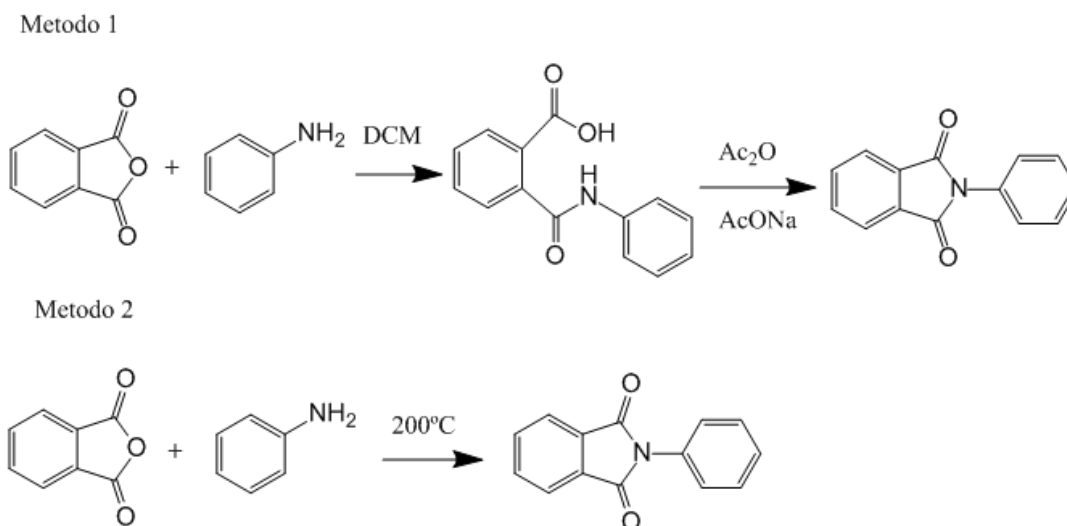


Figura 1: Metodologias para Síntese de ftalimidas

São produtos cujo estrutura faz parte de diversos compostos de importância farmacêutica, dentre eles, anti-inflamatórios,⁴ inibidores para HIV⁵ e agentes anti-Alzheimer,⁶ figura 2. Ftalimidas apresentam considerável atividade anti-proliferante em diferentes tipos de células cancerígenas como rins, próstata, leucemia, glioma dentre outros.⁷

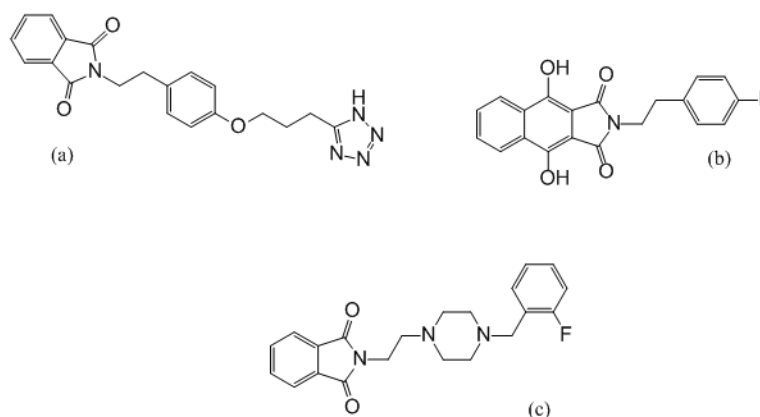


Figura 2: Exemplos de propriedades de ftalimidas: (a) atividade anti-inflamatória, (b) inibidor HIV, (c) anti-Alzheimer

Isoindolinonas são utilizadas como intermediários em diversas sínteses assimétricas. A estrutura da isoindolinona está presente em alguns produtos naturais de grande importância e fármacos como (+/-)-nuevamina obtida naturalmente a partir da *Berberis darwinii*.⁸⁻¹⁰ 3-Hidroxi-2-arylisoindolinonas são utilizadas como precursores para reações de Diels-Alder com enamidas como reportado por Jha *et al* em seu trabalho, utilizando boro trifluoreto-dietil éter em DCM.¹¹

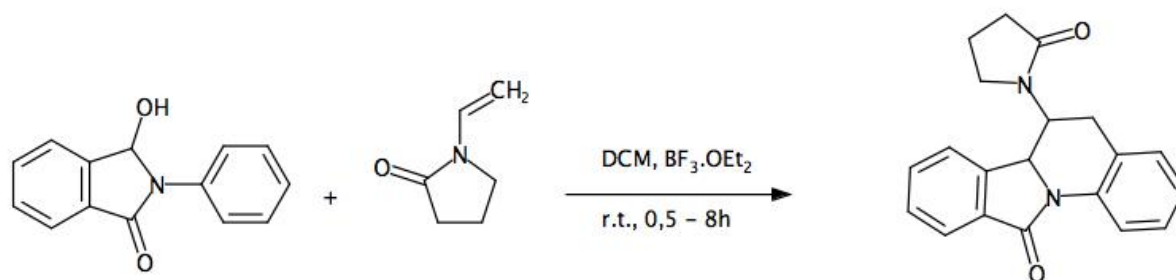


Figura 3: Reação de Diels-Alder entre *N*-fenilftalimida e *terc*-enamida proposta por Jha, A *et Al*.¹¹

Ions *N*-acilimínios são amplamente empregados na formação de ligações carbono-carbono α ao nitrogênio. *N*-acilimínios são formados a partir de compostos contendo um grupo de saída α ao nitrogênio em meio ácido.¹² Ions *N*-acilimínios são altamente reativos e podem ser preparados na forma de sal ou no meio reacional na presença do nucleófilo. A presença da carbonila atrai os elétrons do nitrogênio tornando-o mais reativo do que *N*-alquilimínios.^{12,13} Diferentes abordagens podem ser empregadas para a formação de derivados de isoindolinonas utilizando íons *N*-acilimínios. Dentre elas destacam-se: o uso de boro trifluoreto-dietil éter em DCM.^{14,15}

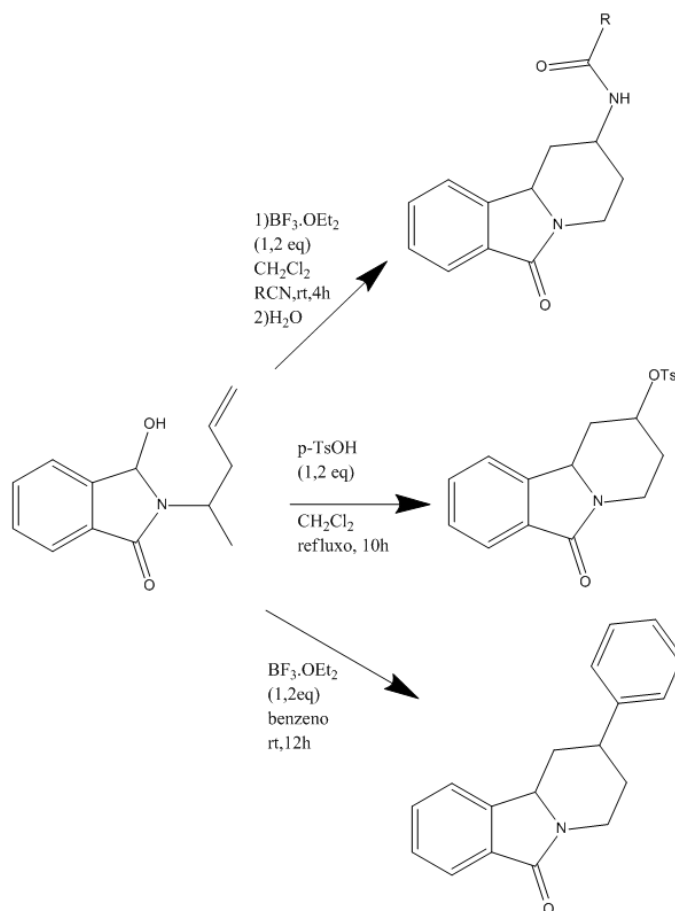


Figura 4: Exemplos de reações com *N*-acilimínio.¹⁵

Muitas formas de sintetizar isoindolinonas 3-substituídas são apresentadas na literatura. Dentre elas destacam-se metodologias utilizando ciclizações ou metais de transição. Shacklady-McAtee *et al.* apresentam em seu trabalho um mecanismo para a síntese de 3-aryl-2-benzilisoindolinonas a partir da ciclização de *N*-benzoil-aminais catalisadas por níquel e tendo um íon *N*-acilimínio como intermediário.¹⁶ Outra rota proposta por Dutta *et al.* empregou a utilização de complexos de paládio e prata para gerar derivados de isoindolinonas a partir de 3-hidroxi-isoindolinonas a temperatura ambiente.¹⁷ Zhang *et al* utilizaram em seu trabalho ácido trifluorometanosulfônico e ácido trifluoroacético para catalisar a reação de derivados de benzeno com 5-hidroxi-1-metilpirrolidona obtendo rendimentos acima de 60% considerando sistemas menos nucleofílicos.¹⁸ Andrade *et al* apresentaram em seu trabalho a utilização de cloreto de nióbio(V) para a formação de um aduto resultando em produtos de substituição com alta seletividade estérica.¹⁹

2. OBJETIVOS

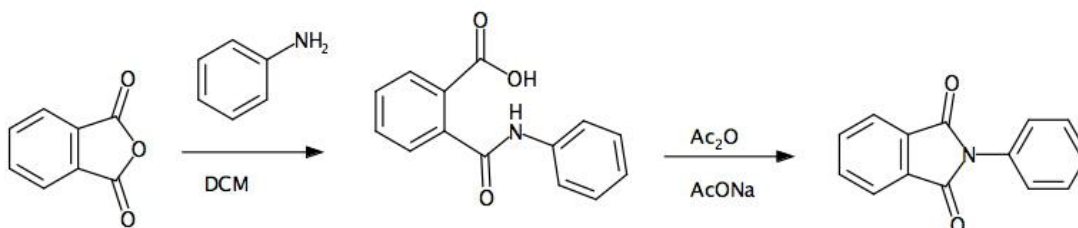
Os objetivos do presente trabalho são:

- A síntese e caracterização espectroscópico de derivados de ftalimidas;
- A síntese e caracterização de derivados de hidroxí-isoindolinonas por redução das ftalimidas utilizando borohidreto de sódio;
- Estudar as reações de íons *N*-acilímínios gerados a partir dos derivados de hidroxí-isoindolinonas na presença de nucleófilos aromáticos.

3. EXPERIMENTAL

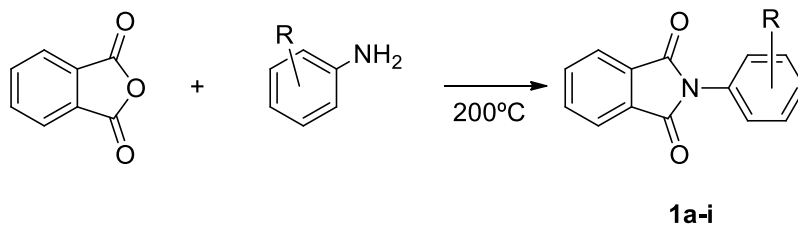
3.1. SÍNTESE DE FTALIMIDAS

3.1.1. SÍNTESE EM DUAS ETAPAS



Anidrido ftálico (10 mmol) foi lentamente adicionado à anilina (12 mmol) em diclorometano (40 mL) durante 30 min. O produto foi filtrado em funil de Büchner e seco. O sólido obtido foi dissolvido em anidrido acético (10 mL) contendo 15 mol% de acetato de sódio. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina e durou 3h. Evaporou-se o anidrido acético sob pressão reduzida e aquecimento e o material obtido foi solubilizado em diclorometano e filtrado em pequena camada de celite. O composto puro foi obtido evaporando o solvente sob pressão reduzida e aquecimento. Rendimento de 49% e P.f 206-207°C [Lit. 208-210 °C].²⁰

3.1.2. SÍNTESE DE *N*-FENILFTALIMIDAS EM UMA ETAPA



Anidrido ftálico (24 mmol) foi adicionado à correspondente anilina (24 mmol) e a mistura foi aquecida durante 40 minutos a 200°C. O produto foi lavado com etanol, filtrado e recristalizado em uma mistura de etanol:THF.²

***N*-Fenilftalimida (1a):** Sólido branco, rendimento de 88%, ponto de fusão 206-207°C (lit. 208-210°C).²⁰ IR, anexo 1a-R, (cm⁻¹): ν 3075, 1707, 1495, 1384, 1117, 881, 761, 717, 703, 530. ¹H NMR, anexo 1a-H, (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,46 (m, 5H). ¹³C NMR, anexo 1a-C, (75 MHz, CDCl₃): δ 167,39, 134,51, 131,90, 131,83, 129,23, 128,22, 126,70, 123,87.

***N*-(4-Metoxifenil)ftalimida (1b):** Sólido verde, rendimento de 85%, ponto de fusão 158-159°C (lit. 157-159°C).²¹ IR, anexo 1b-R, (cm⁻¹): ν 3067, 2841, 1704, 1515, 1390, 1114, 824, 718, 532. ¹H NMR, anexo 1b-H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H). ¹³C NMR, anexo 1b-C, (75 MHz, CDCl₃): δ 167,68, 159,38, 134,41, 131,95, 128,06, 124,41, 123,77, 114,60, 55,63.

***N*-(4-Metilfenil)ftalimida (1c):** Sólido branco, rendimento de 77%, ponto de fusão 203-204°C (lit 207-209°C).²⁰ IR, anexo 1c-R, (cm⁻¹): ν 3103, 2916, 1712, 1516, 1383, 1118, 1097, 1082, 723, 692. ¹H NMR, anexo 1c-H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,31 (s, 4H), 2,41 (s, 3H). ¹³C NMR, anexo 1c-C, (126 MHz, CDCl₃): δ 167,54, 138,29, 134,42, 131,98, 129,89, 129,14, 126,59, 123,80, 21,32.

***N*-(4-Clorofenil)ftalimida (1d):** Sólido branco, rendimento de 74%, ponto de fusão 182-183°C (lit 192-194°C).²² IR, anexo 1d-R, (cm⁻¹): ν 1712, 1496, 1388, 1121, 1087, 885, 825, 718. ¹H NMR, anexo 1d-H, (500 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (m, 4H), 7,49 (m, 4H). ¹³C NMR, anexo 1d-C, (126 MHz, CDCl₃): δ 167,09, 134,69, 133,94, 131,77, 130,38, 129,43, 127,79, 123,98.

***N*-(4-Fluorfenil)ftalimida (1e):** Sólido branco, rendimento de 71%, ponto de fusão 180-182°C (lit 180-181°C).²³ IR, anexo 1e-R, (cm⁻¹): ν 1716, 1513, 21393, 1230, 1110, 1084,885, 833, 716, 573. ¹H NMR, anexo 1e-H, (500 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 2H). ¹³C NMR, anexo 1e-C, (126 MHz, CDCl₃): δ 167,31, 162,07(J_{C-F} =

250 Hz), 134.62, 131.79, 128,49($J_{C-F} = 8,8$ Hz), 127,74($J_{C-F} = 3,8$ Hz), 123,92, 116,23($J_{C-F} = 22,7$ Hz).

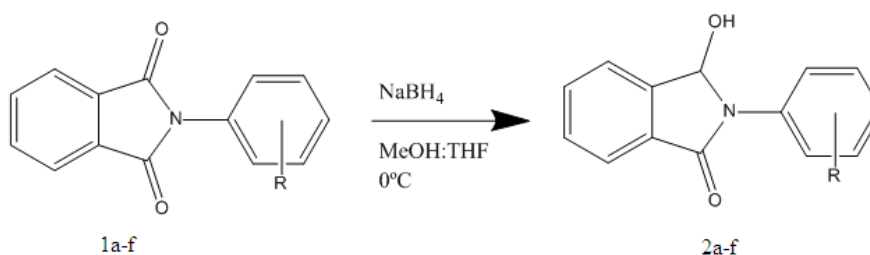
***N*-(4-bromofenil)ftalimida (1f)**: Sólido branco, rendimento de 74%, ponto de fusão 198-200°C (lit:198-199°C).²⁴ IR, anexo 1f-R, (cm^{-1}): ν 1712,1493,1387,1120, 885, 821, 719, 532, 508. ^1H NMR, anexo 1f-H, (500 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR, anexo 1f-C, (126 MHz, CDCl_3): δ 167,02, 134,70, 132,40, 131,74, 130,89, 128,06, 123,98, 121,93.

***N*-(2-Metilfenil)ftalimida (1g)**: Sólido branco, rendimento de 79%, ponto de fusão 179-180°C (lit 180-181°C).²⁵ IR, anexo 1g-R, (cm^{-1}): ν 3061, 1710, 1497, 1379, 1225, 1111, 885, 771, 719, 633. ^1H NMR, anexo 1g-H, (500 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H). ^{13}C NMR, anexo 1g-C, (126 MHz, CDCl_3): δ 167,46, 136,67, 134,44, 132,15, 131,27, 130,72, 129,56, 128,86, 126,99, 123,88, 18,15.

***N*-(2-Metoxifenil)ftalimida (1h)**: Sólido branco, rendimento de 89%, ponto de fusão 156-158°C (lit 156-157°C).²⁶ IR, anexo 1h-R, (cm^{-1}): ν 2843, 1709, 1597, 1525, 1384, 1261, 1113, 885, 714, 627, 535. ^1H NMR, anexo 1h-H, (500 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). ^{13}C NMR, anexo 1h-C, (126 MHz, CDCl_3): δ 167,47, 155,56, 134,21, 132,39, 130,78, 130,10, 123,76, 120,98, 120,42, 112,27, 55,94.

***N*-(4-nitrofenil)ftalimida (1i)**: Sólido branco levemente amarelado, rendimento de 88%, ponto de fusão de 270-271°C (lit. 271-273°C).²⁷ IR, anexo 1i-R, (cm^{-1}): ν 1732, 1522, 1380, 1345, 1225, 1079, 885, 841, 748, 710. ^1H NMR, anexo 1i-H, (400 MHz, DMSO): δ 8,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

3.2. SÍNTESE DE 3-HIDROXI-2-ARILISOINDOLINONAS



A correspondente ftalimida (5 mmol) foi dissolvida em THF (15 mL) e resfriada em banho de gelo. Adicionou-se a mistura um mol equivalente de NaBH₄ (5 mmol) durante 10 minutos. Depois, metanol (5 mL) foi adicionado gota-gota. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Neutralizou-se o meio com uma solução de 0,5 M H₂SO₄ (0,5 mL) e o volume foi reduzido sob pressão reduzida e com aquecimento. O produto foi extraído com EtOAc e recristalizado em uma mistura de metanol: água.

3-Hidroxi-2-fenilisoindolinona (2a): Sólido branco, rendimento de 98%, ponto de fusão 172-173°C (lit. 170-172°C).²⁸ IR, anexo 2a-R, (cm⁻¹): ν 3383, 3295, 1693, 1644, 1402, 1141, 1058, 759, 695, 614. ¹H NMR, anexo 2a-H, (300 MHz, DMSO): δ 7,69 (m, 6H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H). ¹³C NMR, anexo 2a-C, (75 MHz, DMSO): δ 165,46, 144,39, 137,48, 132,75, 131,30, 129,68, 128,68, 124,67, 123,66, 122,85, 122,32, 81,92.

3-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (2b): Sólido branco, rendimento de 91%, ponto de fusão 147-149°C (lit. 153-155°C).²⁹ IR, anexo 2b-R, (cm⁻¹): ν 3284, 1675, 1638, 1514, 1396, 1245, 1057, 1030, 831, 749, 692. Realizou-se diversas tentativas para purificar este composto sem obter sucesso. Os espectros de ¹H e ¹³C RMN estão apresentados nos anexos 2b H e 2b C respectivamente.

3-Hidroxi-2-(4-metilfenil)isoindolinona (2c): Sólido branco, rendimento de 79%, ponto de fusão 164-165°C (lit. 166-168°C).²⁸ IR, anexo 2c-R, (cm⁻¹): ν 3322, 1672, 1510, 1386, 1136, 1054, 813, 743, 695, 508. ¹H NMR, anexo 2c-H, (300 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 2,35 (s, 3H). ¹³C NMR, anexo 2c-C, (75 MHz, CDCl₃): δ 166,51, 142,99, 135,40, 134,48, 132,84, 131,72, 130,27, 129,78, 123,91, 123,37, 122,49, 83,13, 21,09.

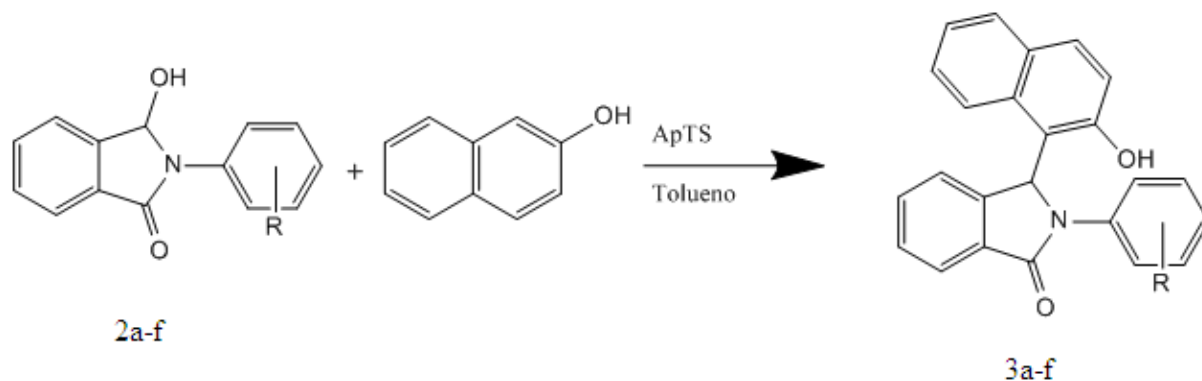
3-Hidroxi-2-(4-clorofenil)isoindolinona (2d): Sólido branco, rendimento de 97%, ponto de fusão de 165–167°C (lit. 199-200°C).²⁸ IR, anexo 2d-R, (cm⁻¹): ν 3218, 1665, 1493, 1398, 1133, 1059, 830, 796, 746, 691. ¹H NMR, anexo 2d-H, (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 7,72 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H). ¹³C NMR, anexo 2d-C, (75 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 166,31, 143,68, 136,22, 132,71, 131,45, 129,95, 129,71, 128,79, 123,37, 123,15, 82,68.

3-Hidroxi-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (2e): Sólido branco, rendimento de 97%, ponto de fusão 184-185°C (lit: 182-184°C).¹ IR, anexo 2e-R, (cm⁻¹): ν 3194, 1667, 1509, 1387, 1231, 1133, 1056, 833, 807, 692, 530, 516. ¹H NMR, anexo 2e-H, (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 7,70 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H). ¹³C NMR, anexo 2e-C, (75 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 166,31, 159,97(J_{C-F} = 243Hz), 143,79, 133,5(J_{C-F} = 2,77Hz), 132,55, 131,53, 129,63, 124,39(J_{C-F} = 7,95Hz), 123,34, 123,32, 115,48(J_{C-F} = 22,2Hz), 82,99.

3-Hidroxi-2-(4-bromofenil) isoindolinona (2f): Sólido branco, rendimento de 98%, ponto de fusão de 187-189°C. IR, anexo 2f-R, (cm⁻¹): ν 3190, 1666, 1494, 1388, 1135, 1071, 829, 797, 744, 691, 502. ¹H NMR, anexo 2f-H, (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 7,68 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,20 (s, 1H). ¹³C NMR, anexo 2f-C, (75 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆): δ 166,16, 143,67, 136,72, 132,61, 131,62, 131,39, 129,58, 123,35, 123,29, 123,23, 117,56, 82,49.

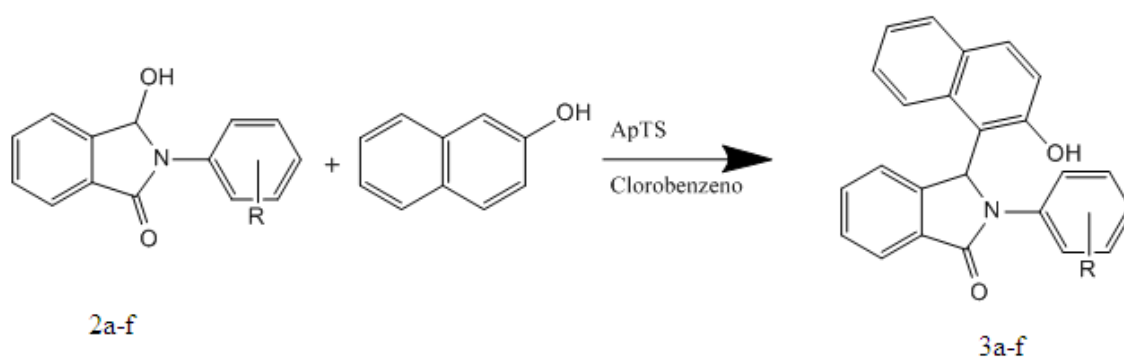
3.3. SÍNTESE DE 3-(2-HIDROXINAFTALENIL)-2-ARIL-ISOINDOLINONA

3.3.1. METODOLOGIA A



Adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico (19 mg) à uma mistura contendo 2-naftol (1,1 mmol) e 3-hidroxi-2-aril-isoindolinona correspondente (1 mmol) em tolueno (5 mL) e aqueceu-se a mistura até refluxo. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina utilizando uma mistura de hexano:EtOAc (2:1) e durou 2h. Após a reação ter resfriada, o produto foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado utilizando uma mistura de metanol: água.

3.3.2. METODOLOGIA B



Adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico (19 mg) a uma mistura contendo 2-naftol (2 mmol) e a 3-hidroxi-2-aril-isoindolinona correspondente (1 mmol) em clorobenzeno (5 mL) e a mistura aquecida até refluxo. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina utilizando a mistura hexano:EtOAc (2:1) e durou 1h. O solvente foi removido sob aquecimento e pressão reduzida. O material foi solubilizado em acetona e uma pastilha com sílica feita por evaporação dos voláteis. Isolou-se a mistura de diastereoisômeros por

cromatografia em coluna de sílica utilizando uma mistura de hexano:EtOAc (2:1) seguido de cromatografia em coluna de sílica em 5% acetato de etila e diclorometano, onde foi possível separar o diastereoisomero mais polar do mais apolar.

3-(2-Hidroxi-naftalenil)-2-fenilisoindolinona (3a): Sólido branco, rendimento de 77%, ponto de fusão de 257-259°C.¹⁷ Mistura de diastereoisômeros IR, anexo 3a-R, (cm⁻¹): v 3113, 1660, 1498, 1393, 1292, 819, 754, 711, 686. *Diastereoisômero apolar* ¹H NMR, anexo-3a-H, (500 MHz, DMSO): δ 10,69 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 6,1, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 2H). ¹³C NMR, anexo 3a-C, (126 MHz, DMSO): δ 166,74, 154,96, 146,06, 137,48, 132,81, 131,96, 131,53, 130,74, 128,80, 128,61, 128,47, 128,36, 126,51, 124,44, 123,60, 122,65, 122,43, 121,87, 121,22, 117,89, 111,70, 57,15.

3-(2-Hidroxi-naftalenil)-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (3b): Sólido branco, rendimento de 69%, ponto de fusão de 243-246°C.

Espectros de RMN de ¹H e de ¹³C mostram a mistura dos diastereoisômeros. Anexos 3b H e 3b C.

3-(2-Hidroxi-naftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (3c): Sólido branco, rendimento de 90%, ponto de fusão de 234-235°C. Mistura de diastereoisômeros IR, anexo 3c-R, (cm⁻¹): v 3058, 1664, 1517, 1439, 1391, 1308, 978, 821, 725, 629. *Diastereoisômero apolar* ¹H NMR, anexo 3c-2-H, (500 MHz, DMSO): δ 10,65 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 2,14 (s, 3H). ¹³C NMR, anexo 3c-2-C, (126 MHz, DMSO): δ 166,63, 155,00, 146,05, 134,94, 133,69, 132,71, 132,02, 131,68, 130,72, 128,89, 128,82, 128,62, 128,47, 126,52, 123,56, 122,67, 122,45, 121,90, 121,27, 117,91, 111,76, 57,20, 20,36.

Diastereoisômero polar ¹H NMR, anexo 3c-3-H, (500 MHz, DMSO): δ 9,49 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), (t, *J* = 7,7, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). ¹³C NMR, anexo 2c-3-C, (126 MHz, DMSO): δ 167,20, 154,00, 145,47, 135,59, 134,00, 133,36, 132,97, 131,78, 129,83, 128,74, 128,70, 127,91, 127,70, 127,26, 122,53, 122,32, 122,08, 121,88, 121,53, 118,65, 113,43, 58,37, 20,34.

3-(2-Hidroxi-naftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (3d): Sólido branco, rendimento de 79%, ponto de fusão de 214-216°C. *Mistura de diastereoisômeros* IR, anexo 3d-R, (cm⁻¹): ν 3847, 1674, 1509, 1385, 1279, 1106, 749, 736, 514. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do produto recentemente sintetizado mostram a mistura dos dois diastereoisômeros. Anexos 3d-1 H e 3d-1 C (experimento em PhCl).

Diastereoisômero polar (Produto obtido da reação em tolueno, sólido deixado em repouso na bancada durante 5 meses) ¹H NMR, anexo 3d-2-H (500 MHz, DMSO): δ 9,56 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,65 (m, 5H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). ¹³C NMR, anexo 2d-2-C, (126 MHz, DMSO): δ 167,44, 153,91, 145,27, 137,09, 133,85, 132,45, 132,19, 130,03, 128,85, 128,21, 128,10, 127,95, 127,89, 127,45, 123,46, 122,73, 122,66, 122,14, 121,39, 118,63, 113,00, 58,37.

3-(2-Hidroxi-naftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (3e): Sólido branco, rendimento de 86%, ponto de fusão de 222-223°C. IR, anexo 3e-R (cm⁻¹): ν 3163, 1655, 1512, 1296, 1233, 1155, 978, 809, 711, 627. Amostra preparado e analisada aproximadamente 5 meses posteriormente mostrou apenas o diastereoisômero polar ¹H NMR, anexo 3e-2-H, (400 MHz, DMSO): δ 9,54 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). ¹³C NMR, anexo 3e-2-C, (101 MHz, DMSO): δ 167,30, 158,76($J_{C-F} = 240$ Hz), 153,95, 145,40, 134,43($J_{C-F} = 2,4$ Hz), 133,94, 132,61, 131,95, 129,95, 128,76, 127,92, 127,77, 127,32, 124,25($J_{C-F} = 8,1$ Hz), 122,63, 122,57, 122,07, 121,41, 118,60, 114,95($J_{C-F} = 22,4$ Hz), 113,06, 58,59.

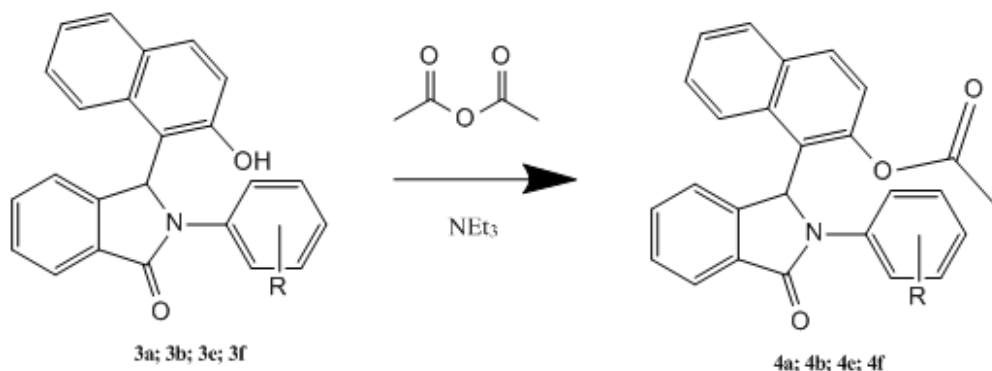
Amostra recentemente preparada (PhCl) mostra a presença de ambos os diastereoisômeros. Anexos 3e-1 H e 3e-1 C.

3-(2-Hidroxi-naftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (3f): Sólido branco, rendimento de 95%, ponto de fusão de 236-237°C. IR, anexo 3f-R, (cm⁻¹): ν 3224, 1665, 1493, 1370, 1283, 976, 826, 811, 725, 522. Amostra recentemente preparada (tolueno) mostra a presença de ambos os diastereoisômeros. Anexos 3f-1 H e 3f-1 C.

O diastereoisômero apolar foi cromatograficamente separado (eluente CH₂Cl₂:EtOAc, 2%). ¹H NMR, anexo 3f-2-H, (400 MHz, DMSO): δ 10,71 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,9$

Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,95 (m, 1H).

3.4. Síntese de acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila



Anidrido acético (2 mmol) foi adicionado à 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-arilisoindolinona correspondente (1 mmol) em trietilamina (5 mL). A reação foi mantida sob refluxo durante 1h e acompanhada por cromatografia de camada fina em hexano:EtOAc (2:1). Extraiu-se o produto com EtOAc, secou-se com sulfato de magnésio e removeu-se o solvente sob pressão reduzida e aquecimento.

Acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (4a): Sólido branco, rendimento de 97% de uma mistura de diastereoisômeros, ponto de fusão de 220-221°C. Recristalização em MeOH/H₂O resultou na obtenção de uma amostra que era apenas um diastereoisômero: IR, anexo 4a-R, (cm⁻¹): ν 3384, 1759, 1703, 1565, 1500, 1359, 1189, 1013, 756, 710. ¹H NMR, anexo 4a-H, (500 MHz, DMSO): δ 7,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,17 (m, 6H), 6,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H). ¹³C NMR, anexo 4a-C, (126 MHz, DMSO): δ 170,47, 166,61, 148,93, 145,52, 136,97, 132,92, 131,94, 131,31, 130,99, 130,79, 129,04, 128,81, 128,44, 127,06, 125,47, 125,01, 123,71, 122,97, 122,78, 122,43, 122,03, 121,47, 58,06, 21,00.

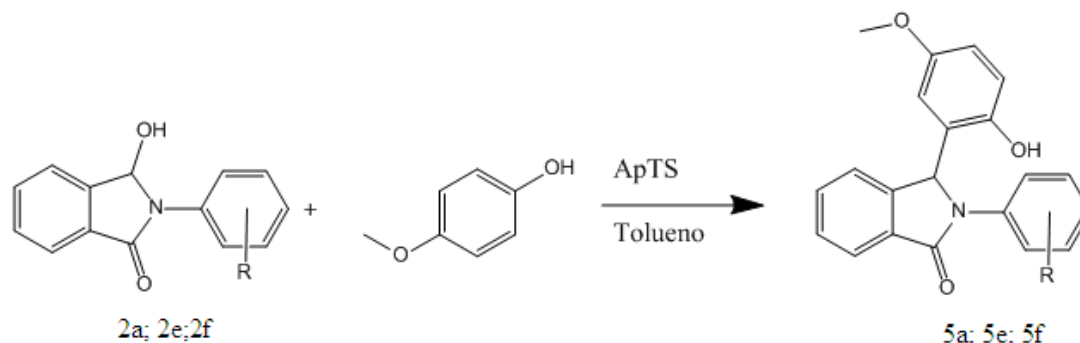
Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (4b): Sólido branco, rendimento 89%, ponto de fusão de 174-175°C. IR, anexo 4b-R, (cm⁻¹): ν 3449, 1758, 1697, 1514, 1371, 1360, 1248, 1186, 1033, 757, 706. ¹H NMR, anexo 4b-2-H, (500 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,19 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H),

6,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). ^{13}C NMR, anexo 4b-2-C, (126 MHz, CDCl_3): δ 170,02, 167,87, 157,31, 148,86, 145,13, 132,77, 132,54, 132,02, 131,54, 131,32, 130,09, 129,00, 128,83, 127,33, 125,78, 124,70, 124,53, 124,36, 123,56, 123,35, 121,61, 121,30, 114,19, 59,27, 55,34, 21,18.

Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-fluorfenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (4e): Sólido branco, rendimento 94%, ponto de fusão de 175-177°C. IR, anexo 4e-R, (cm^{-1}): ν 3057, 1755, 1700,1511, 1372, 1189, 1014, 834, 759, 518. ^1H NMR, anexo 4e-H, (500 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,29 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). ^{13}C NMR, anexo 4e-C, (126 MHz, CDCl_3): δ 170,03, 167,89, 160,19($J_{\text{C-F}} = 244\text{Hz}$), 148,90, 145,02, 133,09, 132,58, 131,67, 131,53, 131,39, 129,04($J_{\text{C-F}} = 16,5\text{Hz}$), 127,46, 125,86, 124,74($J_{\text{C-F}} = 8,12\text{Hz}$), 124,49, 123,42, 123,36, 121,31, 115,72($J_{\text{C-F}} = 22,4\text{Hz}$), 59,13, 21,19.

Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (4f): Sólido branco, rendimento 83%, ponto de fusão de 157-160°C. IR, anexo 4f-R, (cm^{-1}): ν 1762, 1698, 1494, 1351, 1187, 1011, 812, 757, 709, 613, 519. Amostra preparada a partir do produto de acoplamento 3F (tolueno) mostra a presença de ambos os diastereoisômeros. Anexos 4f H e 4f C.

3.5. SÍNTESE DA 3-(2-HIDROXI-5-METOXIFENIL)-2-ARIL-ISOINDOLINONA



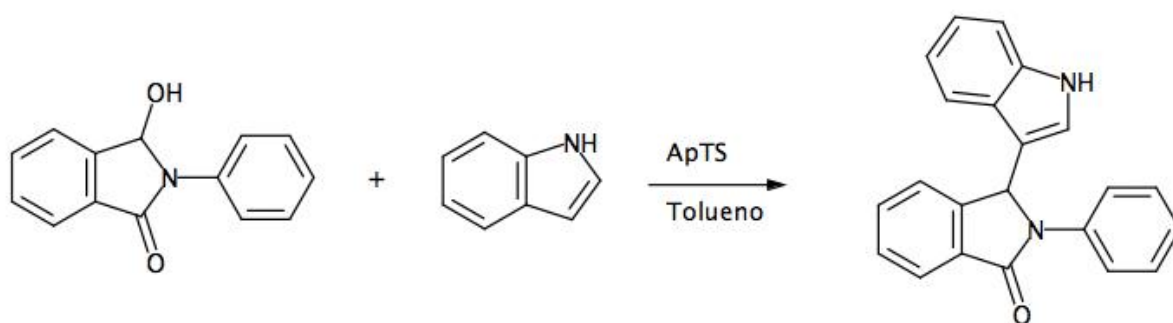
Adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico (19mg) à uma mistura contendo 4-metoxifenol (1,1 mmol) e 3-hidroxi-2-aril-isoindolinona correspondente (1 mmol) em tolueno (5 mL) sob refluxo. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina utilizando hexano: EtOAc (2:1) como eluente e durou 2h. O produto foi filtrado, lavado com hexano e recristalizado em uma mistura metanol: água.

3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenilisoindolinona (5a): Sólido branco, rendimento de 89%. Ponto de fusão de 237-238°C. IR, anexo 5a R, (cm^{-1}): ν 3258, 2836, 1674, 1508, 1388, 1285, 1207, 757, 719, 694. ^1H NMR, anexo 5a-H, (500 MHz, DMSO): δ 9,74 (bs, 1H), 7,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,45 (bs, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (bs, 2H), 6,63 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1H), 6,11 (bs, 1H), 3,44 (bs, 3H). ^{13}C NMR, anexo 5a-C, (126 MHz, DMSO): δ 167,02, 152,17, 149,06, 137,78, 132,65(bs), 128,67, 128,35(bs), 124,39, 123,29(bs), 122,99, 121,81(bs), 116,60, 113,76, 55,09. Os espectros mostram uma mistura dinâmica dos diastereoisômeros. Os sinais largos são evidência do processo dinâmica de diastereomerização.

3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-isoindolinona (5e): Sólido branco, rendimento de 94%. Ponto de fusão de 206-207°C. IR, anexo 5e-R, (cm^{-1}): ν 3180, 2727, 1674, 1510, 1433, 1385, 1233, 1041, 821, 722, 561. ^1H NMR, anexo 5e-H, (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): δ 8,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,02 (bs, 1H), 6,86 (bs, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,34 (bs, 1H), 3,64 (s, 3H). ^{13}C NMR, anexo 5e-C, (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): δ 167,93, 152,70, 148,98, 146,10(bs), 133,85($J_{C-F} = 2,70\text{Hz}$), 132,25, 130,83(bs), 128,00, 123,93(bs), 123,40/123,02 ($J_{C-F} = 28,6$ Hz), 123,22(bs), 116,52, 115,34, 115,04, 114,11, 111,18(bs), 58,45(bs), 55,23. Os espectros mostram uma mistura dinâmica dos diastereoisômeros. Os sinais largos são evidência do processo dinâmica de diastereomerização.

3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-bromofenil)-isoindolinona (5f): Sólido branco, rendimento de 98%. Ponto de fusão de 229-231°C. IR, anexo 5f-R, (cm⁻¹): ν 3233, 2953, 2831, 1679, 1492, 1380, 1285, 1210, 1046, 808, 718. ¹H NMR, anexo 5f-H, (500 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 7,75 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,29 (m, 6H), 6,74 (bs, 1H), 6,56 (bs, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,02 (bs, 1H), 3,34 (s, 3H). ¹³C NMR, anexo 5f-C, (126 MHz, CDCl₃): δ 168,07, 152,89, 148,93, 146.17(bs), 137,06, 132,51, 131,54, 130.82(bs), 128,13, 124.05(bs), 123,57, 123,13, 122,75(bs), 117,04, 116,62, 114,23, 110.98(bs), 58.16(bs), 55,33.

3.6. SÍNTESE DA 3-(1H-3-INDOLIL)-2-FENILISOINDOLINONA



Adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico (19 mg) a uma mistura contendo indol (1,1 mmol) e 3-hidroxi-2-fenilisoindolinona (1 mmol) em tolueno (5 mL) e aqueceu-se até refluxo. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina utilizando a mistura hexano:EtOAc (2:1) e durou 2h. Após a reação ter resfriada até a temperatura ambiente o produto foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado em uma mistura metanol:água.

3-(1H-3-Indolil)-2-fenilisoindolinona: Sólido castanho, rendimento de 54%, ponto de fusão 217-219°C. IR, anexo 6a R, (cm⁻¹): ν 3189, 1664, 1596, 1498, 1376, 1209, 1126, 1011, 750, 690. Amostra recentemente preparada (tolueno) mostra a presença de ambos os diastereoisômeros. Anexos 6a H e 6a C.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DE FTALIMIDAS

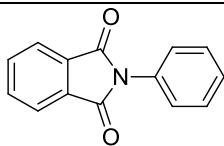
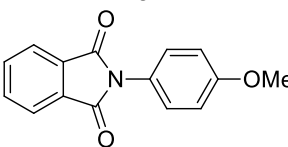
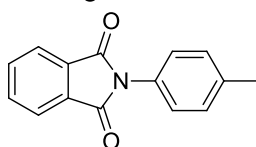
Dois métodos foram investigados para a síntese de ftalimidas. No primeiro método utilizou-se diclorometano como solvente primeira etapa e na segunda etapa anidrido acético. Todavia, este método demonstrou eficiência abaixo do esperado, que foi posteriormente justificada pela contaminação do anidrido ftálico com ácido ftálico. Com isso, propôs-se o uso de uma metodologia alternativa a seco, utilizando apenas os reagentes e aquecimento. Neste segundo método, observou-se resultado muito superior a metodologia inicial, como demonstrado na tabela 1, e foi utilizada para a síntese de todos os derivados de ftalimida estudados neste trabalho.

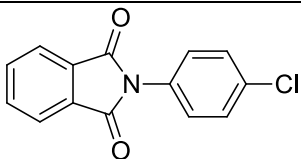
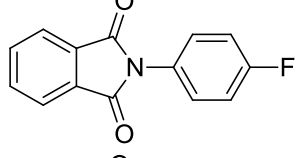
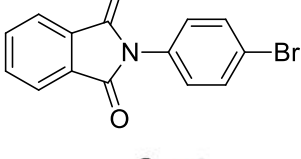
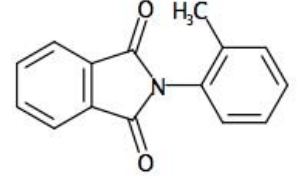
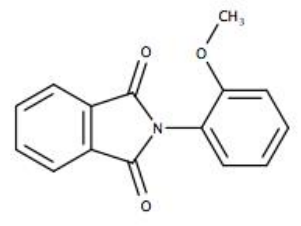
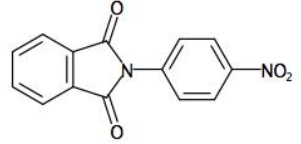
Tabela 1: Resultados comparativas dos métodos de síntese de ftalimidas

	Solvente	Tempo	Rendimento (%)
1)	Diclorometano	1h	49
2)	Anidrido acético	3h	75
	-	40min	75

A metodologia empregada demonstrou-se reprodutível para a obtenção de diferentes derivados de ftalimidas apresentando bom rendimento. O estudo também comprovou que a variação do grupo R não afeta significativamente o rendimento da reação, como apresentado na tabela 2.

Tabela 2: Ftalimidas preparadas no atual estudo e caracterização do ponto de fusão.

Código	Estrutura	Rend. (%)	PF (°C)	PF Lit. (°C)
1a		75	206-7	210 ²⁰
1b		85	158-9	160-2 ²¹
1c		77	203-4	206 ²⁰

Código	Estrutura	Rend. (%)	PF (°C)	PF Lit. (°C)
1d		74	182-3	192-4 ³⁰
1e		71	180-2	180-1 ²³
1f		74	198-200	198-9 ²⁴
1g		79	179-180	180-1 ²⁵
1h		89	156-158	156-7 ²⁶
1i		88	270-271	271-3 ²⁷

Além da determinação do ponto de fusão, as ftalimidas foram caracterizadas espectroscopicamente pelas técnicas de IR, RMN de ¹H e de ¹³C.

Observando-se o espectro de IR dos compostos **1a-1i** nota-se a presença de uma banda intensa na região em torno de 1700 cm⁻¹ que representa uma ligação C=O, e uma banda menos intensa na região de 1110-1120 cm⁻¹ que representa a ligação C-N. Todavia, nota-se a ausência de uma banda média em 1250 cm⁻¹ que representa a interação entre as deformações angular N-H e axial C-N. Com isso, as estruturas propostas para os compostos **1a-1i** são ftalimidas e não ácidos ftálicos.

Os deslocamentos químicos dos espectros de RMN de ¹H para as estruturas **1a-f** e **1i** estão apresentados na tabela 3.

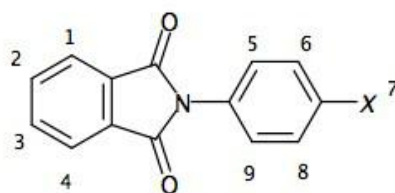


Figura 5: Representação da posição dos hidrogênios utilizados na tabela 3

Tabela 3: Deslocamentos químicos dos hidrogênios dos compostos **1a-g** (espectro de RMN de ^1H em CDCl_3).

^1H d ^a	1a (<i>p</i> -H)	1b (<i>p</i> -MeO)	1c (<i>p</i> -Me)	1d (<i>p</i> -Cl)	1e (<i>p</i> -F)	1f (<i>p</i> -Br)	1i (<i>p</i> -NO ₂) ^c
H1, H4 ^b	7,95	7,95	7,95	7,94	7,94	7,95	8,01
H2, H3 ^b	7,79	7,79	7,78	7,79	7,79	7,79	7,95
H5, H9 ^b	7,53	7,34	7,29	7,45	7,40	7,60	7,81
H6, H8 ^b	7,47	7,05	7,29	7,40	7,18	7,35	8,41
H7 ou Me	7,42	3,86 (3H)	2,39 (3H)	-	-	-	-

^a Os deslocamentos químicos são relativos ao sinal de CHCl_3 residual em 7,26 ppm.

^b Os pares de hidrogênios são quimicamente e magneticamente equivalentes.

^c Espectro obtido em DMSO-d_6 devido à insolubilidade do produto em CDCl_3 .

A simetria da estrutura das ftalimidas resulta nos sinais de diversos hidrogênios sendo quimicamente e magneticamente equivalentes e com uma área de integração relativa igual a dois hidrogênios (Tabela 3).

Outro fator que comprova a síntese de ftalimidas é a ausência de um pico em 10 ppm no espectro de ^1H RMN que seria relativo ao hidrogênio do grupo OH do ácido carboxílico presente no intermediário formado, ácido ftálico mostrado na figura 6.

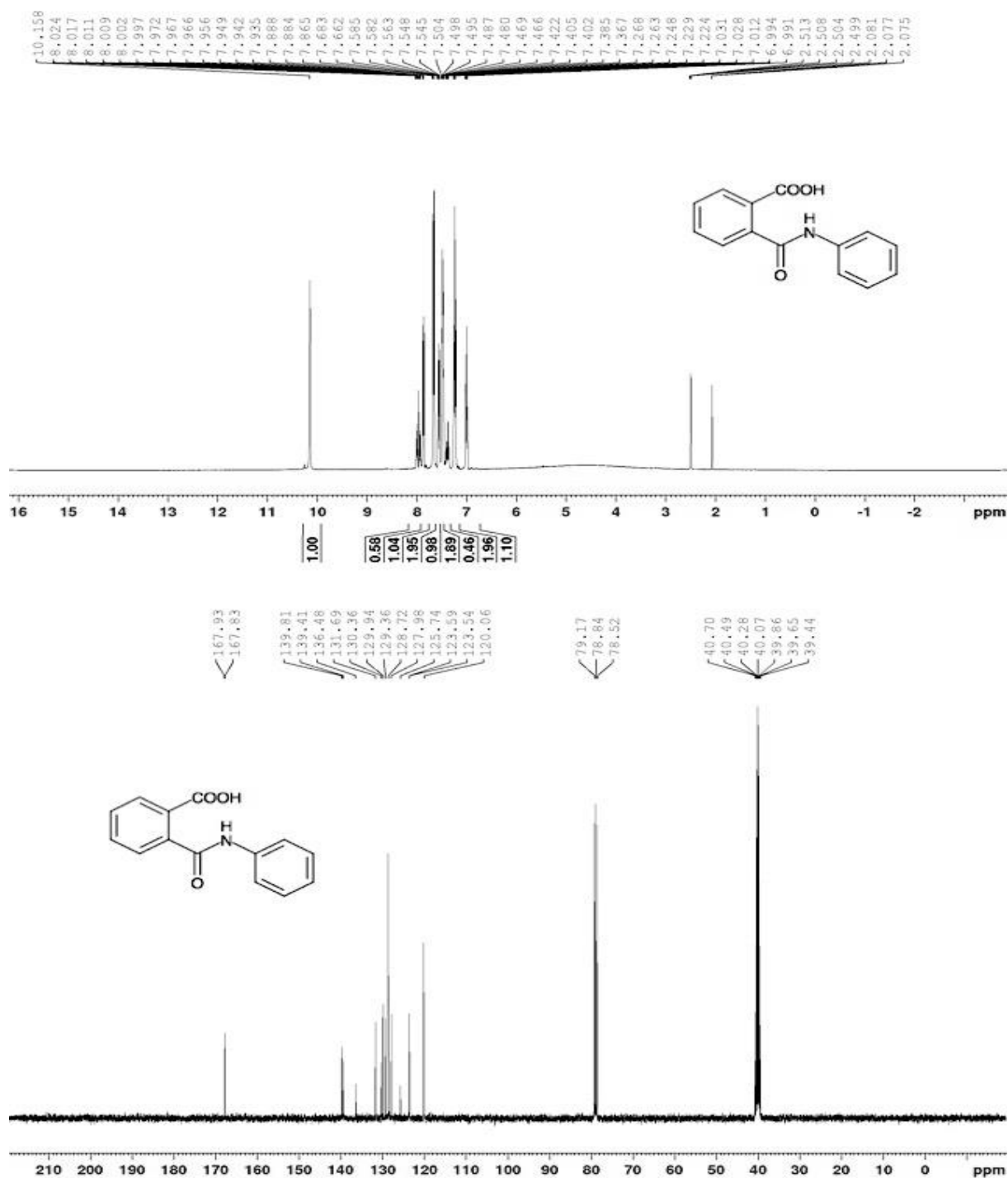


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C do ácido aminoftálico.

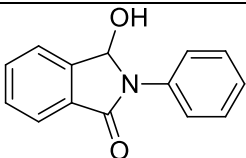
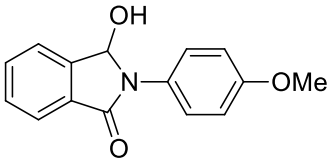
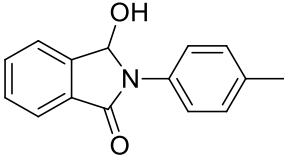
O composto **1a** foi sintetizado a partir de anidrido ftálico e anilina e caracterizado por IR, RMN de ^1H e ^{13}C . A análise de IR demonstra a presença de uma banda larga e intensa em 1707 cm^{-1} devido às ligações das carbonilas da ftalimida, bandas intensas na região 1117 cm^{-1} devido às ligações C-N, e quatro bandas na região $690\text{-}760\text{ cm}^{-1}$ devido a presença dos anéis aromáticos. O espectro de RMN de ^1H apresenta apenas hidrogênios na região aromática

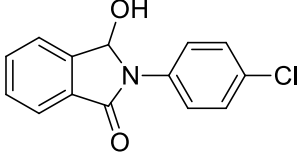
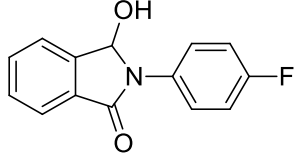
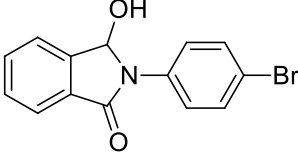
como esperado, apresentando um multiplete com 5H devido ao anel fenila ligado ao nitrogênio e um multiplete em 7.95-7.99 ppm devido aos 2 hidrogênios próximos as carbonilas e outro multiplete em 7.68-7.83 ppm devido aos outros 2 hidrogênios mais distantes da carbonila, devido ao grupo benzo da ftalimida. O espectro de RMN de ^{13}C apresenta um sinal em 166,83 ppm referente as carbonilas e um grupo de sinais na faixa 123 - 134 ppm referente aos demais carbonos dos anéis aromáticos⁷. Os espectros estão condizentes com os espectros na literatura.¹

4.2. SÍNTESE DE 3-(HIDROXI)-2-ARILISOINDOLINONAS

A síntese dos derivados de 3-hidroxi-2-arilisoindolinona (**2a-f**) foi inicialmente conduzida utilizando-se uma mistura de MeOH:THF de 1:3 e 1 mol equivalente de NaBH_4 . Todavia, notou-se que estas condições reacionais estavam gerando um subproduto mais reduzido do que o desejado. Com isso, foram testadas duas propostas: 1) reduzir a concentração de NaBH_4 , ou seguindo a proposta de Zainab (2016),¹ modificar as proporções de metanol e THF que proporcionaria uma redução mais controlada dos compostos **1a-1f**. A primeira proposta demonstrou-se insuficiente visto que uma relação menor do que 1 mol equivalente de NaBH_4 demonstrou-se insuficiente para reduzir todo o material de partida. Todavia, a redução da proporção de MeOH:THF de 1:3 para 1:4 demonstrou-se eficiente quando analisada por cromatografia de camada fina, revelando apenas o produto de interesse, que foi recristalizado em MeOH:H₂O. A reação apresentou rendimentos ótimos a quantitativos como apresentado na tabela 4.

Tabela 4. Rendimentos e pontos de fusão das hidroxiisoindolinonas obtidas

Código	Estrutura	Rendimento	PF (°C)	PF Lit. (°C)
2a		98	172-3	170-2 ²⁸
2b		91	147-9	153-5 ²⁹
2c		79	164-5	166-8 ²⁸

Código	Estrutura	Rendimento	PF (°C)	PF Lit. (°C)
2d		97	165-7	199-200 ²²
2e		97	184-5	190-2 ¹
2f		98	187-9	-

A redução das ftalimidas às hidroxiisoindolinonas (**2a-f**) foi confirmada em todos os casos pela presença de uma banda intensa e larga em $3100\text{-}3300\text{cm}^{-1}$ no infravermelho devido ao estiramento axial da ligação O-H. A análise do espectro de RMN de ^1H também revelou um pico entre 6.5-6.0 ppm característico do hidrogênio do grupo CH. O espectro de ^{13}C também mostrou a presença de um novo sinal em torno de 80-85 ppm referente ao carbono do grupo metino (CHXYZ, X=Ar, Y=OH, Z=NR₂).

Cristais do composto **2e** foram analisados por difração de raio-X de mono-cristal, confirmando a estrutura desejada como demonstrado na figura 7. Observou-se uma leve torção do anel benzênico contendo o átomo de flúor em relação ao plano XY da molécula. Os dados referentes ao comprimento de ligação e ângulos são apresentados no anexo 2.

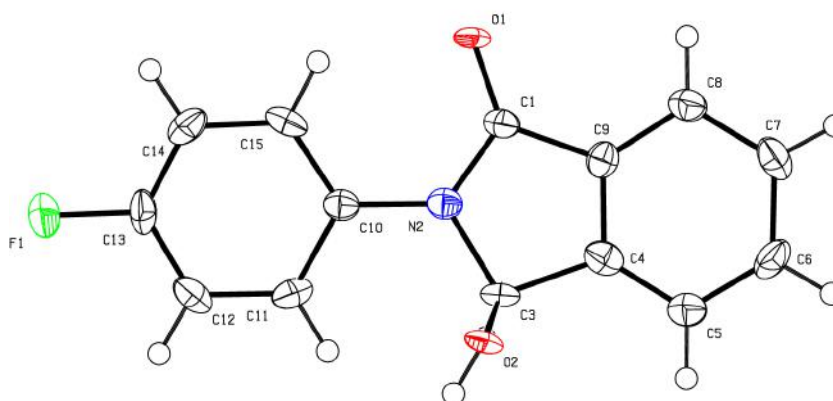


Figura 7. Estrutura do composto **2e** definida por difração de raio-X de mono-cristal utilizando o software Mercury.

4.3. SÍNTESE DA 3-(HIDROXINAFTALENIL)-2-ARILISOINDOLINONA

3-Hidroxi-2-fenilisoindolinona (**2a**) foi utilizada afim de estudar as condições reacionais, como demonstrado na tabela 5. A mudança do solvente para solventes aromáticos apresentou a vantagem de o produto ser insolúvel no mesmo, sendo possível isolar o produto por simples filtração. A melhor condição reacional foi apenas realizada mais tarde no trabalho e portanto não foi aplicada a todas as reações subseqüentes.

Tabela 5. Condições utilizadas para estudar a reação de **2a** com 2-naftol.

Solvente	Catalisador (10 mol%)	Tempo/Temp. (°C)	Rendimento (%)
Diclorometano	CF ₃ COOH	3h / 40	- ^a
Dioxano	ApTS	2h / 101	52 ^b
Clorobenzeno	ApTS	2h / 130	39 ^c
Clorobenzeno	ApTS	2h / 130	86 ^d
Tolueno	ApTS	1h / 111	77

a: Verificado por cromatografia em camada fina que a reação não acontecia durante as 3h analisadas.

b: Produto isolado por evaporação dos voláteis e extração com diclorometano e água.

c: Produto isolado por filtração.

d: Produto isolado por evaporação dos voláteis e cromatografia do resíduo em coluna de sílica com hexano:EtOAc(2:1) e purificado por cromatografia em coluna de sílica com DCM:EtOAc (19:1).

A figura 8 apresenta uma proposta de intermediários para a reação. A protonação do hidroxi-isoindolinona permite a formação de um intermediário, o íon *N*-acilimínio, via a eliminação de água. A associação do íon *N*-acilimínio com o nucleófilo aromático, 2-naftol, poderia resultar na formação de um complexo σ , que uma vez desprotonado por uma base resulta na rearomatização da unidade naftalênica e a formação do produto.

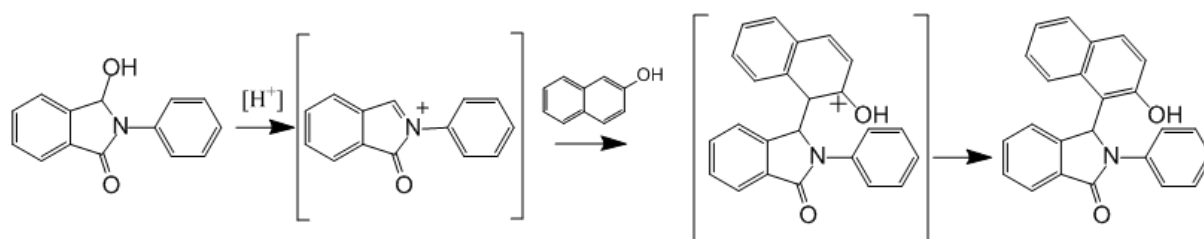
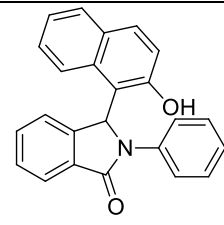
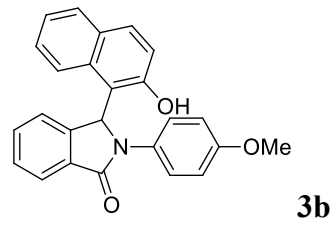
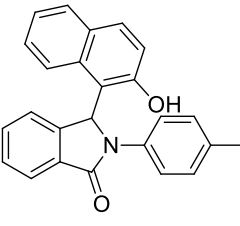
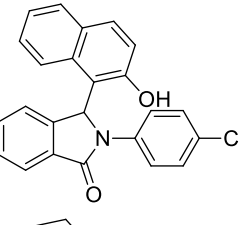
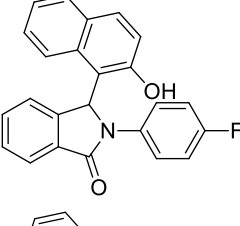
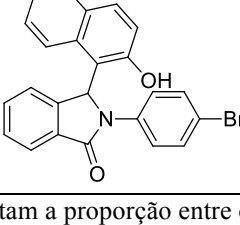


Figura 8: Proposta de intermediários para a reação de substituição eletrofílica aromática com 2-naftol.

A metodologia inicialmente escolhida, refluxo em tolueno e isolamento do produto por filtração, para a síntese de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-arylisoindolinonas apresentou bons rendimentos e a reação se mostrou reproduzível. Desta forma a mesma metodologia foi empregada para a síntese dos análogos **3b-f** (Tabela 6).

Tabela 6. Rendimento e ponto de fusão (PF) dos produtos das reações de 2-naftol com os respectivos íons *N*-acilimínio.

Entrada	Estrutura	Rendimento (%) [razão de produtos] ^a	PF (°C)
1	 3a	1a) 52 [10:1] ^b 1b) 77 [4:1] ^c 1c) 86 [10:1] ^d	1a) 238-240 1b) 257-259 1c) 251-252
2	 3b	69% [10:1]	233-235
3	 3c	3a) 90 [2,5:1] ^e 3b) 97 [3:1] ^f	1a) 234-235 1b) 236-237
4	 3d	79 [3:1]	214-216
5	 3e	86 [3:1]	222-223
6	 3f	95 [4:1]	236-237

a: Os valores representam a proporção entre os dois produtos.

b Recristalização metanol: H₂O 5:1

c Recristalizado em Metanol: H₂O 2:1.

d Recristalização metanol: H₂O 5:1

e,f – Recristalizado em Metanol: H₂O 2:1.

Os produtos **3a–f** foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho e por RMN de ¹H e de ¹³C. O composto **3a** obtido pela reação em dioxano (tabela 5), apesar de aparecer como um único ponto por CCF, demonstrou ser uma mistura de dois compostos

interpretados como impurezas relativas à reação. Porém, mesmo trocando-se o solvente para clorobenzeno e posteriormente para tolueno, os espectros de ^1H mantiveram-se como uma mistura de dois compostos, mesmo após diversas recristalizações. Como este comportamento sempre se repetia, deu-se continuidade aos experimentos, realizando-se as sínteses dos compostos **3b-3f**. Observou-se que o mesmo comportamento se repetia para os compostos **3b-3f**, e que independente de o composto ser purificado por recristalização ou em coluna de sílica utilizando hexano:acetato de etila (2:1), os produtos apareciam como uma mistura de 2 compostos nos espectros de RMN.

No início deste ano (2017) fomos surpreendidos por um artigo publicado por Dutta *et al.*¹⁷ que desenvolveu uma metodologia empregando $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ e AgPF_6 para obter derivados de isoindolinonas via intermediários de íons *N*-acilimínio. Neste trabalho os pesquisadores descreveram o mesmo composto **3a**. Desta forma foi possível comparar os resultados espectroscópicos obtidos por eles com os espectros obtidos no presente trabalho. A Figura 9 (de cima) mostra o espectro de RMN de ^1H do **3a** obtido por Dutta *et al.*¹⁷ e pode ser comparado com o espectro obtido no presente trabalho (Figura 9 de baixo). O espectro de RMN de ^1H obtido por Dutta claramente mostra a presença de uma impureza que parece ser equivalente ao produto secundário obtido no presente trabalho (Figura 8 de baixo). Diversos métodos cromatográficos (CCD e CG-MS) foram empregados para analisar nosso produto **3a** mas em cada instância apenas um produto foi detectado contrariando o resultado observado no espectro de RMN de ^1H . Notavelmente, a razão dos dois produtos de cada experimento era geralmente semelhante com algumas exceções.

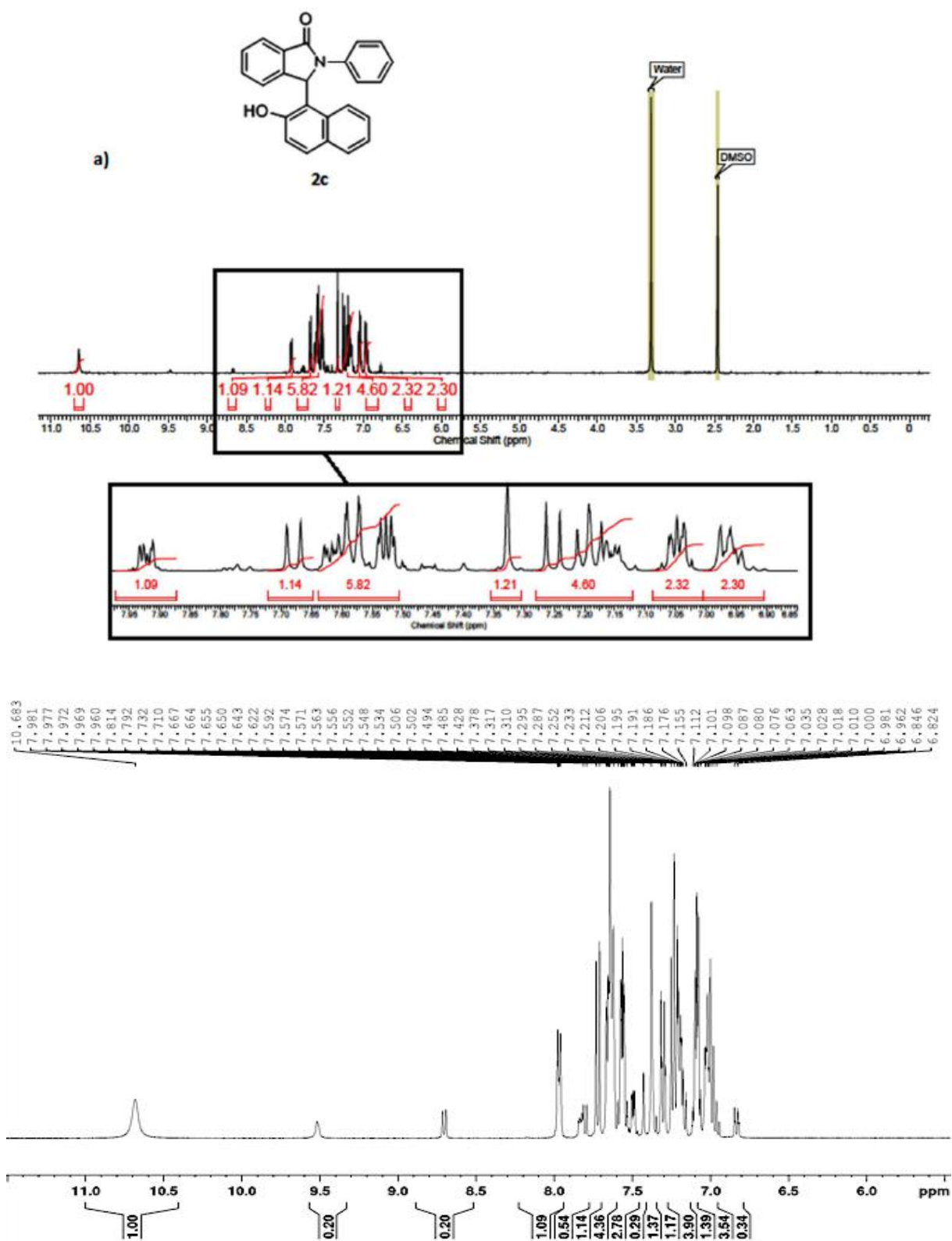


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do produto **3a** obtido por Dutta *et al.*¹⁷ [de cima]. Imagem retirado do material suplementar do referido artigo. E o espectro de RMN de ^1H da mistura de dois produtos da entrada 1b da tabela 6 [de baixo].

Visando a separação dos dois produtos de **3a**, a mistura foi recristalizado em MeOH com um pouco de água. Uma quantidade de cristais (menos de 50% recuperação) foi isolado e o material caracterizado por IR e RMN de ^1H e de ^{13}C e por difração de raio-X por mono-cristal. O resultado da análise de difração de raio-X é mostrado na Figura 10 onde é possível ver que a unidade 2-naftol tem uma orientação perpendicular ao plano da isoindolinona. Os espectros de RMN claramente mostram a obtenção do produto majoritário, de forma pura, da mistura dos dois produtos e que os espectros mostram que o produto majoritário é o mesmo produto obtido por Dutta *et al.*¹⁷ (Figura 11, compare com a figura 9).

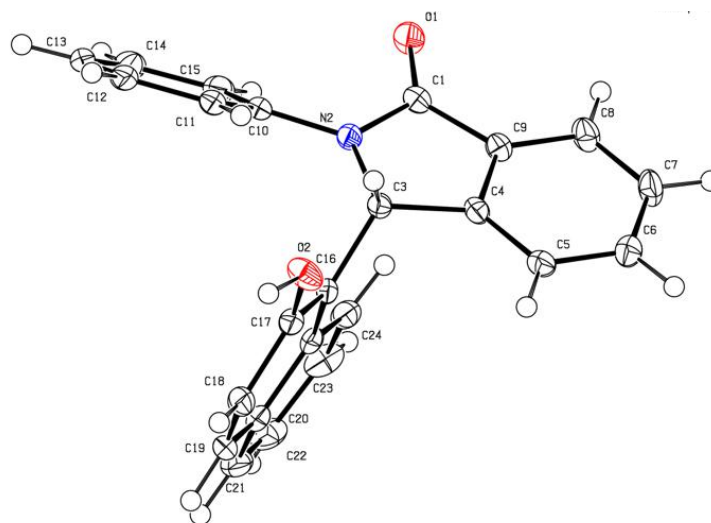


Figura 10. Estrutura do produto majoritário do produto bruto de **3a** determinada por difração de raio-X por mono-cristal.

A mesma amostra, ainda no tubo de RMN, do produto majoritário do **3a** foi posteriormente submetido aos experimentos bi-dimensionais de RMN com a intenção de assinalar todos os sinais de ^1H e ^{13}C . Porém, a nossa surpresa os espectros bidimensionais estavam todos contaminados por uma mistura dos dois produtos de **3a** inviabilizando a análise pretendida (Figura 11, de baixo).

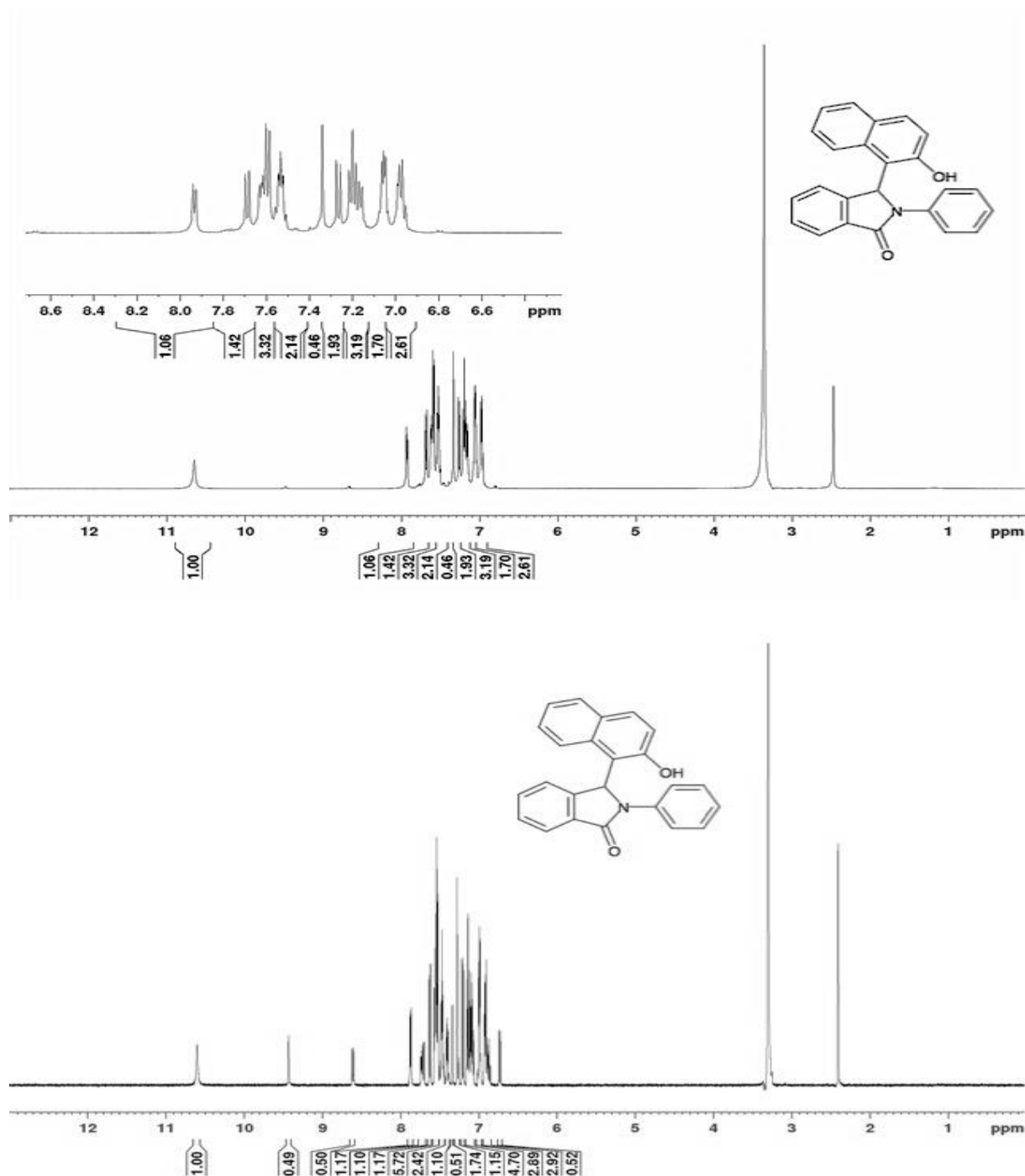


Figura 11. Espectros de RMN de ^1H do produto majoritário **3a** puro (de cima) e após 7 dias (de baixo).

Finalmente, após de diversas tentativas, foi possível separar cromatograficamente a mistura dos dois produtos de **3c** (*p*-Me) utilizando uma mistura de 5% EtOAc:CH₂Cl₂. As amostras do produto polar e do respectivo produto apolar foram analisados por RMN de ^1H e ^{13}C (apolar: Anexos 3c-2 H e 3c-2 C; polar: Anexos 3c-3 H e 3c-3 C). A figura 12 mostra os espectros de RMN de ^1H , e a figura 13 os espectros de RMN de ^{13}C , da mistura e os respectivos produtos apolar e polar respectivamente.

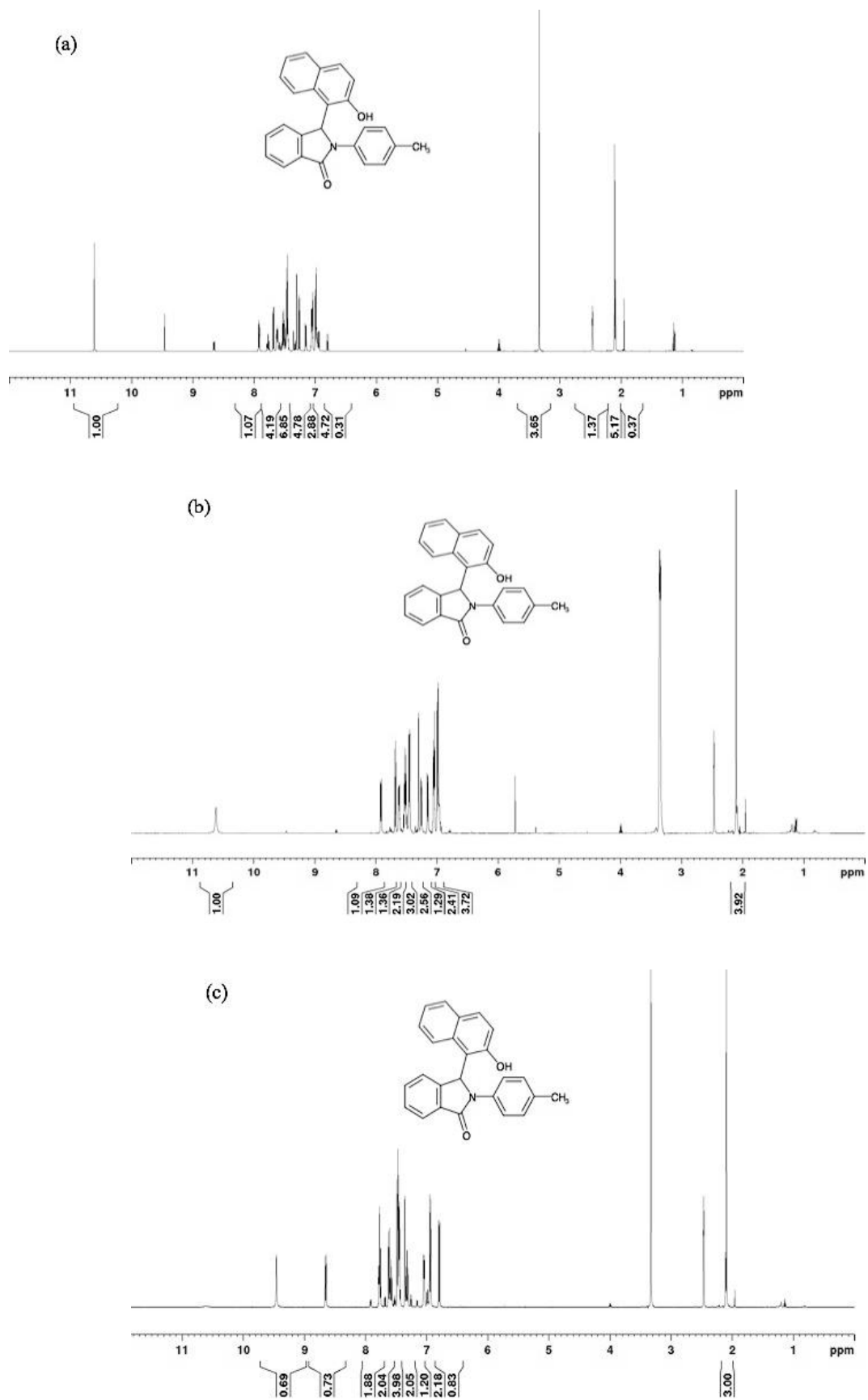


Figura 12. Espectros de RMN de ^1H do produto **3c**: a) a mistura; b) o produto apolar; c) o produto polar.

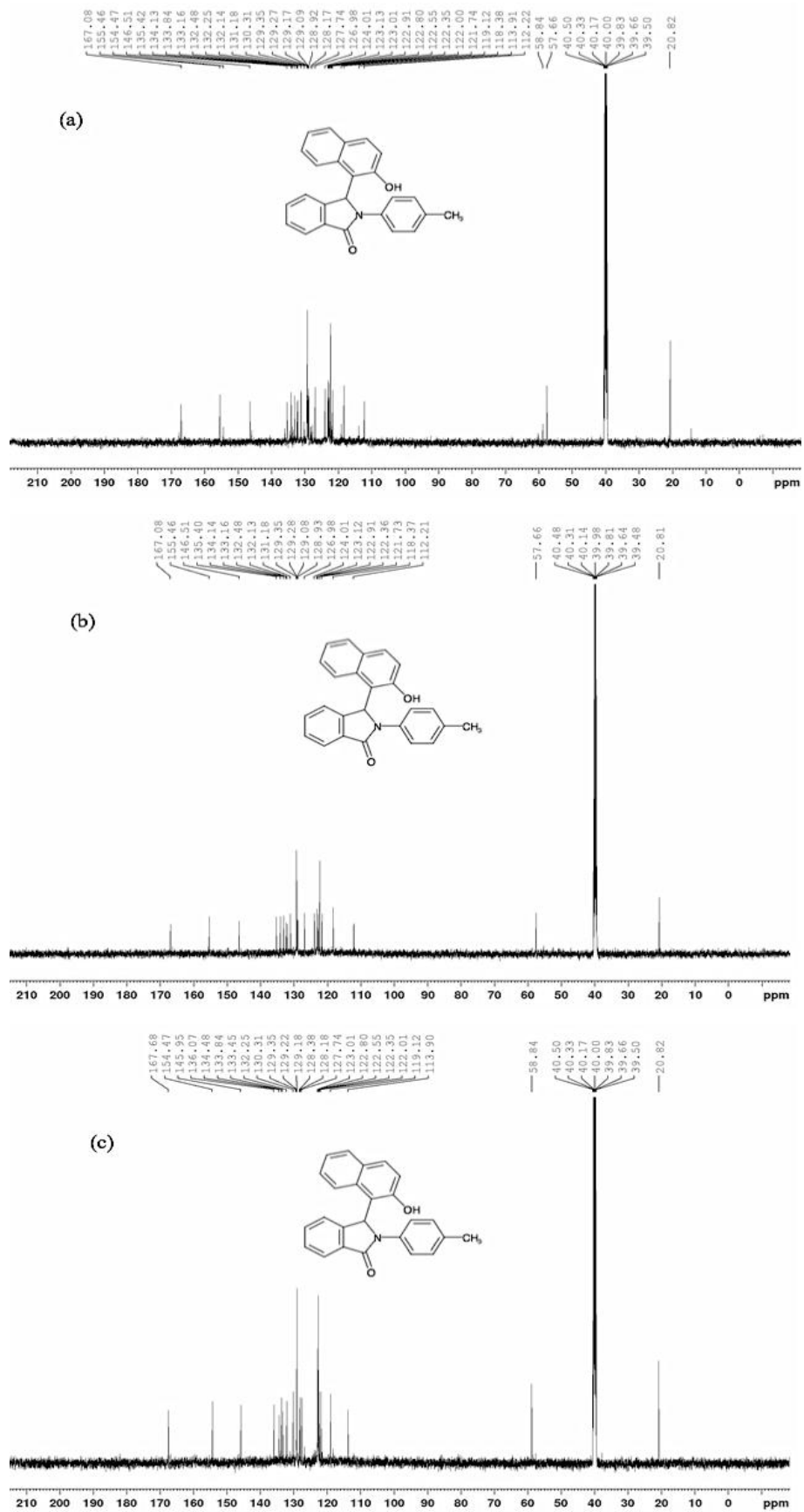


Figura 13. Espectros de RMN de ^{13}C do produto **3c**: a) a mistura; b) o produto apolar; c) o produto polar.

A comparação dos espectros do produto polar e do produto apolar mostra que os dois produtos são estruturalmente parecidos contendo o mesmo número de hidrogênios e de carbonos. Apenas apresentando alguns deslocamentos químicos diferentes sugerindo que as estruturas são diastereoisoméricas (Figura 14).

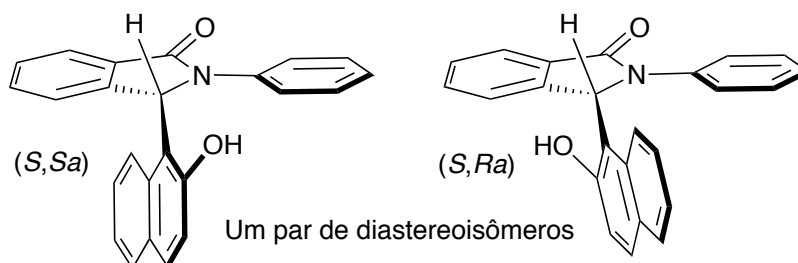


Figura 14. Ilustração das estruturas dos diastereoisômeros.

O mesmo sistema de eluente cromatográfico mostrou-se capaz a resolver as outras misturas dos produtos **3** em dois componentes, um polar e um apolar. No caso do **3f** o produto, a partir de 1mmol de substrato, (0,2530 mg) foi separado nas duas frações obtendo: a) o produto apolar (0,2116 mg) e o produto polar (0,0370 mg). O produto apolar foi utilizado para monitorar o espectro de RMN de ^1H ao longo do período de 8 dias. A figura 15 mostra uma montagem dos espectros de ^1H em função de tempo e a tabela 7 detalha a evolução do processo de diastereomerização devido à integração de sinais de ^1H distintos de cada diastereoisômero.

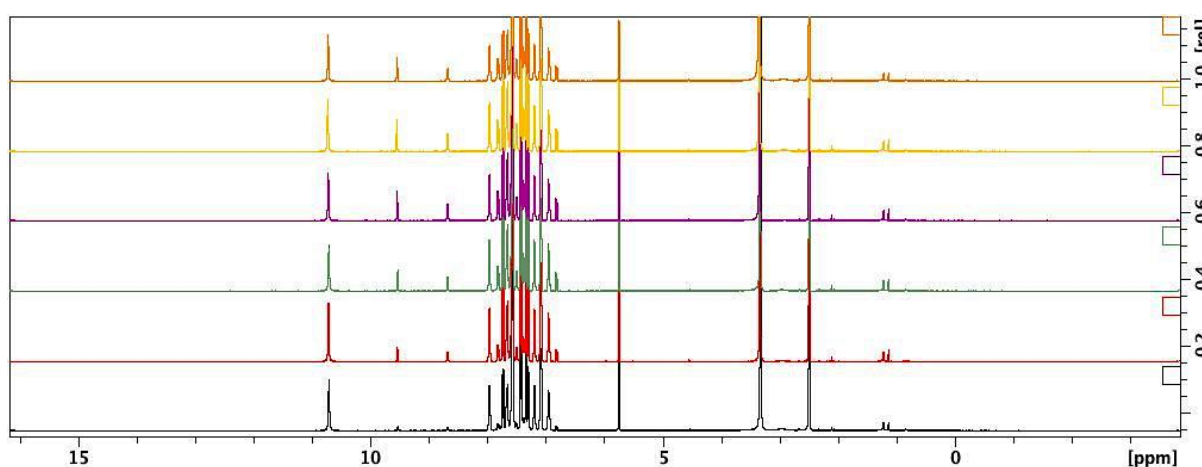


Figura 15. Montagem dos espectros de RMN de ^1H do produto apolar **3f** em função de tempo.

Tabela 7. Áreas de integração relativas de sinais de ^1H dos respectivos diastereoisômeros em função do tempo.

Tempo (horas) / Sinal (área relativa)	Apolar 10,797–10,626 ppm	Polar 9,567-9,510 ppm	Apolar 8,040 – 7,900 ppm	Polar 8,720 – 8,640 ppm
0	1,0000	0,0752	1,0000	0,0793
1	1,0000	0,0900	1,0000	0,0967
2	1,0000	0,0912	1,0000	0,0939
3	1,0000	0,1055	1,0000	0,1050
21	1,0000	0,1108	1,0000	0,1107
22	1,0000	0,1235	1,0000	0,1255
23	1,0000	0,1424	1,0000	0,1431
24	1,0000	0,1669	1,0000	0,1696
27	1,0000	0,1869	1,0000	0,1866
45	1,0000	0,1978	1,0000	0,2002
46	1,0000	0,2072	1,0000	0,2081
48	1,0000	0,2285	1,0000	0,2305
51	1,0000	0,2449	1,0000	0,2458
69	1,0000	0,2474	1,0000	0,2425
75	1,0000	0,3136	1,0000	0,2980
96	1,0000	0,3168	1,0000	0,3122
99	1,0000	0,3383	1,0000	0,3320
189	1,0000	0,3134	1,0000	0,2896

A taxa de formação do diastereoisômero polar é graficamente representada na figura 16. A figura revela um comportamento pouco usual onde é possível observar que há evolução da isomerização durante o dia, quando as medidas estavam sendo feitas, e um aparente homeostase durante a noite. Após o período de 8 dias o processo de isomerização parece ter se estabilizado no ponto de equilíbrio, uma razão de 3:1 (apolar/polar). O valor de K_{eq} (0,33) corresponde a um valor de $0,65 \text{ kcal.mol}^{-1}$ de diferença de energia livre de Gibbs (ΔG_f) entre os diastereoisômeros. A velocidade inicial do processo de diastereoisomerização é dada pela inclinação inicial do gráfico. Dado o comportamento pouco usual observado utilizamos uma abordagem simplificada visando ter uma estimativa do valor do constante de velocidade onde eliminamos o período noturno da amostra (Figura 17). Por ser um processo unimolecular podemos analisar a mudança na concentração relativa dos diastereoisômeros em função do tempo de acordo com a expressão integrada de cinética de primeira ordem (Equação 1) e sua forma logarítmica (Equação 2). A análise (coeficiente angular da reta) revela um valor de $k_{polar} = 0,129 \text{ h}^{-1}$. Dado que o valor de K_{eq} é 0,33, então o valor de $k_{apolar} = 0,391 \text{ h}^{-1}$ segundo a relação $K_{eq} = k_{polar}/k_{apolar}$ para o equilíbrio (Equação 3).

$$[A]_t = [A]_0 \cdot e^{(-kt)} \quad \text{Equação 1.}$$

$$\ln[A] = -kt + \ln[A]_0 \quad \text{Equação 2.}$$

Onde $[A]$ = razão [polar/apolar], t = tempo, k = constante da reação [apolar] \rightarrow [polar]

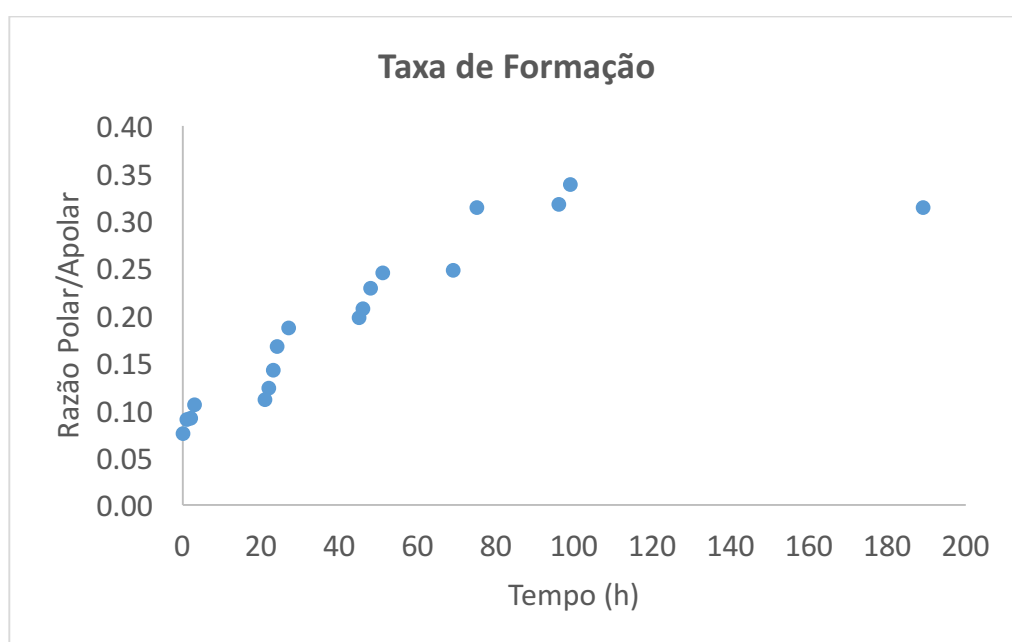
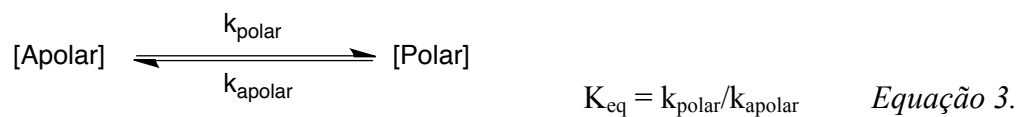


Figura 16. Gráfico da taxa de variação relativa da razão dos diastereoisômeros em função de tempo para o composto **3f**.

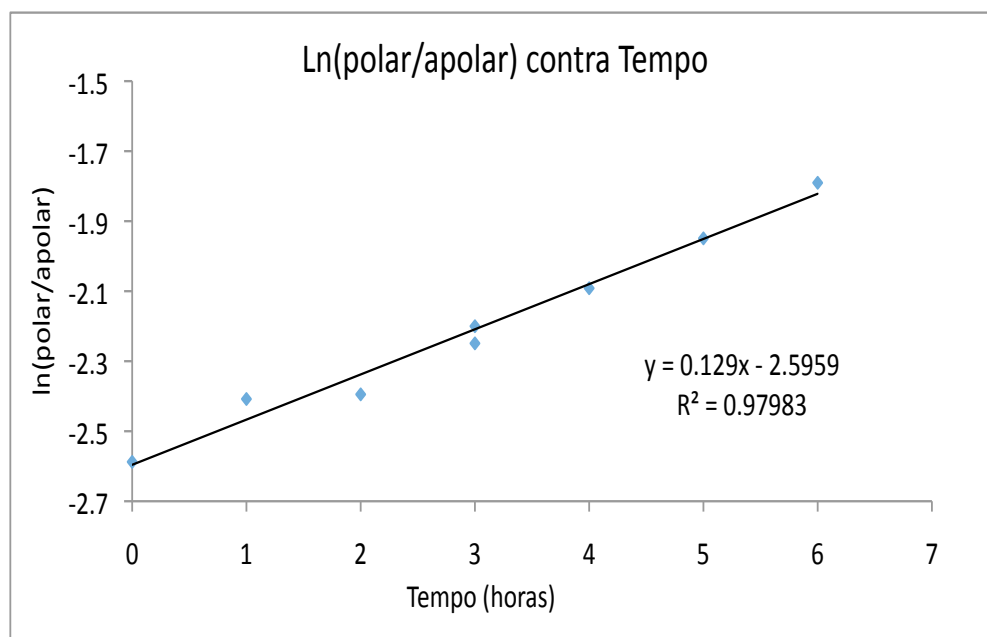


Figura 17. Gráfico da taxa de equilíbrio dos diastereoisômeros de **3f** (eliminando o período noturno entre dia 1 e 2 da figura 16)

Repetiu-se o experimento acima para o produto apolar do composto **3c** acompanhando os espectros de ^1H RMN durante 9 dias. A figura 18 mostra uma montagem dos espectros obtidos e a tabela 8 detalha a evolução do processo de diastereomerização devido à integração de sinais de ^1H distintos de cada diastereoisômero.

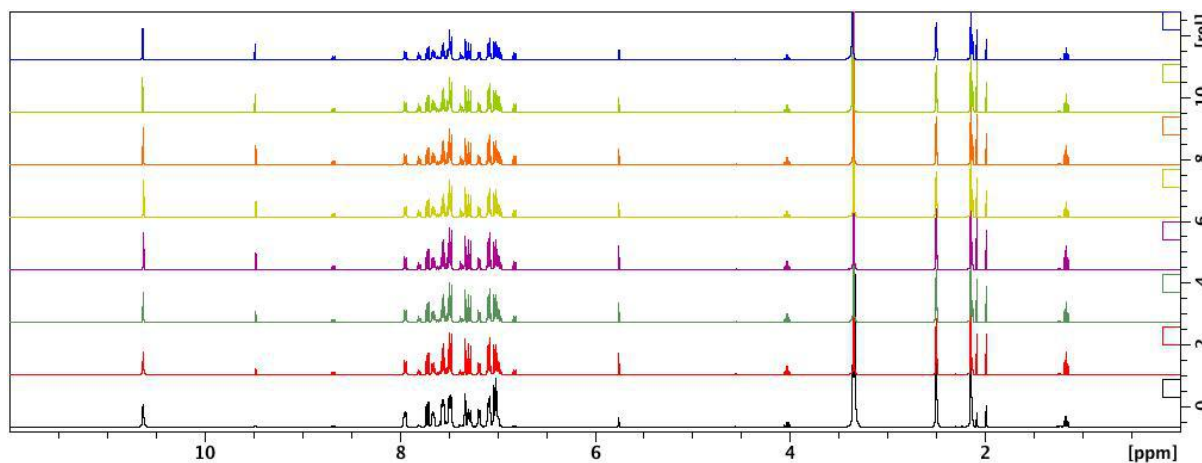


Figura 18. Montagem dos espectros de RMN de ^1H do produto apolar **3c** em função de tempo.

Tabela 8. Áreas de integração relativas de sinais de ^1H dos respectivos diastereoisômeros de **3c** em função do tempo.

Tempo (horas) / Sinal (área relativa)	Apolar 10,797–10,626 ppm	Polar 9,567-9,510 ppm
0	1,0000	0,0480
21	1,0000	0,1328
27	1,0000	0,1822
45	1,0000	0,1993
51	1,0000	0,2433
70	1,0000	0,2828
76	1,0000	0,3110
141	1,0000	0,2910
147	1,0000	0,3395
165	1,0000	0,4003
171	1,0000	0,4096
188	1,0000	0,4280
196	1,0000	0,4299
213	1,0000	0,4417
219	1,0000	0,4403

A taxa de formação do diastereoisômero polar é graficamente representada na figura 19. A figura revela que o comportamento observado para o composto **3f** se mantém para o composto **3c**. Após 9 dias, observou-se que o processo alcançou o equilíbrio, uma razão de (2,5:1).

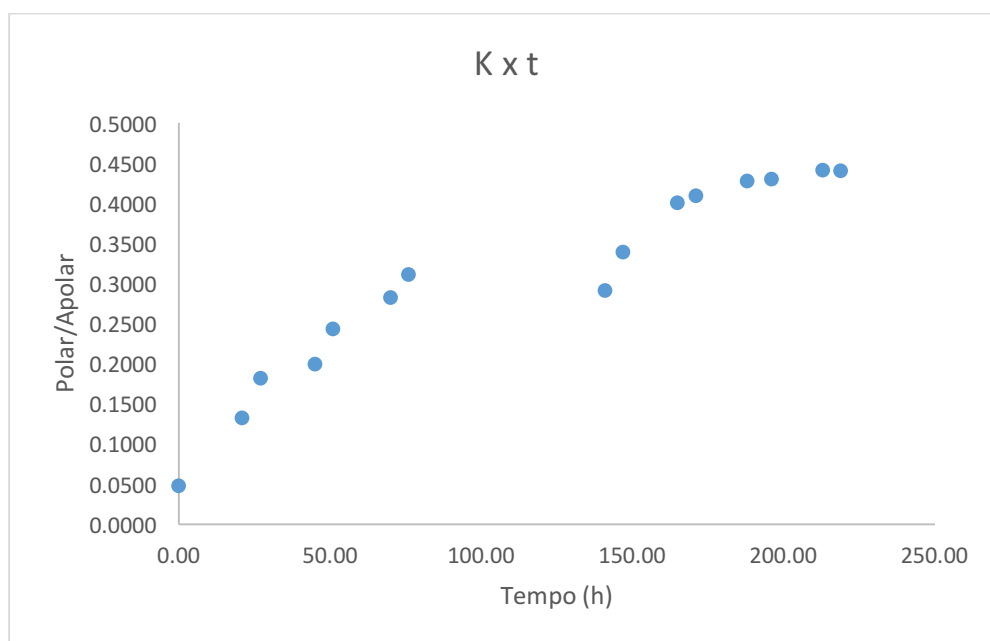


Figura 19. Gráfico da taxa de variação relativa da razão dos diastereoisômeros em função de tempo para composto **3c**.

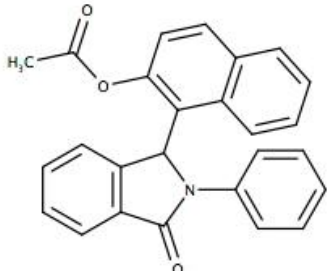
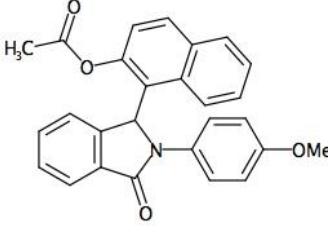
A partir dos dados da tabela 8 e da figura 19 obteve-se que o $K_{eq} = 0,44$. Com isso, calculou-se a diferença de energia livre de Gibbs (ΔG_f) entre os diastereoisômeros como sendo de $0,49 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Neste caso, a diferença entre o primeiro espectro de ^1H e o segundo já se mostrou muito grande. Desta forma, não foi possível determinar os valores de k por não ter dados iniciais suficientes.

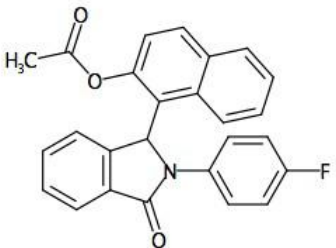
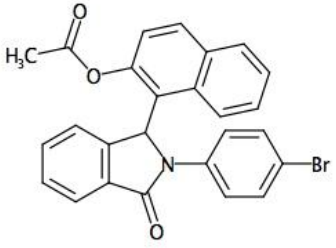
O processo de diastereomerização é um fenômeno interessante e talvez menos conhecido mas, mais comumente encontrado em moléculas possuindo dois eixos biarilas que resultam em diastereoisômeros devido a cada eixo gerar atropisômeros.^{31,32} Em nosso caso, há um carbono tetraédrico assimétrico e uma ligação $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^2)$ análoga a um eixo biarila que devido ao tamanho dos sistemas aromáticos cíclicos resulta na rotação restrita em torno desta ligação (Figura 14).^{30,33} Uma vez que todos os reagentes utilizados durante a reação são aquirais, os produtos diastereoisoméricos existam como pares de enantiômeros.

4.4. SÍNTESE de acetato de 1-(3-oxo-2-aril-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila

A fim de confirmar os resultados obtidos para os compostos **3a-f**, e dificultar o processo de diastereomerização, foram selecionados os compostos **3a**, **3b**, **3e** e **3f** que foram acetilados utilizando anidrido acético e trietilamina. Os produtos **4a**, **4b**, **4e** e **4f** foram obtidos em rendimento quase quantitativo como detalhado na tabela 9.

Tabela 9. Estruturas, rendimento, e ponto de fusão dos produtos acetilados.

Código	Estrutura	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
4a		97	220-1
4b		89	174-5

Código	Estrutura	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
4e		94	175-7
4f		94	157-160

Os espectros de IR dos compostos sintetizados apresentam duas bandas na região de 1700 cm^{-1} . Sendo a banda de maior comprimento de onda referente a carbonila do éster e a banda de menor comprimento de onda referente a amida. A análise dos espectros de RMN ^1H também revelou o surgimento de um pico em torno de 2,5 ppm que se refere a metila do grupo acetil. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C também mostraram uma mistura dos dois diastereoisômeros. Todavia, os compostos puderam ser simplesmente purificados através de recristalização em metanol e água como exemplificado pela figura 20.

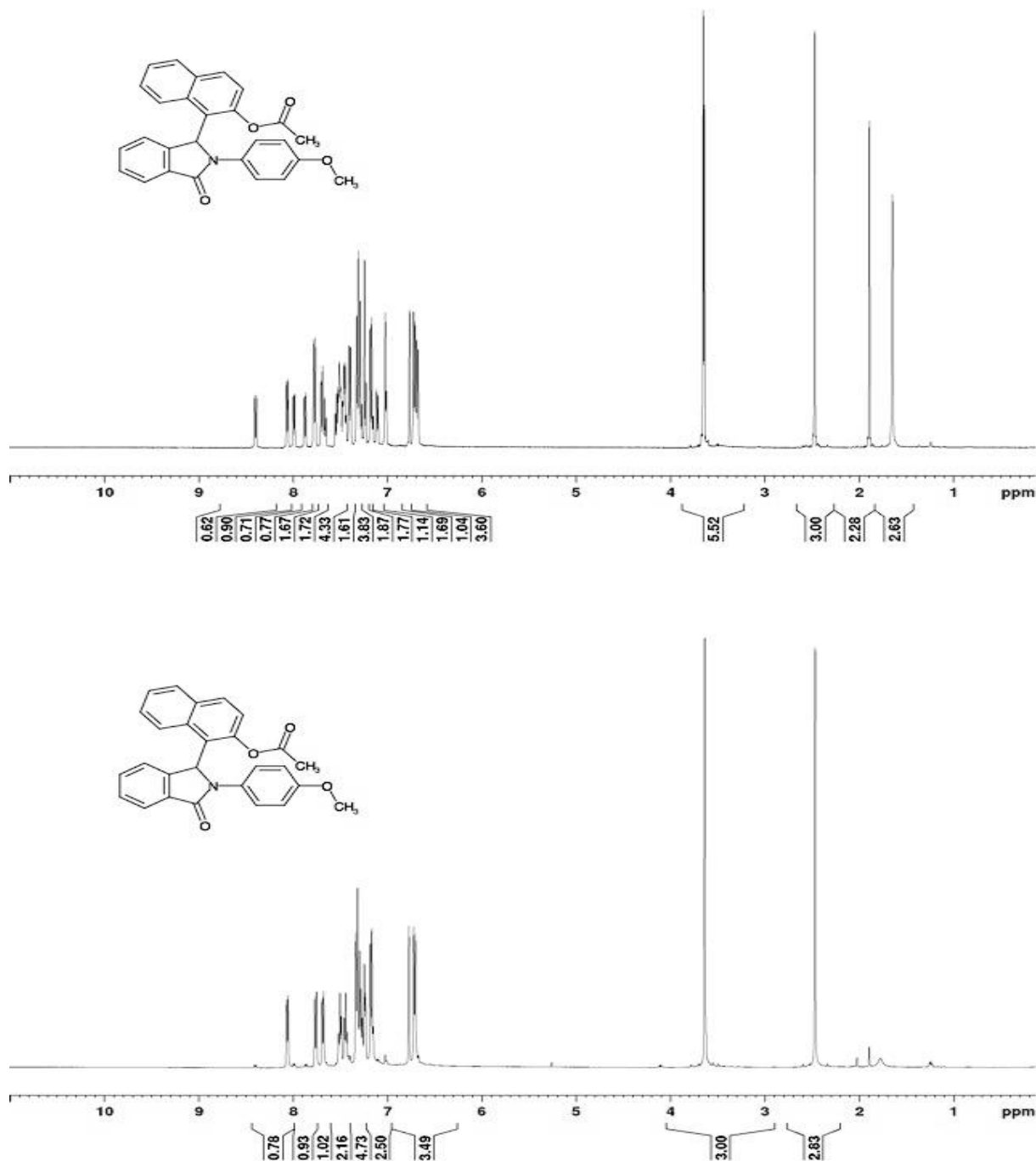
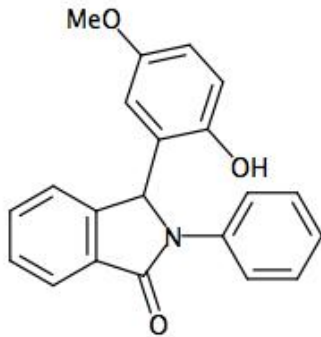
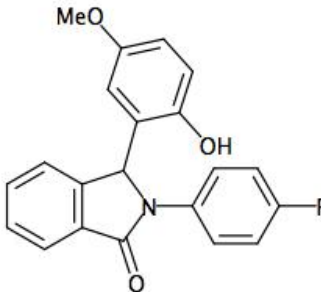
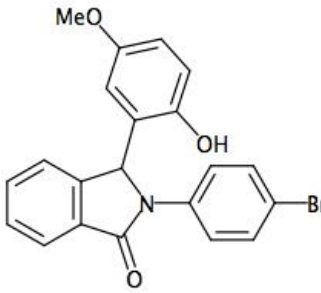


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do composto **4b** mistura (topo) e **4b** puro (abaixo).

4.5. SÍNTESE DE 3-(2-HIDROXI-5-METOXIFENIL)-2-ARILISOINDOLINONAS

A fim de testar outros sistemas aromáticos, reagiu-se os compostos **2a**, **2e** e **2f** com *p*-metoxifenol utilizando-se as mesmas condições reacionais da reação com 2-naftol. O produto foi obtido de forma quase quantitativa como apresentado na tabela 10.

Tabela 10: Estruturas, rendimento, e ponto de fusão dos produtos obtidos utilizando *p*-metoxifenol.

Código	Estrutura	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
5a		89	237-238
5e		94	206-207
5f		98	229-231

Ao analisar os espectros de RMN de ^1H (anexos 5a H, 5e H, 5f H) nota-se um pico referente ao grupo metoxi em torno de 4,0 ppm. Nota-se também a presença de 3 picos largos que representam os 3 hidrogênios do grupo 2-hidroxi-5-metoxifenila, caracterizando o produto desejado. Os picos alargados podem ser a consequência de rotação livre, mas lento, na ligação arila-Csp³ resultando na interconversão dos diastereoisômeros no mesmo escala de tempo do experimento de RMN.

4.6. SÍNTESE DA 3-(1*H*-3-INDOLIL) -2-FENILISOINDOLINONA

Afim de testar a eficiência da reação utilizando-se sistemas heteroaromáticos, realizou-se a reação entre o composto **2a** e o indol em tolueno. Obteve-se um produto castanho de rendimento 54%, abaixo do rendimento obtido para os sistemas aromáticos

testados anteriormente neste trabalho. O produto purificado foi analisado por ponto de fusão obtendo-se 217-219°C. O espectro de RMN de ^1H do produto foi comparado com o espectro previamente publicado na literatura.¹⁷ A comparação revela que os picos majoritários condizem com o produto desejado apresentando um pico em 10ppm e picos na região aromática. A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C reforçam os resultados obtidos como pertencentes ao produto **6a** desejado.

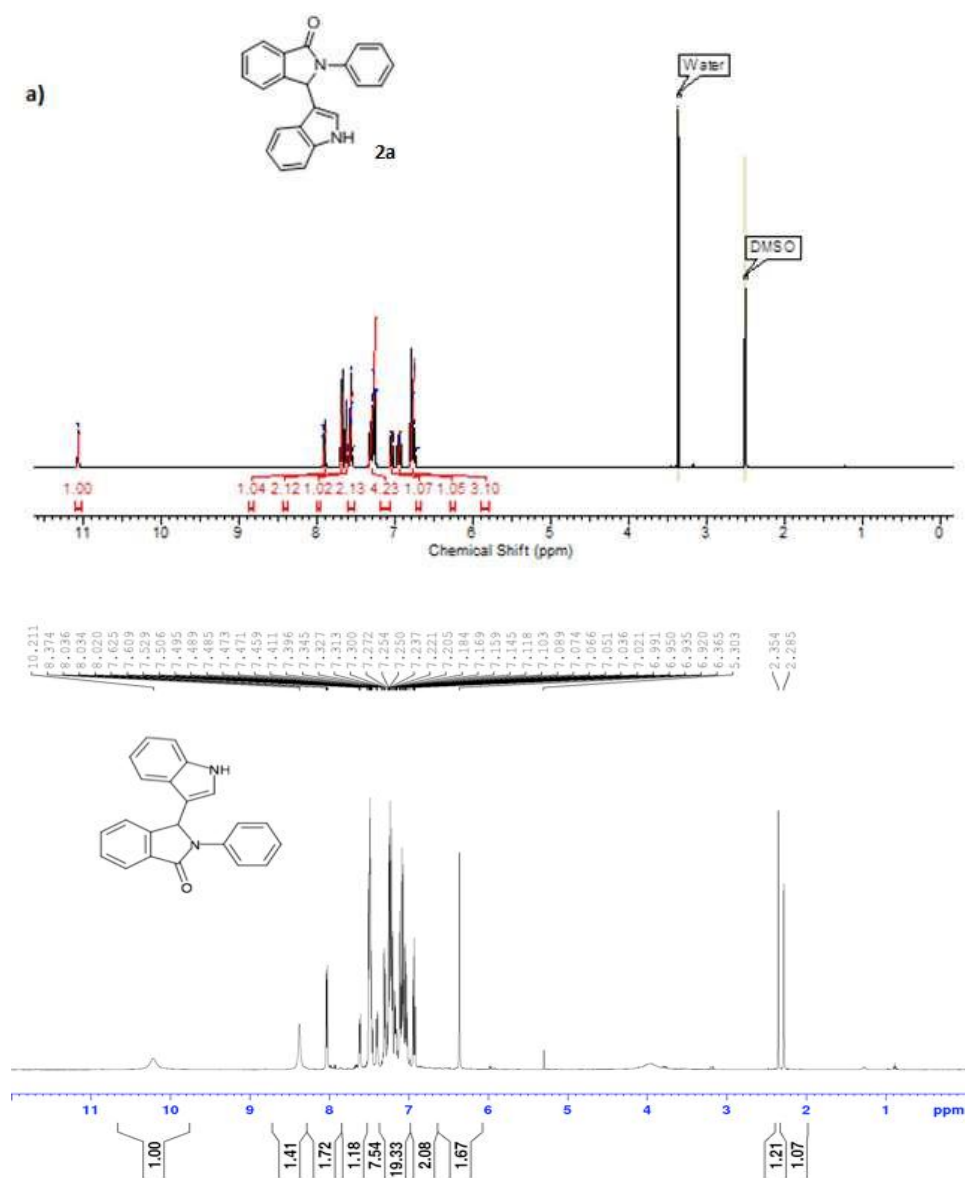


Figura 21: Espectro de ^1H obtido por Dutta *et al.*¹⁷ a cima e o espectro de ^1H obtido neste trabalho, a baixo, para o composto **6a**.

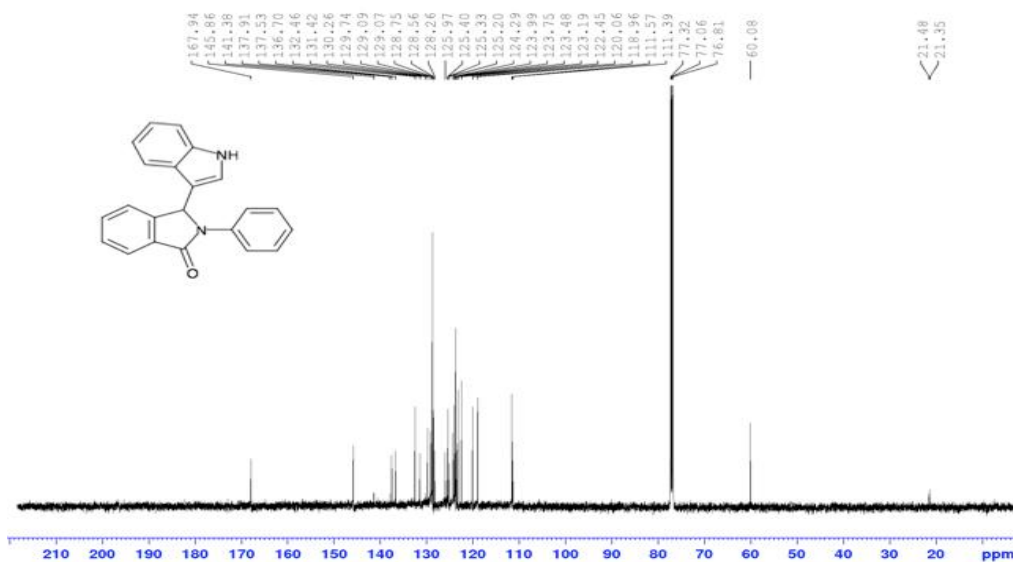
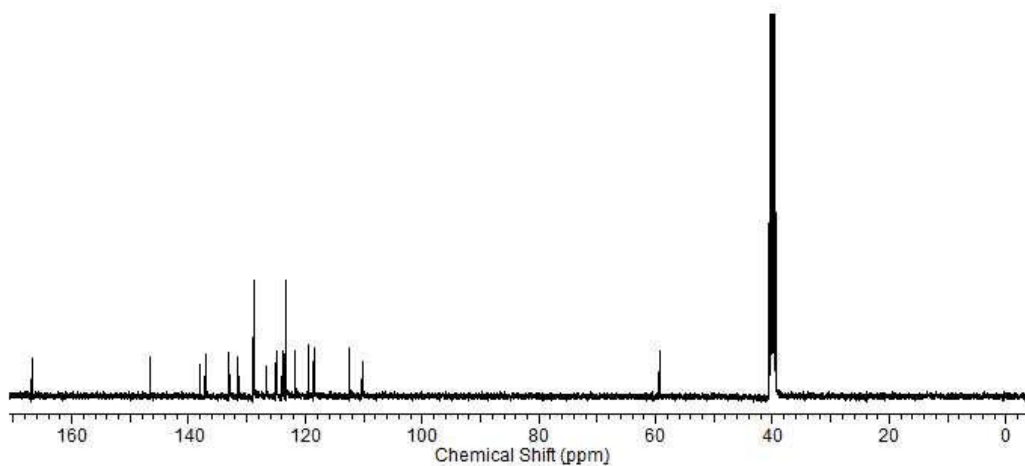


Figura 21: Continuação da figura 21. Espectro de ^{13}C obtido por Dutta *et al.*¹⁷, a cima, e o espectro de ^{13}C obtido neste trabalho, a baixo, para o composto **6a**.

4.7. Proposta de mecanismo para a diastereomerização dos compostos 3a-3f

Diversos mecanismos podem ser visualizados para o processo de diastereomerização. O mais simples seria apenas a rotação na ligação C1-C1' ($\text{sp}^2\text{-sp}^3$). Porém, a rotação nesta ligação está restringida devido as interações estéricas entre os anéis aromáticos irrespectivas do sentido de rotação (Figura 22).

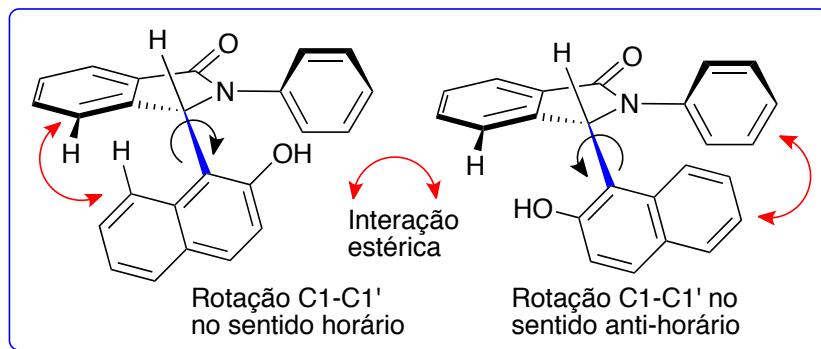


Figura 22. Representação esquemática das interações estéricas que impossibilitam a rotação de 360° na ligação C1-C1'.

Uma segunda possibilidade seria a protonação da amida e a abertura da ligação C-N para obter uma quinona-metideo (QM), um intermediário bastante reativo, que devido a re-formação da ligação C-N após rotação nas ligações simples (marcadas em azul) poderia resultar na formação de qualquer um dos diastereoisômeros (Figura 23).

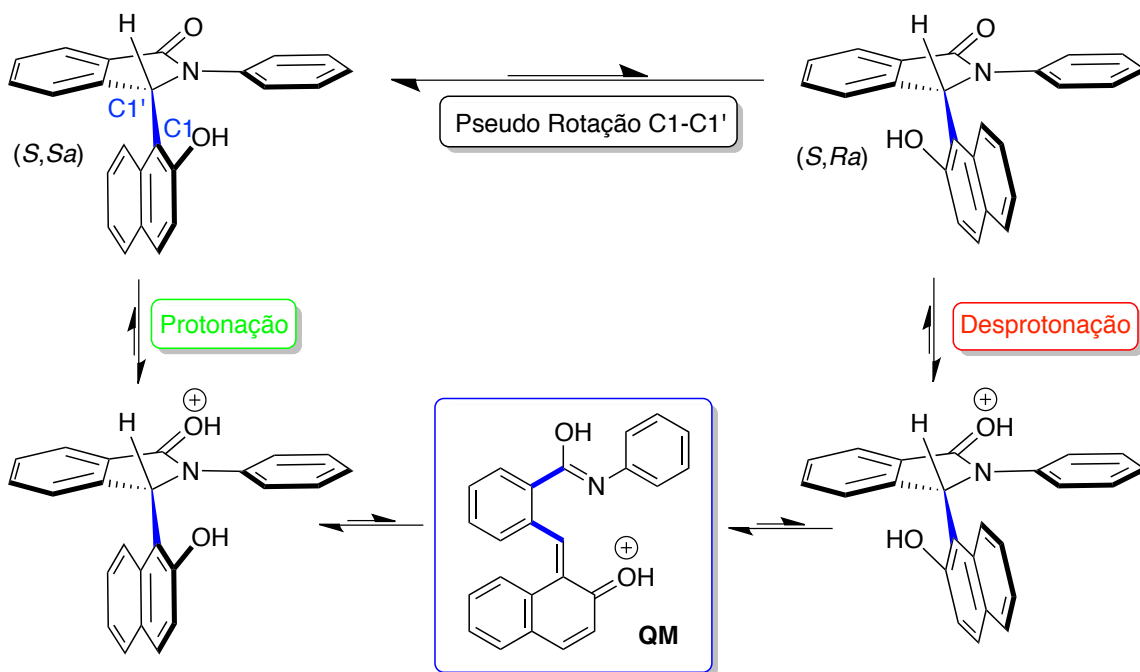


Figura 23. Protonação da amida e quebra da ligação C1'-N. Rotação nas ligações simples marcadas em azul no intermediário QM permitiria a diastereomerização.

Uma terceira possibilidade seria a tautomerização da unidade 2-naftol para 2-naftona onde a ligação C1-C1' passa a ser hibridizado sp^3-sp^3 (Figura 24). A tautomerização poderia ser catalizada tanto por ácido quanto por base. A dualidade de possibilidades catalíticas talvez ofereça um método para distinguir experimentalmente entre os diversos mecanismos.

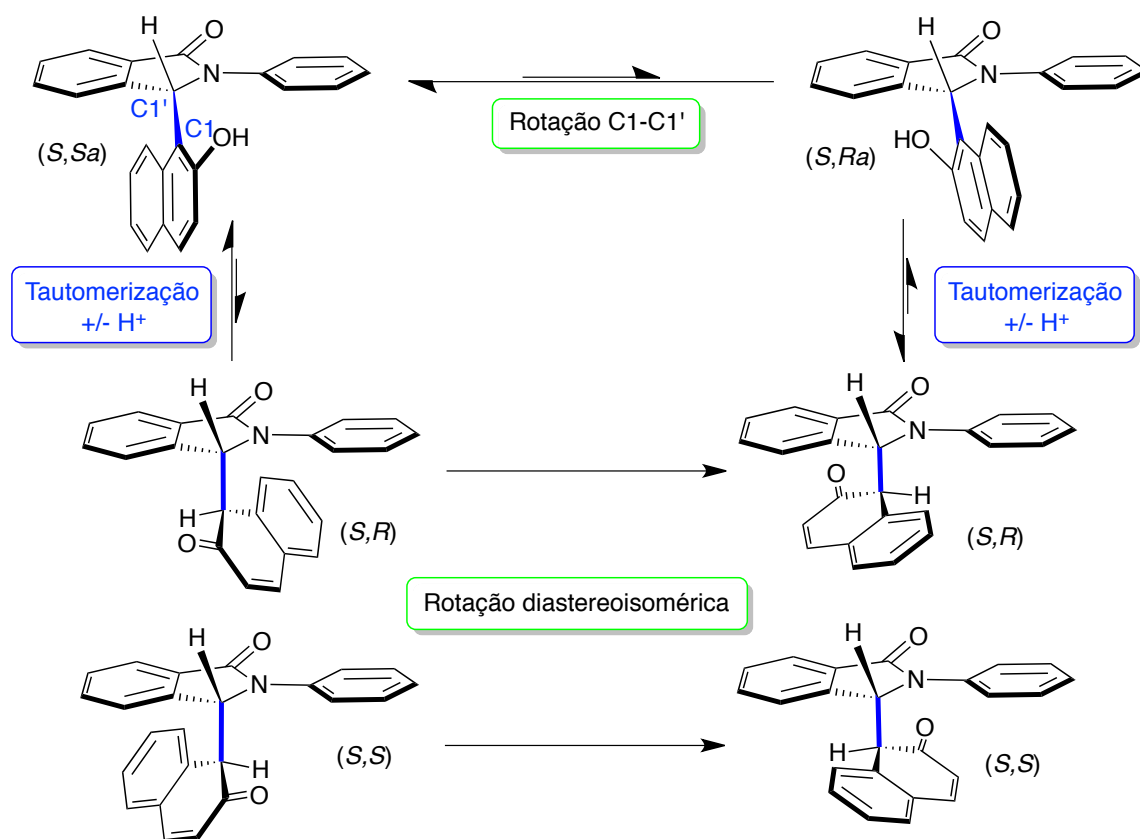


Figura 24. Tautomerização do 2-naftol para um derivado 2-naftona resultando na reibridização do C1 para Csp³. Rotação na ligação C1-C1' resultaria na interconversão dos diastereoisômeros.

Notavelmente, foi recentemente demonstrado por estudos por RMN em superácido por Koltunov *et al.* um mecanismo de racemização do BINOL enantiomericamente puro envolvendo diversas espécies protonadas do BINOL que resultaram em espécies protonadas de bi-2-naftonas. A rotação na ligação C1-C1' aconteceu de forma livre devido à reibridização da ligação biarila de Csp²-Csp² para Csp³-Csp³.³⁴

Afim de determinar o mecanismo de diastereomerização, realizou-se um estudo em RMN acompanhando o composto **3a** apolar puro e na presença de 1 mol equivalente de ApTS ao longo de 2 dias como demonstrado na tabela 11. A figura 25 mostra uma montagem dos espectros de RMN de ¹H onde observa-se o efeito do ácido no processo estudado.

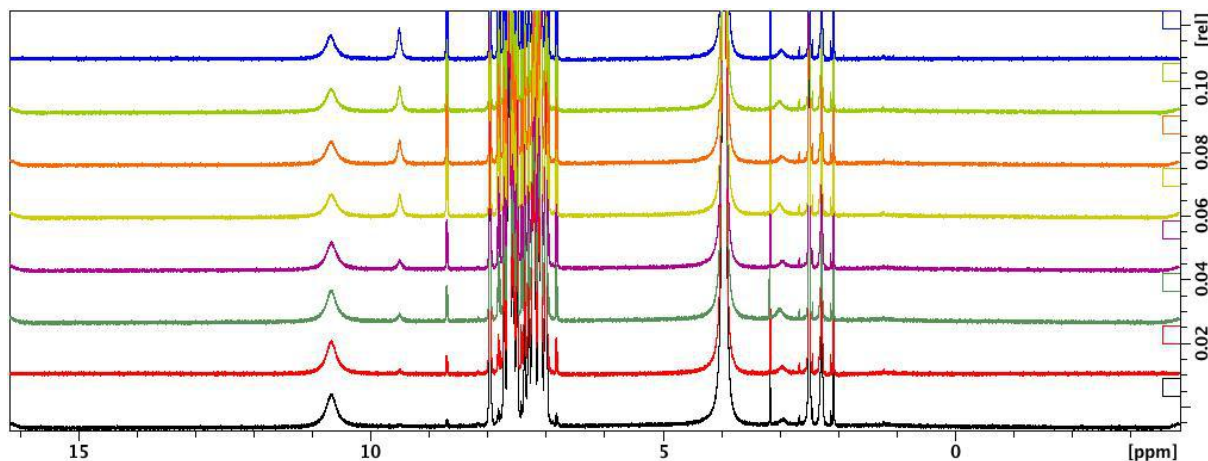


Figura 25: Montagem dos espectros de RMN de ^1H do produto apolar **3a** em função de tempo.

Tabela 11: Áreas de integração relativas de sinais de ^1H dos respectivos diastereoisômeros do **3a** em função do tempo.

Tempo (horas) / Sinal (área relativa)	Apolar 11,10–10,20 ppm	Polar 9,70-9,25 ppm
0	1,0000	0,0080
1	1,0000	0,0238
2	1,0000	0,0567
3	1,0000	0,0884
4	1,0000	0,0891
5	1,0000	0,1081
24	1,0000	0,3479
25	1,0000	0,3876
26	1,0000	0,3921
27	1,0000	0,3999
28	1,0000	0,4139
29	1,0000	0,4217
30	1,0000	0,3912
99	1,0000	0,4769

A taxa de formação do diastereoisomero polar é demonstrada na figura 26. Após 28h, o processo de isomerização parece ter se estabilizado no ponto de equilíbrio, uma razão de aproximadamente 2,5:1 (apolar/polar). De acordo com os dados da tabela 11 e da figura 26 obteve-se um K_{eq} (0,44). Com isso, calculou-se a diferença de energia livre de Gibbs (ΔG_f) entre os diastereoisômeros como sendo de $0,49 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

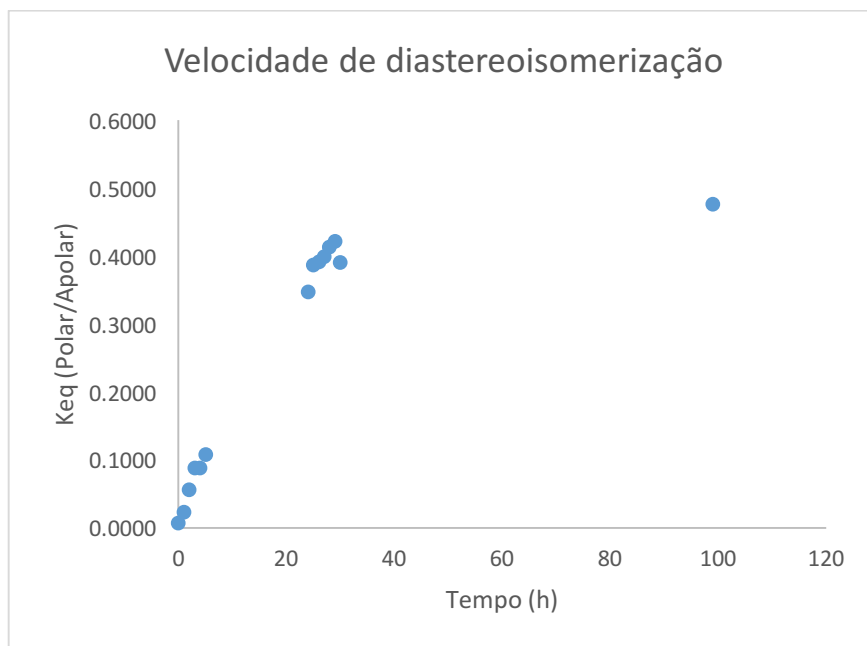


Figura 26: Gráfico da taxa de variação relativa da razão dos diastereoisômeros em função de tempo para composto 3a.

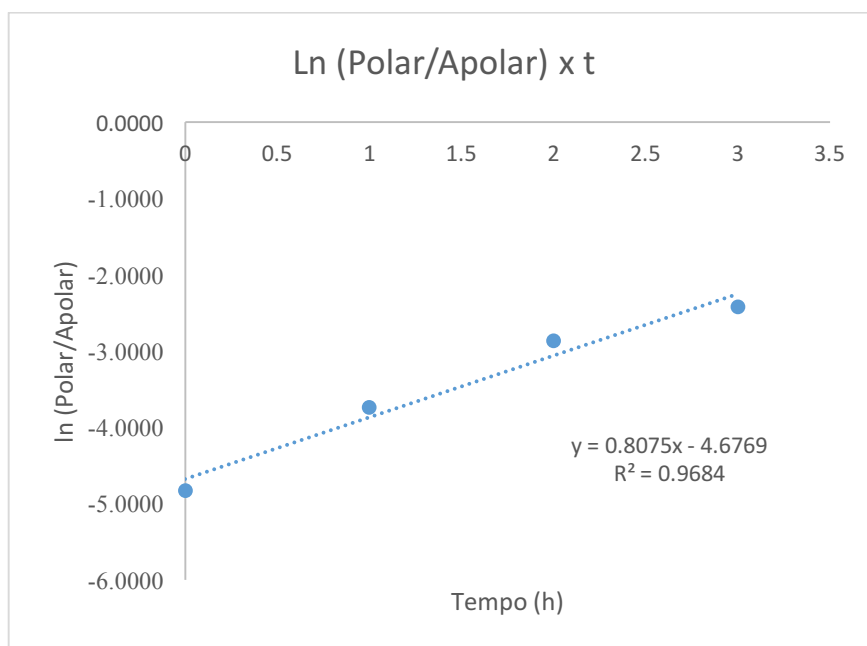


Figura 27: Gráfico da taxa de equilibração dos diastereoisômeros

A análise (coeficiente angular da reta) revela um valor de $k_{\text{polar}} = 0,8075 \text{ h}^{-1}$. Comparado com o valor obtido para o composto análogo **3f**, o valor de k_{polar} na presença de ApTS é aproximadamente 8x maior comprovando que a diastereoisomerização é catalisada por ácido.

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foram preparados 9 derivados de *N*-arilftalimidas; 6 derivados de *N*-aril-hidroxi-isoindolinas, e a reatividade das hidroxi-isoindolinonas foi investigada com os nucleófilos aromáticos: 2-naftol, indol, e 4-metoxifenol. 3-Hidroxi-2-arilisoindolinonas foram sintetizadas a partir de derivados de ftalimidas e utilizadas para gerar íons 1-oxo-2-aril-isoindolílios a fim de estudar seu potencial em reações de substituição nucleofílica aromática.

Com análise dos dados obtidos neste trabalho, conclui-se que os substratos testados são capazes de formar produtos de substituição com diferentes sistemas aromáticos. Observou-se que solventes aromáticos apresentam maior eficiência do que solventes com baixo ponto de ebulição como diclorometano.

Observou-se que a reação com 2-naftol forma uma mistura de dois produtos. Inicialmente, a mistura observada foi caracterizada como uma impureza proveniente de reações laterais, uma vez que o produto majoritário se assemelhava ao obtido por Dutta *et al.* em seu trabalho. Posteriormente, concluiu-se que este segundo composto se tratava de um diastereoisômero do produto desejado o qual foi comprovado por análise de espectros de RMN de ¹H de amostras tendo apenas um dos isômeros dos compostos **3c** e **3f** durante 14 dias. Com isso observou-se a diastereomerização da forma apolar para a forma polar (e vice a versa no caso do componente polar do composto **3f**). O estudo realizado por RMN de ¹H na presença de 1 mol equivalente de ácido (ApTS) demonstrou que o processo de diastereomerização pode ser catalisado por ácido resultando em uma conversão 8 vezes mais rápida.

A acetilação dos compostos **3a**, **3b**, **3f** comprovou que a presença do grupo acetil dificulta a diastereoisomerização. Possibilitando a purificação do produto desejado apenas por recristalização.

O uso de *p*-metoxifenol como componente nucleofílico na reação com o íon *N*-acilimínio resulta na obtenção dos produtos de acoplamento **5a**, **5e** e **5f**. Os espectros de RMN destes compostos mostraram que os diastereoisômeros se interconvertem de forma mais rápido em comparação com os produtos obtidos utilizando 2-naftol. Desta forma os diastereoisômeros obtidos utilizando *p*-metoxifenol não são separáveis à temperatura ambiente.

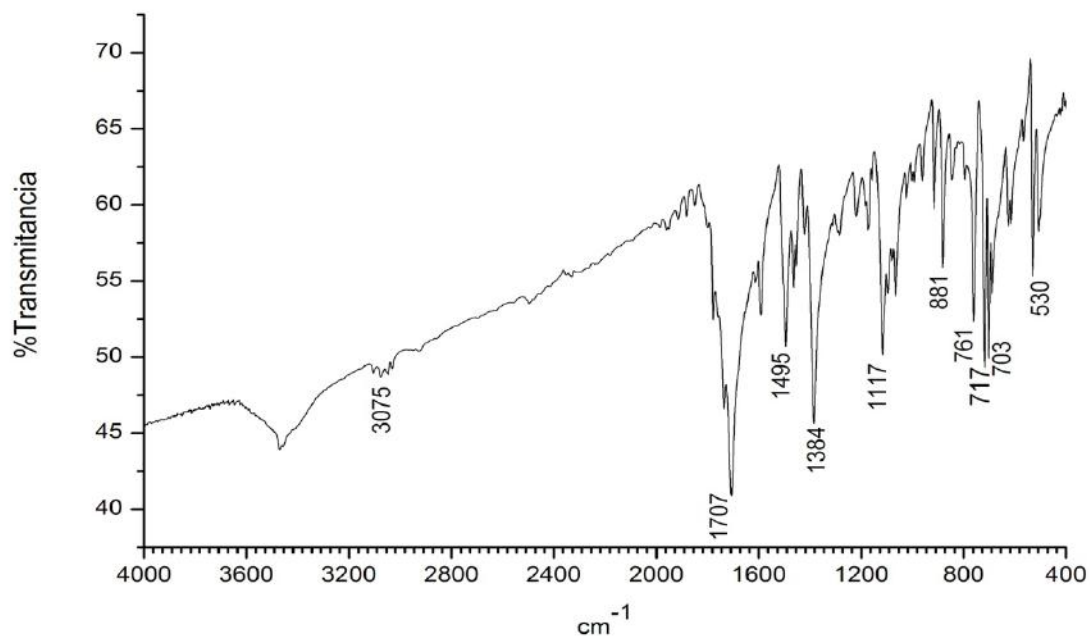
A síntese de 3-(indolil)-2-fenilisoindolinona apresentou um rendimento menor do que observado para outros sistemas aromáticos. E os espectros de RMN apresentam semelhança com a literatura¹⁷ e nota-se a presença dos dois diastereoisômeros. Conclui-se que o sistema reacional apresenta uma menor seletividade para o indol.

6. REFERÊNCIAS

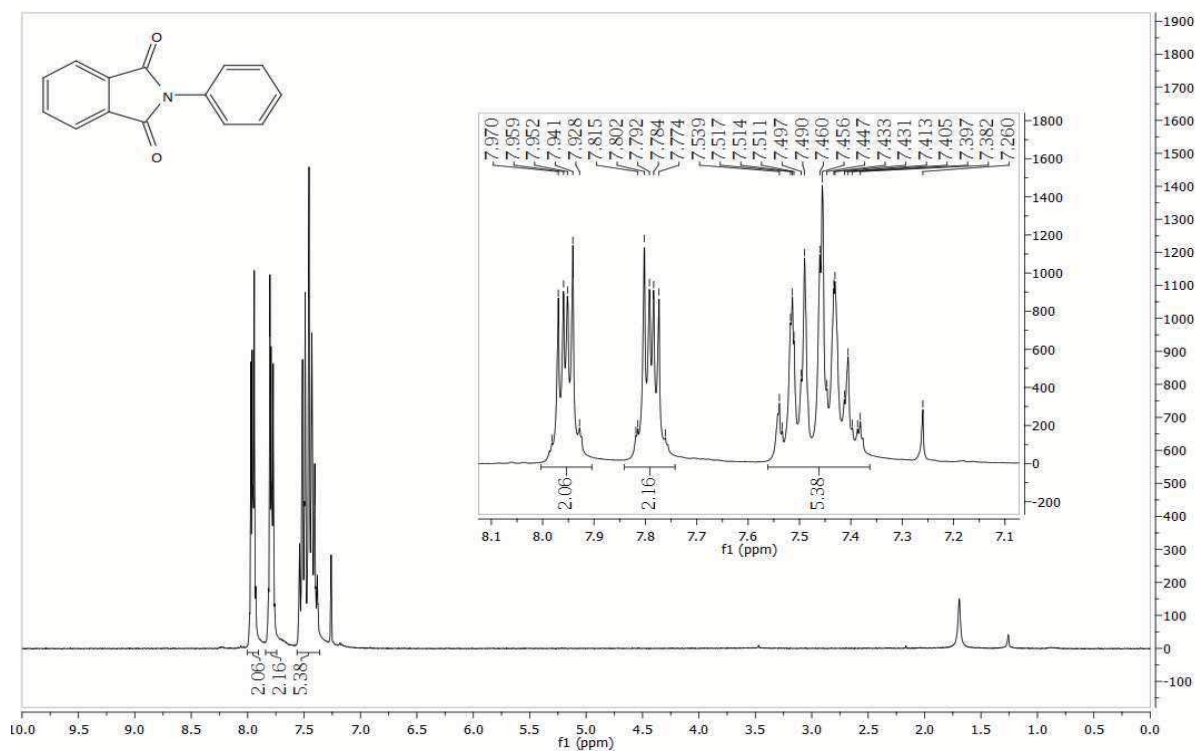
- (1) Al-Jaroudi, Z.; Mohapatra, P. P.; Jha, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 772–777.
- (2) Assis, S. P. O.; Araújo, T. G.; Sena, V. L. M.; Catanho, M. T. J. A.; Ramos, M. N.; Srivastava, R. M.; Lima, V. L. M. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 708–716.
- (3) Sena, V. L. M.; Srivastava, R. M.; Silva, R. O.; Lima, V. L. M. *Farmaco* **2003**, *58*, 1283–1288.
- (4) Neves, J. S.; Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; Diaz, B. L.; Balduino, A.; De Azeredo Siqueira, R.; E Silva, P. M. R.; Martins, M. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *511*, 219–227.
- (5) Verschueren, W. G.; Dierynck, I.; Amssoms, K. I. E.; Hu, L.; Boonants, P. M. J. G.; Pille, G. M. E.; Daeyaert, F. F. D.; Hertogs, K.; Surleraux, D. L. N. G.; Wigerinck, P. B. T. P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1930–1940.
- (6) Panek, D.; Wieckowska, A.; Wichur, T.; Bajda, M.; Godyn, J.; Jonczyk, J.; Mika, K.; Janockova, J.; Soukup, O.; Knez, D.; Korabecny, J.; Gobec, S.; Malawska, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 676–695.
- (7) Stiz, D.; Campos, A.; Lúcia Tasca Gois Ruiz, A.; Ernesto de Carvalho, J.; Corrêa, R.; Cechinel-Filho, V. *Zeitschrift für Naturforsch. C* **2016**, *71* (11–12).
- (8) Al-jaroudi, Z.; Mohapatra, P. P.; Cameron, T. S.; Jha, A. *Synthesis (Stuttg.)* **2016**, 4477–4488.
- (9) Valencia, E.; Freyer, A. J.; Shamma, M.; Fajardo, V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599–602.
- (10) Valencia, E.; Fajardo, V.; Freyer, A. J.; Shamma, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 993–996.
- (11) Jha, A.; Chou, T.-Y.; AlJaroudi, Z.; Ellis, B. D.; Cameron, T. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 848–857.
- (12) Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.
- (13) Yazici, A.; Pyne, S. *Synthesis*. **2009**, *2009*, 339–368.
- (14) Ostendorf, M.; Dijkink, J.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *European J. Org. Chem.* **2000**, *14*, 115–124.
- (15) Wu, P.; Nielsen, T. E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811–7856.
- (16) Shacklady-McAtee, D. M.; Dasgupta, S.; Watson, M. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3490–3493.

- (17) Dutta, M.; Mandal, S. M.; Pegu, R.; Pratihar, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2193-2198.
- (18) Zhang, Y.; DeSchepper, D. J.; Gilbert, T. M.; Sai, K. K. S.; Klumpp, D. A. *Chem. Commun.* **2007**, *56*, 4032.
- (19) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Russowsky, D.; Godoy, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 535-539.
- (20) Hsieh, J.-C.; Cheng, C.-H. *Chem. Commun.* **2005**, *54*, 4554.
- (21) Begouin, A.; Queiroz, M. J. R. P. *European J. Org. Chem.* **2009**, *17*, 2820-2827.
- (22) Zhou, M. Y.; Li, Y. Q.; Xu, X. M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3777-3780.
- (23) Schwarzer, A.; Weber, E. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2862-2874.
- (24) Heravi, M. M.; Shoar, R. H.; Pedram, L. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, *231*, 89-91.
- (25) Kim, A. R.; Lee, K. S.; Lee, C. W.; Yoo, D. J.; Hatoum, F.; Oelgemöller, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3395-3398.
- (26) Döpp, D.; Hassan, A. A.; Mourad, A. F. E.; Nour El-Din, A. M.; Angermund, K.; Krüger, C.; Lehmann, C. W.; Rust, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5073-5081.
- (27) Abdel-Hafez, A. A.-M. *Arch. Pharm. Res.* **2004**, *27*, 495-501.
- (28) ISHIHARA, Y.; KIYOTA, Y.; GOTO, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3024-3030.
- (29) Mali, R. S.; Yeola, S. N. *Synthesis.* **1986**, No. 9, 755-757.
- (30) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- (31) Wolf, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 595-608.
- (32) Štacko, P.; Kistemaker, J. C. M.; Van Leeuwen, T.; Cheng, M.; Otten, E.; Feringa, B. L. *Science.* **2017**, *356*, 964-968.
- (33) Eliel, E. L.; Ernest L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of organic compounds*; Wiley, 1994.
- (34) Genaev, A. M.; Salnikov, G. E.; Shernyukov, A. V.; Zhu, Z.; Koltunov, K. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 532-535.

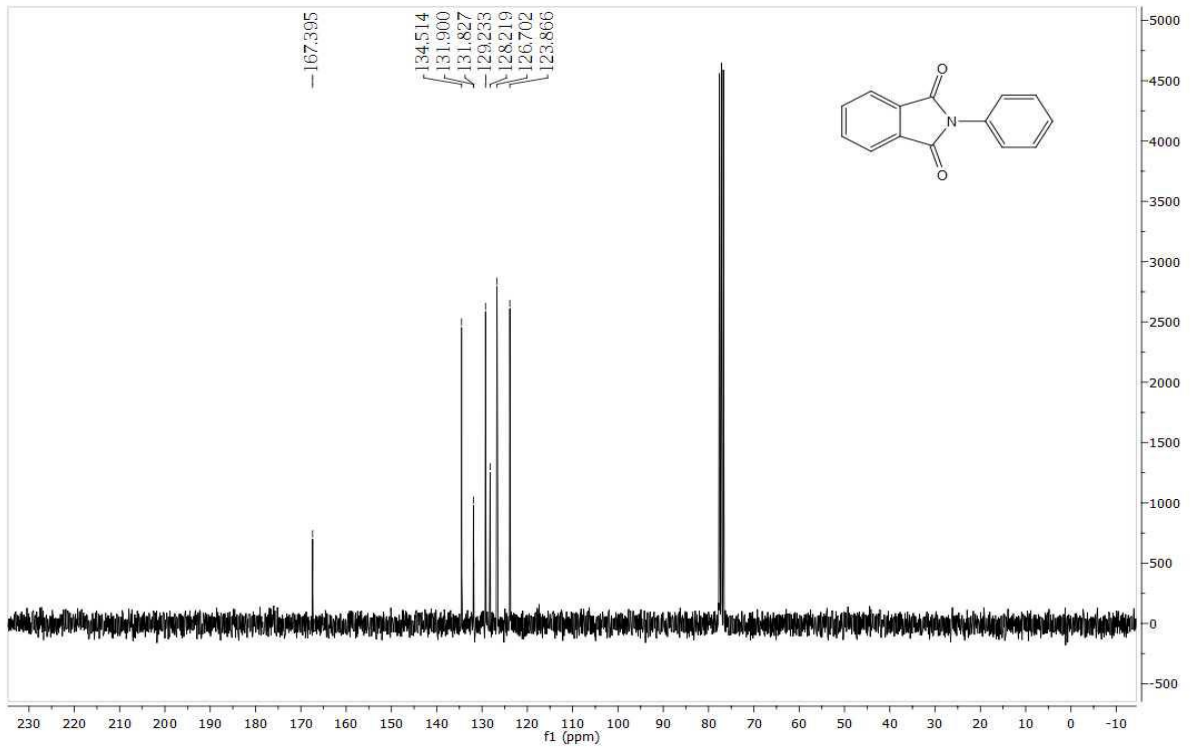
Apêndice 1:



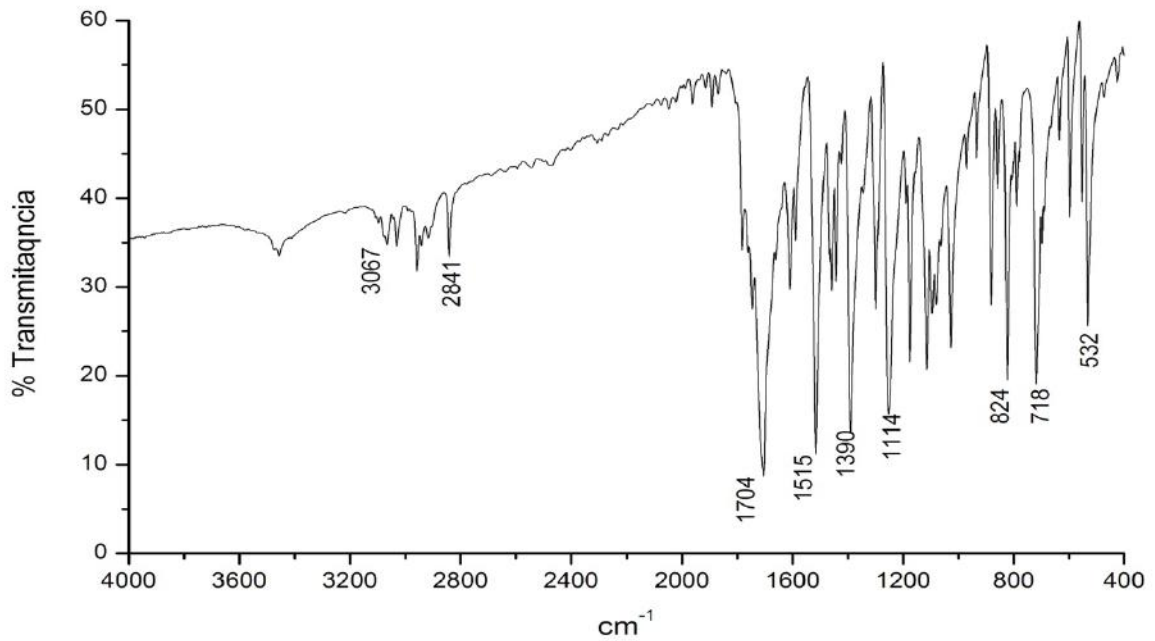
Anexo 1a-R: Infravermelho de *N*-fenilftalimida (**1a**)



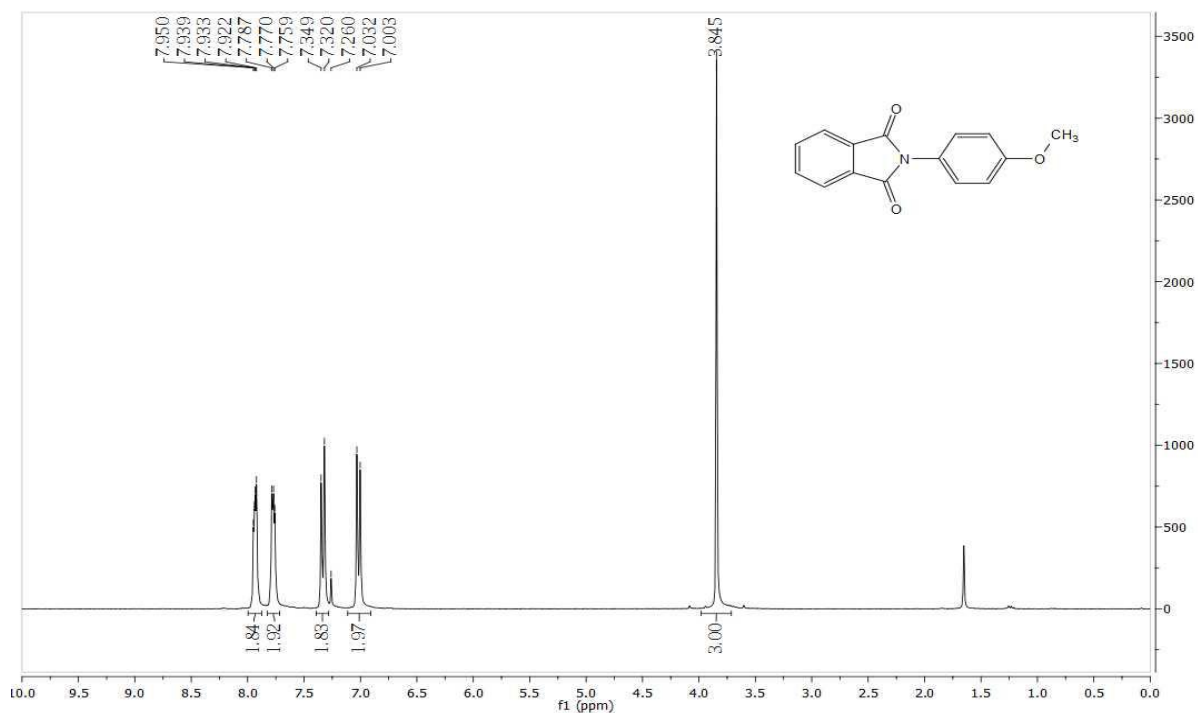
Anexo 1a-H: RMN de ¹H (300MHz) de *N*-fenilftalimida (**1a**)



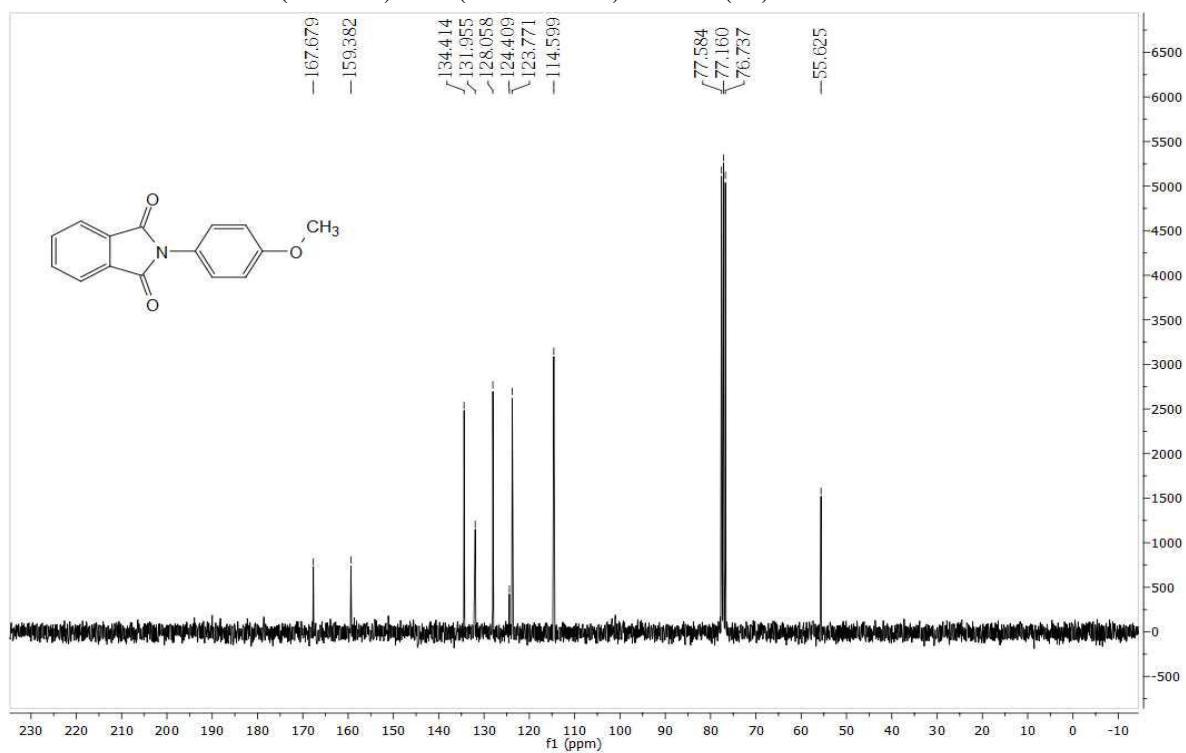
Anexo 1a-C: RMN de ^{13}C (75MHz) de *N*-fenilftalimida (**1a**)



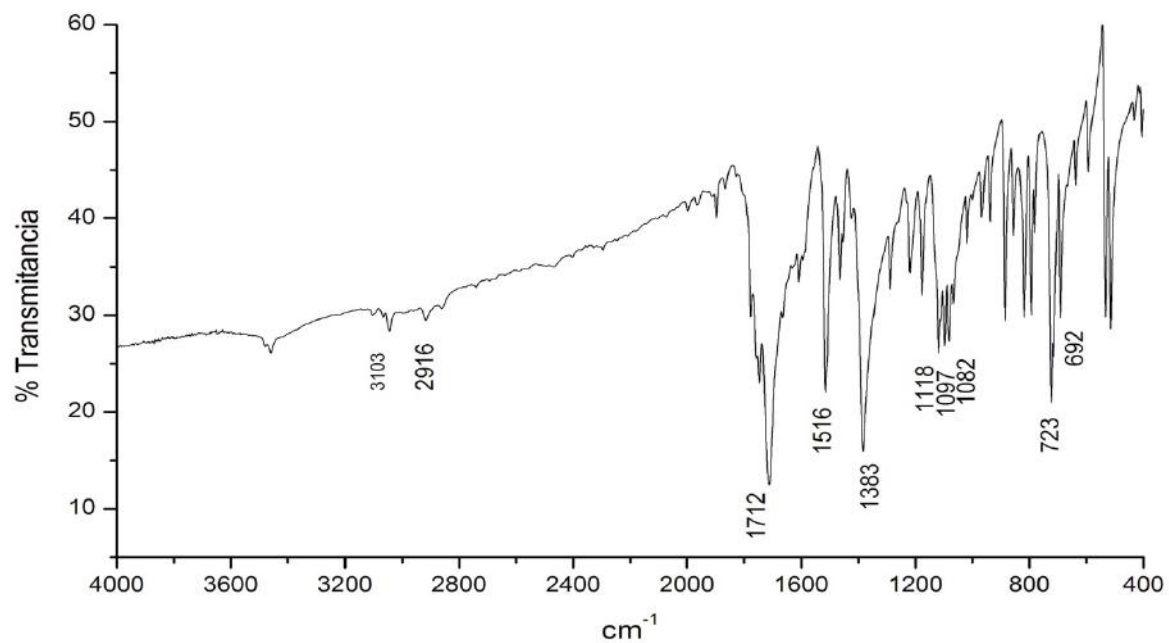
Anexo 1b-R: Infravermelho de *N*-fenilftalimida (**1b**)



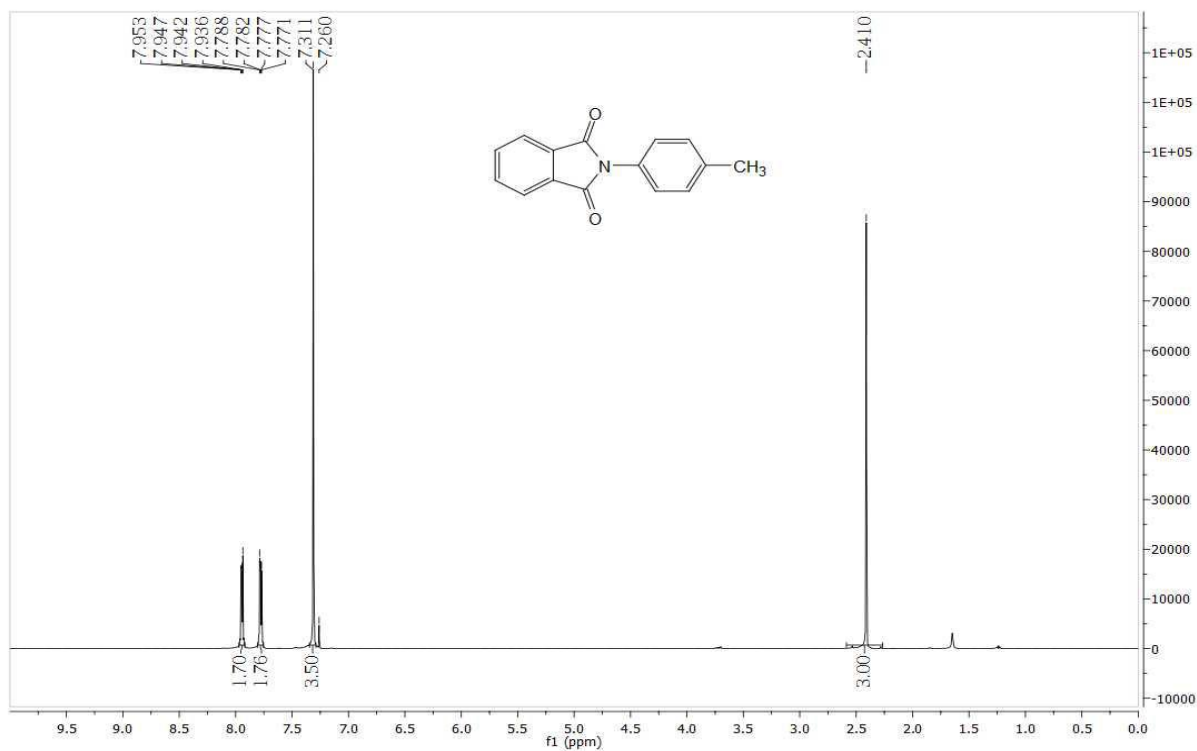
Anexo 1b-H: RMN de ^1H (300MHz) de *N*-(4-metoxifenil)ftalimida (**1b**)



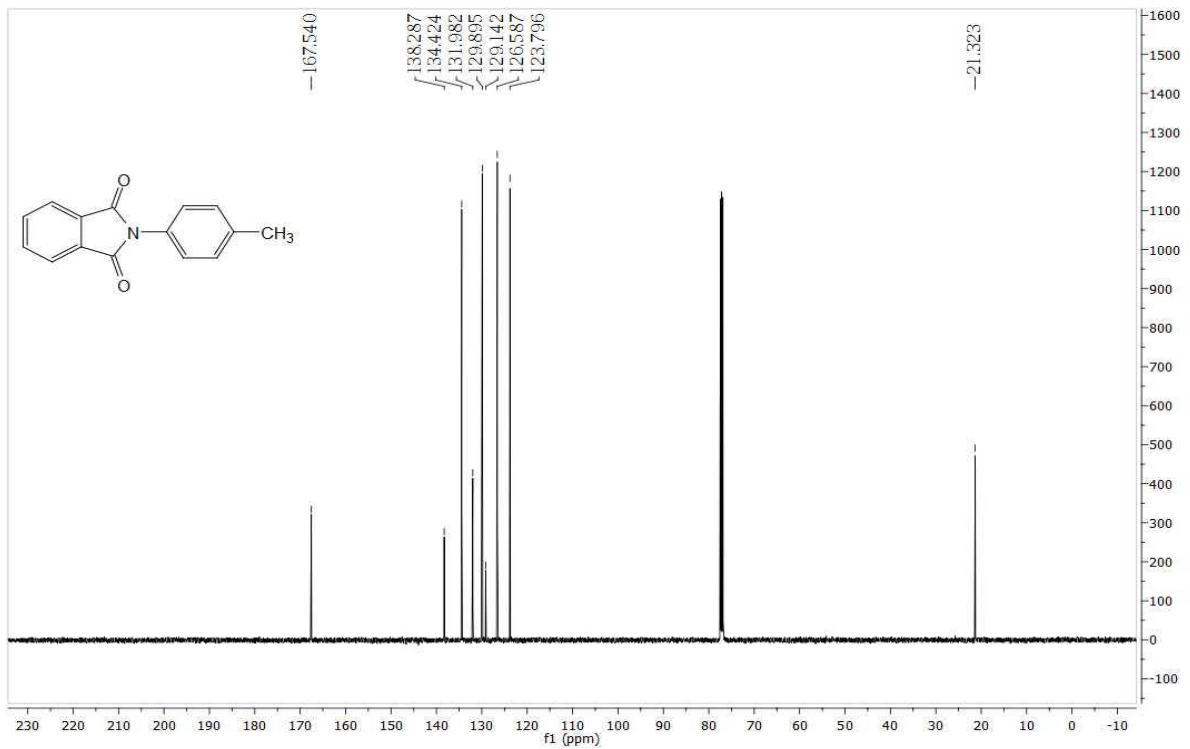
Anexo 1b-C: RMN de ^{13}C (75MHz) de *N*-(4-metoxifenil)ftalimida (**1b**)



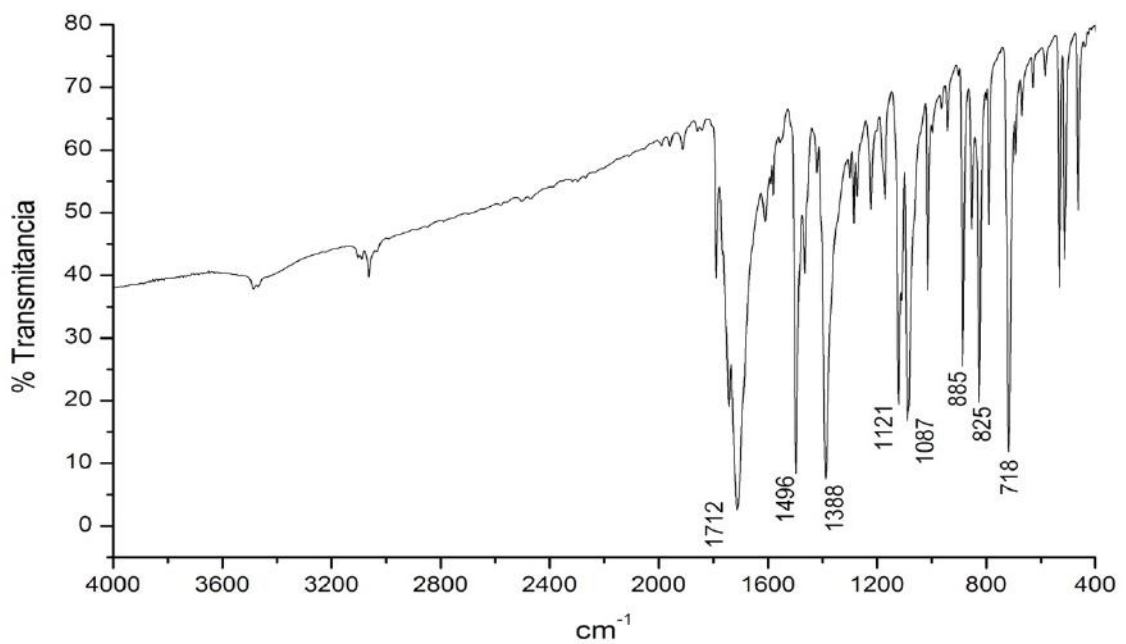
Anexo 1c-R: Infravermelho de *N*-(4-metilfenil)ftalimida (**1c**)



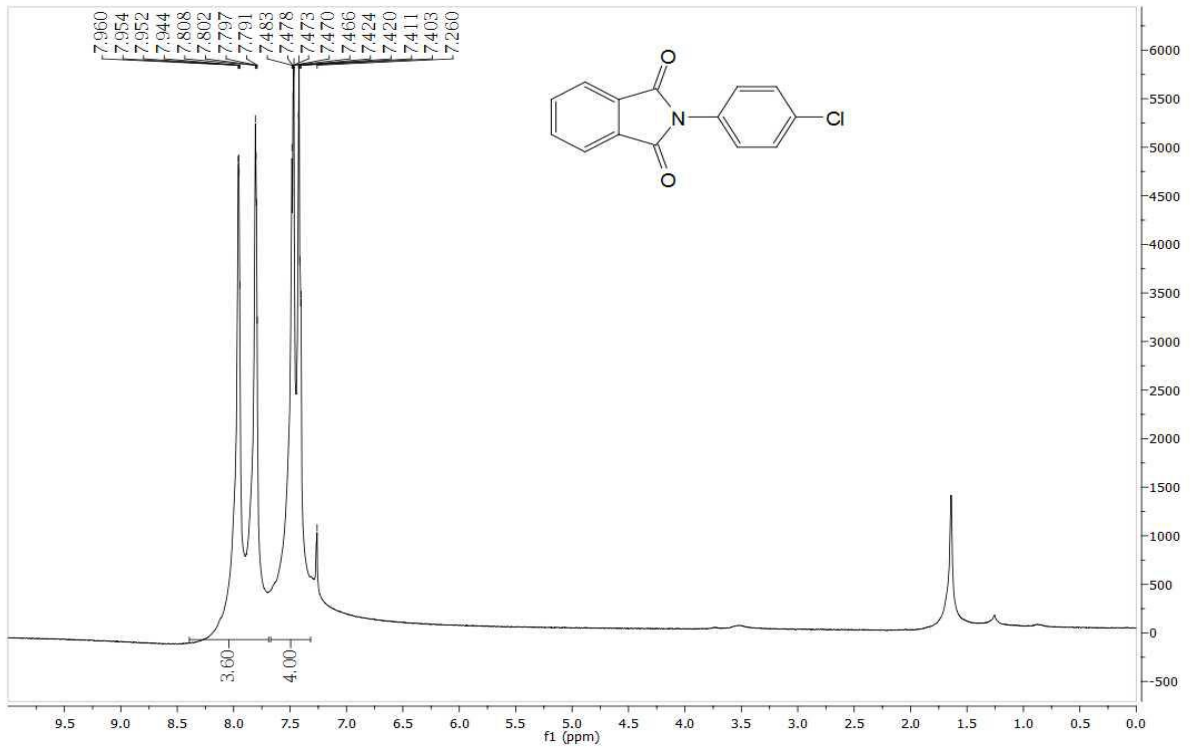
Anexo 1c-H: RMN de ¹H (500MHz) de *N*-(4-metilfenil)ftalimida (**1c**)



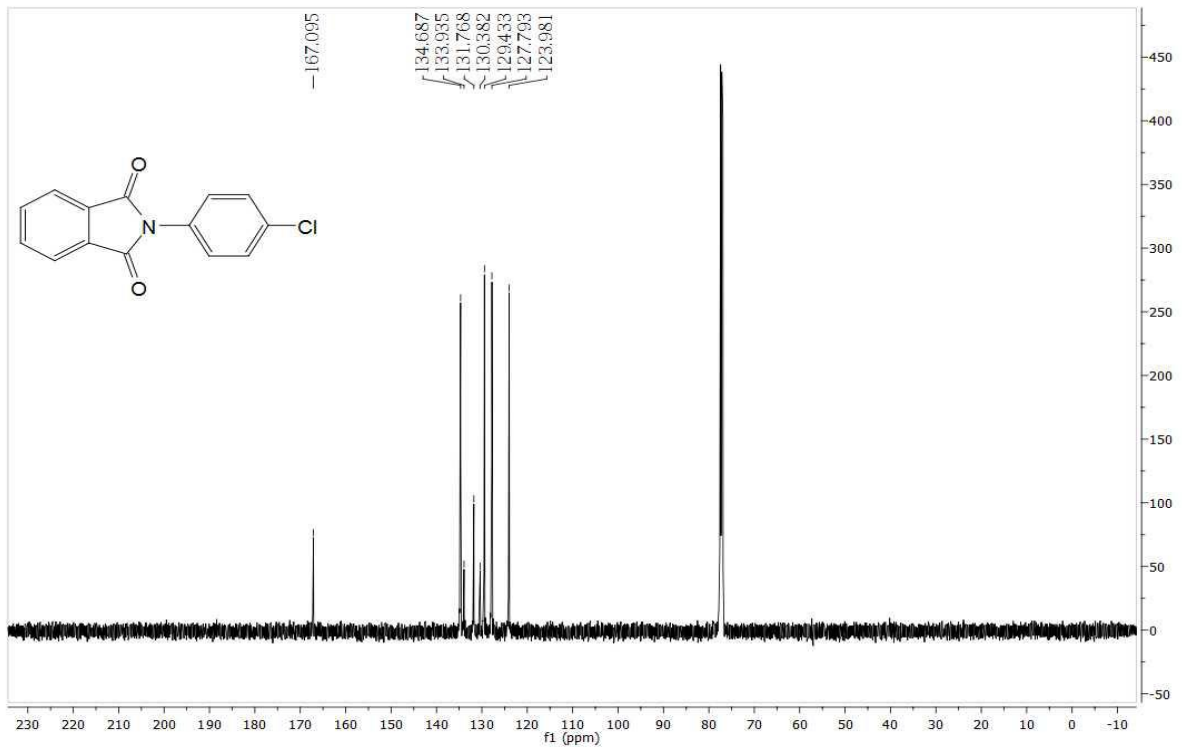
Anexo 1c-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de *N*-(4-metilfenil)ftalimida (**1c**)



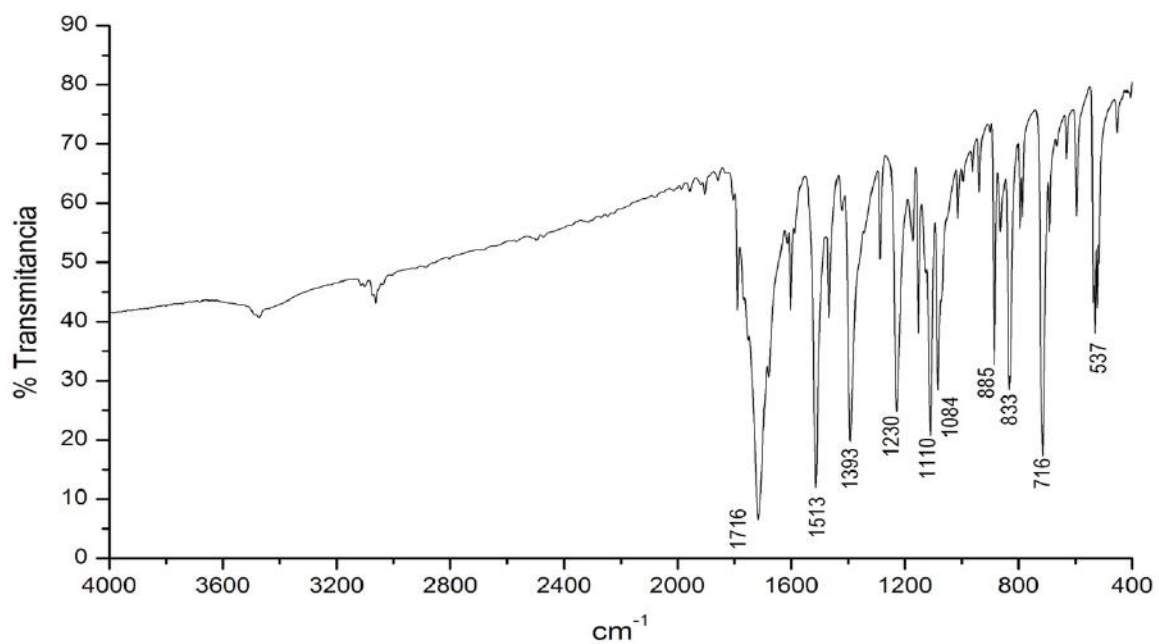
Anexo 1d-R: Infravermelho de *N*-fenilftalimida (**1d**)



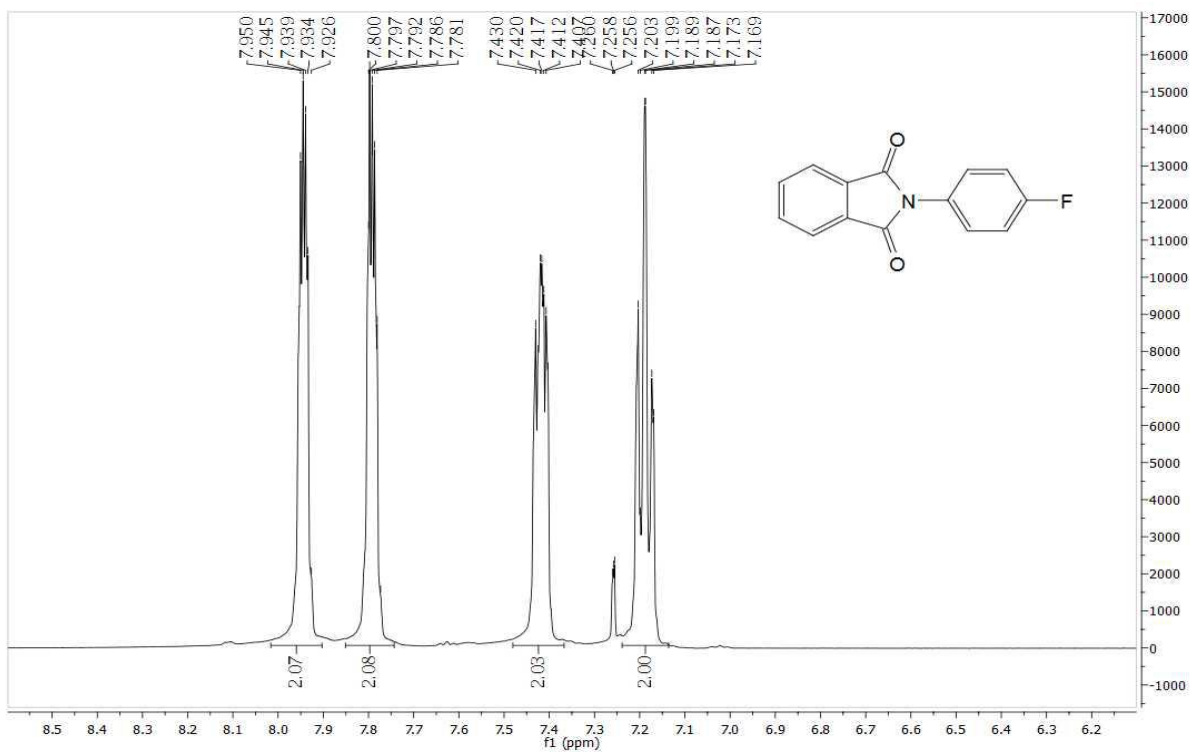
Anexo 1d-H: RMN de ^1H (500MHz) de *N*-(4-clorofenil)ftalimida (**1d**)



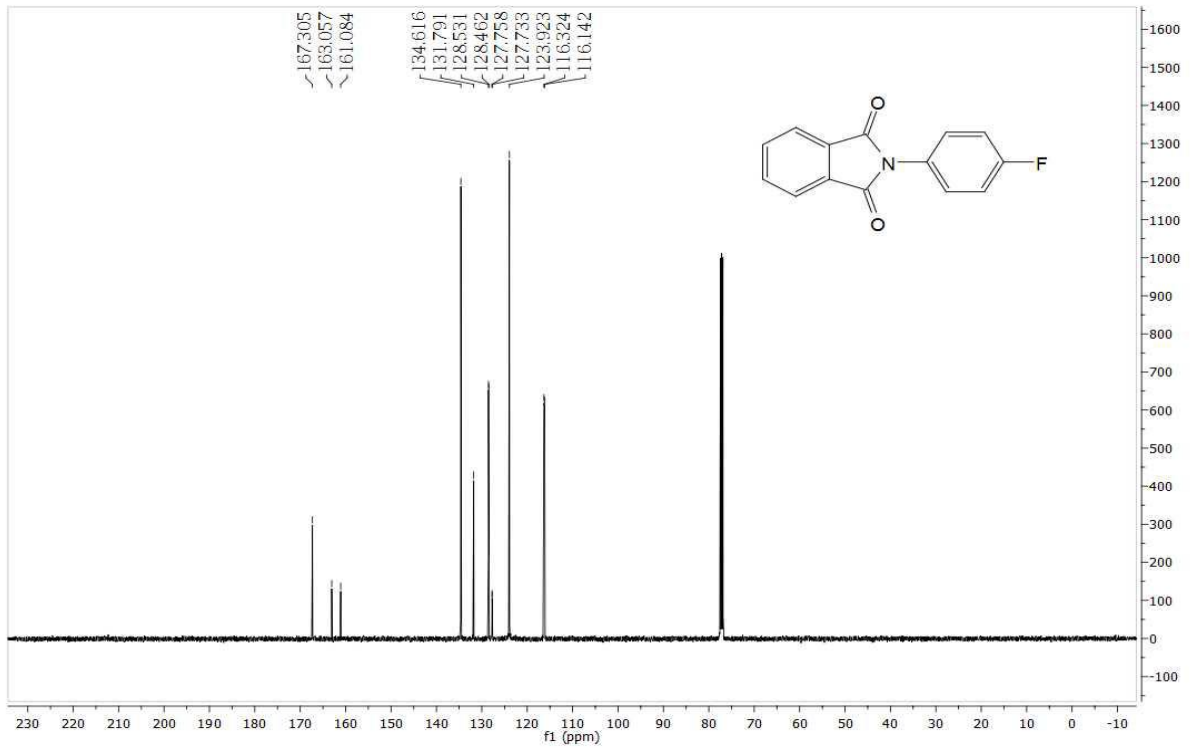
Anexo 1d-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de *N*-(4-clorofenil)ftalimida (**1d**)



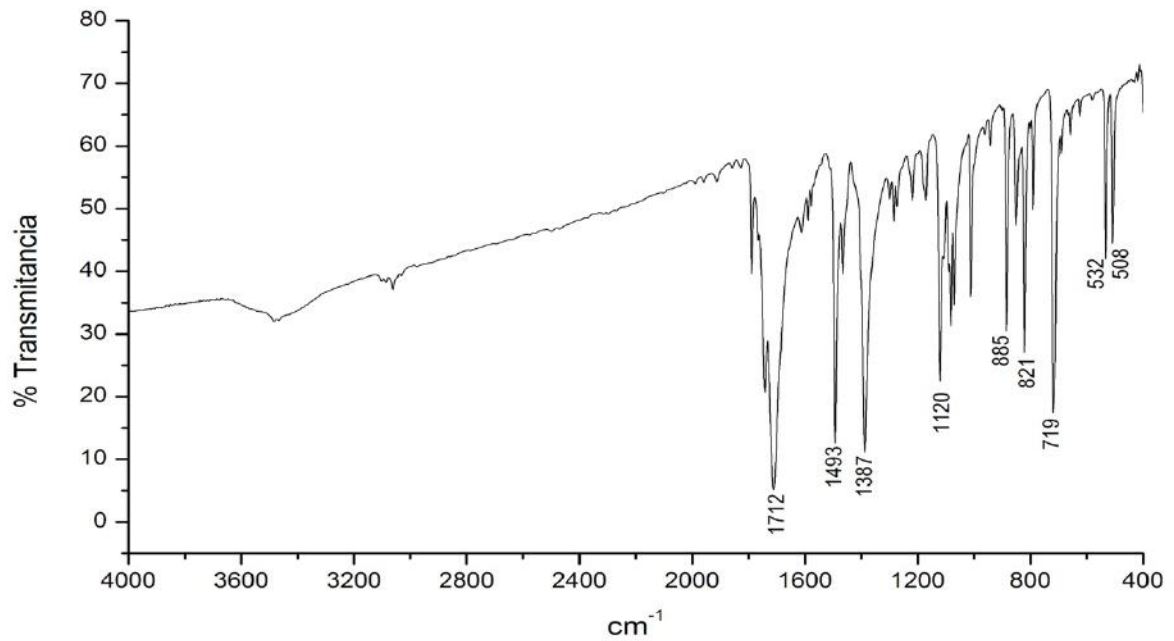
Anexo 1e-R: Infravermelho de *N*-(4-fluorfenil)ftalimida (**1e**)



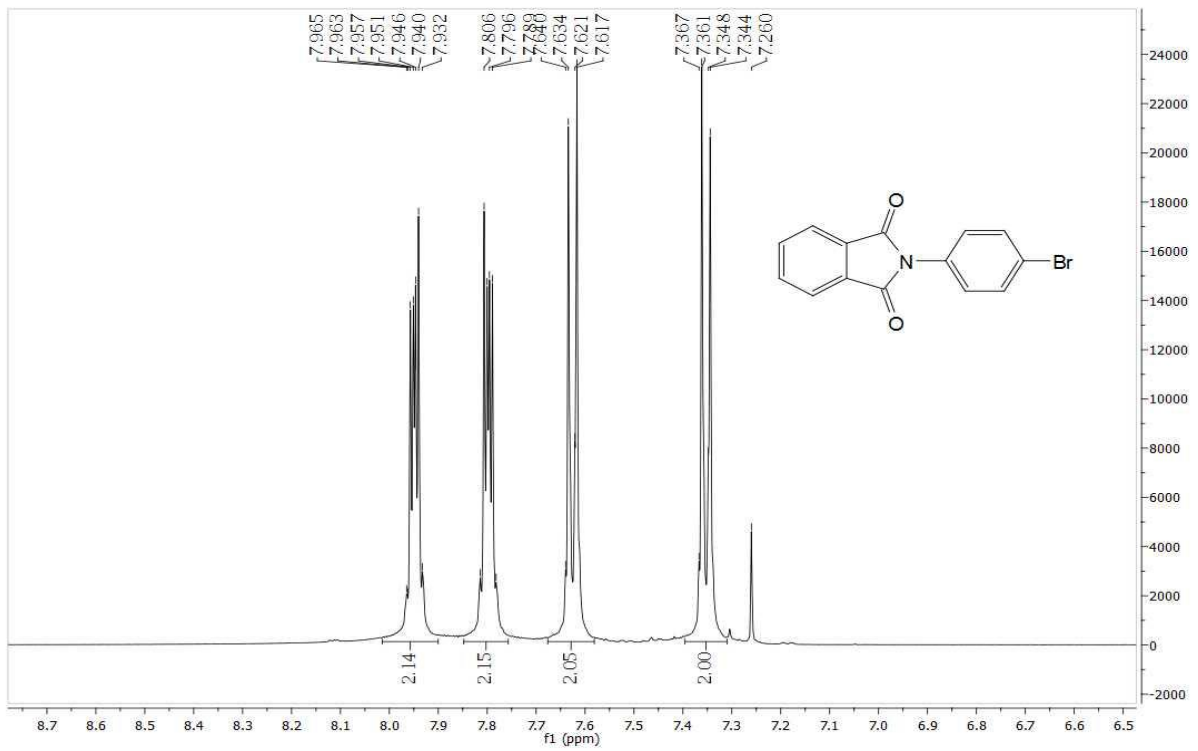
Anexo 1e-H: RMN de ¹H (500MHz) de *N*-(4-fluorfenil)ftalimida (**1e**)



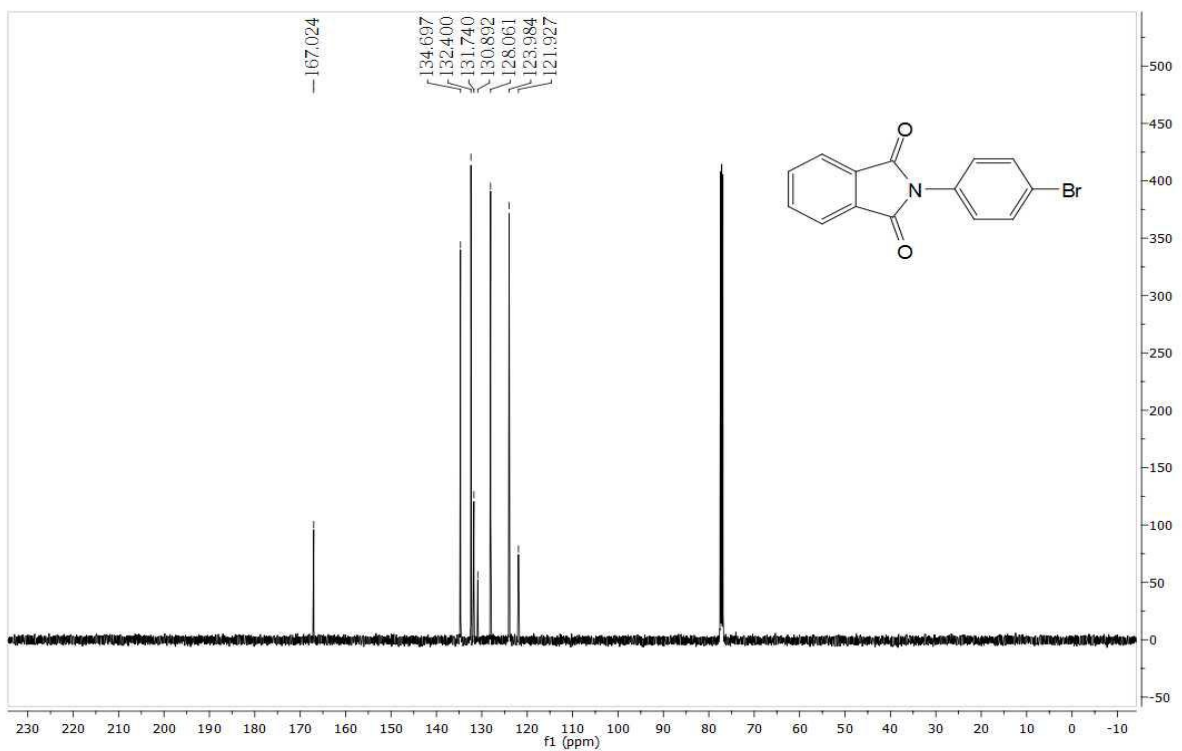
Anexo 1e-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de *N*-(4-fluorfenil)ftalimida (**1e**)



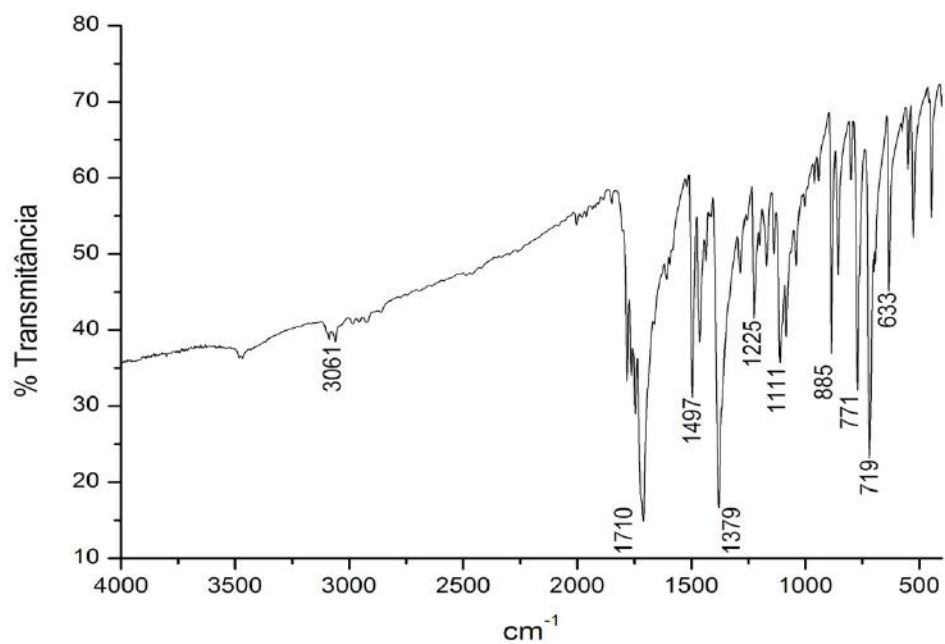
Anexo 1f-R: Infravermelho de *N*-(4-bromofenil)ftalimida (**1f**)



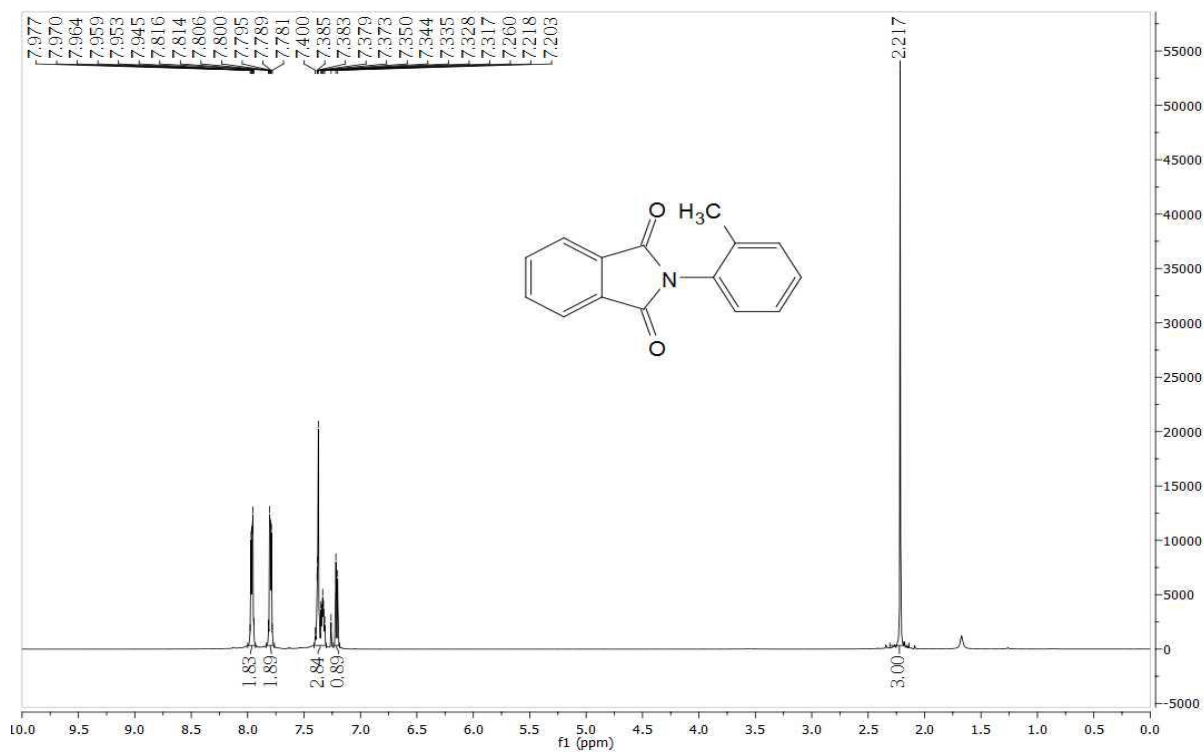
Anexo 1f-H: RMN de ^1H (500MHz) de *N*-(4-bromofenil)ftalimida (**1f**)



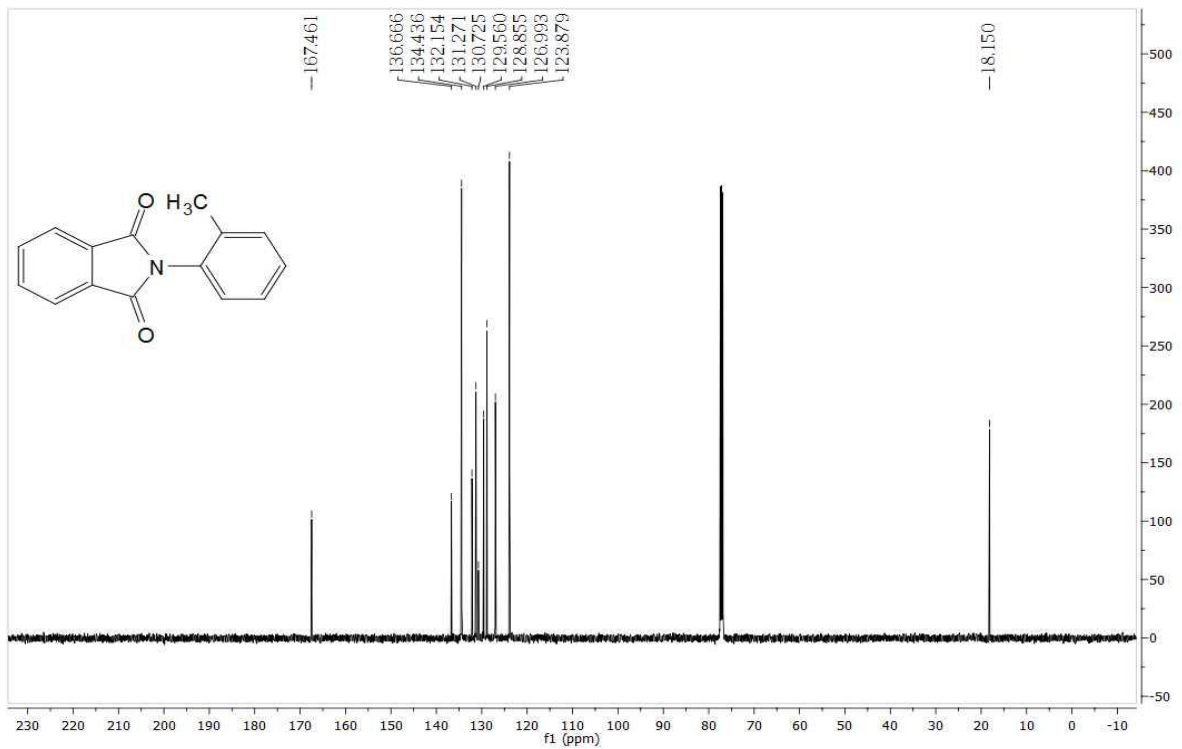
Anexo 1f-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de *N*-(4-bromofenil)ftalimida (**1f**)



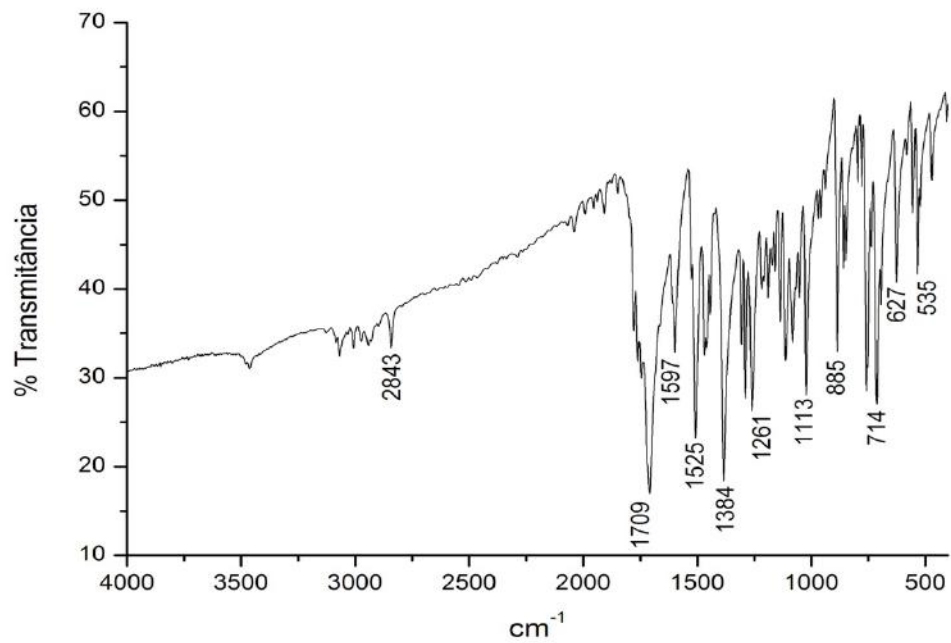
Anexo 1g-R: Infravermelho de *N*-(2-metilfenil)ftalimida (**1g**)



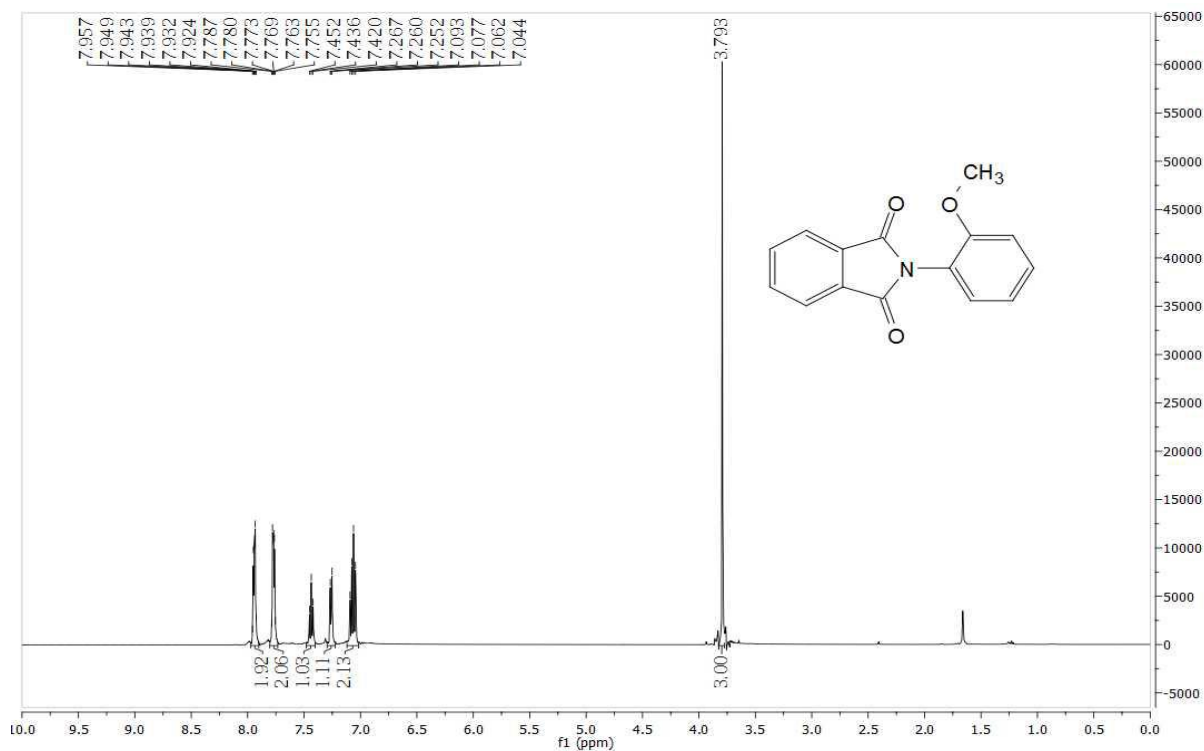
Anexo 1g-H: RMN de ^1H (500MHz) de *N*-(2-metilfenil)ftalimida (**1g**)



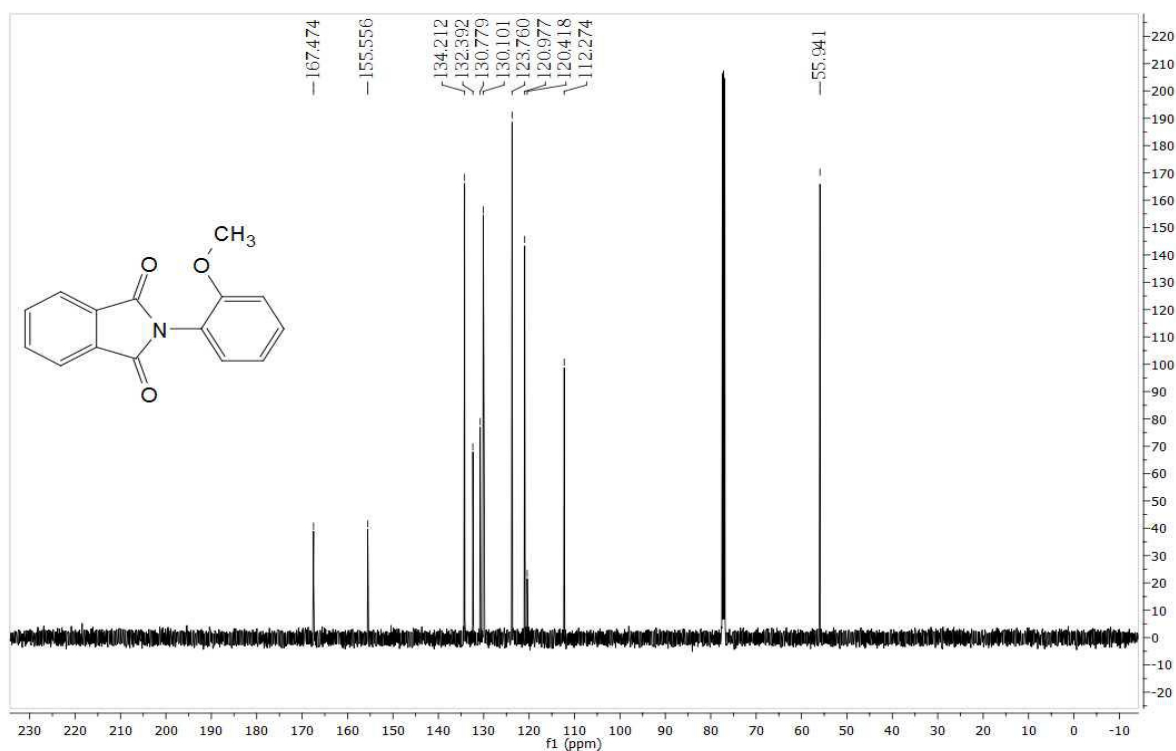
Anexo 1g-C: RMN de ¹³C (125MHz) de *N*-(2-metilfenil)ftalimida (**1g**)



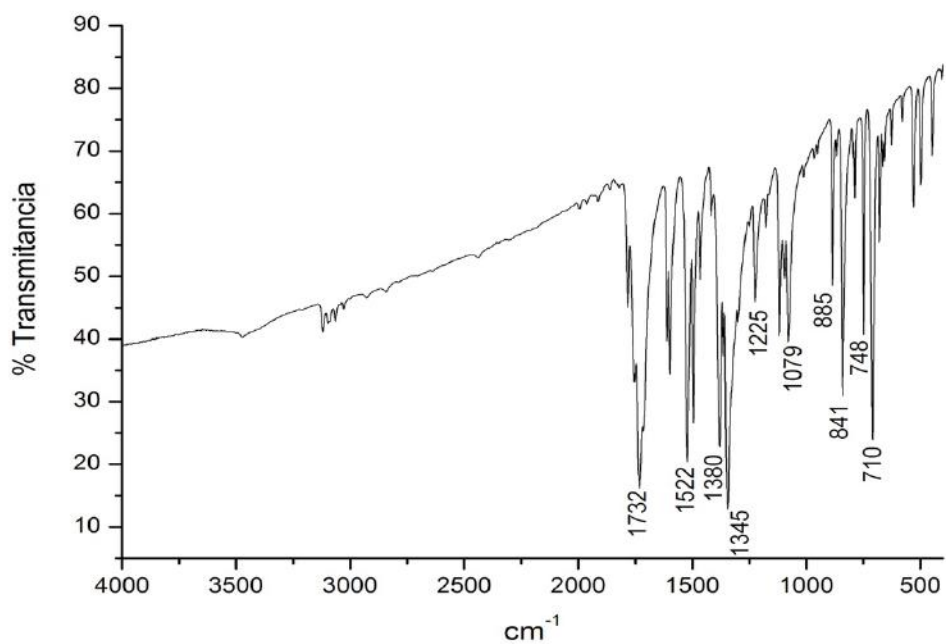
Anexo 1h-R: Infravermelho de *N*-(2-metoxifenil)ftalimida (**1h**)



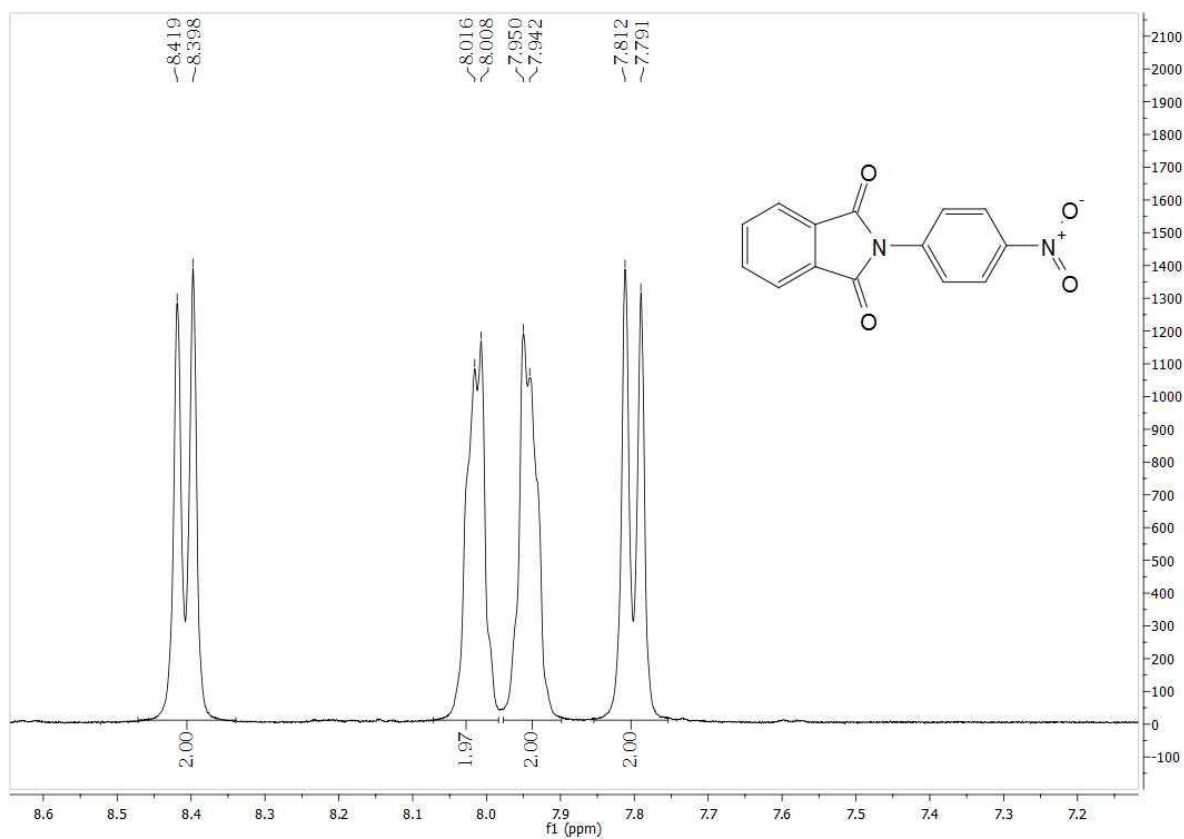
Anexo 1h-H: RMN de ^1H (500MHz) de *N*-(2-metoxifenil)ftalimida (**1h**)



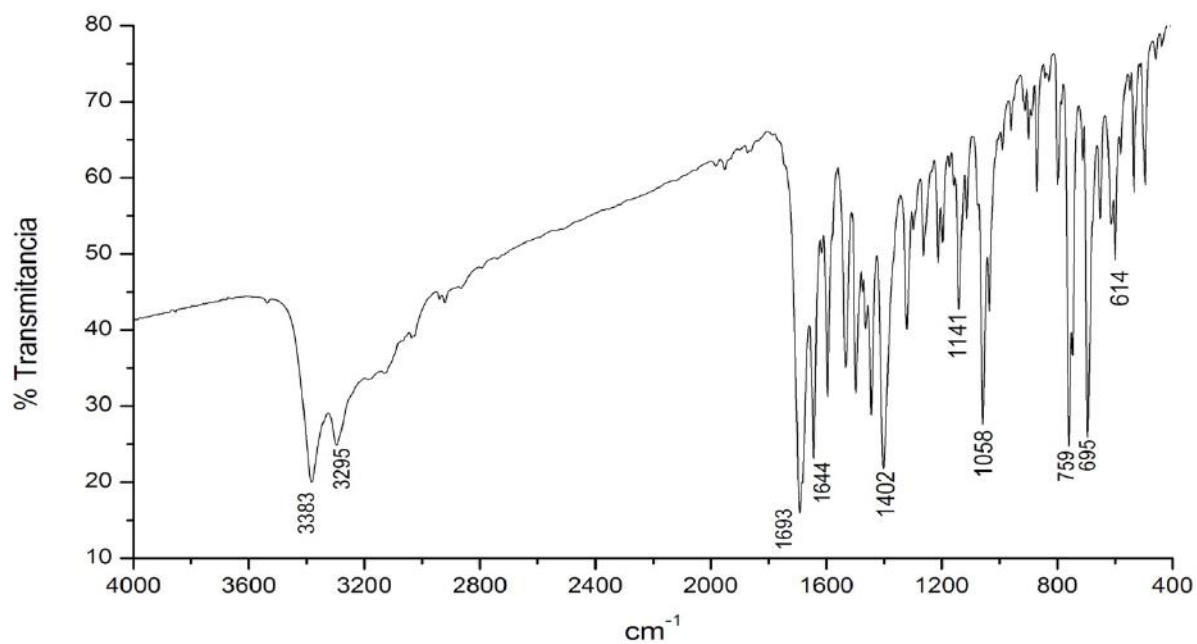
Anexo 1h-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de *N*-(2-metoxifenil)ftalimida (**1h**)



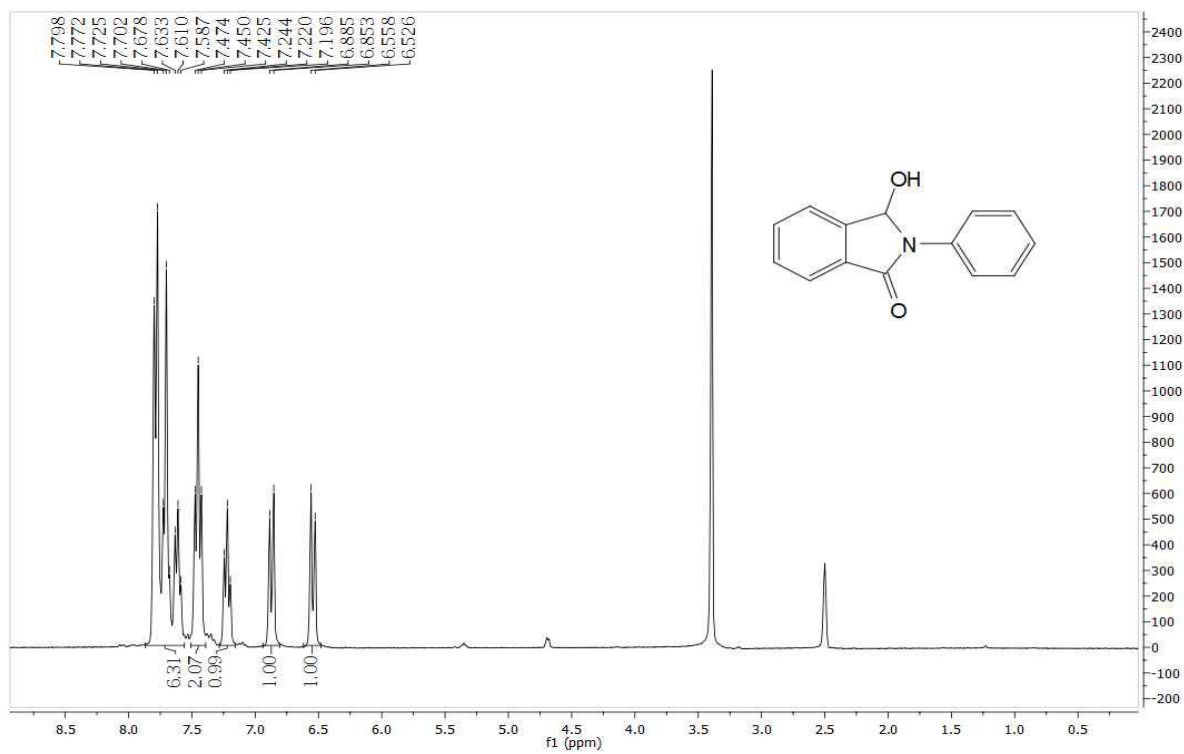
Anexo 1i-R: Infravermelho de *N*-(4-nitrofenil)ftalimida (**1i**)



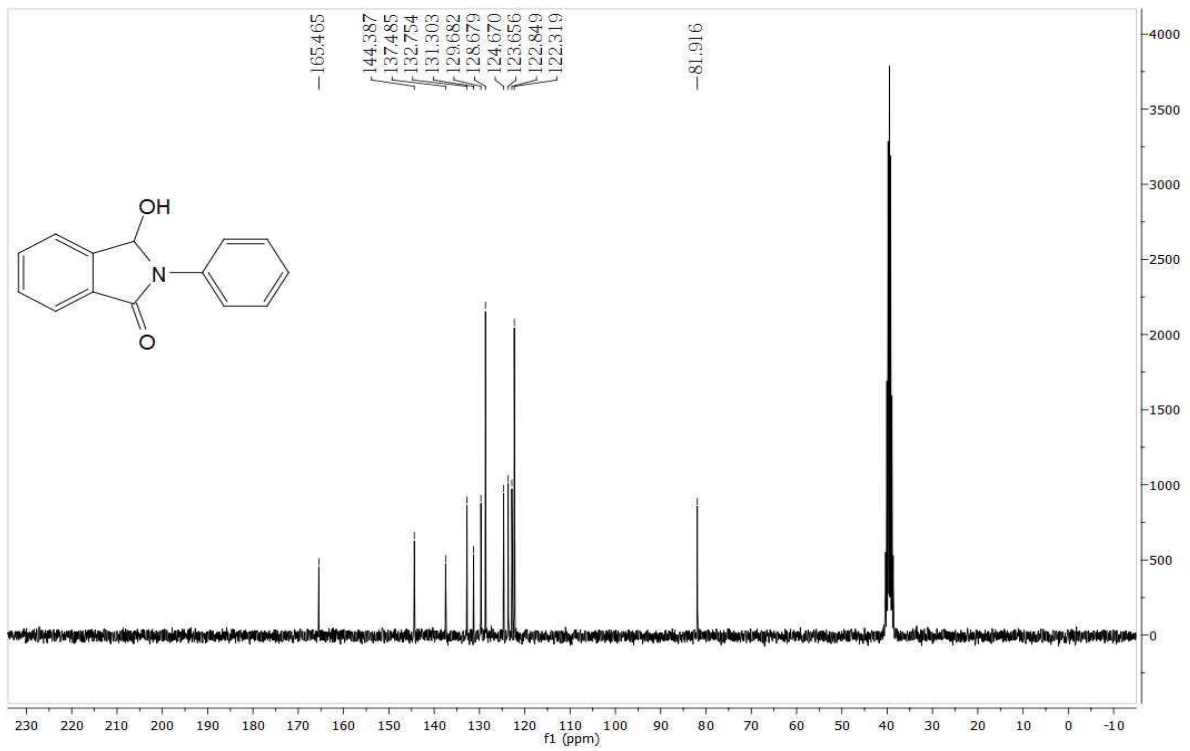
Anexo 1i-H: RMN de ^1H (400MHz) de *N*-(4-nitrofenil)ftalimida (**1i**)



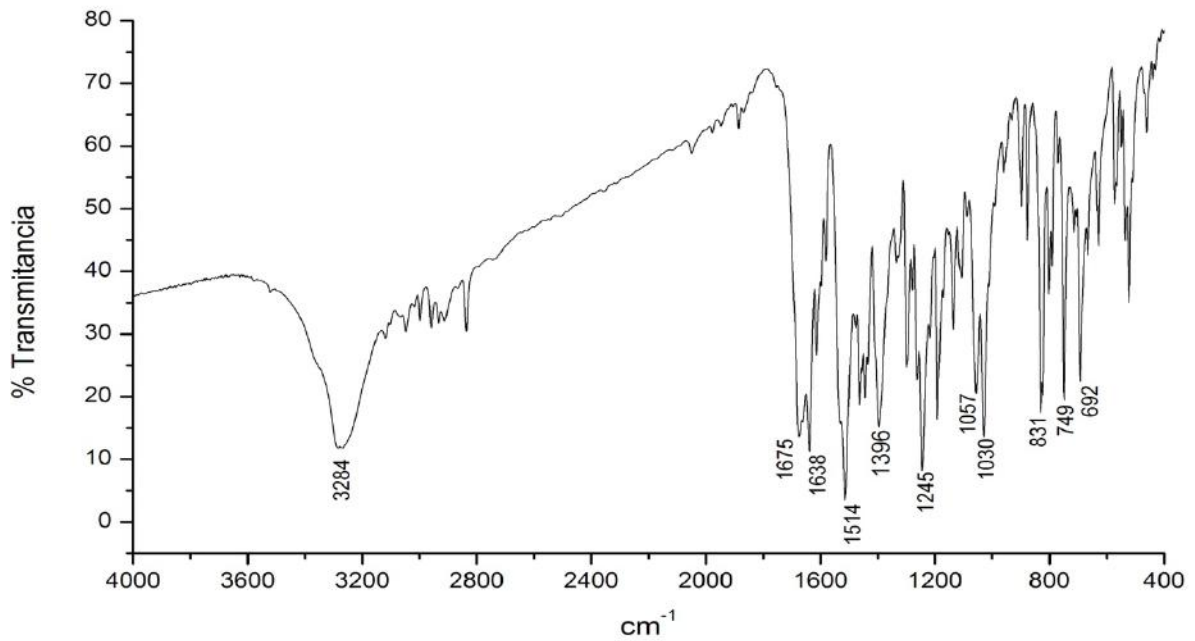
Anexo 2a-R: Infravermelho de 3-hidroxi-2-fenilisoindolinona (**2a**)



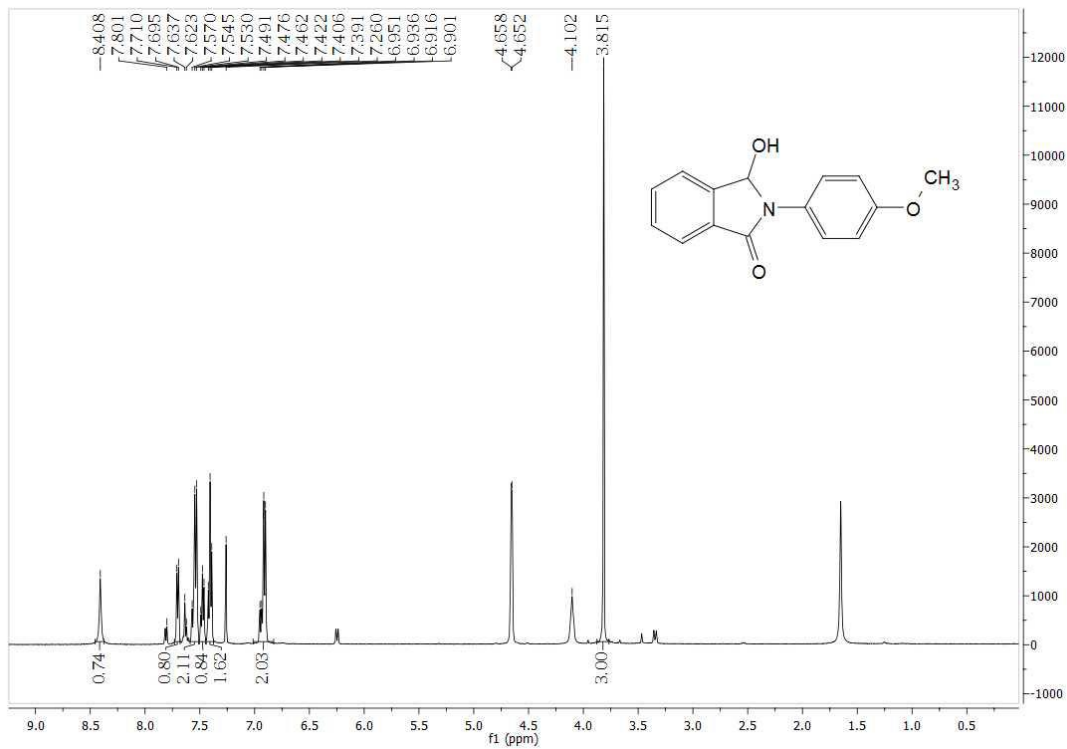
Anexo 2a-H: RMN de ^1H (300MHz) de 3-hidroxi-2-fenilisoindolinona (**2a**)



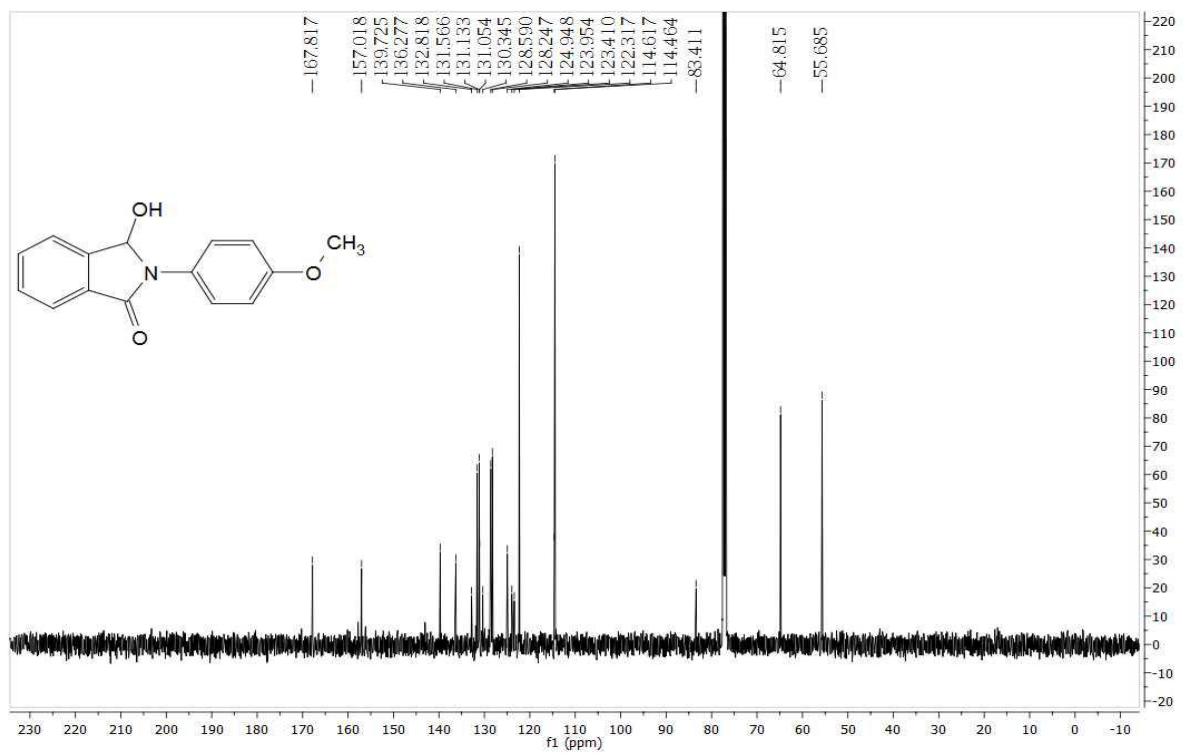
Anexo 2a C: RMN de ^{13}C (75MHz) de 3-hidroxi-2-fenilisoindolinona (**2a**)



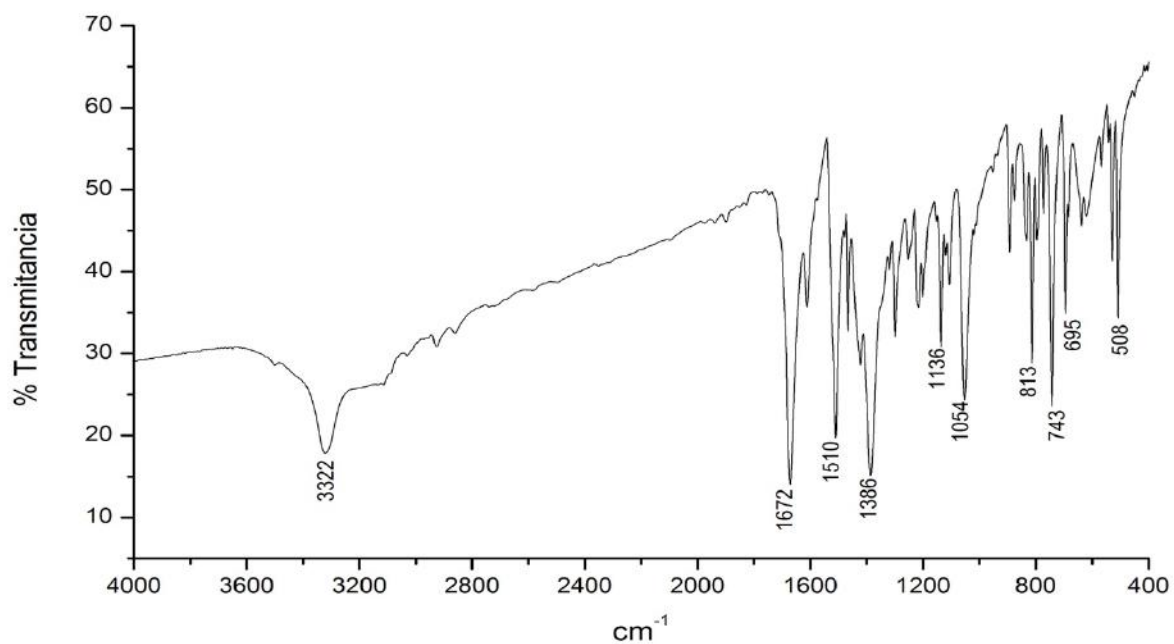
Anexo 2b-R: Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (**2b**)



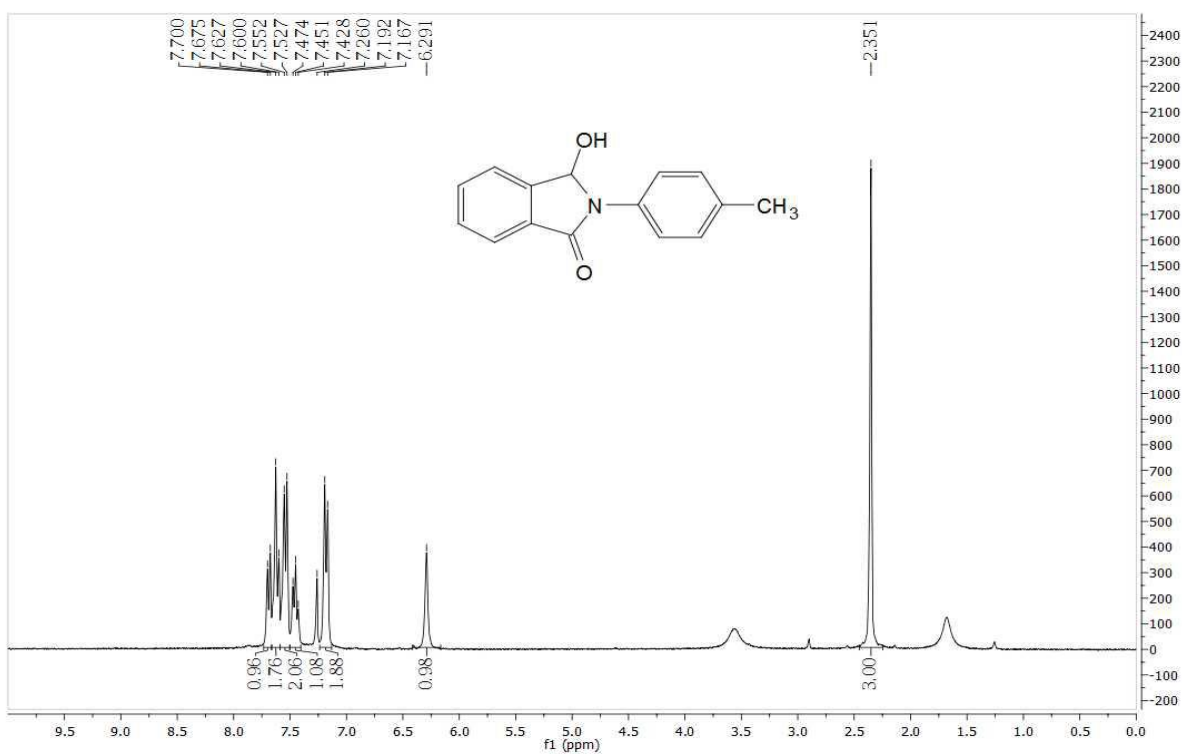
Anexo 2b-H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (**2b**). Produto impuro.



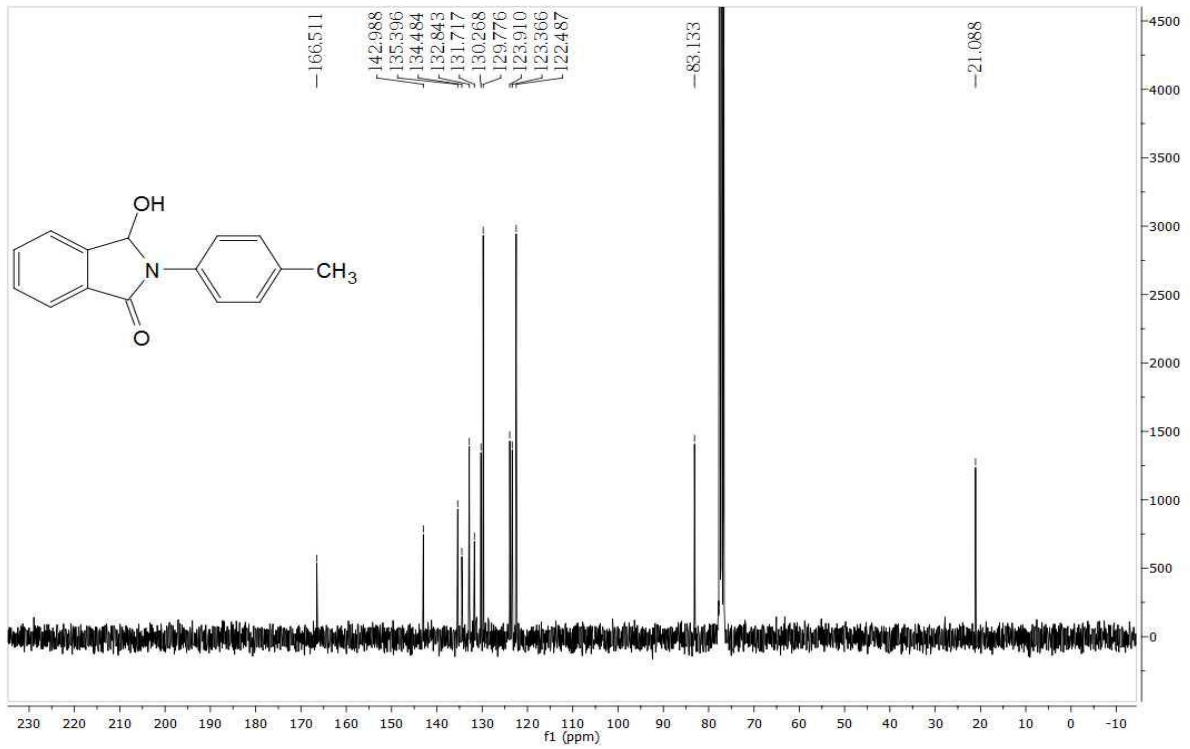
Anexo 2b-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (**2b**). Produto impuro



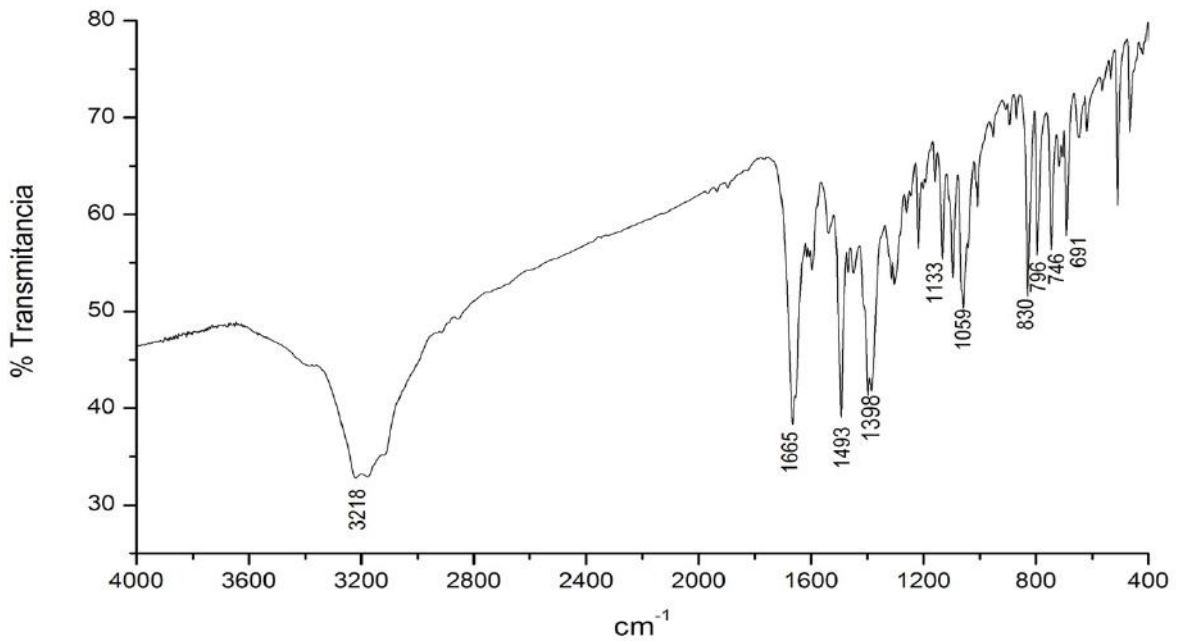
Anexo 2c-R: Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**2c**)



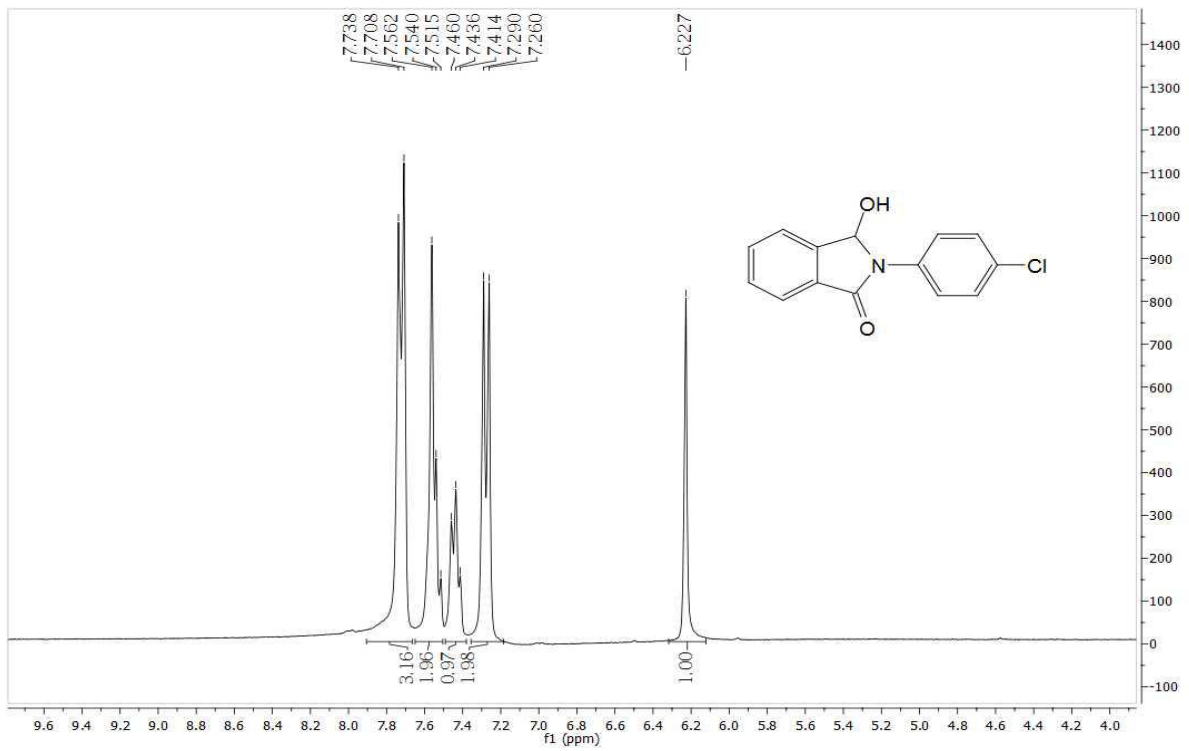
Anexo 2c-H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**2c**)



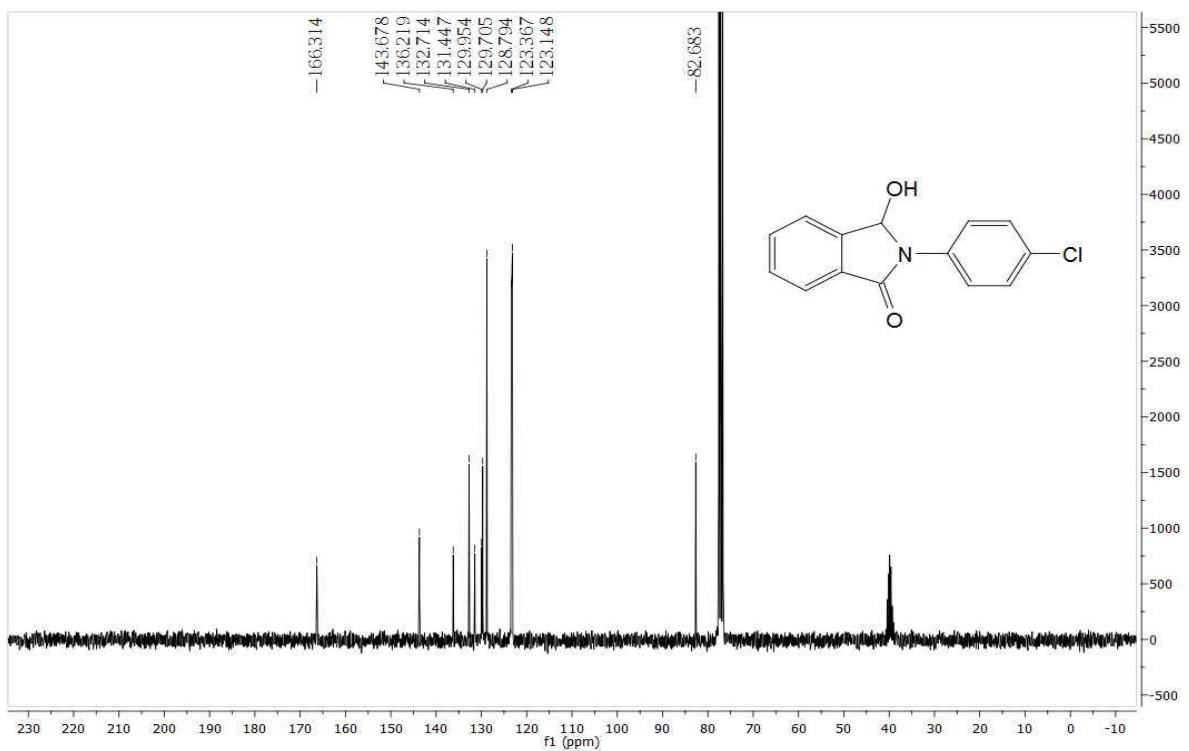
Anexo 2c-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de 3-hidroxi-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**2c**)



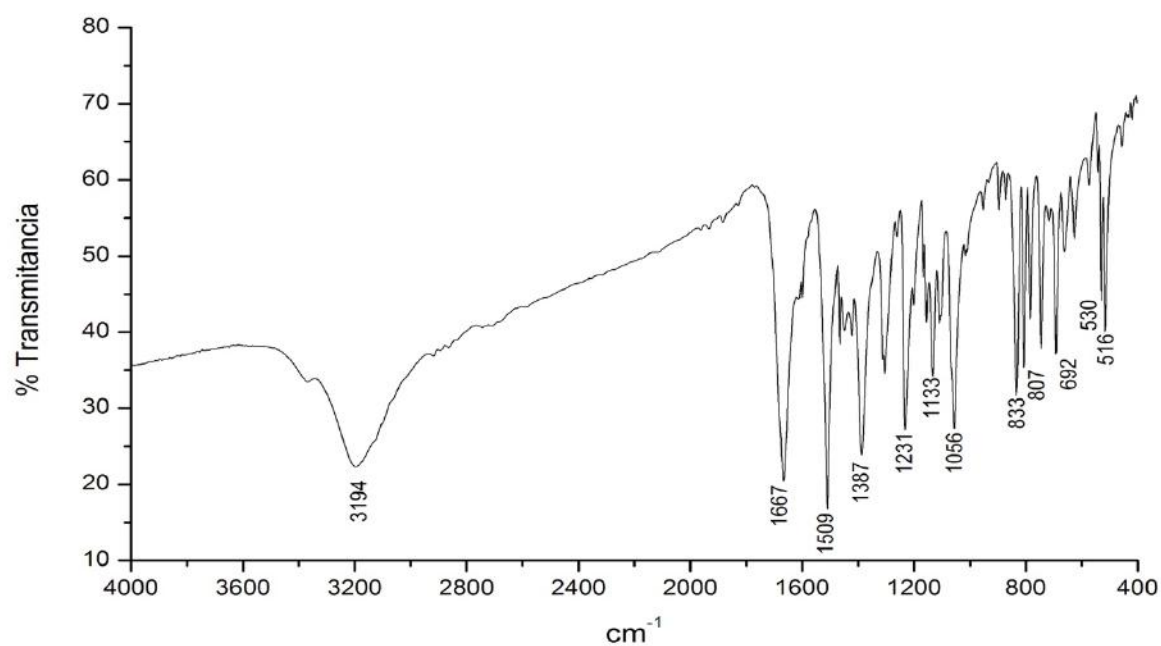
Anexo 2d-R: Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-clorofenil)isoindolinona (**2d**)



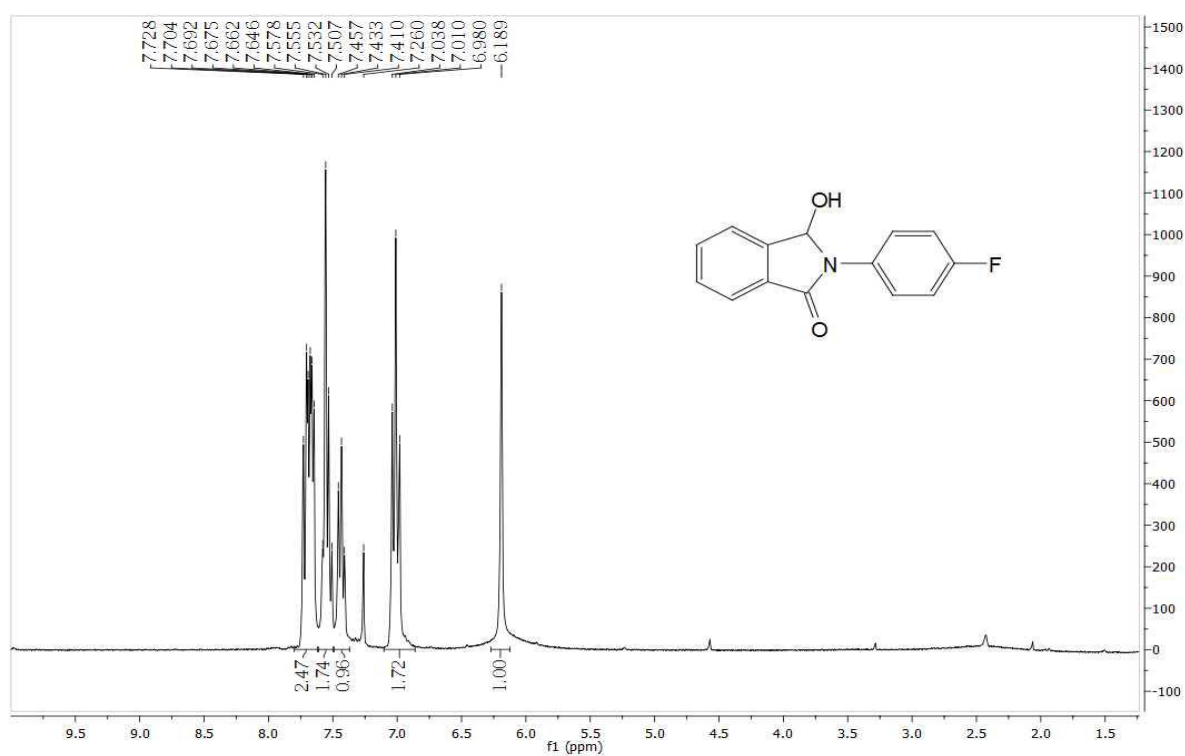
Anexo 2d-H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-hidroxi-2-(4-clorofenil)isoindolinona (**2d**)



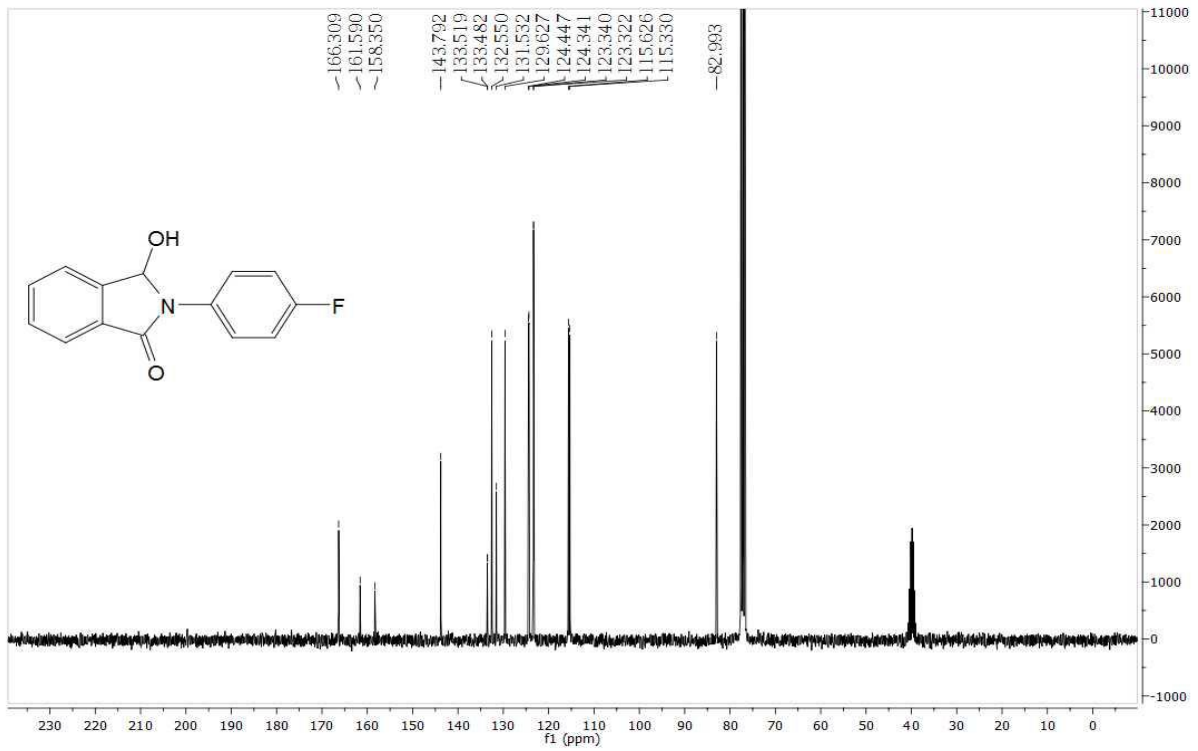
Anexo 2d-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de 3-hidroxi-2-(4-clorofenil)isoindolinona (**2d**)



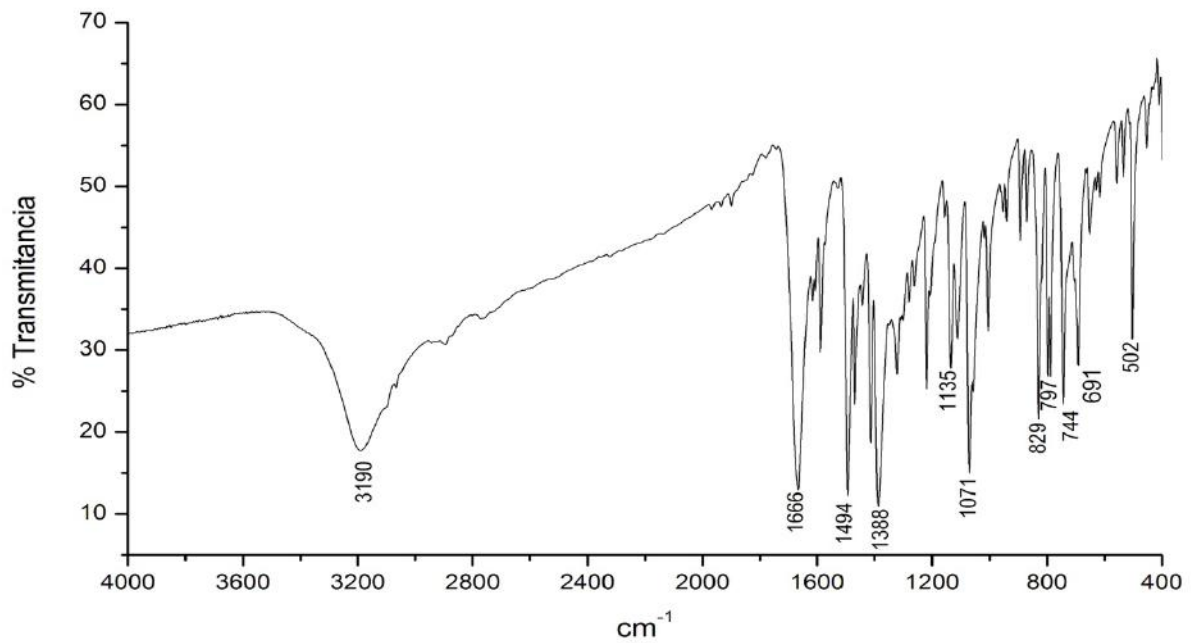
Anexo 2e-R: Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**2e**)



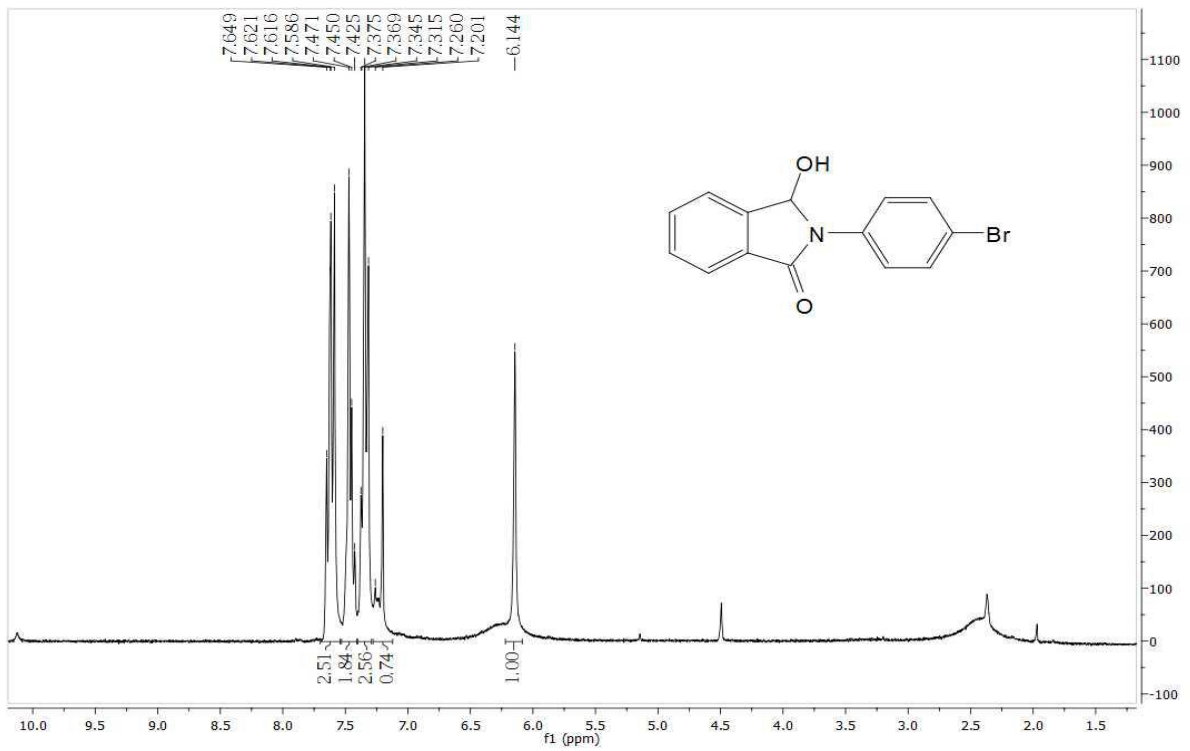
Anexo 2e H: RMN de ^1H (300MHz) de 3-hidroxi-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**2e**)



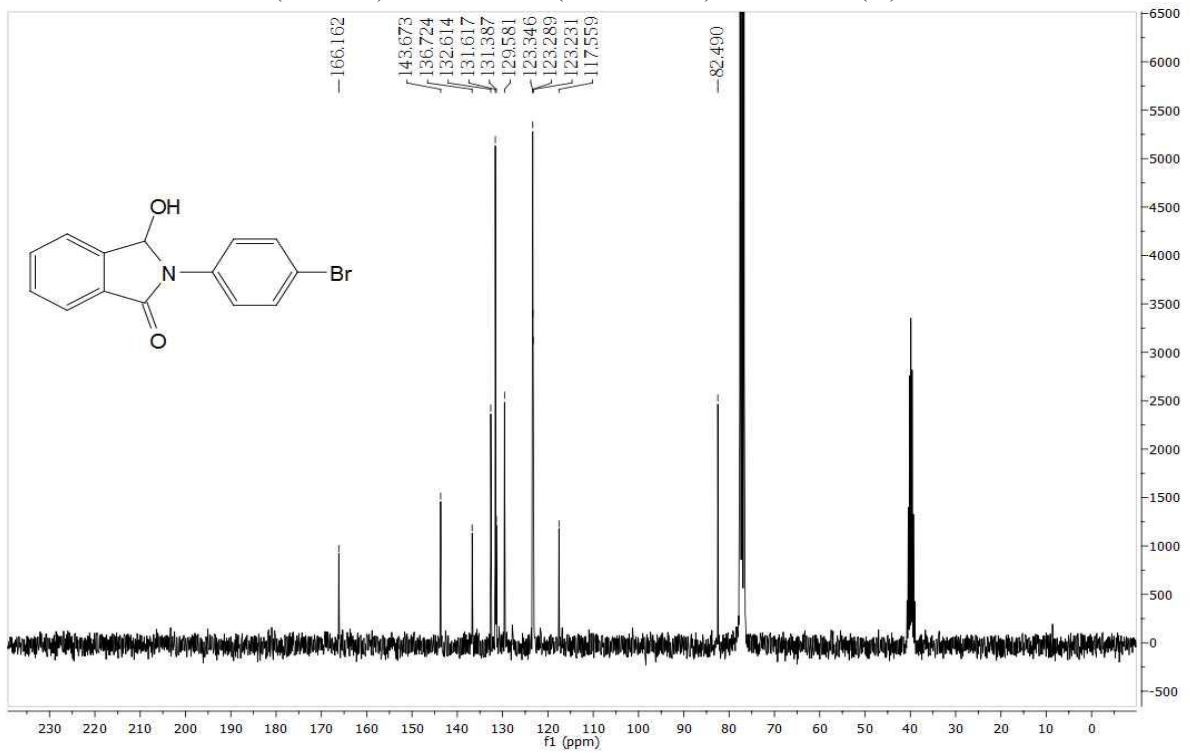
Anexo 2e-C: RMN de ^{13}C (75MHz) de 3-hidroxi-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**2e**)



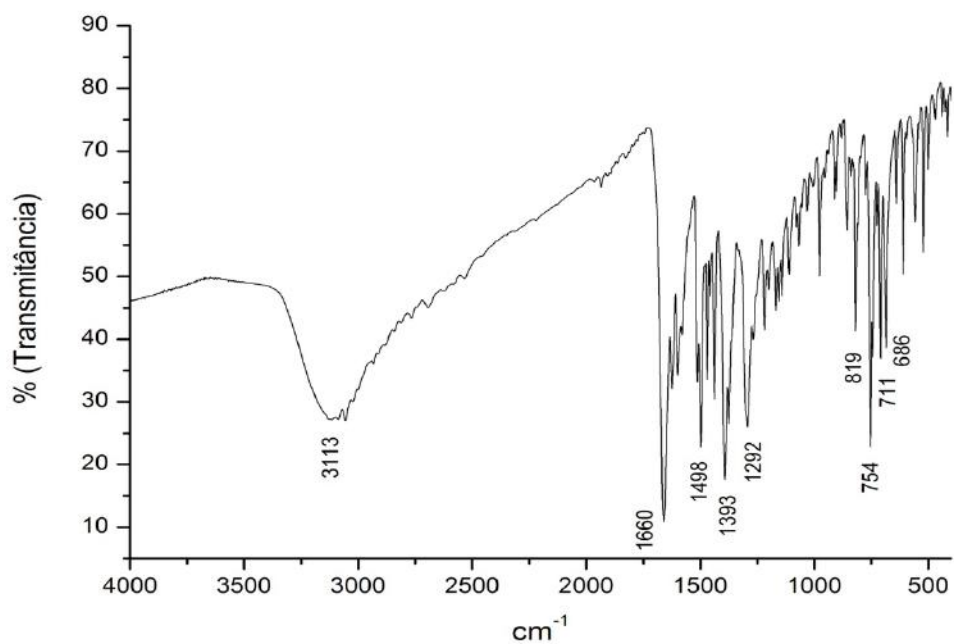
Anexo 2f-R: Infravermelho de 3-hidroxi-2-(4-bromofenil)isoindolinona (**2f**)



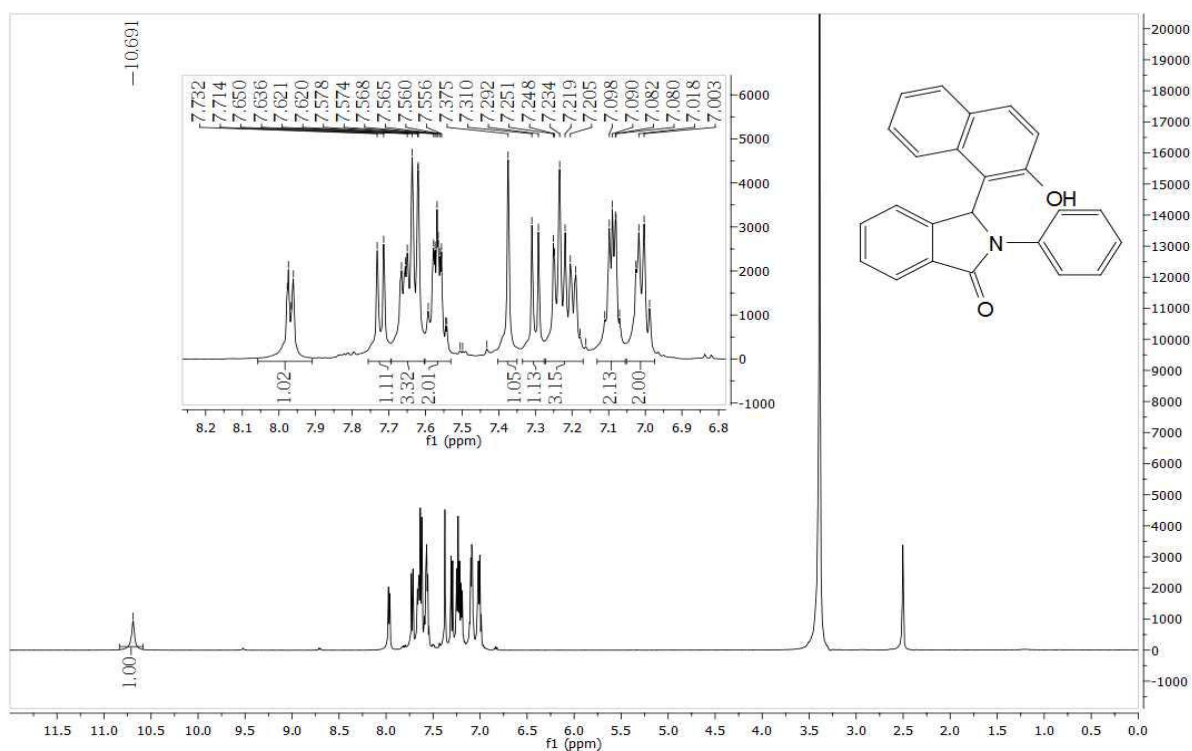
Anexo 2f-H: RMN de ^1H (300MHz) de 3-hidroxi-2-(4-bromofenil)isoindolinona (2f)



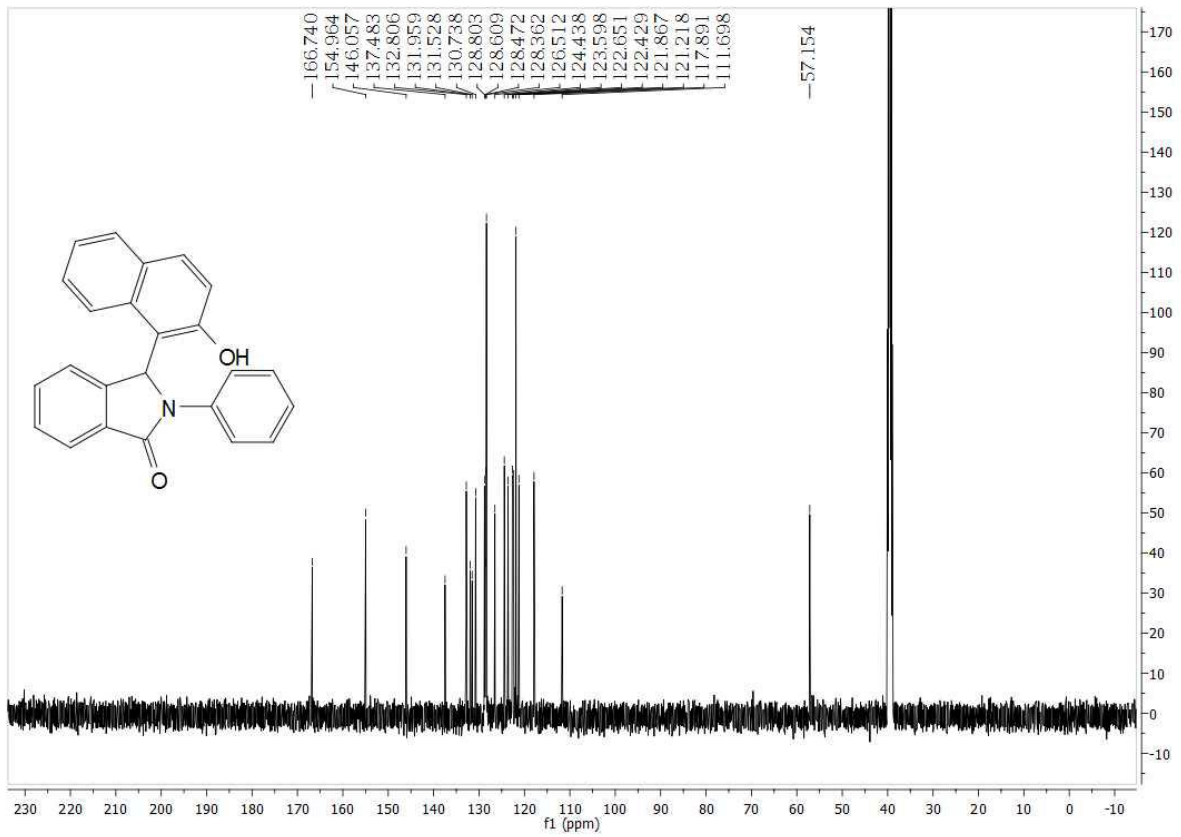
Anexo 2f-C: RMN de ^{13}C (75MHz) de 3-hidroxi-2-(4-bromofenil)isoindolinona (2f)



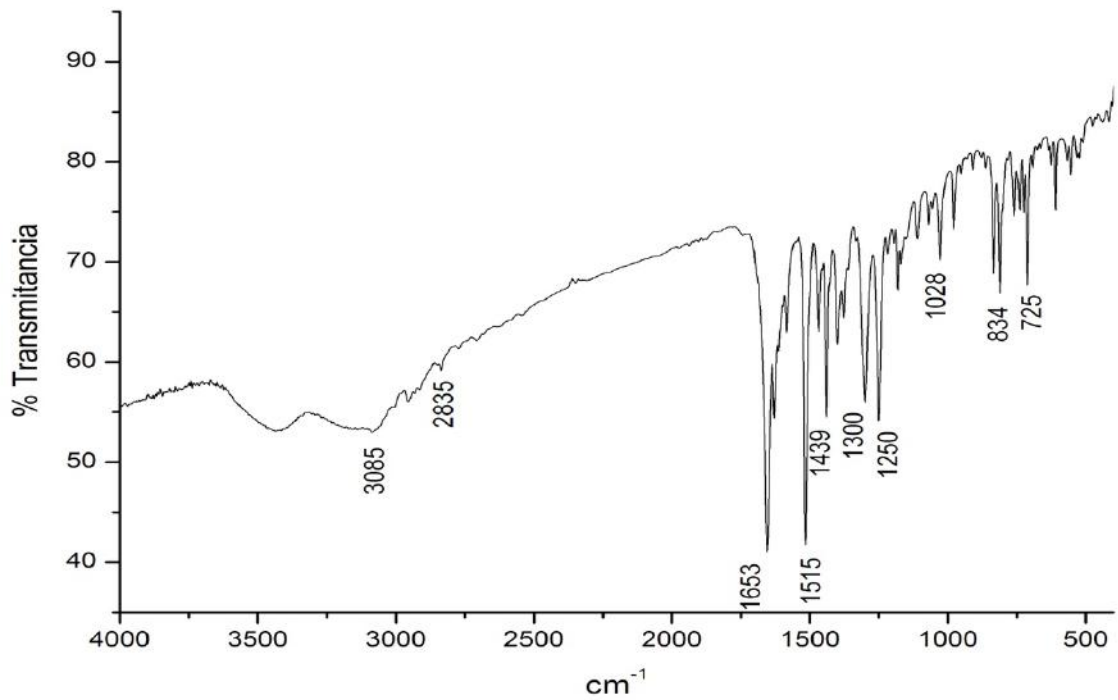
Anexo 3a-R: Infravermelho de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-fenilisoindolinona (**3a**)



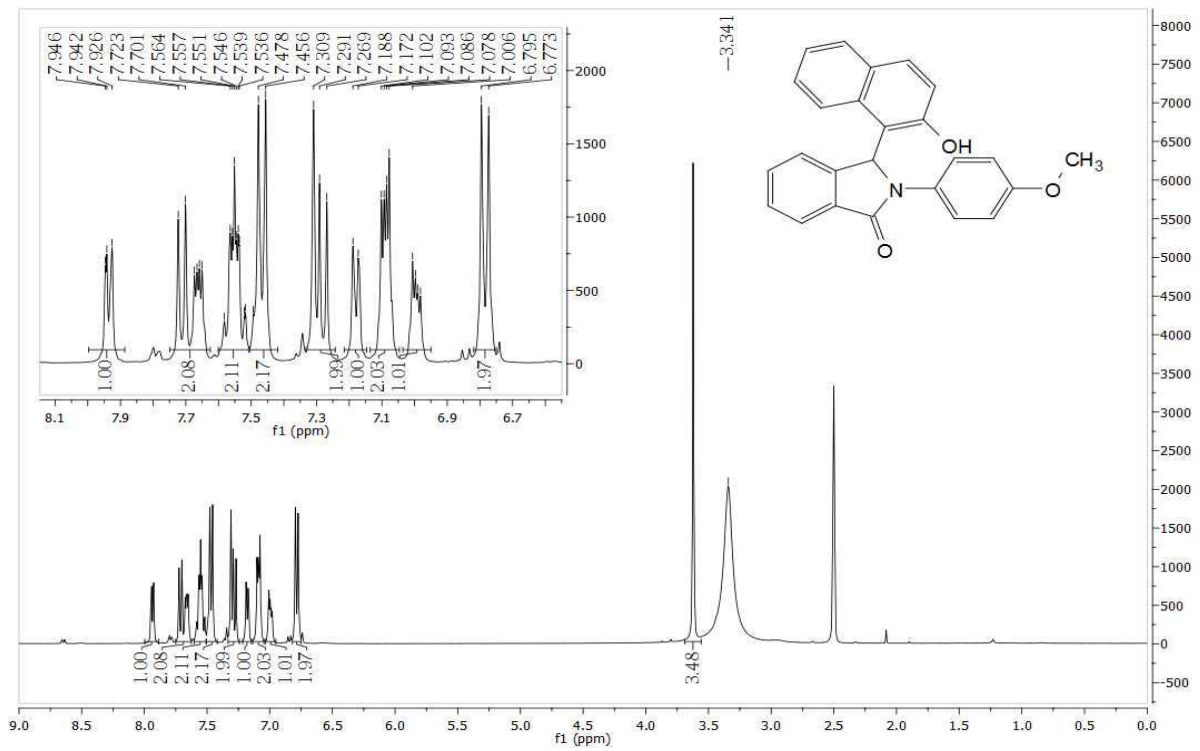
Anexo 3a-H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-fenilisoindolinona (**3a**)



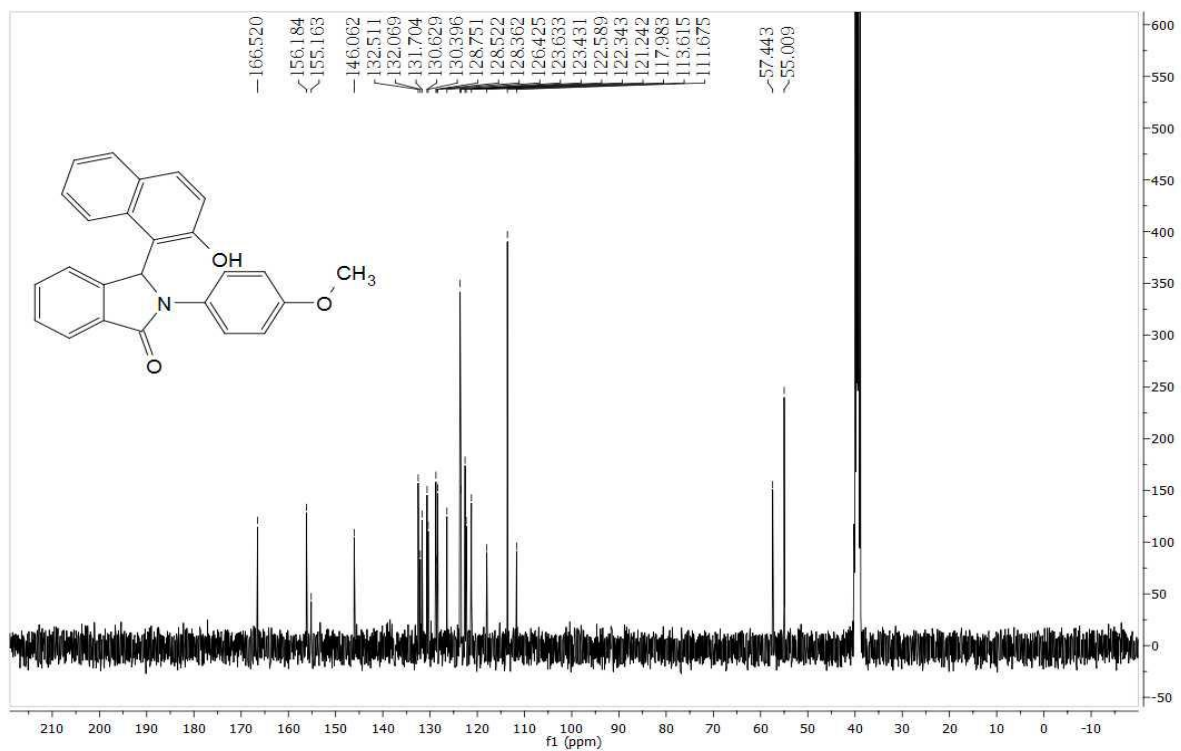
Anexo 3a-C: RMN de ¹³C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-fenilisoindolinona (**3a**)



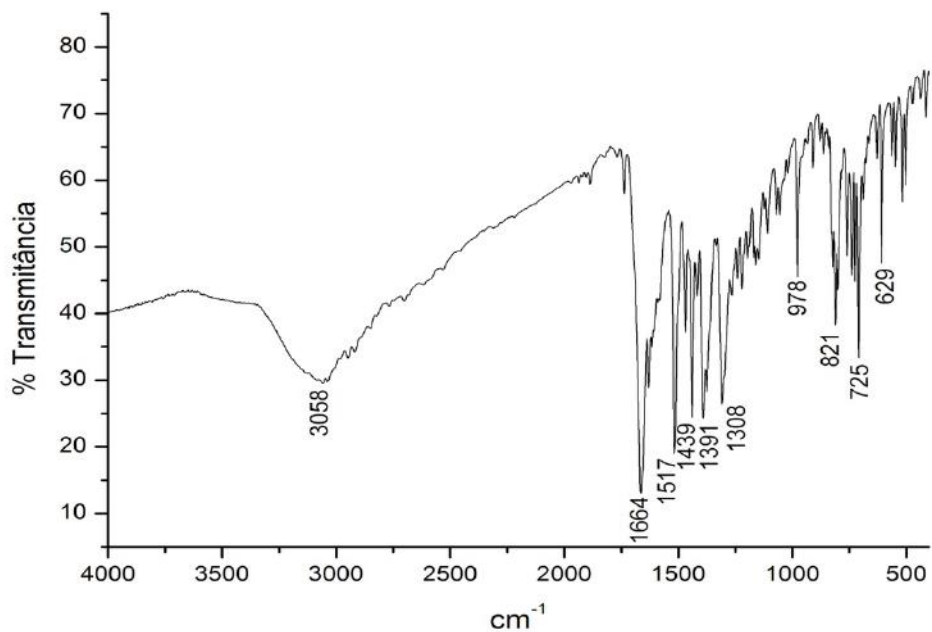
Anexo 3b-R: Infravermelho de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (**3b**)



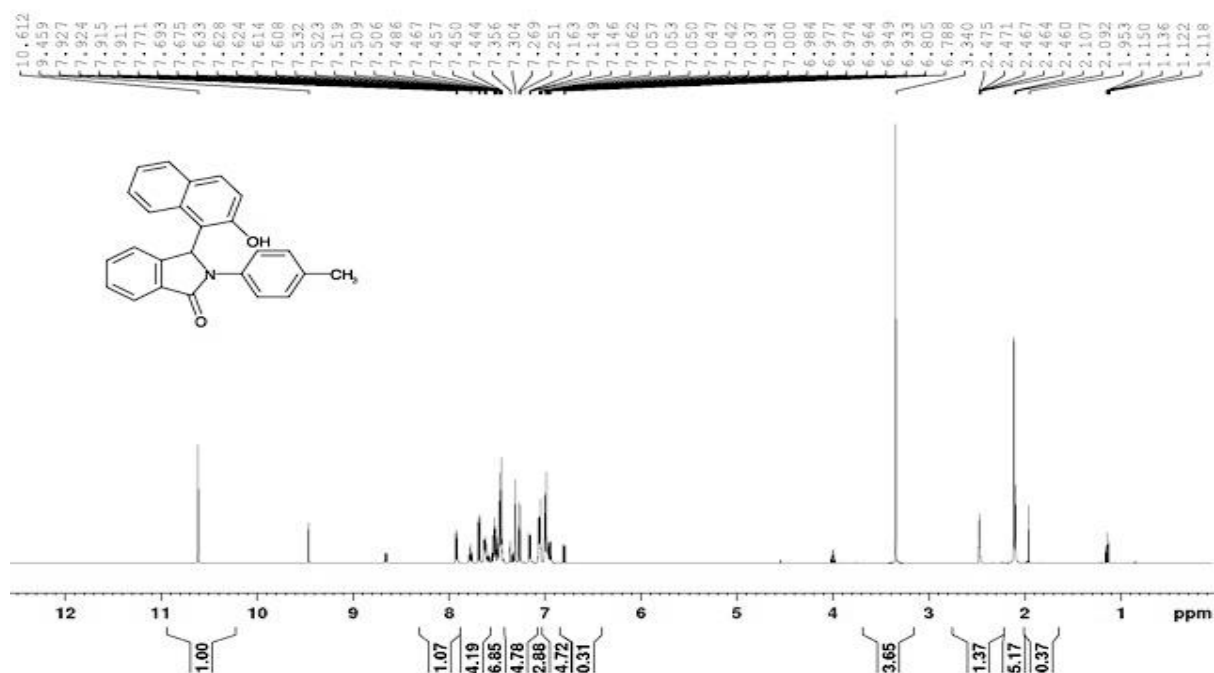
Anexo 3b H: RMN de ¹H (400MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (**3b**)



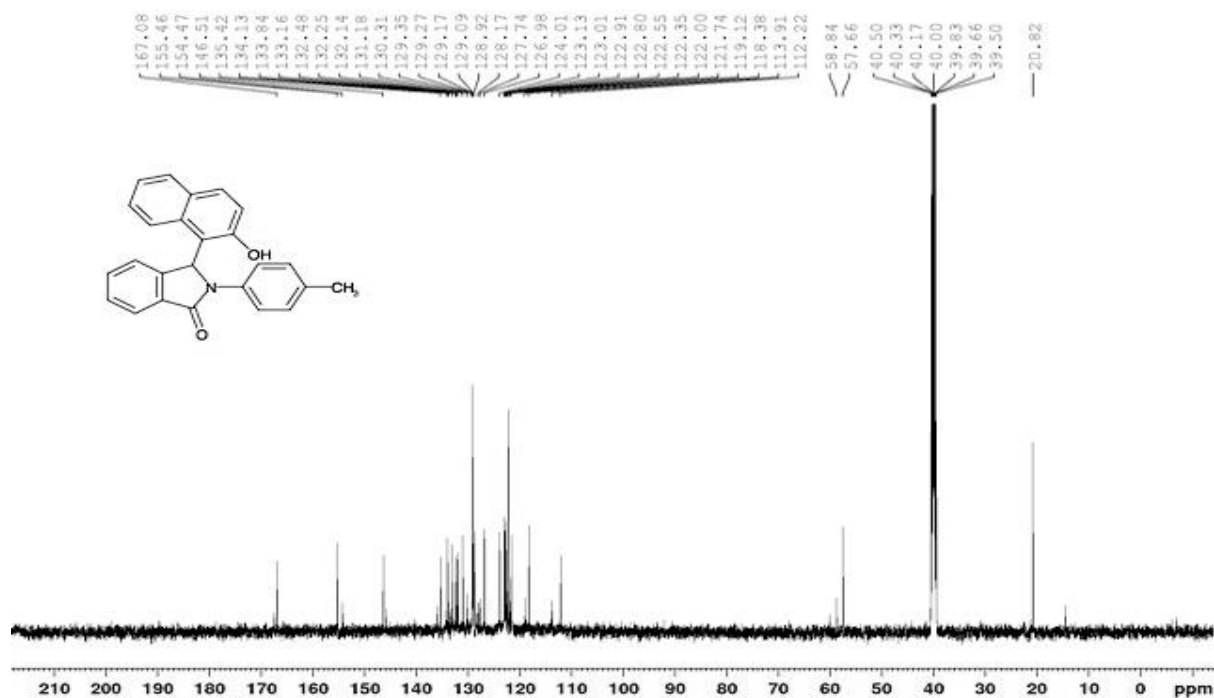
Anexo 3b C: RMN de ¹³C (100MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-metoxifenil)isoindolinona (**3b**)



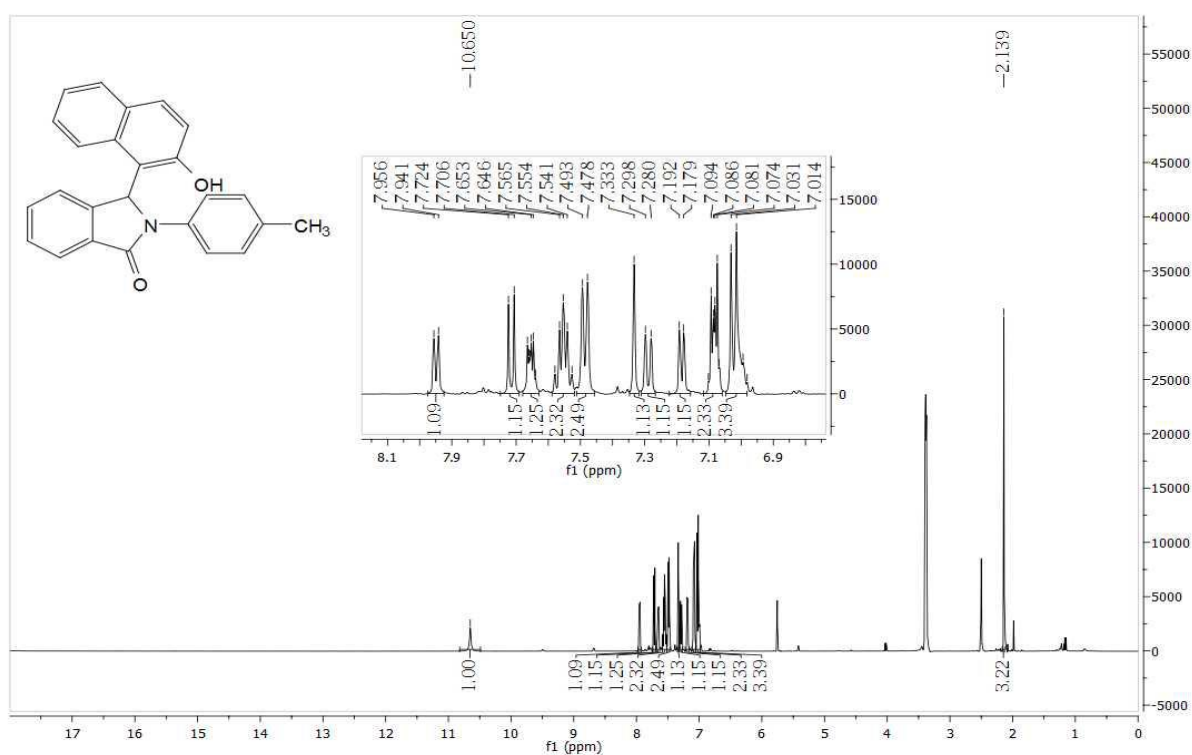
Anexo 3c-R: Infravermelho de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**3c**)



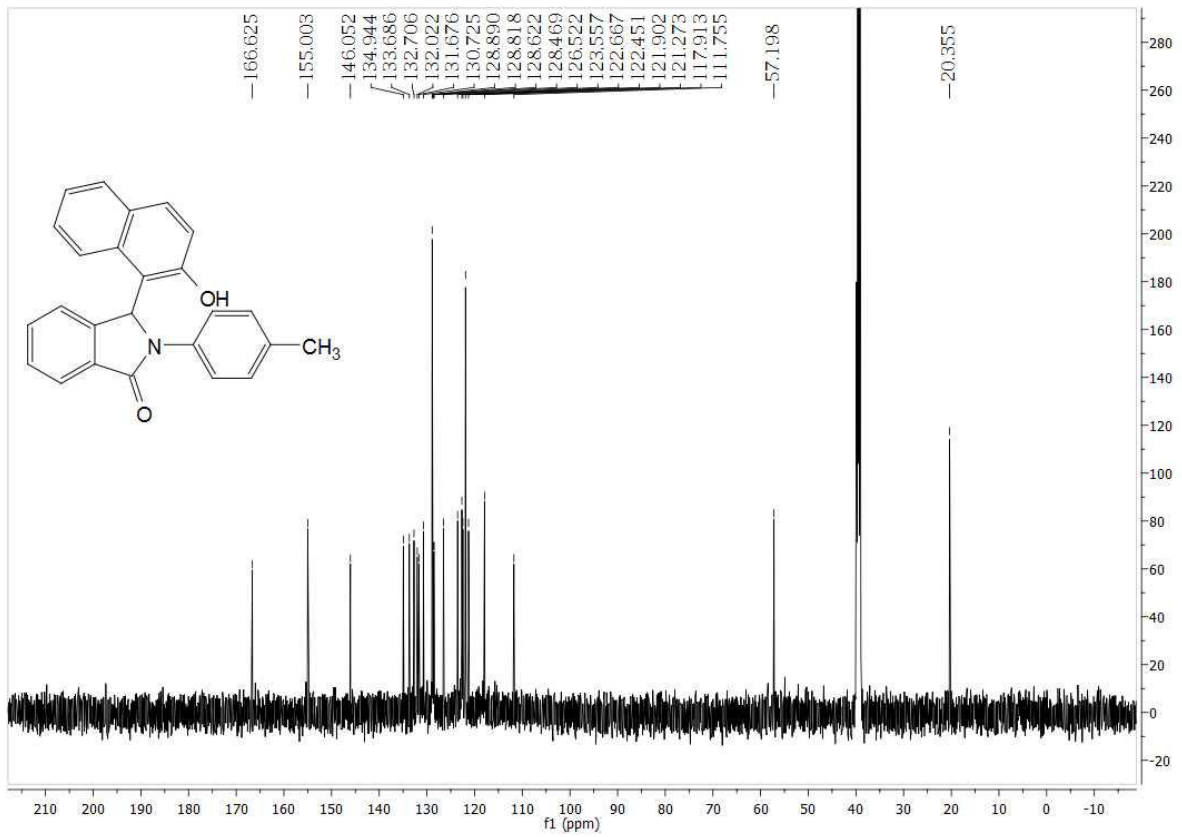
Anexo 3c-1-H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**3c**). Mistura de diastereoisômeros.



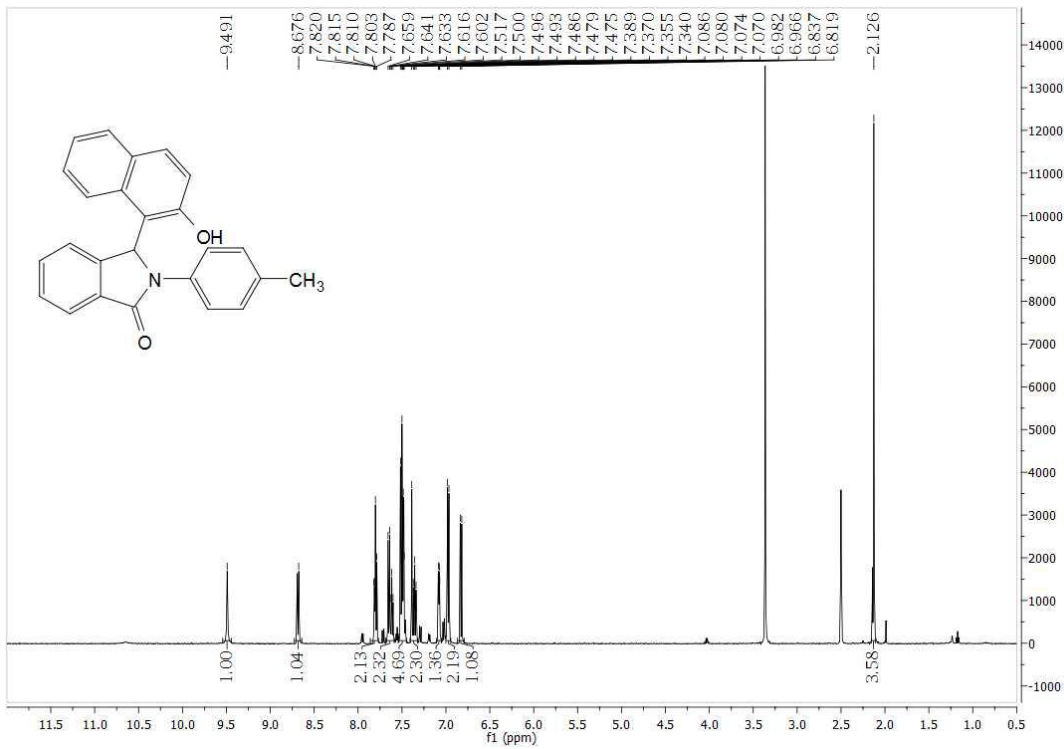
Anexo 3c-1-C: RMN de ¹³C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**3c**). Mistura de diastereoisômeros.



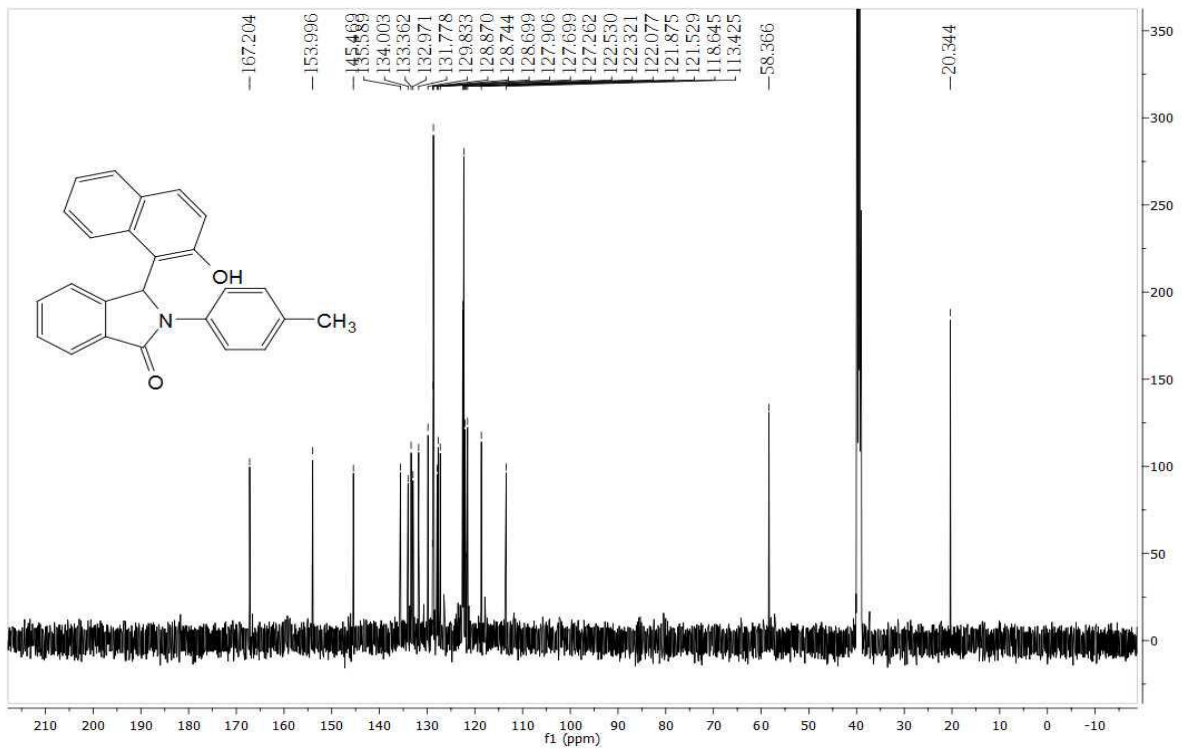
Anexo 3c-2-H: RMN de ¹H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**3c**). Composto apolar.



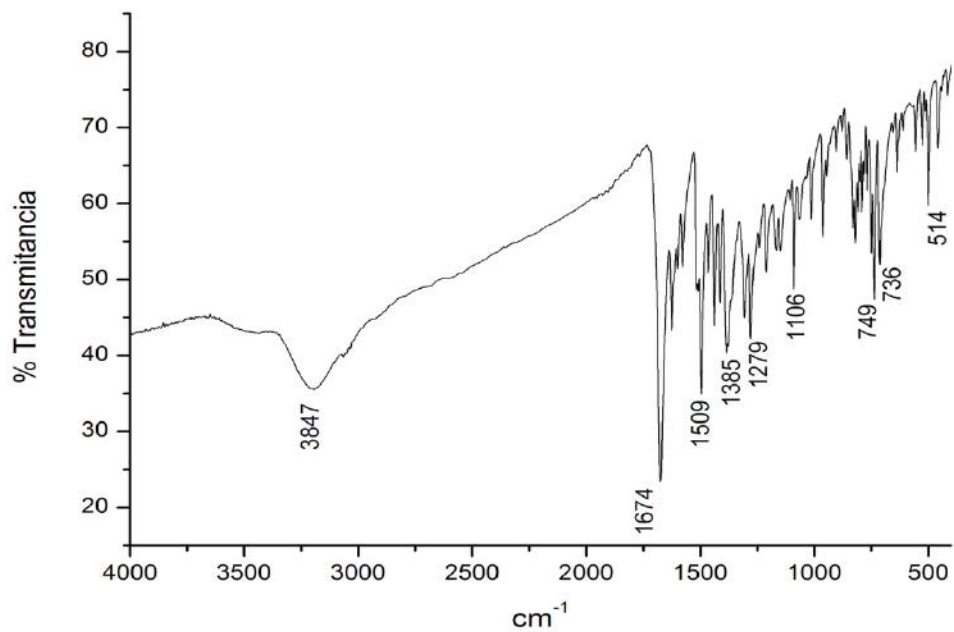
Anexo 3c-2-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**3c**). Composto apolar.



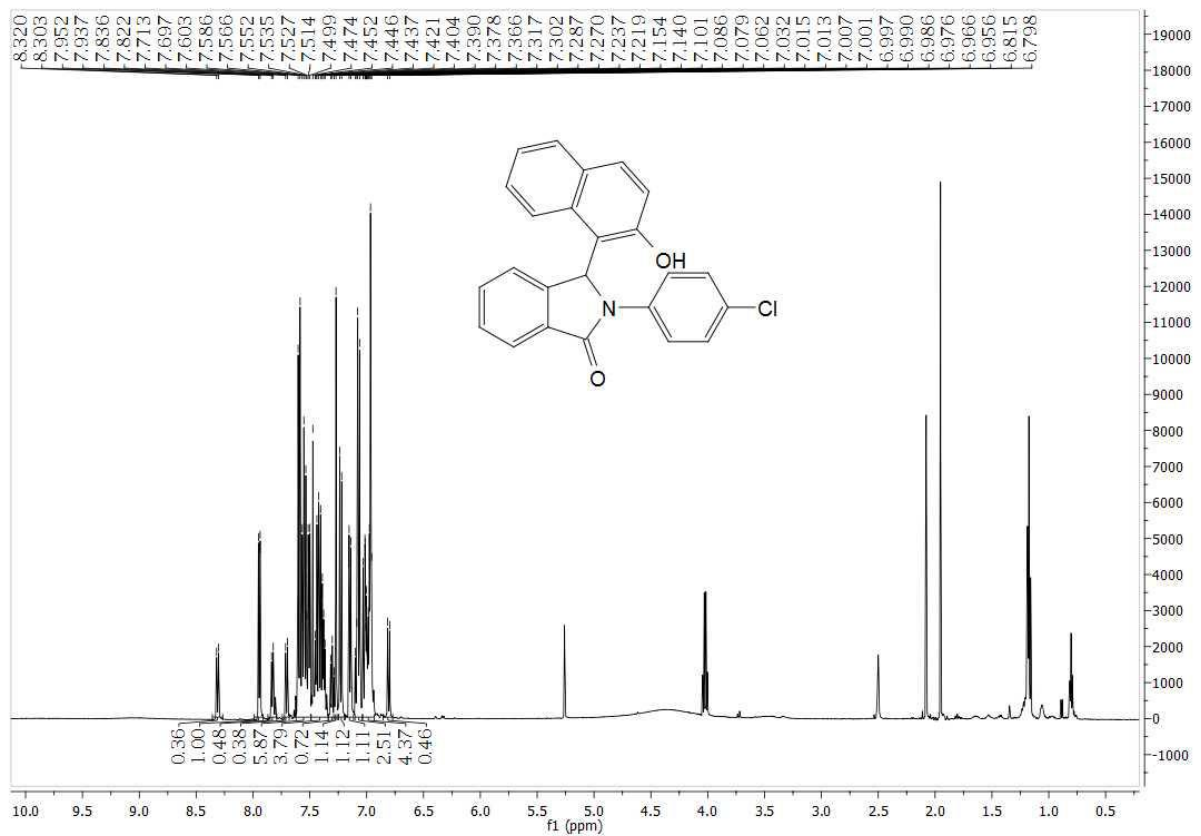
Anexo 3c-3 H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (**3c**). Composto polar.



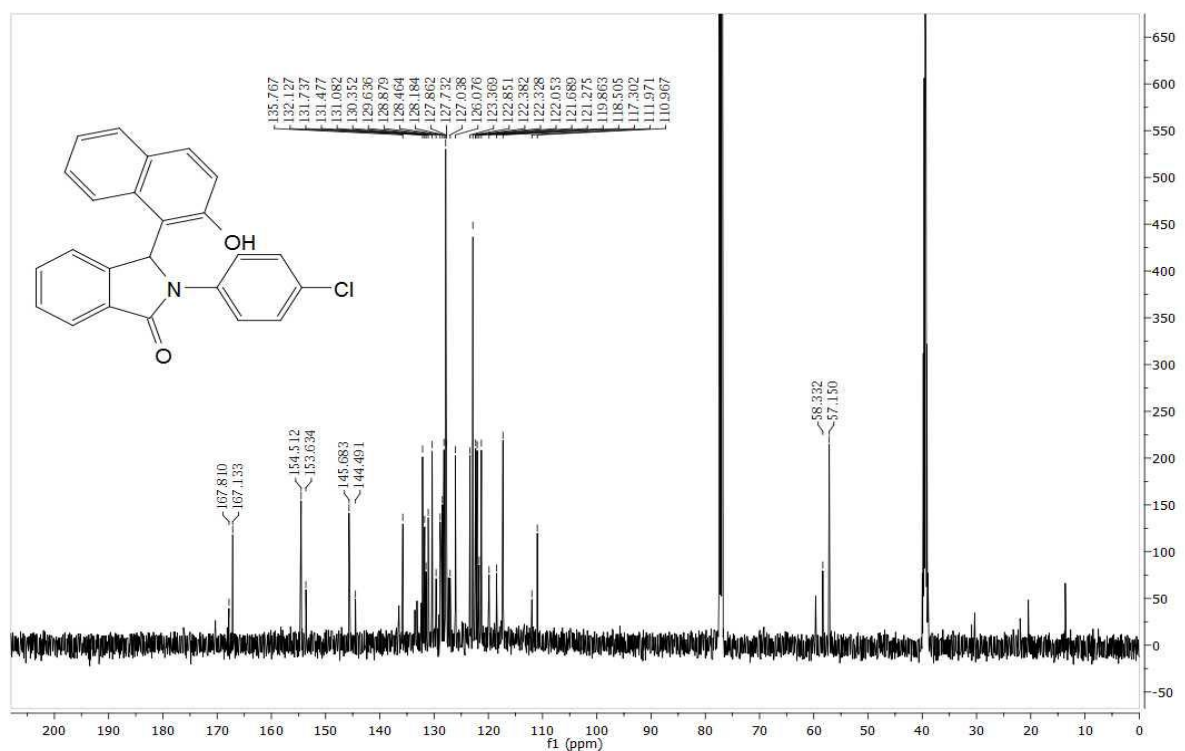
Anexo 3c-3 C: RMN de ¹³C (125MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-metilfenil)isoindolinona (3c). Composto polar.



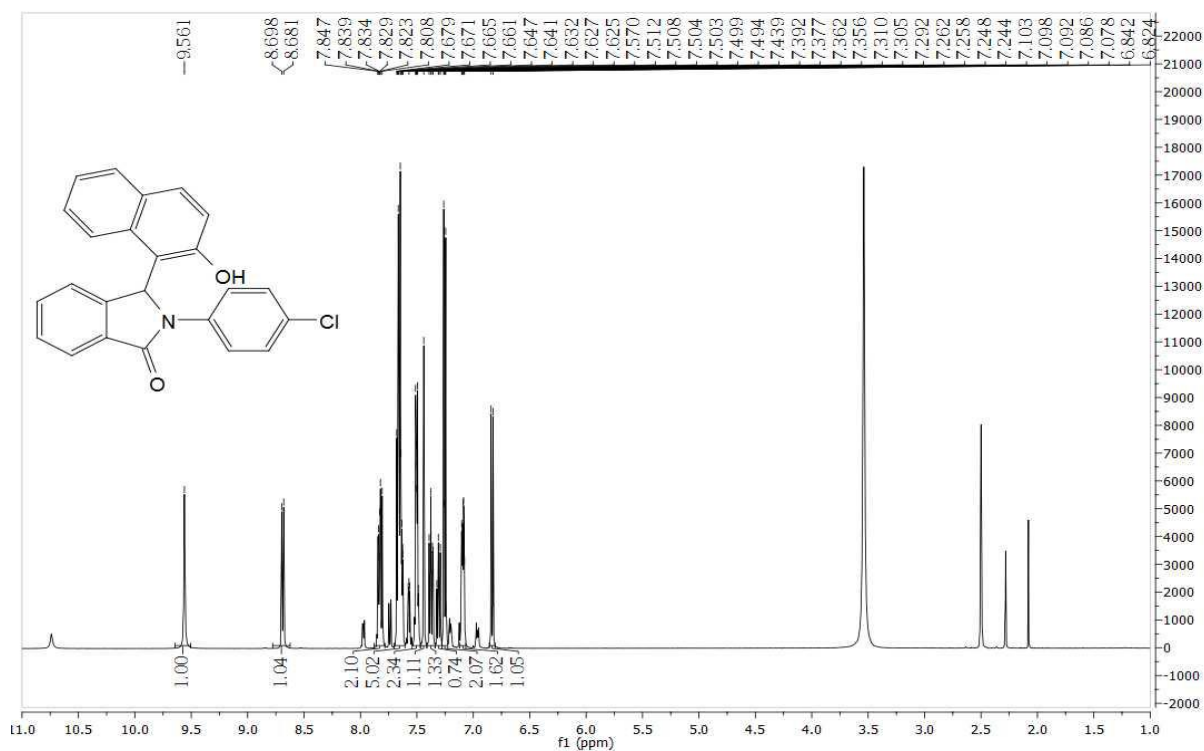
Anexo 3d-R: Infravermelho de 3-(hidroxi-naftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (3d)



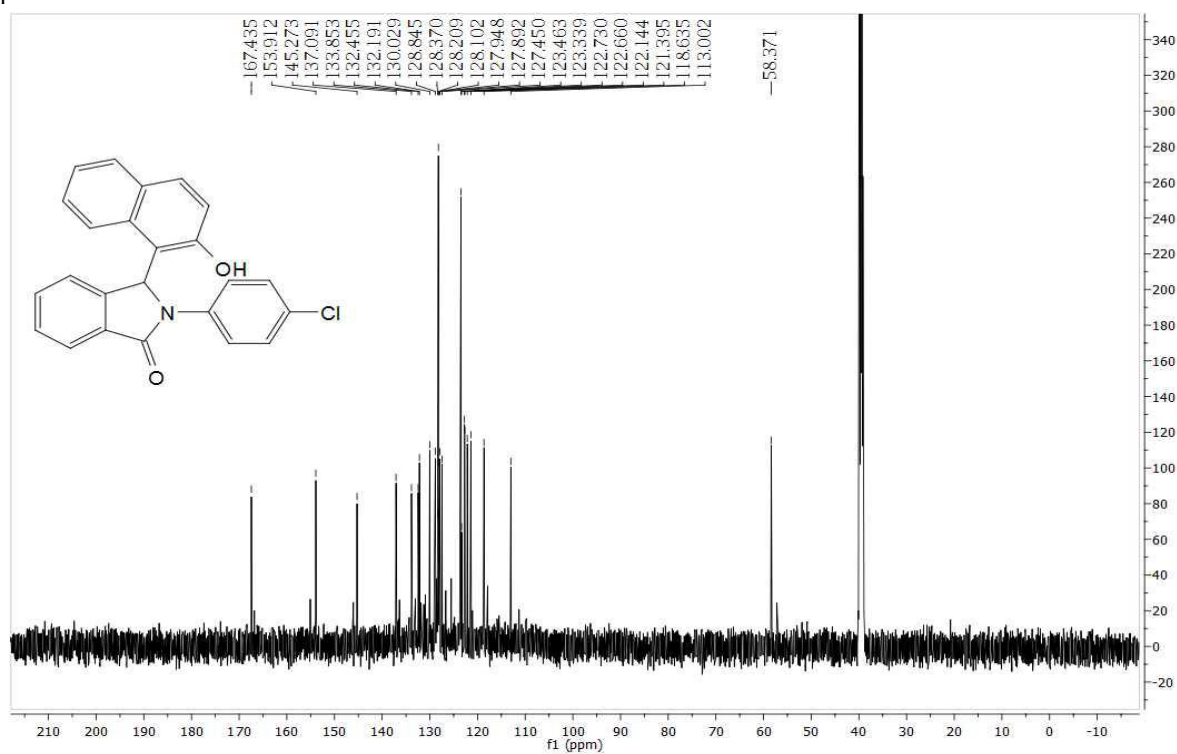
Anexo 3d-1-H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (**3d**). Mistura de diastereoisômeros.



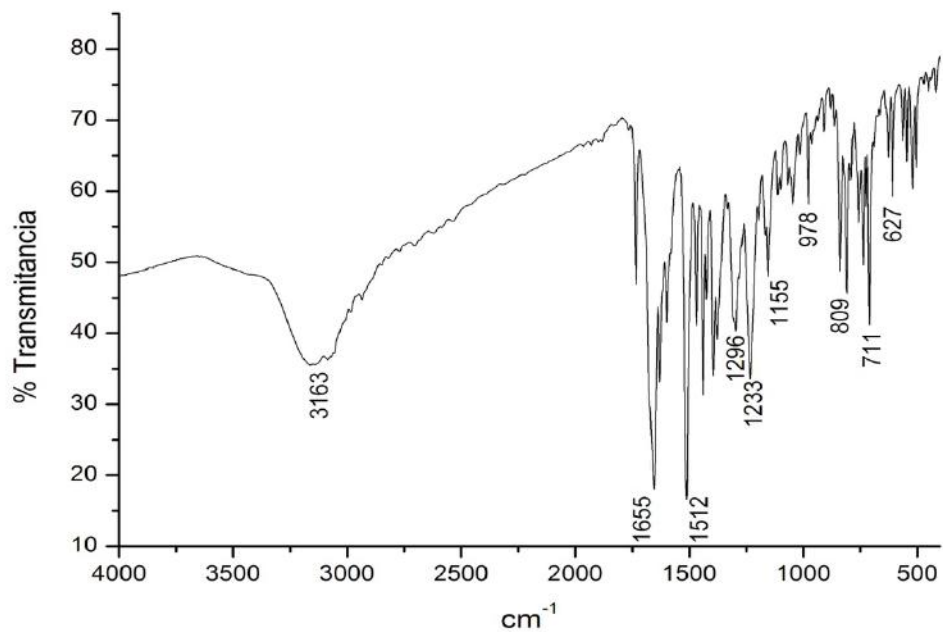
Anexo 3d-1-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (**3d**). Mistura de diastereoisômeros.



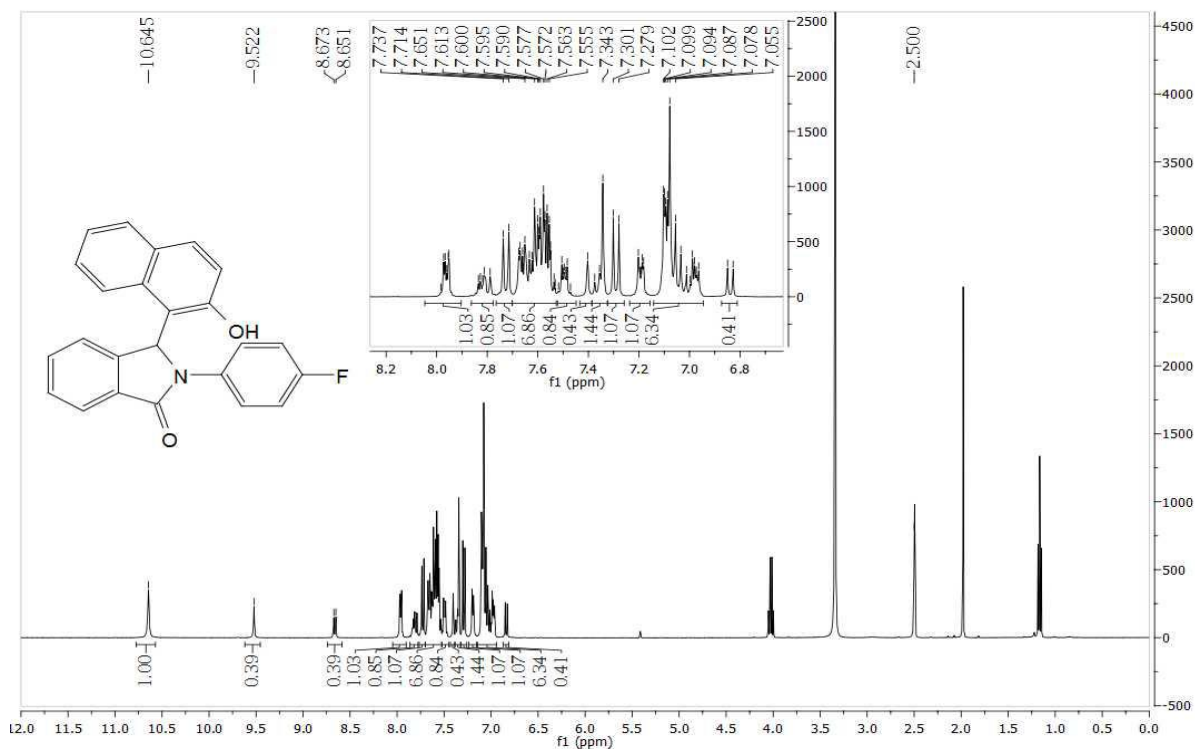
Anexo 3d-2-H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (**3d**). Composto polar.



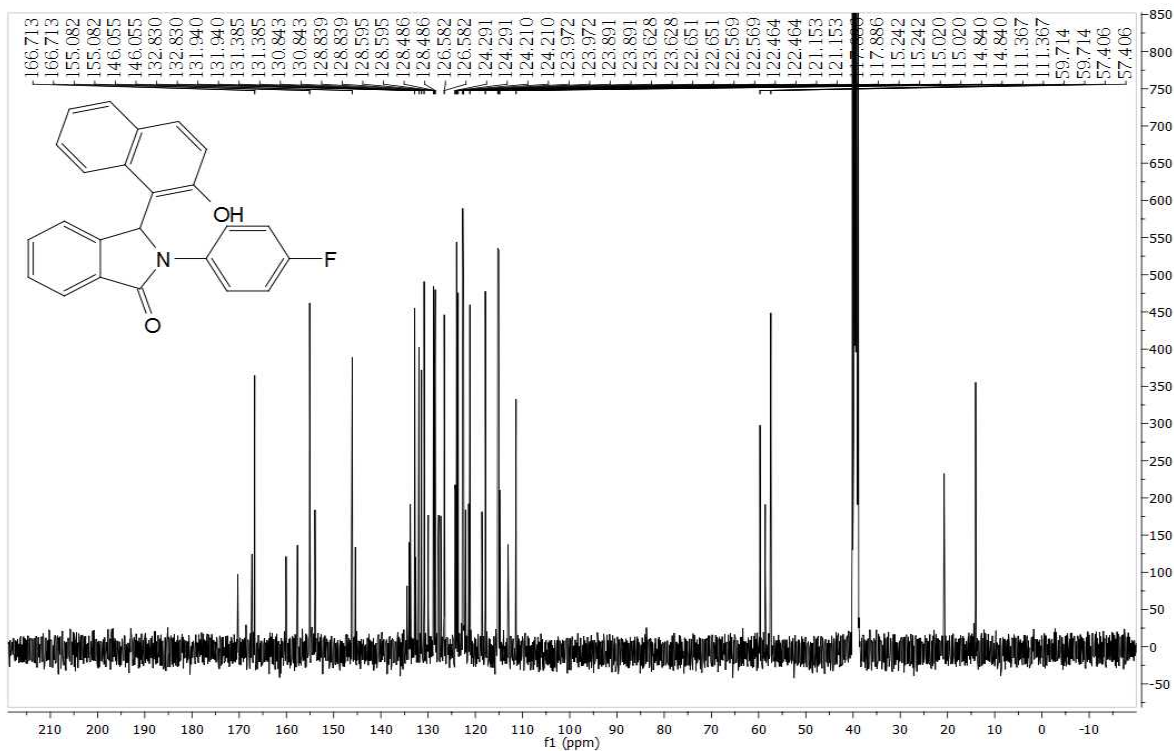
Anexo 3d-2 C: RMN de ^{13}C (125MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-clorofenil)isoindolinona (**3d**). Composto polar.



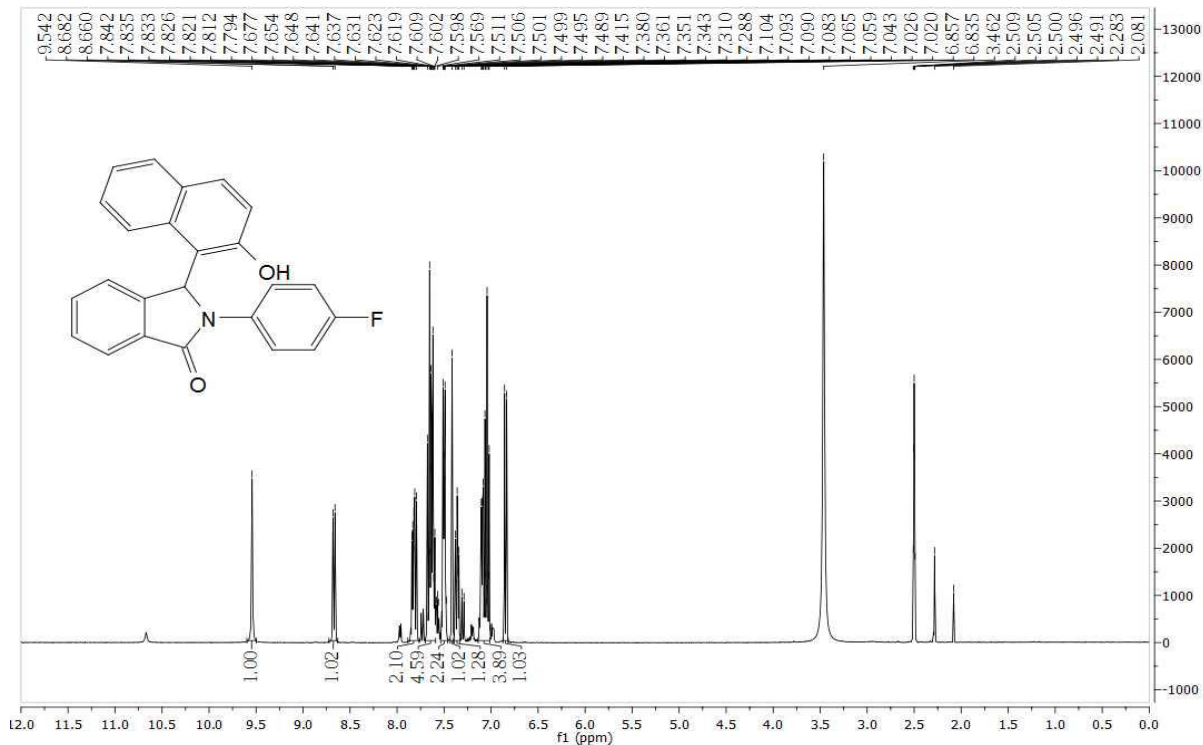
Anexo 3e-R: Infravermelho de 3-(hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**3e**)



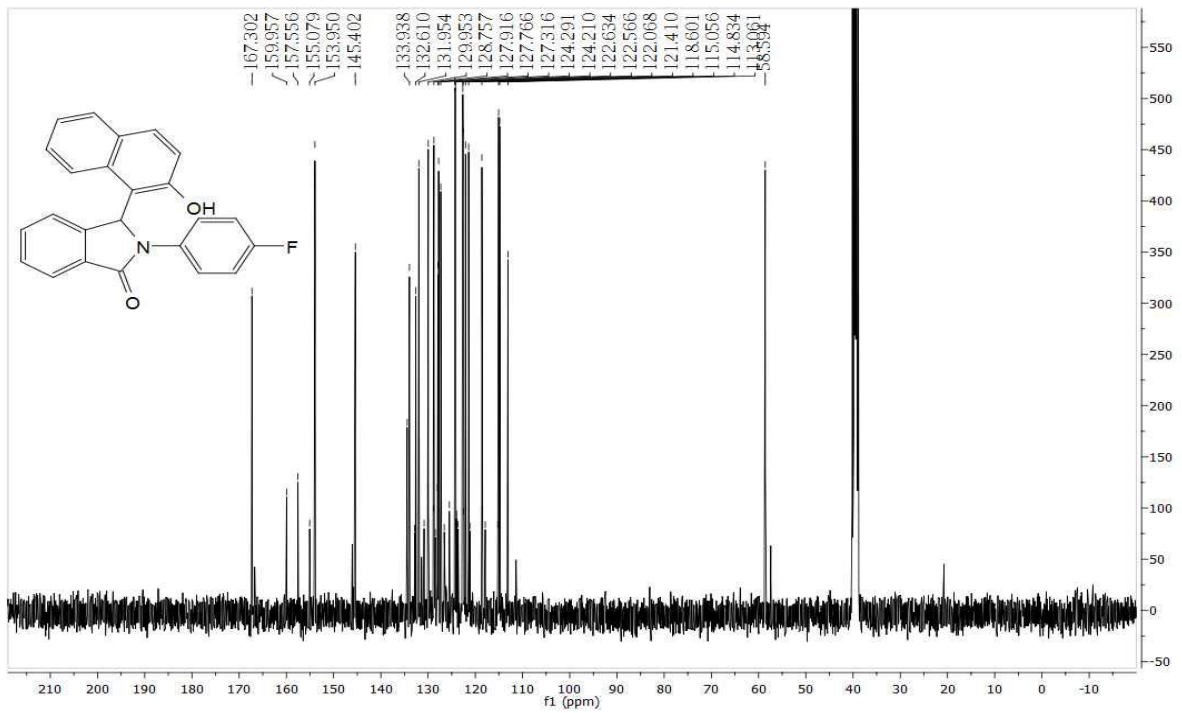
Anexo 3e-I-H: RMN de ^1H (400MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**3e**). Mistura de diastereoisomeros.



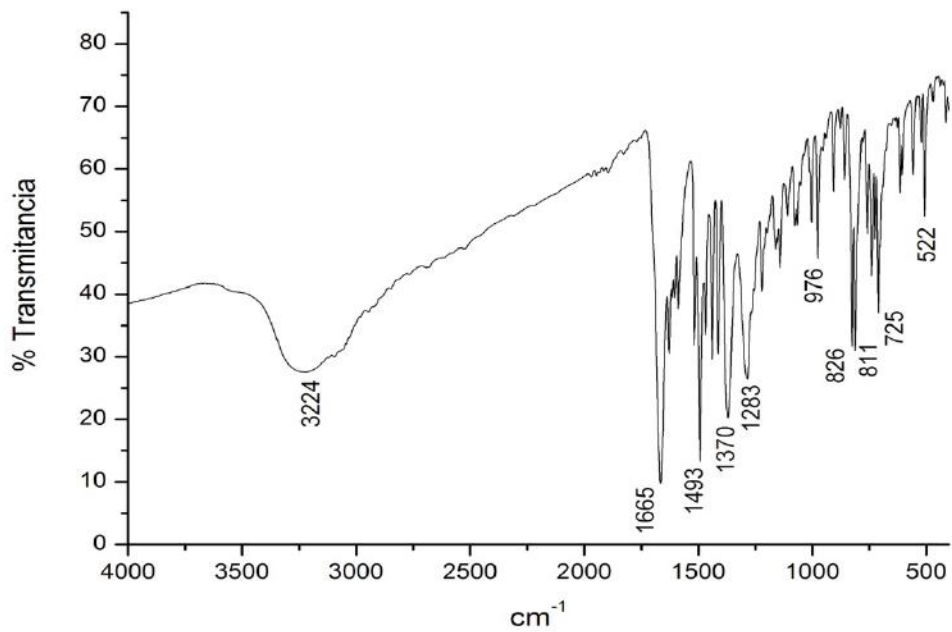
Anexo 3e-1-C: RMN de ^{13}C (100MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**3e**). Mistura de diastereoisómeros



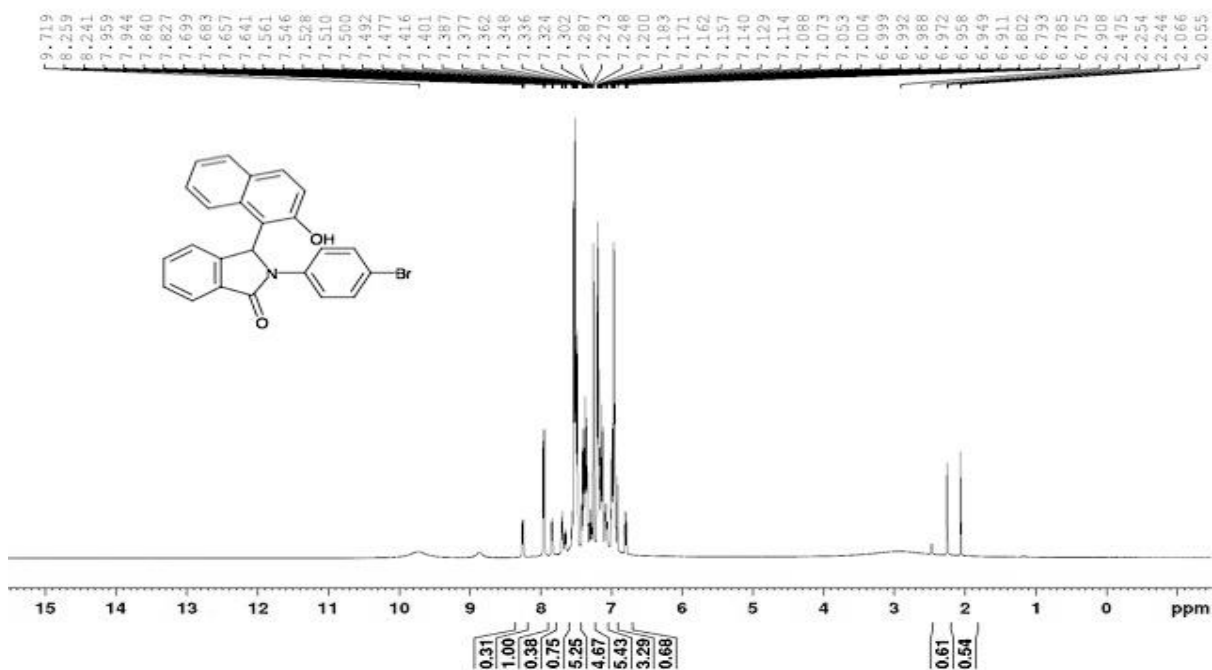
Anexo 3e-2 H: RMN de ^1H (400MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**3e**). Composto polar.



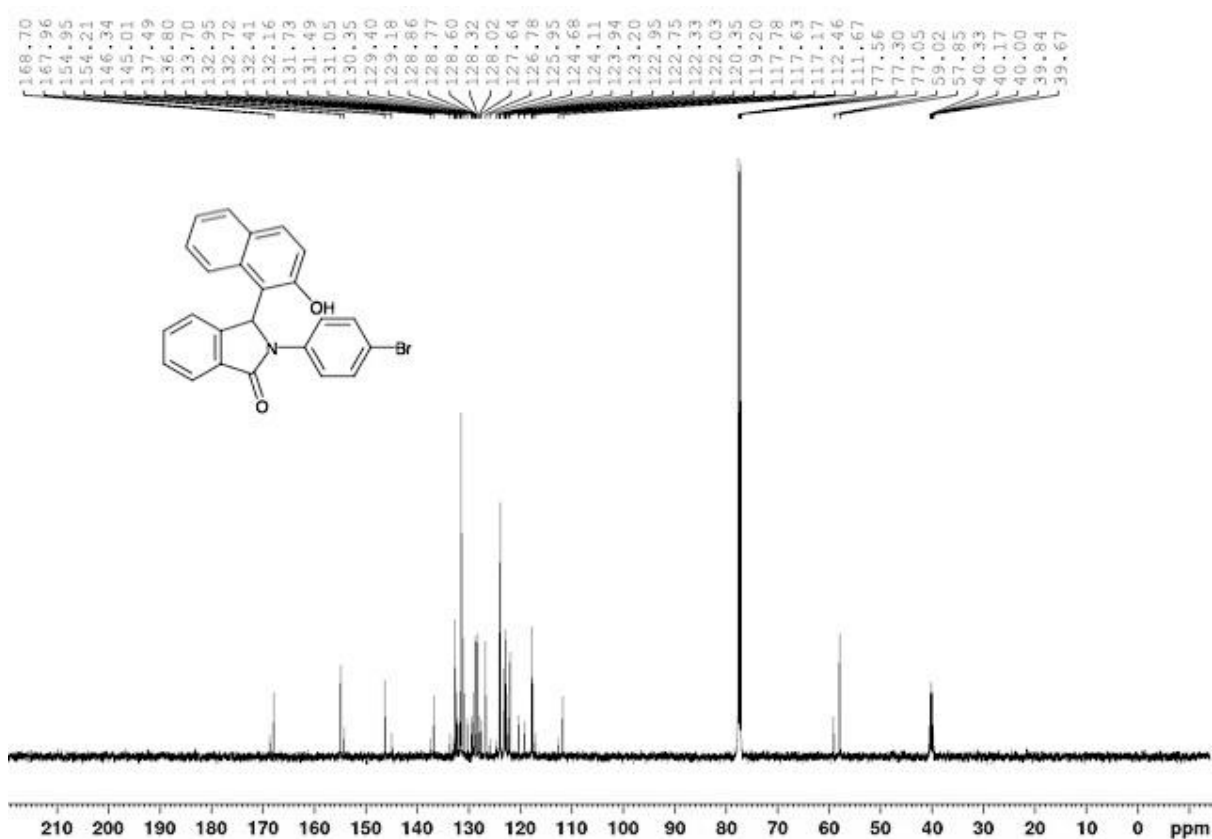
Anexo 3e-2 C: RMN de ¹³C (100MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-fluorfenil)isoindolinona (**3e**). Composto polar.



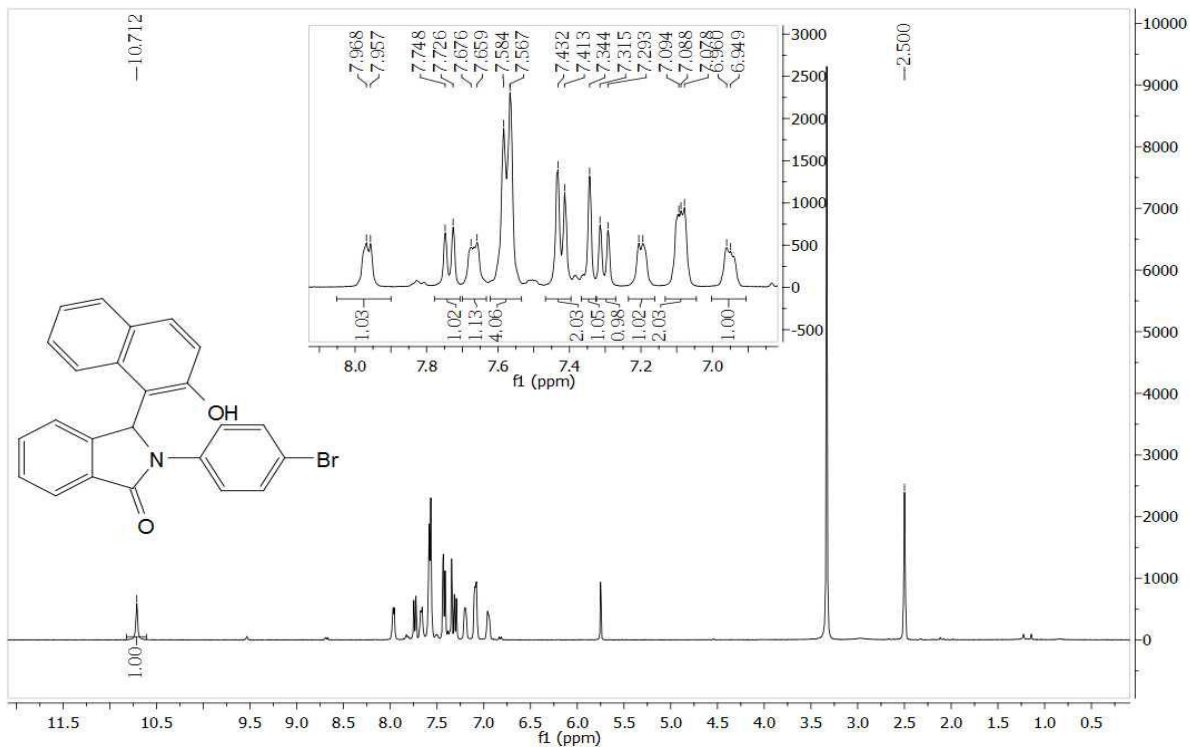
Anexo 3f-R: Infravermelho de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (**3f**)



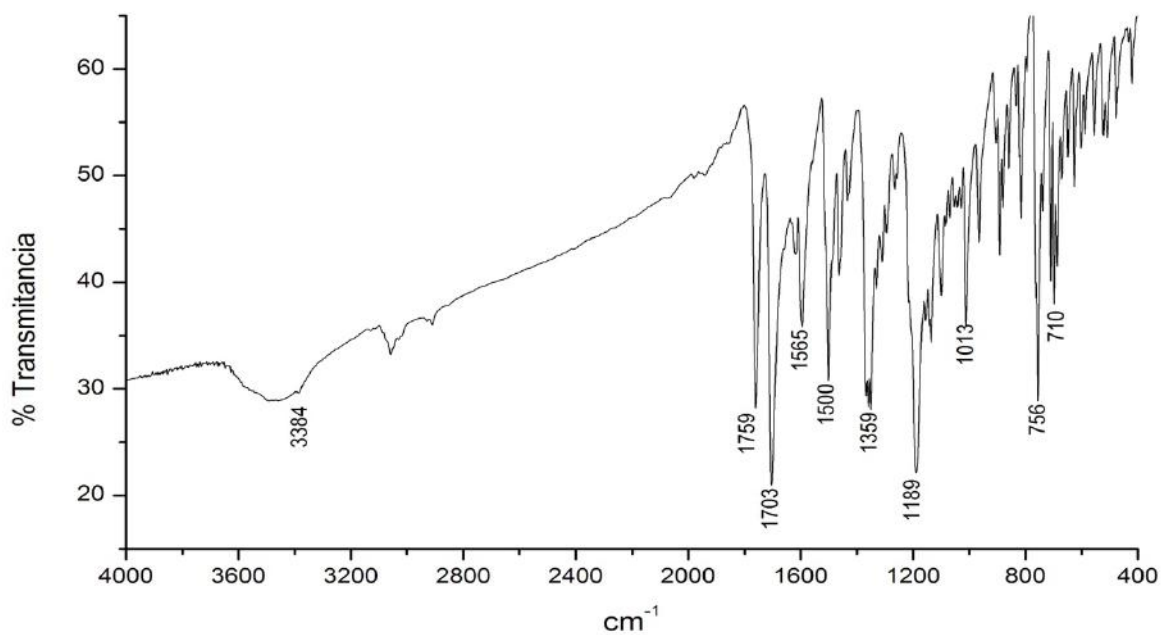
Anexo 3f-1-H: RMN de ¹H (500MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (3f). Mistura de diastereoisômeros.



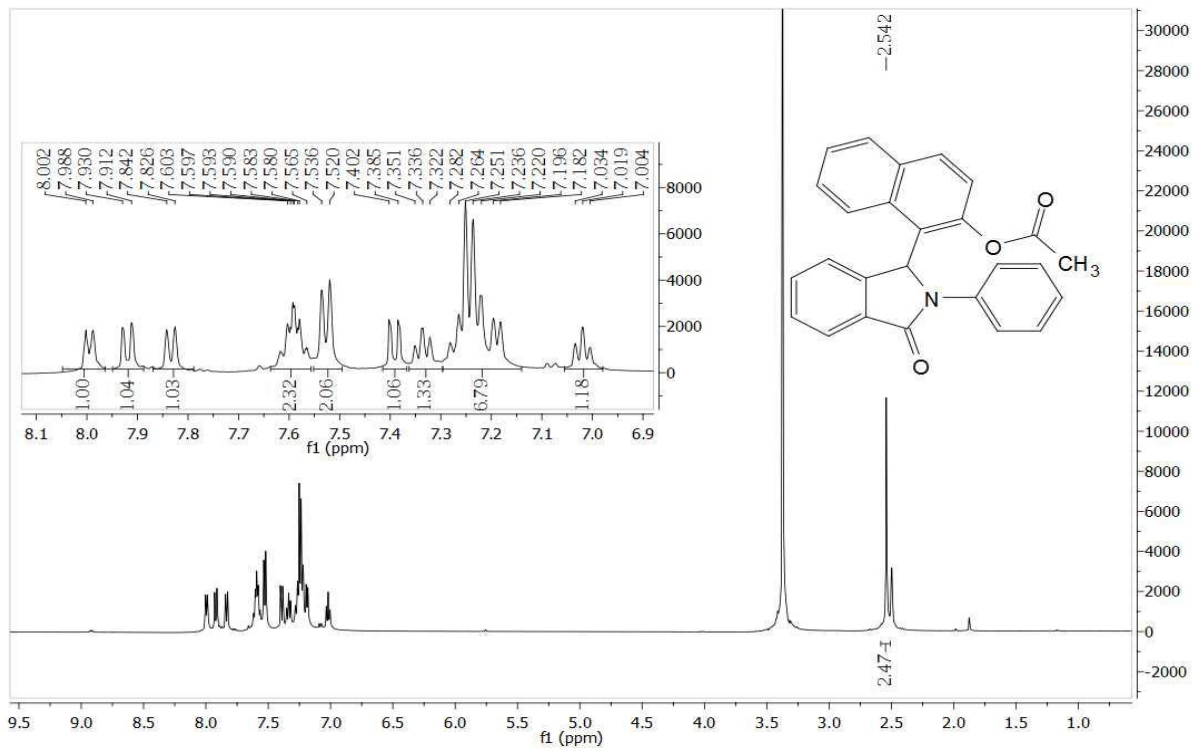
Anexo 3f-1-C: RMN de ¹³C (125MHz) de 3-(2-hidroxinaftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (3f). Mistura de diastereoisômeros



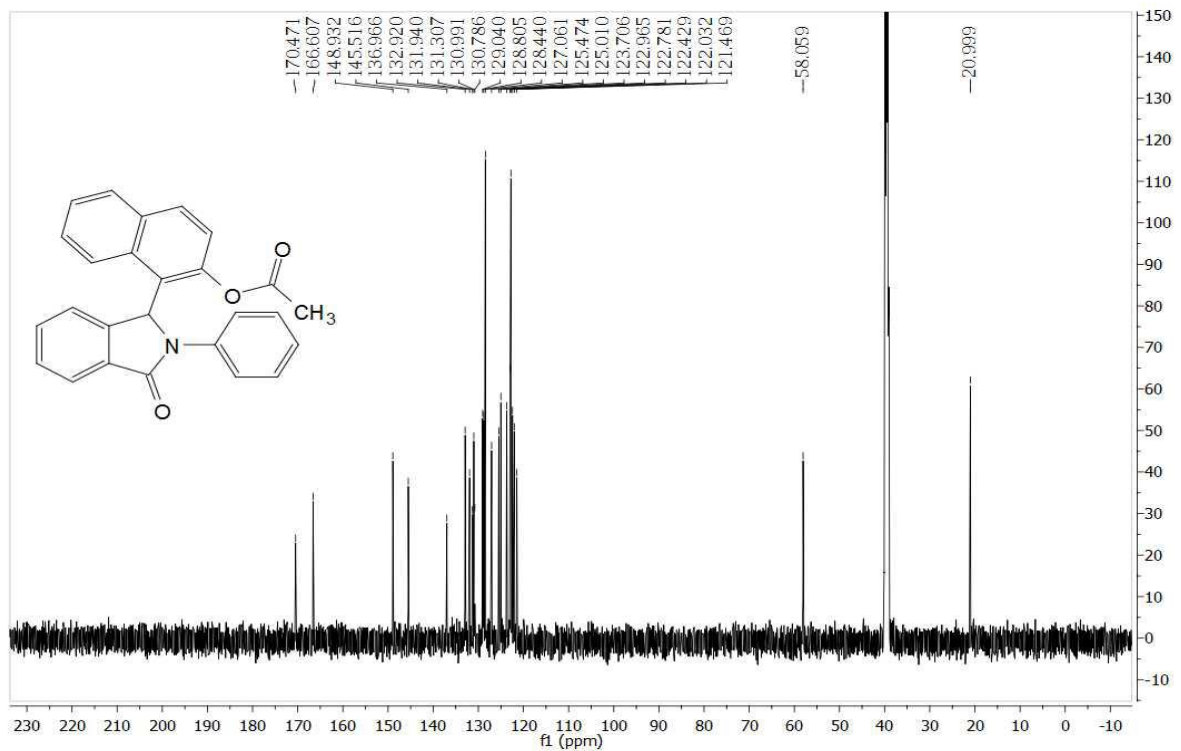
Anexo 3f-2 H: RMN de ¹H (400MHz) de 3-(2-hidroxi-naftalenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (**3f**). Composto apolar.



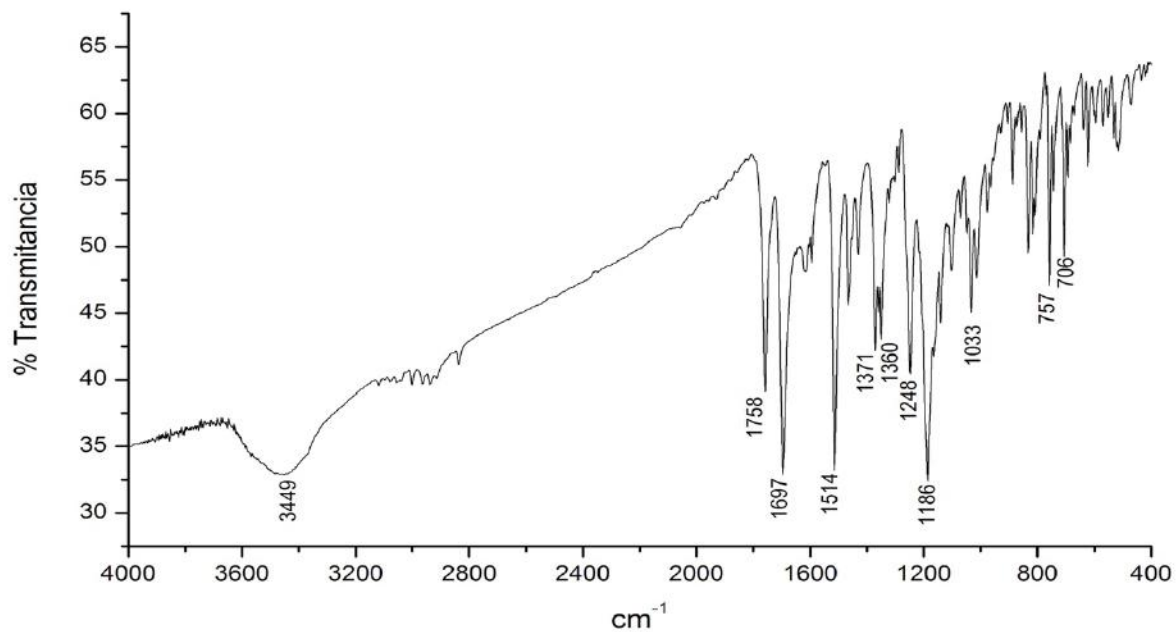
Anexo 4a-R: Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (**4a**)



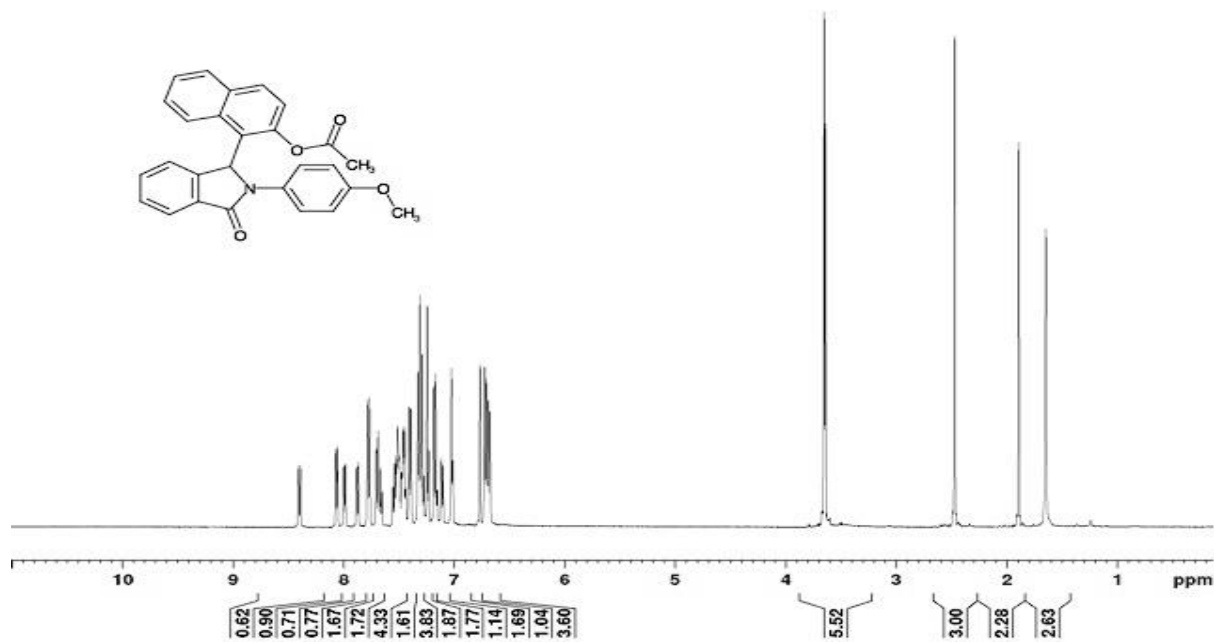
Anexo 4a H: RMN de ^1H (500MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (**4a**)



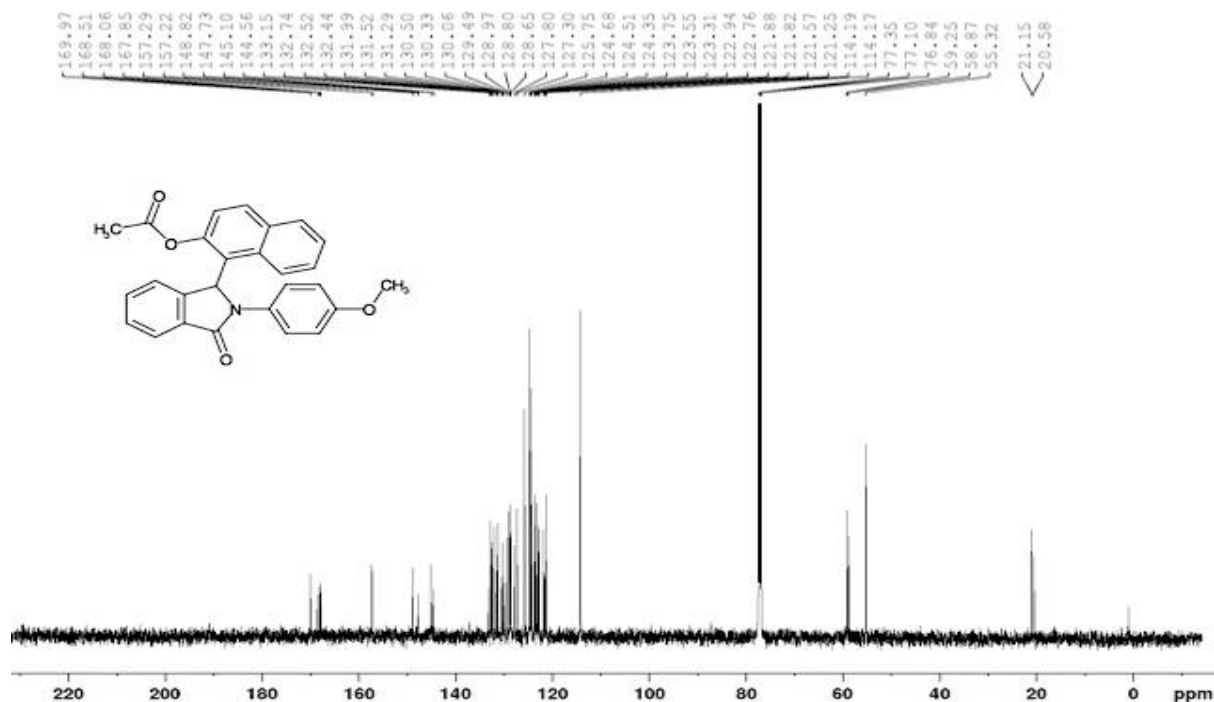
Anexo 4a-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-fenil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (**4a**)



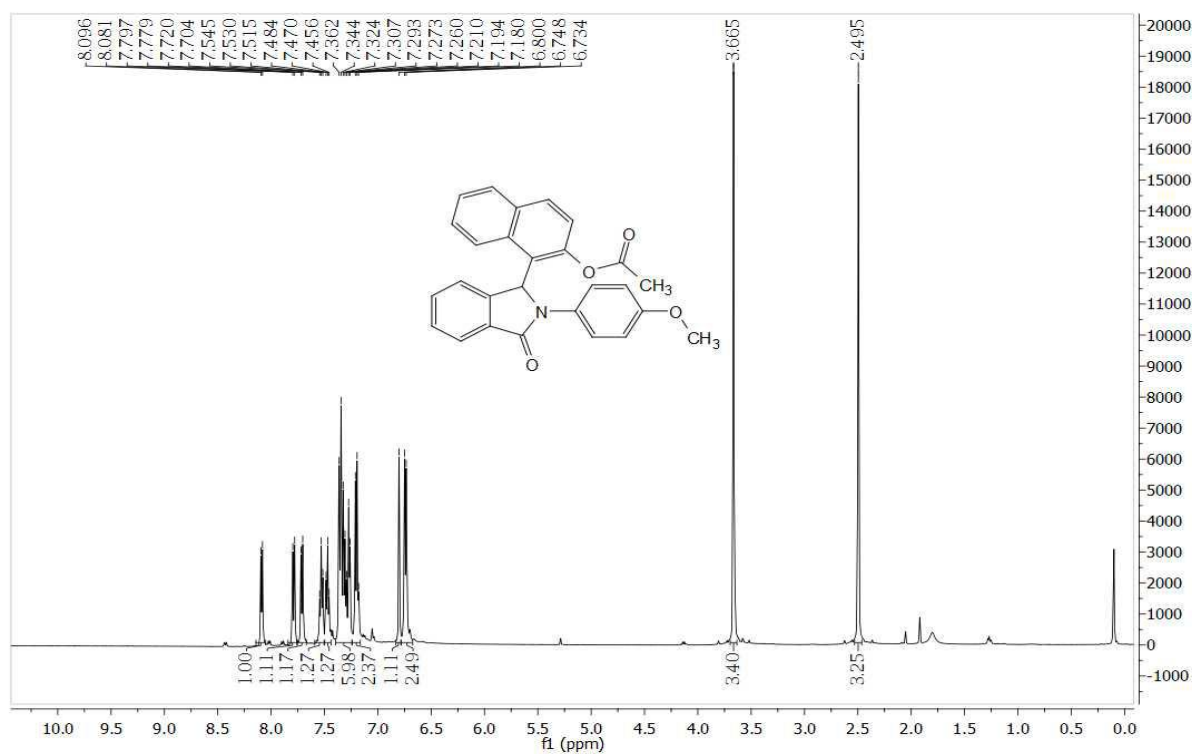
Anexo 4b-R: Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (**4b**)



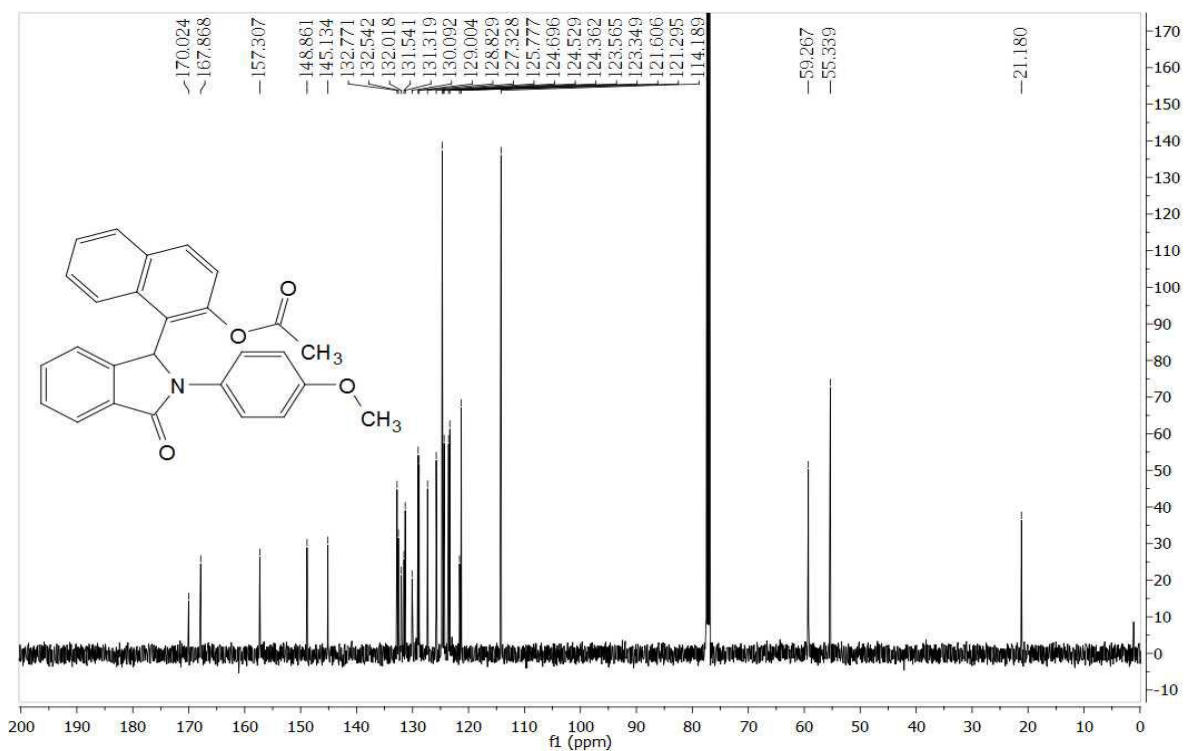
Anexo 4b-1 H: RMN de ^1H (500MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (**4b**). Mistura de diastereoisômeros.



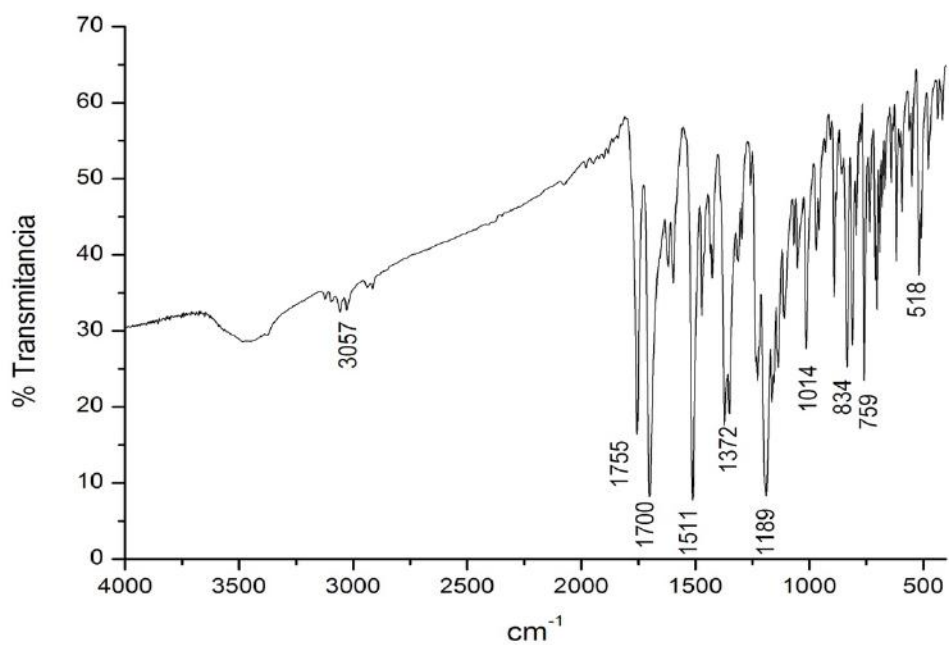
Anexo 4b-1-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (**4b**). Mistura de diastereoisômeros.



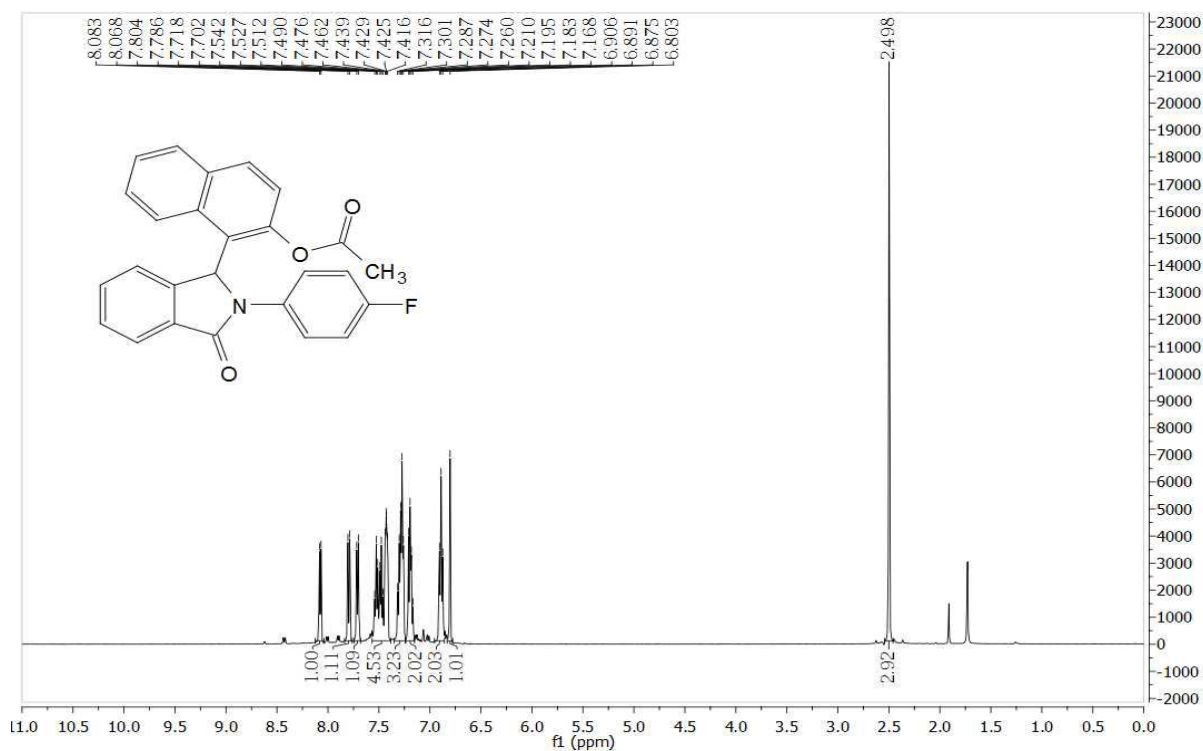
Anexo 4b-2-H: RMN de ^1H (500MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (**4b**). Composto apolar



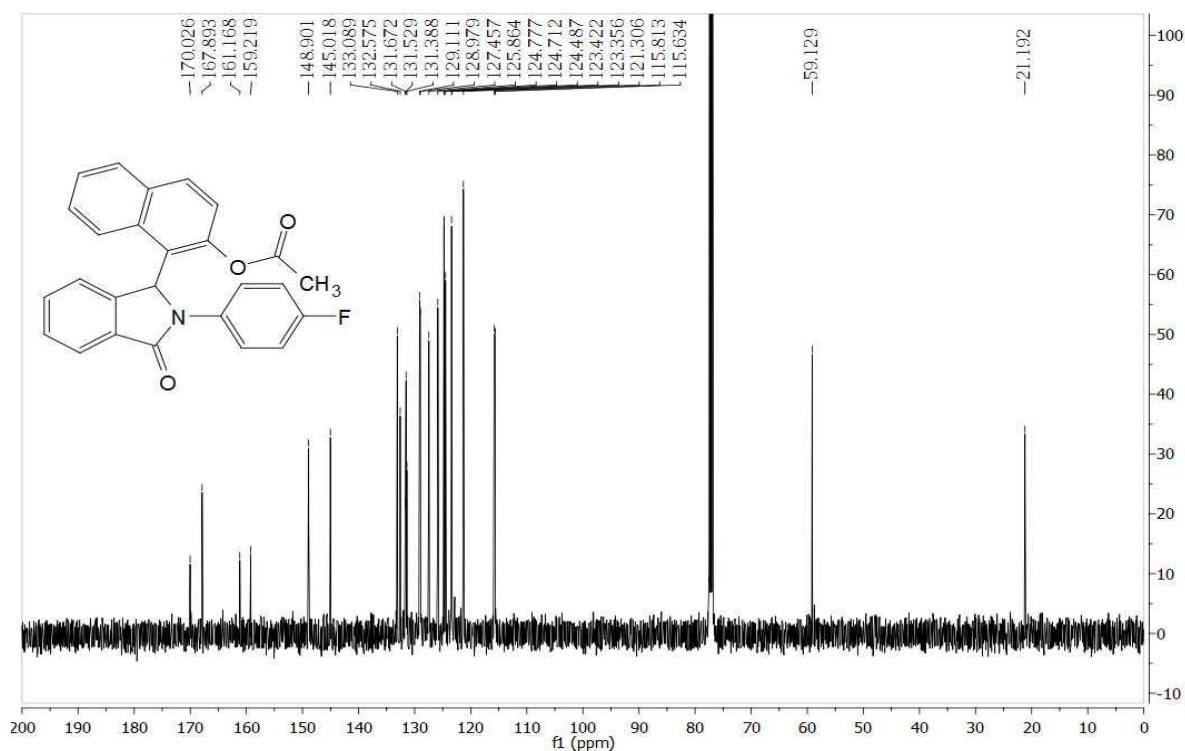
Anexo 4b-2-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (4b). Composto apolar



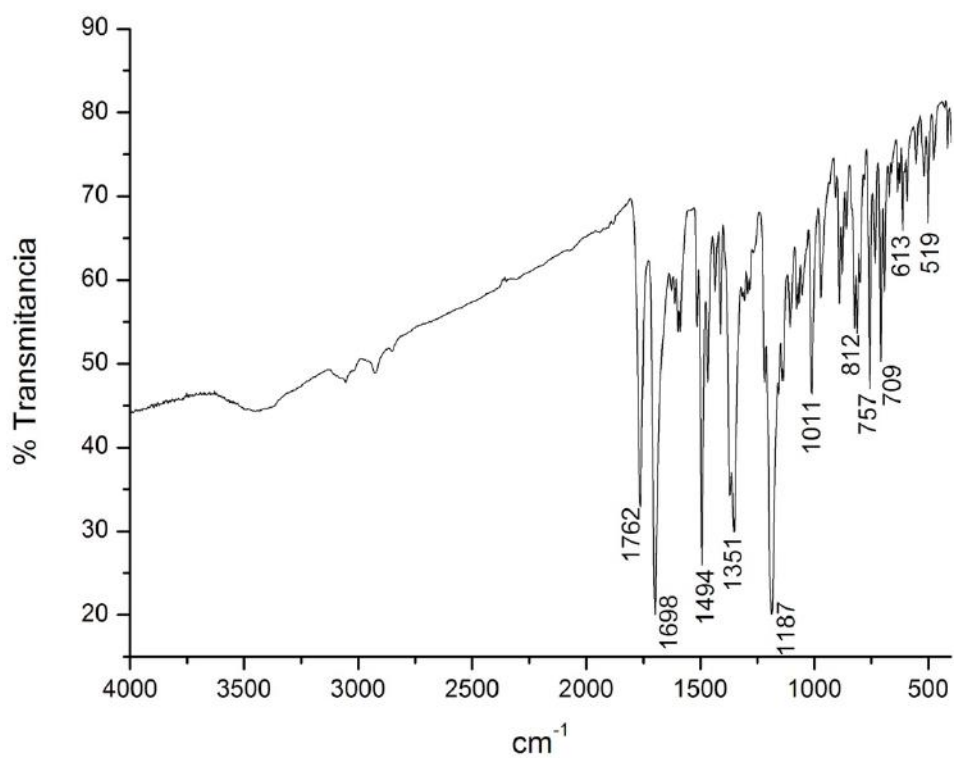
Anexo 4e-R: Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-fluorfenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (4e)



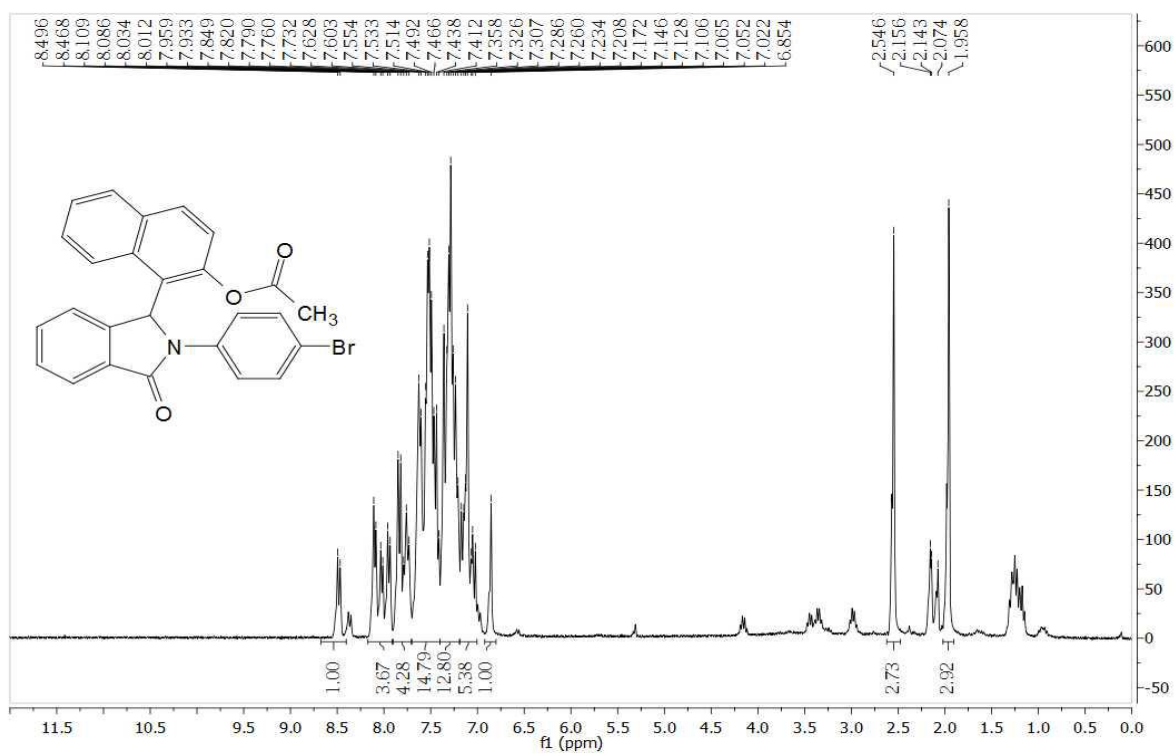
Anexo 4e-H: RMN de ¹H (500MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-fluorfenil)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (4e). Composto apolar.



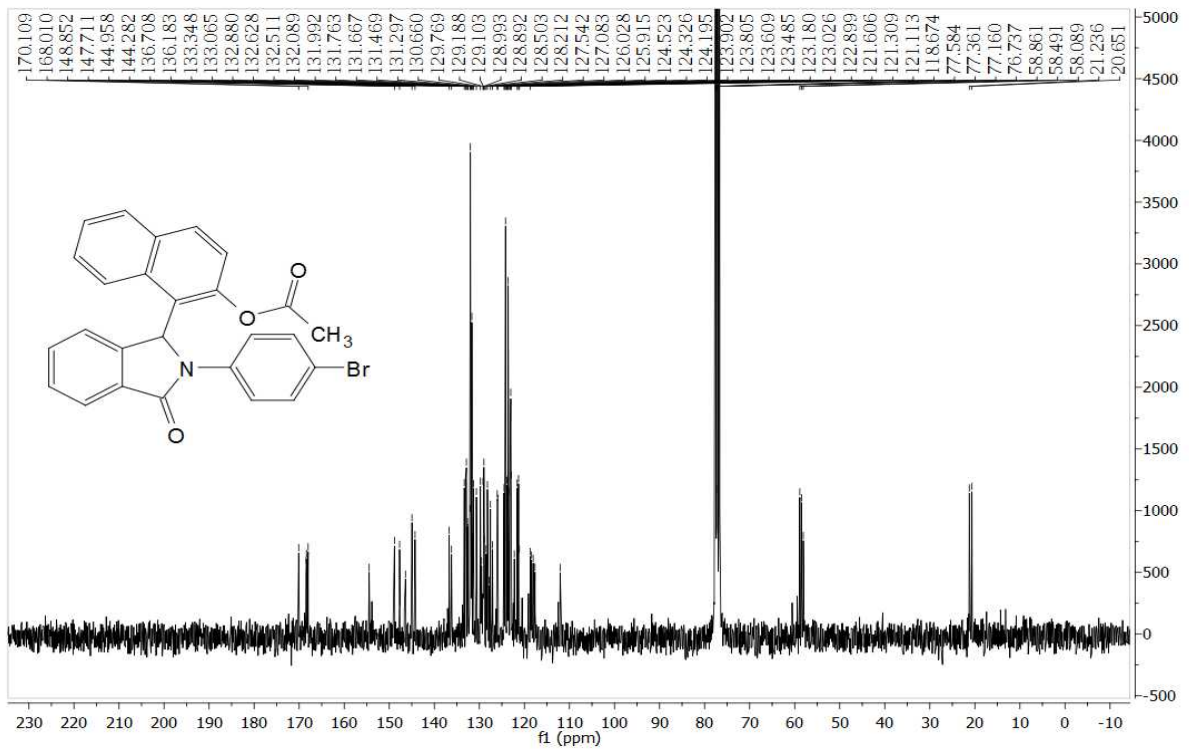
Anexo 4e-C: RMN de ¹³C (125MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-fluorfenil)-2,3-diidro-1*H*-isoindol-1-il)-2-naftila (4e). Composto apolar.



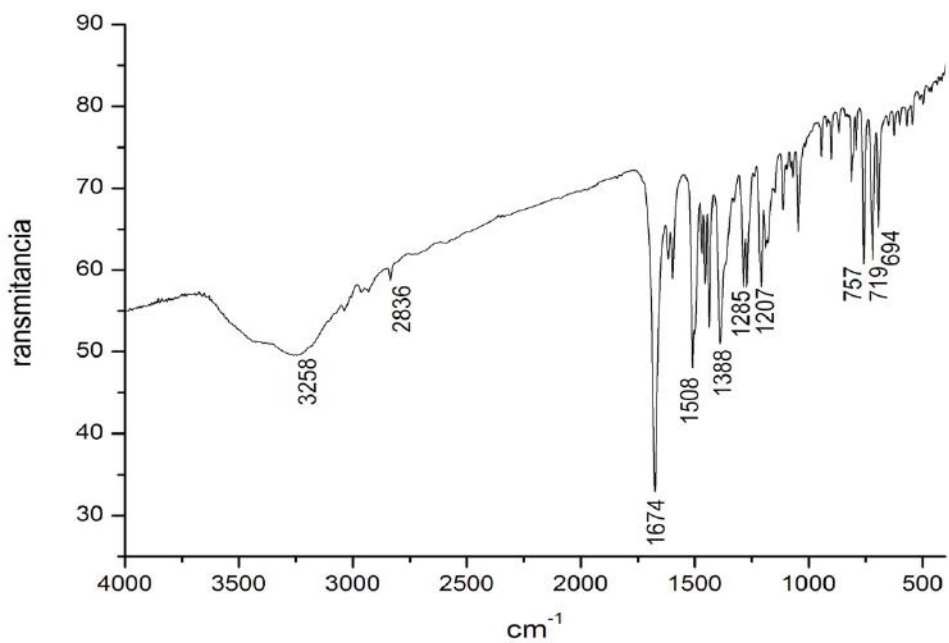
Anexo 4f-R: Infravermelho de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (**4f**)



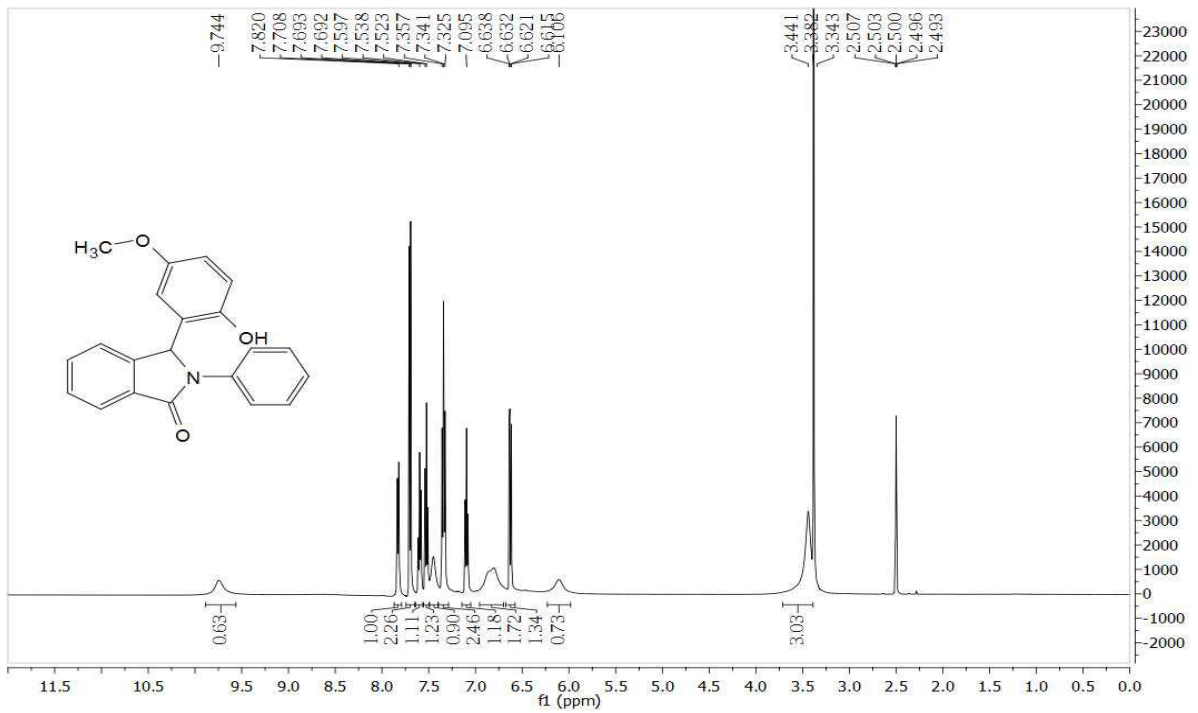
Anexo 4f-H: RMN de ¹H (300MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (**4f**). Mistura de diastereoisômeros.



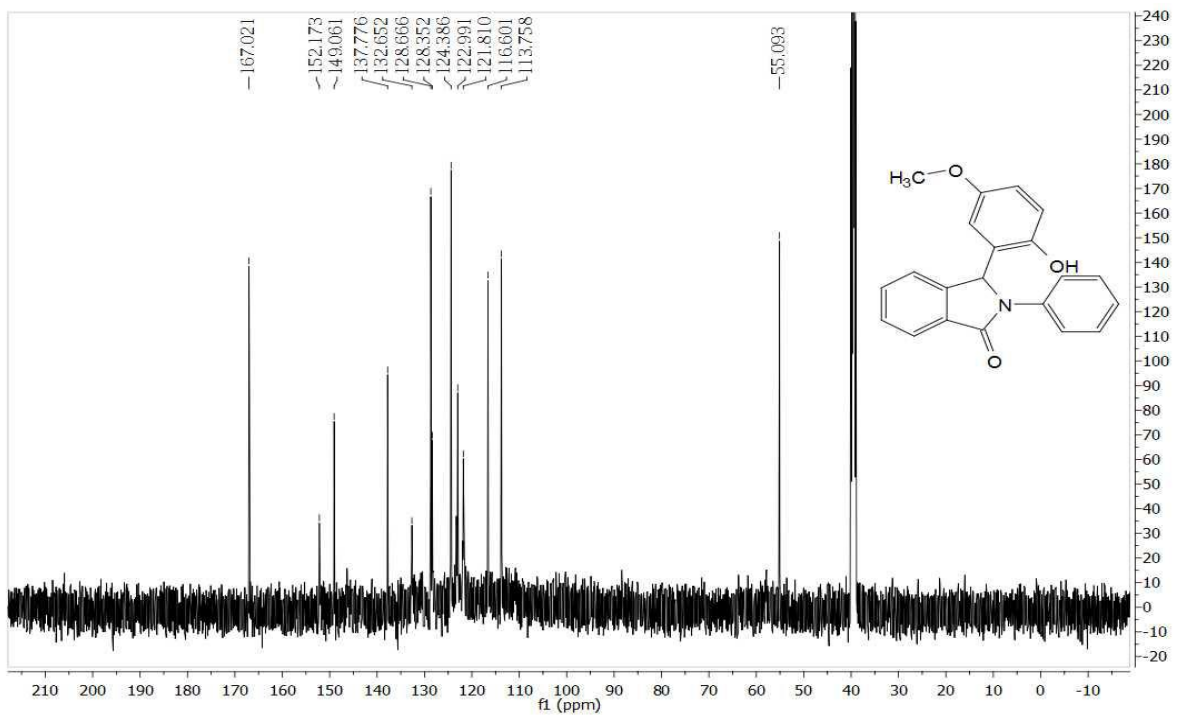
Anexo 4f-C: RMN de ¹³C (75MHz) de Acetato de 1-(3-oxo-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1H-isoindol-1-il)-2-naftila (4f). Mistura de diastereoisômeros.



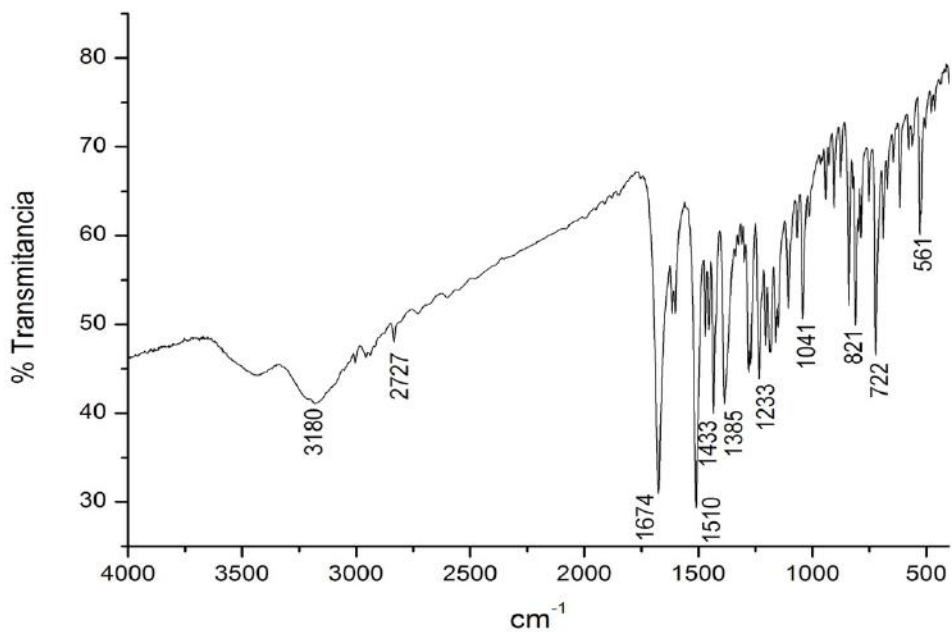
Anexo 5a-R: Infravermelho de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenilisoindolinona (5a)



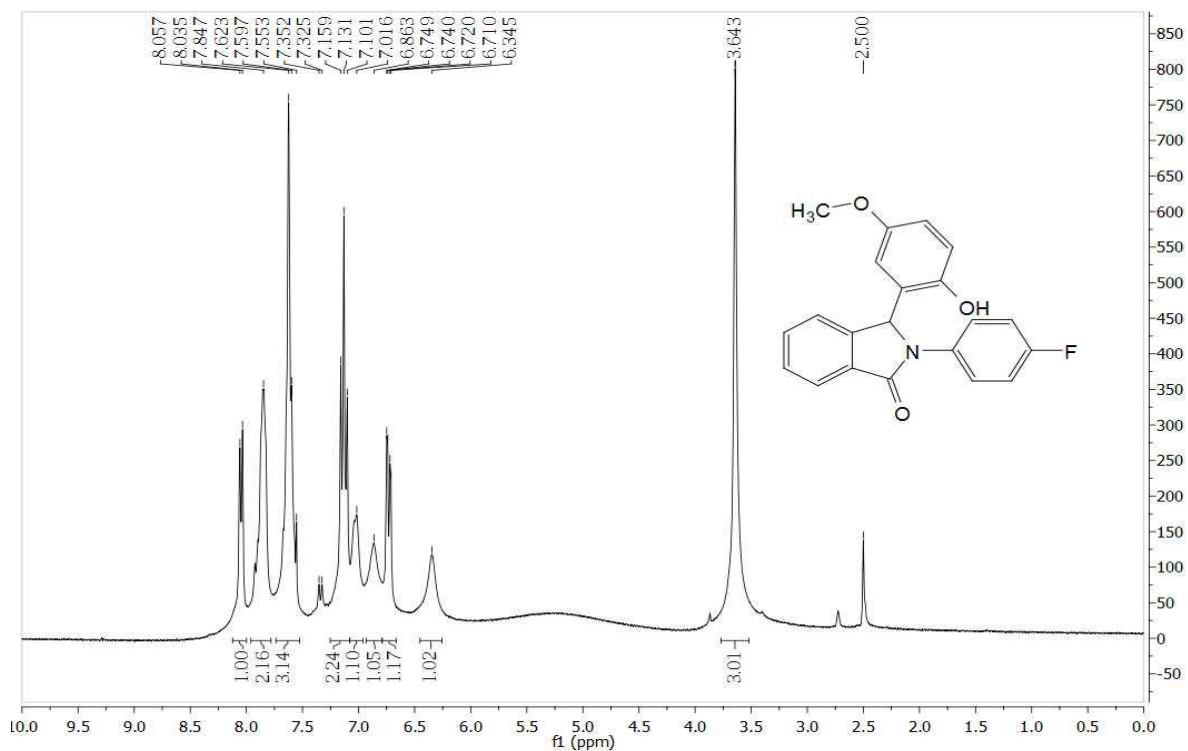
Anexo 5a-H: RMN de ¹H (500MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenilisoindolinona (5a).



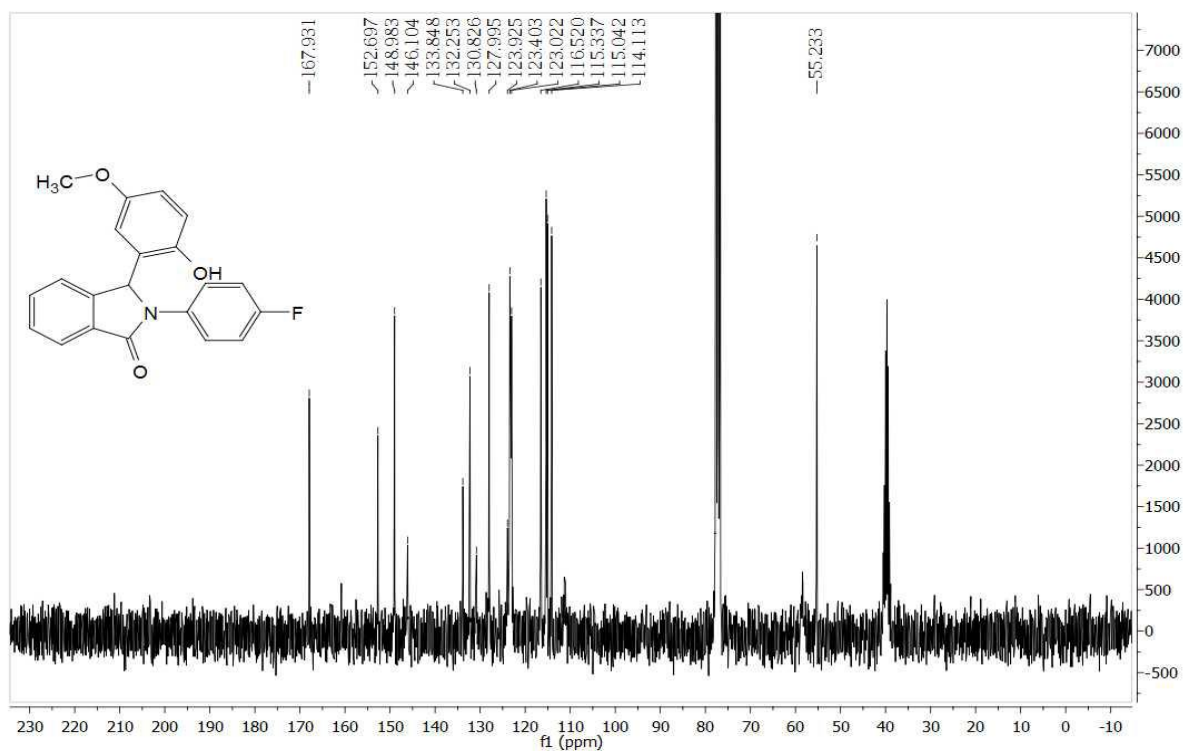
Anexo 5a-C: RMN de ¹³C (125MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenilisoindolinona (5a).



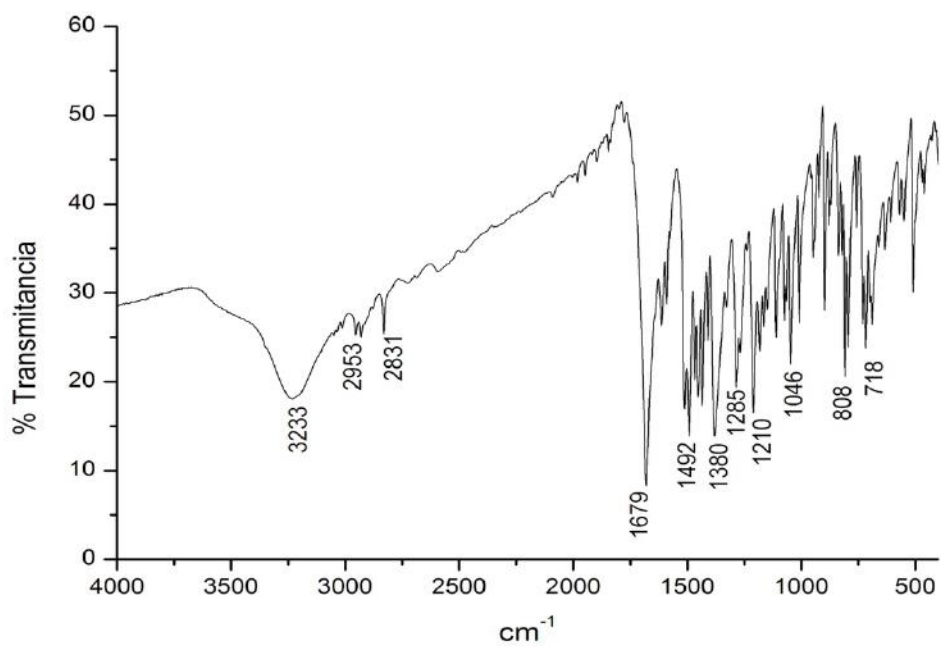
Anexo 5e-R: Infravermelho de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-isoindolinona (**5e**)



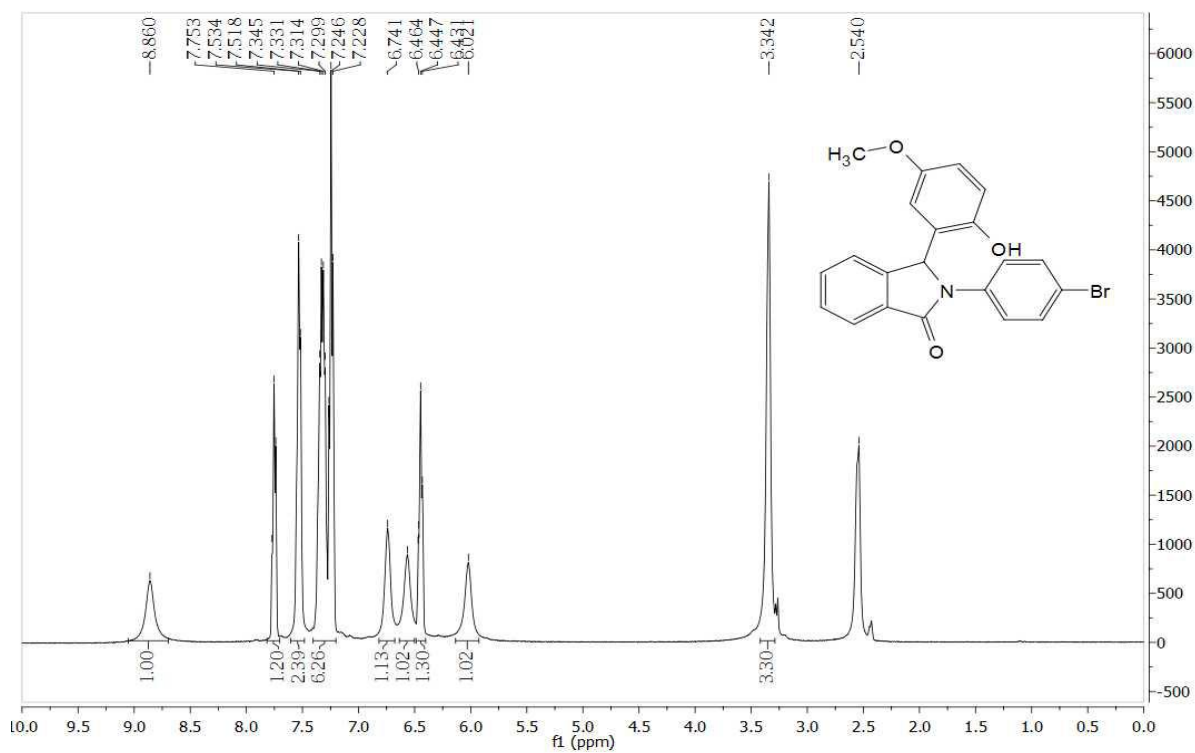
Anexo 5e-H: RMN de ^1H (300MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-isoindolinona (**5e**)



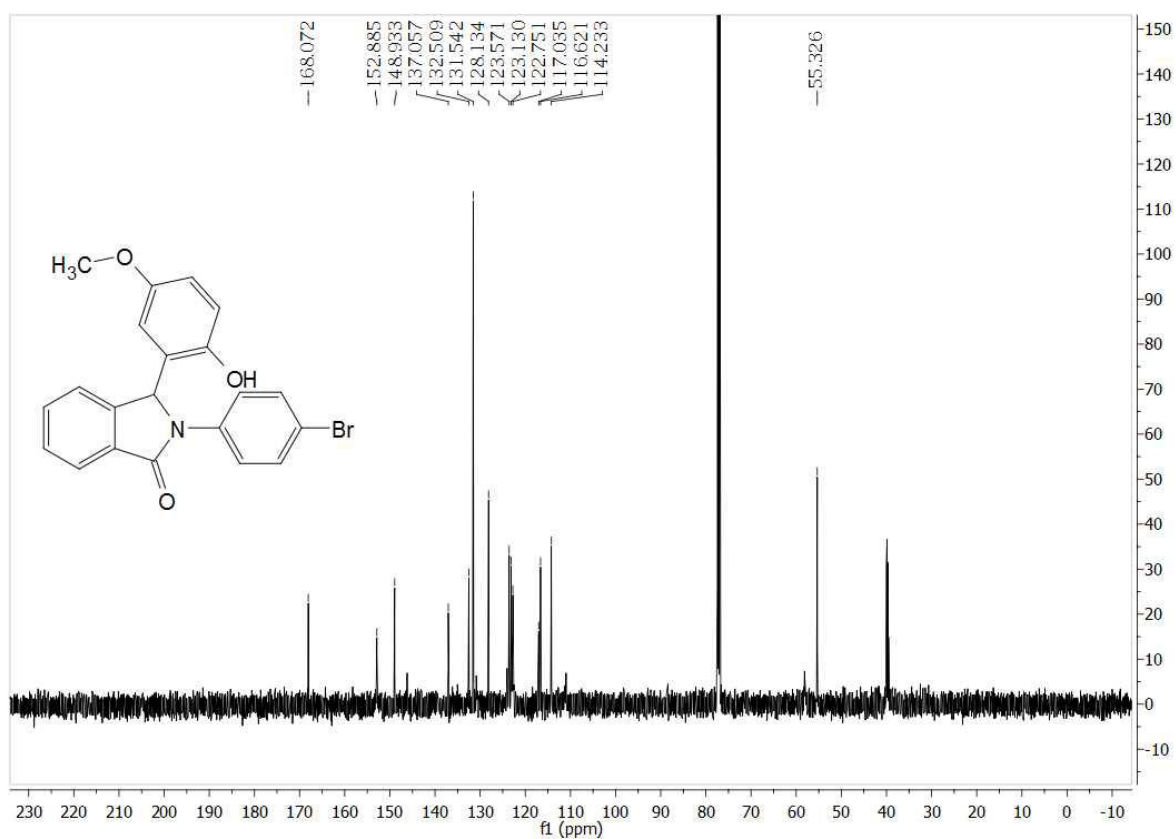
Anexo 5e-C: RMN de ^{13}C (75MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-isoindolinona (**5e**)



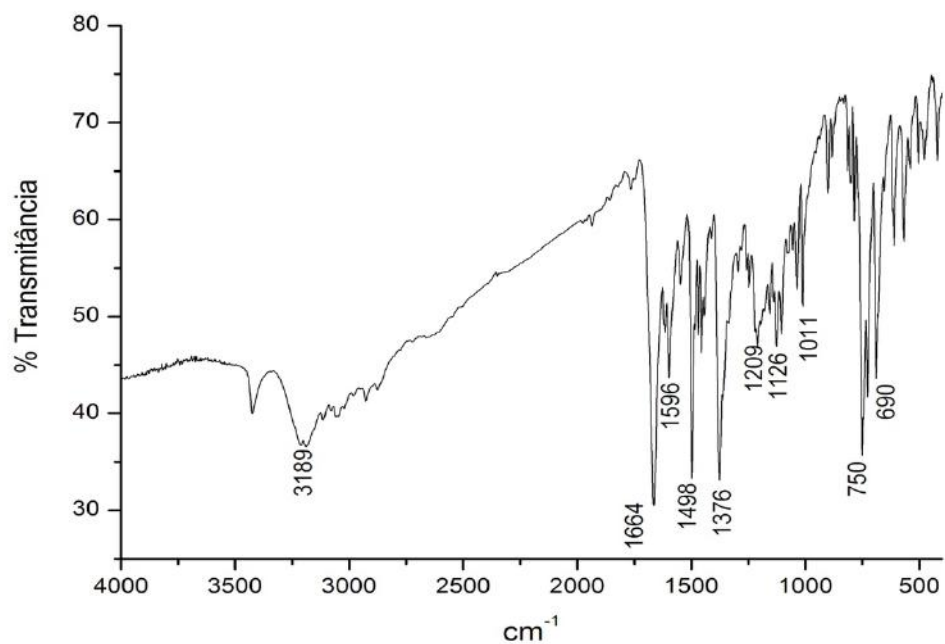
Anexo 5f-R: Infravermelho de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-bromofenil)-isoindolinona (**5f**)



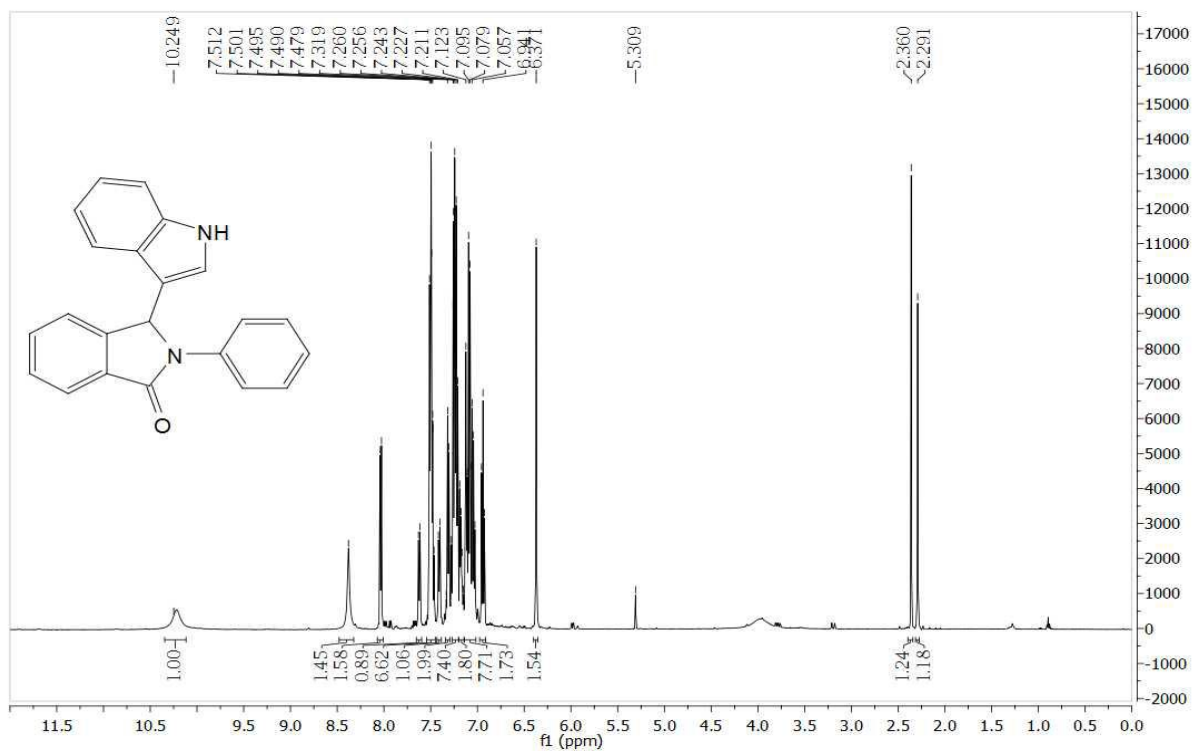
Anexo 5f H: RMN de ^1H (500MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (**5f**)



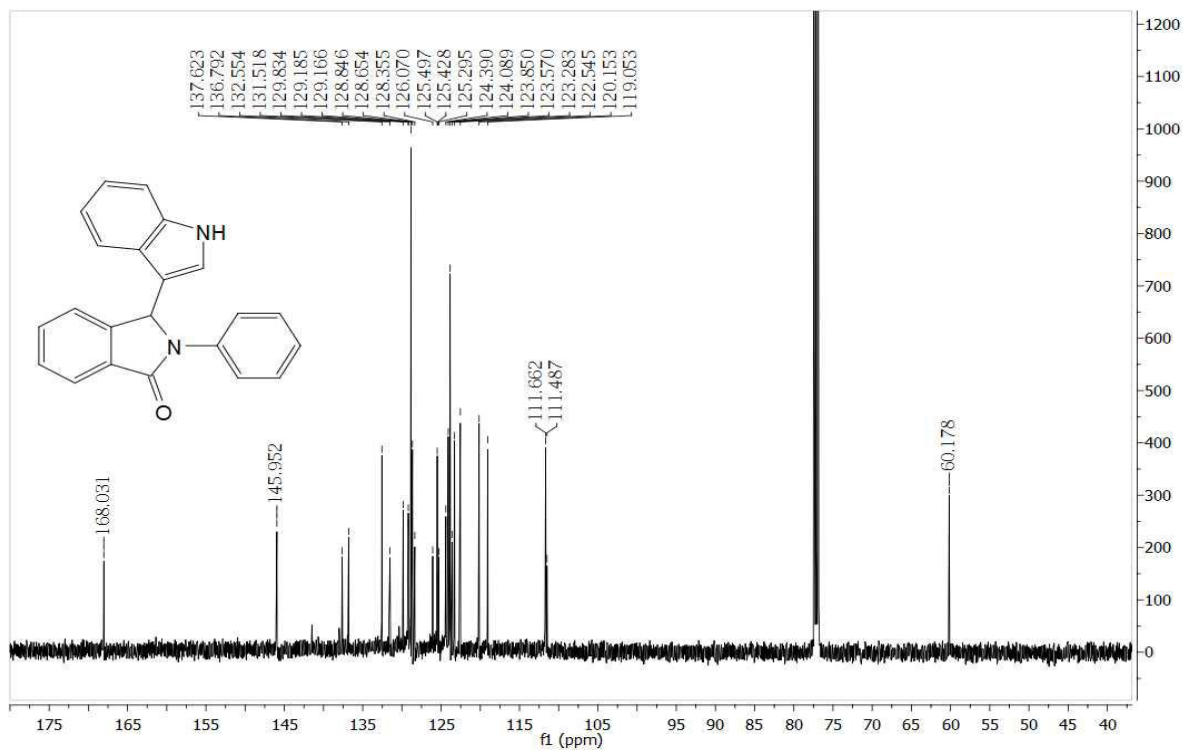
Anexo 5f-C: RMN de ^{13}C (125MHz) de 3-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-(4-bromofenil)isoindolinona (**5f**)



Anexo 6a-R: Infravermelho de 3-(1H-3-indolil)-2-fenilisoindolinona (**6a**)



Anexo 6a-H: RMN de ¹H (500MHz) de 3-(1H-3-indolil)-2-fenilisoindolinona (**6a**)



Anexo 6a-C: RMN de ¹³C (125MHz) de 3-(1H-3-indolil)-2-fenilisoindolinona (**6a**)

Apêndice 2: Dados de Raio-X do composto 2e

Table 1. Crystal data and structure refinement for 08231.

Identification code	08231
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₀ FNO ₂
Formula weight	243.23
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71075 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)/c
Unit cell dimensions	a = 12.5929(8) Å b = 7.0407(4) Å c = 13.2491(9) Å
Volume	1088.43(13) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.484 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.111 mm ⁻¹
F(000)	504
Crystal size	? x ? x ? mm
Theta range for data collection	3.115 to 27.481 deg.
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16; -9 ≤ k ≤ 9; -17 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	9659
Independent reflections	2476 [R(int) = 0.0525]
Reflections observed (>2σ)	1854
Data Completeness	0.992
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2476 / 0 / 158
Goodness-of-fit on F ²	1.077
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.1007 wR ₂ = 0.2446
R indices (all data)	R ₁ = 0.1287 wR ₂ = 0.2605
Largest diff. peak and hole	1.188 and -0.370 e. Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 08231. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(2)	3360(2)	8465(4)	2457(2)	22(1)
F(1)	8865(2)	8785(4)	5070(2)	40(1)
O(1)	4262(2)	7220(4)	5958(2)	24(1)
N(2)	4291(3)	7130(5)	4214(3)	22(1)
C(10)	5472(3)	7575(6)	4452(3)	22(1)
C(1)	3776(3)	6983(6)	4948(3)	22(1)
C(15)	6190(4)	8292(6)	5463(3)	24(1)
C(9)	2556(3)	6512(6)	4307(3)	23(1)
C(4)	2382(4)	6330(6)	3232(3)	25(1)
C(14)	7318(4)	8692(6)	5657(3)	28(1)
C(5)	1346(4)	5863(6)	2468(3)	28(1)
C(13)	7733(3)	8383(6)	4866(4)	29(1)
C(3)	3492(3)	6817(6)	3073(3)	23(1)
C(11)	5936(4)	7286(6)	3641(3)	27(1)
C(12)	7074(4)	7709(6)	3868(4)	29(1)
C(6)	461(4)	5539(7)	2816(3)	32(1)
C(7)	594(4)	5769(7)	3900(4)	32(1)
C(8)	1676(4)	6243(6)	4691(3)	28(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [$^\circ$] for 08231.

O(2)-C(3)	1.392(5)	C(7)-C(8)	1.412(6)	C(4)-C(5)-C(6)	117.5(4)
O(2)-H(2)	0.8400	C(7)-H(7)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5)	121.2
F(1)-C(13)	1.376(5)	C(8)-H(8)	0.9500	C(6)-C(5)-H(5)	121.2
O(1)-C(1)	1.255(5)			C(12)-C(13)-C(14)	122.6(4)
N(2)-C(1)	1.361(5)	C(3)-O(2)-H(2)	109.5	C(12)-C(13)-F(1)	118.2(4)
N(2)-C(10)	1.434(5)	C(1)-N(2)-C(10)	126.4(3)	C(14)-C(13)-F(1)	119.2(4)
N(2)-C(3)	1.485(5)	C(1)-N(2)-C(3)	113.2(3)	O(2)-C(3)-N(2)	111.0(3)
C(10)-C(15)	1.398(6)	C(10)-N(2)-C(3)	120.4(3)	O(2)-C(3)-C(4)	110.7(3)
C(10)-C(11)	1.418(6)	C(15)-C(10)-C(11)	118.4(4)	N(2)-C(3)-C(4)	101.4(3)
C(1)-C(9)	1.486(5)	C(15)-C(10)-N(2)	122.2(3)	C(12)-C(11)-C(10)	119.6(4)
C(15)-C(14)	1.375(6)	C(11)-C(10)-N(2)	119.4(4)	C(12)-C(11)-H(11)	120.2
C(15)-H(15)	0.9500	O(1)-C(1)-N(2)	125.3(4)	C(10)-C(11)-H(11)	120.2
C(9)-C(4)	1.364(6)	O(1)-C(1)-C(9)	128.6(4)	C(13)-C(12)-C(11)	119.5(4)
C(9)-C(8)	1.395(6)	N(2)-C(1)-C(9)	106.1(3)	C(13)-C(12)-H(12)	120.3
C(4)-C(5)	1.357(6)	C(14)-C(15)-C(10)	120.2(4)	C(11)-C(12)-H(12)	120.3
C(4)-C(3)	1.528(6)	C(14)-C(15)-H(15)	119.9	C(5)-C(6)-C(7)	121.9(4)
C(14)-C(13)	1.354(6)	C(10)-C(15)-H(15)	119.9	C(5)-C(6)-H(6)	119.0
C(14)-H(14)	0.9500	C(4)-C(9)-C(8)	122.0(4)	C(7)-C(6)-H(6)	119.0
C(5)-C(6)	1.377(6)	C(4)-C(9)-C(1)	110.1(4)	C(6)-C(7)-C(8)	120.1(4)
C(5)-H(5)	0.9500	C(8)-C(9)-C(1)	127.9(4)	C(6)-C(7)-H(7)	120.0
C(13)-C(12)	1.356(6)	C(5)-C(4)-C(9)	122.3(4)	C(8)-C(7)-H(7)	120.0
C(11)-C(12)	1.382(6)	C(5)-C(4)-C(3)	128.6(4)	C(9)-C(8)-C(7)	116.1(4)
C(11)-H(11)	0.9500	C(9)-C(4)-C(3)	109.1(4)	C(9)-C(8)-H(8)	122.0
C(12)-H(12)	0.9500	C(13)-C(14)-C(15)	119.7(4)	C(7)-C(8)-H(8)	122.0
C(6)-C(7)	1.391(6)	C(13)-C(14)-H(14)	120.2		
C(6)-H(6)	0.9500	C(15)-C(14)-H(14)	120.2		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 08231.
 The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(2)	31(2)	27(2)	13(1)	3(1)	14(1)	2(1)
F(1)	20(1)	60(2)	40(2)	2(1)	12(1)	-3(1)
O(1)	29(2)	34(2)	9(1)	0(1)	9(1)	-4(1)
N(2)	26(1)	21(1)	19(1)	2(1)	9(1)	1(1)
C(10)	26(1)	21(1)	19(1)	2(1)	9(1)	1(1)
C(1)	28(2)	22(2)	18(2)	-2(2)	11(2)	-1(2)
C(15)	37(2)	21(2)	22(2)	3(2)	20(2)	3(2)
C(9)	21(2)	20(2)	25(2)	-1(2)	6(2)	-2(2)
C(4)	30(2)	23(2)	25(2)	5(2)	13(2)	6(2)
C(14)	26(2)	30(2)	20(2)	3(2)	-1(2)	-1(2)
C(5)	30(2)	34(2)	22(2)	2(2)	10(2)	0(2)
C(13)	13(2)	33(2)	38(2)	7(2)	8(2)	1(2)
C(3)	31(2)	28(2)	12(2)	0(2)	10(2)	0(2)
C(11)	31(2)	27(2)	17(2)	-3(2)	3(2)	4(2)
C(12)	30(2)	35(2)	30(2)	8(2)	21(2)	7(2)
C(6)	23(2)	38(2)	24(2)	5(2)	-4(2)	-1(2)
C(7)	27(2)	37(2)	39(3)	9(2)	20(2)	2(2)
C(8)	29(2)	35(2)	21(2)	3(2)	12(2)	2(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 08231.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2)	3673	8320	2003	33
H(15)	5897	8504	6018	29
H(14)	7805	9183	6344	34
H(5)	1235	5765	1720	34
H(11)	5467	6805	2945	32
H(12)	7392	7528	3328	35
H(6)	-262	5147	2302	38
H(7)	-45	5607	4108	39
H(8)	1798	6370	5440	33

Apêndice 3: Dados de Raio-X para o composto 3a

Table 1. Crystal data and structure refinement for 08221.

Identification code	08221
Empirical formula	C ₂₄ H ₁₇ N O ₂
Formula weight	351.38
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71075 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	a = 16.6911(3) Å alpha = 90deg b = 12.7468(3) Å beta = 90deg c = 16.7161(4) Å gamma = 90deg
Volume	3556.49(14) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.313 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹
F(000)	1472
Crystal size	0.060 x 0.030 x 0.010 mm
Theta range for data collection	2.726 to 27.479 deg.
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 19; -16 ≤ k ≤ 14; -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	27439
Independent reflections	4079 [R(int) = 0.0550]
Reflections observed (>2σ)	3547
Data Completeness	0.999
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.58261
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4079 / 0 / 247
Goodness-of-fit on F ²	1.172
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0647 wR ₂ = 0.1275
R indices (all data)	R ₁ = 0.0793 wR ₂ = 0.1337
Largest diff. peak and hole	0.302 and -0.297 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 08221. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	6915(1)	5337(1)	2305(1)	25(1)
O(2)	7968(1)	4360(1)	5739(1)	25(1)
N(2)	7072(1)	4837(1)	3621(1)	16(1)
C(4)	8255(1)	3910(1)	3517(1)	17(1)
C(1)	7289(1)	4877(1)	2835(1)	18(1)
C(10)	6397(1)	5351(1)	3960(1)	17(1)
C(16)	7308(1)	3475(1)	4690(1)	16(1)
C(3)	7662(1)	4286(1)	4130(1)	15(1)
C(17)	7486(1)	3562(1)	5493(1)	18(1)
C(25)	6791(1)	2643(1)	4429(1)	18(1)
C(11)	6480(1)	5860(1)	4691(1)	20(1)
C(20)	6456(1)	1945(1)	5007(1)	21(1)
C(9)	8045(1)	4277(1)	2765(1)	18(1)
C(5)	8953(1)	3343(1)	3632(1)	20(1)
C(24)	6572(1)	2489(2)	3617(1)	22(1)
C(15)	5659(1)	5320(2)	3573(1)	23(1)
C(8)	8520(1)	4087(2)	2098(1)	23(1)
C(19)	6677(1)	2056(2)	5820(1)	24(1)
C(18)	7180(1)	2835(2)	6061(1)	22(1)
C(6)	9432(1)	3154(2)	2969(1)	24(1)
C(12)	5817(1)	6333(2)	5036(1)	26(1)
C(7)	9220(1)	3520(2)	2216(1)	26(1)
C(21)	5892(1)	1176(2)	4760(1)	28(1)
C(14)	5001(1)	5788(2)	3935(1)	29(1)
C(23)	6028(1)	1729(2)	3401(1)	29(1)
C(22)	5672(1)	1083(2)	3981(2)	31(1)
C(13)	5078(1)	6286(2)	4663(1)	31(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [$^\circ$] for 08221.

O(1)-C(1)	1.233(2)	C(17)-C(18)	1.421(3)	C(19)-C(18)	1.362(3)
O(2)-C(17)	1.362(2)	C(25)-C(24)	1.421(3)	C(19)-H(19)	0.9500
O(2)-H(2)	0.94(3)	C(25)-C(20)	1.428(3)	C(18)-H(18)	0.9500
N(2)-C(1)	1.364(2)	C(11)-C(12)	1.386(3)	C(6)-C(7)	1.389(3)
N(2)-C(10)	1.421(2)	C(11)-H(11)	0.9500	C(6)-H(6)	0.9500
N(2)-C(3)	1.479(2)	C(20)-C(19)	1.415(3)	C(12)-C(13)	1.385(3)
C(4)-C(5)	1.385(2)	C(20)-C(21)	1.420(3)	C(12)-H(12)	0.9500
C(4)-C(9)	1.386(2)	C(9)-C(8)	1.388(2)	C(7)-H(7)	0.9500
C(4)-C(3)	1.504(2)	C(5)-C(6)	1.387(3)	C(21)-C(22)	1.358(3)
C(1)-C(9)	1.480(2)	C(5)-H(5)	0.9500	C(21)-H(21)	0.9500
C(10)-C(11)	1.390(3)	C(24)-C(23)	1.376(3)	C(14)-C(13)	1.378(3)
C(10)-C(15)	1.392(3)	C(24)-H(24)	0.9500	C(14)-H(14)	0.9500
C(16)-C(17)	1.379(3)	C(15)-C(14)	1.388(3)	C(23)-C(22)	1.404(3)
C(16)-C(25)	1.434(2)	C(15)-H(15)	0.9500	C(23)-H(23)	0.9500
C(16)-C(3)	1.515(2)	C(8)-C(7)	1.389(3)	C(22)-H(22)	0.9500
C(3)-H(3)	1.0000	C(8)-H(8)	0.9500	C(13)-H(13)	0.9500

		C(19)-C(20)- C(21)	121.39(18)	C(7)-C(6)-H(6)	119.3
C(17)-O(2)-H(2)	111.6(15)			C(13)-C(12)- C(11)	120.32(19)
C(1)-N(2)-C(10)	125.25(15)	C(19)-C(20)- C(25)	119.03(17)		
C(1)-N(2)-C(3)	113.30(14)			C(13)-C(12)- H(12)	119.8
C(10)-N(2)-C(3)	121.15(14)	C(21)-C(20)- C(25)	119.55(18)		
C(5)-C(4)-C(9)	121.03(16)			C(11)-C(12)- H(12)	119.8
C(5)-C(4)-C(3)	128.66(16)	C(4)-C(9)-C(8)	121.65(17)		
C(9)-C(4)-C(3)	110.17(15)	C(4)-C(9)-C(1)	108.56(15)	C(6)-C(7)-C(8)	121.12(17)
O(1)-C(1)-N(2)	125.12(16)	C(8)-C(9)-C(1)	129.78(16)	C(6)-C(7)-H(7)	119.4
O(1)-C(1)-C(9)	128.43(16)	C(4)-C(5)-C(6)	117.63(17)	C(8)-C(7)-H(7)	119.4
N(2)-C(1)-C(9)	106.44(15)	C(4)-C(5)-H(5)	121.2	C(22)-C(21)- C(20)	121.23(19)
C(11)-C(10)- C(15)	120.66(16)	C(6)-C(5)-H(5)	121.2		
C(11)-C(10)-N(2)	119.07(15)	C(23)-C(24)- C(25)	121.23(18)	C(22)-C(21)- H(21)	119.4
C(15)-C(10)-N(2)	120.25(17)	C(23)-C(24)- H(24)	119.4	C(20)-C(21)- H(21)	119.4
C(17)-C(16)- C(25)	118.99(16)	C(25)-C(24)- H(24)	119.4	C(13)-C(14)- C(15)	120.64(19)
C(17)-C(16)-C(3)	117.55(16)	C(14)-C(15)- C(10)	119.02(19)	C(13)-C(14)- H(14)	119.7
C(25)-C(16)-C(3)	123.46(16)	C(14)-C(15)- H(15)	120.5	C(15)-C(14)- H(14)	119.7
N(2)-C(3)-C(4)	101.34(13)	C(10)-C(15)- H(15)	120.5	C(24)-C(23)- C(22)	120.7(2)
N(2)-C(3)-C(16)	114.78(13)	C(9)-C(8)-C(7)	117.24(17)	C(24)-C(23)- H(23)	119.6
C(4)-C(3)-C(16)	117.46(14)	C(9)-C(8)-H(8)	121.4		
N(2)-C(3)-H(3)	107.6	C(7)-C(8)-H(8)	121.4	C(22)-C(23)- H(23)	119.6
C(4)-C(3)-H(3)	107.6	C(18)-C(19)- C(20)	121.18(17)		
C(16)-C(3)-H(3)	107.6	C(18)-C(19)- H(19)	119.4	C(21)-C(22)- C(23)	119.75(19)
O(2)-C(17)-C(16)	118.75(16)	C(20)-C(19)- H(19)	119.4	C(21)-C(22)- H(22)	120.1
O(2)-C(17)-C(18)	119.86(17)	C(19)-C(18)- C(17)	119.93(18)	C(23)-C(22)- H(22)	120.1
C(16)-C(17)- C(18)	121.39(17)	C(19)-C(18)- H(18)	120.0	C(14)-C(13)- C(12)	120.04(18)
C(24)-C(25)- C(20)	117.34(17)	C(17)-C(18)- H(18)	120.0	C(14)-C(13)- H(13)	120.0
C(24)-C(25)- C(16)	123.25(16)	C(5)-C(6)-C(7)	121.34(17)	C(12)-C(13)- H(13)	120.0
C(20)-C(25)- C(16)	119.39(17)	C(5)-C(6)-H(6)	119.3		
C(12)-C(11)- C(10)	119.30(18)				
C(12)-C(11)- H(11)	120.4				
C(10)-C(11)- H(11)	120.4				

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 08221.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	26(1)	33(1)	15(1)	6(1)	-1(1)	7(1)
O(2)	35(1)	27(1)	12(1)	0(1)	0(1)	-7(1)
N(2)	17(1)	18(1)	14(1)	2(1)	1(1)	2(1)
C(4)	18(1)	17(1)	16(1)	0(1)	3(1)	-3(1)
C(1)	20(1)	19(1)	16(1)	2(1)	1(1)	-2(1)
C(10)	18(1)	15(1)	18(1)	5(1)	4(1)	1(1)
C(16)	15(1)	17(1)	15(1)	1(1)	4(1)	4(1)
C(3)	15(1)	18(1)	12(1)	2(1)	0(1)	2(1)
C(17)	19(1)	18(1)	17(1)	1(1)	3(1)	4(1)
C(25)	13(1)	17(1)	24(1)	1(1)	2(1)	5(1)
C(11)	24(1)	19(1)	18(1)	5(1)	5(1)	4(1)
C(20)	17(1)	17(1)	28(1)	3(1)	6(1)	6(1)
C(9)	18(1)	20(1)	15(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(5)	21(1)	21(1)	19(1)	6(1)	2(1)	1(1)
C(24)	21(1)	18(1)	26(1)	0(1)	0(1)	3(1)
C(15)	22(1)	21(1)	26(1)	7(1)	1(1)	0(1)
C(8)	23(1)	31(1)	14(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(19)	26(1)	19(1)	26(1)	8(1)	13(1)	6(1)
C(18)	27(1)	25(1)	15(1)	3(1)	5(1)	6(1)
C(6)	20(1)	26(1)	26(1)	2(1)	4(1)	5(1)
C(12)	37(1)	20(1)	22(1)	7(1)	13(1)	9(1)
C(7)	24(1)	34(1)	19(1)	-1(1)	9(1)	2(1)
C(21)	23(1)	16(1)	46(1)	5(1)	7(1)	1(1)
C(14)	19(1)	26(1)	42(1)	13(1)	4(1)	3(1)
C(23)	29(1)	22(1)	37(1)	-4(1)	-10(1)	5(1)
C(22)	23(1)	17(1)	54(2)	-1(1)	-5(1)	-2(1)
C(13)	28(1)	24(1)	40(1)	17(1)	19(1)	13(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 08221.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2)	7961(13)	4434(19)	6297(15)	37
H(3)	7937	4827	4467	18
H(11)	6986	5883	4951	24
H(5)	9099	3092	4147	24
H(24)	6806	2917	3215	26
H(15)	5605	4983	3069	28
H(8)	8371	4334	1583	27
H(19)	6470	1579	6205	29
H(18)	7327	2893	6609	27
H(6)	9914	2768	3032	29
H(12)	5871	6691	5532	31
H(7)	9561	3379	1773	31
H(21)	5665	719	5147	34
H(14)	4493	5765	3679	35
H(23)	5891	1641	2853	35
H(22)	5278	583	3829	38
H(13)	4623	6597	4908	37