

Obtenção de compostos policíclicos a partir de ftalidas.

Louise Domeneghini Chiaradia (PG)^{1*}, Esther Del Olmo Fernández (PQ)², Ricardo José Nunes (PQ)¹, Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹, Arturo San Feliciano Martín (PQ)². *<louisedc@gmail.com>

¹ Depto de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, 88040-900, Florianópolis-SC, BRASIL.

² Depto de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, 37007, Salamanca, ESPAÑA.

Palavras Chave: síntese, isoindóis, benzimidazóis, isoindolinonas

Introdução

Benzalftalidas são derivados estilbênicos que contêm um heterociclo oxigenado e podem ser utilizadas como intermediários de síntese para a obtenção de novas moléculas policíclicas ativas. Imidazo-isoindóis, quando testados *in vitro*, apresentaram atividade anti-*Trypanosoma* cruzi,¹ anti-*Plasmodium falciparum*² e anti-HIV.³ Aqui, apresentamos a síntese de compostos policíclicos (imidazo-isoindóis, isoindolo-benzimidazóis e benzilideno-isoindolinonas) a partir de ftalidas.

Resultados e Discussão

Foram obtidos 4 imidazo-isoindóis pelo tratamento direto das ftalidas obtidas previamente⁴ com excesso de etilendiamina, a 80-90 °C, em atmosfera inerte (Figura 1 e Tabela 1). A condensação, com conseqüente formação da amidina e do anel imidazólico, ocorreu por adição nucleofílica seguida de desidratação.

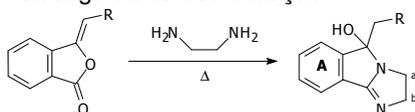


Figura 1. Síntese de imidazo-isoindóis.

Tabela 1. Condições das reações dos imidazo-isoindóis.

Composto	R	Tempo (h)	Rend (%)
I-300		16	19
I-310		16	13
I-340		24	9
I-380		15	12

As reações para obtenção dos isoindolo-benzimidazóis foram realizadas misturando as benzalftalidas obtidas⁴ com as fenilendiaminas correspondentes e acetonitrila anidra, em agitação magnética e atmosfera de N₂ a 80-150 °C (Figura 2 e Tabela 2). As condensações se processaram da maneira esperada, pelo mesmo mecanismo de reação proposto para a formação dos imidazo-isoindóis, quando se utilizou fenilendiamina e 4-metilfenilendiamina (I-0101, I-0102 e I-0121). Quando se utilizou clorofenilendiaminas e diaminopiridina, a segunda ciclização não ocorreu; atribui-se ao caráter atrativo de elétrons dos cloros e do nitrogênio a não ciclização, resultando em derivados de isoindolinonas, compostos que foram

obtidos em forma de mistura dos regioisômeros Z e E (I-0103, I-0104, I-0109 e I-0124).

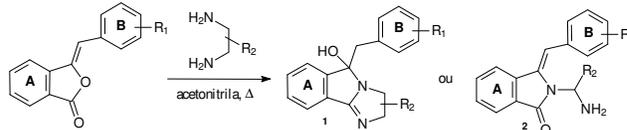


Figura 2. Síntese de isoindolo-benzimidazóis (1) e benzilideno-isoindolinonas (2).

Tabela 2. Condições das reações dos isoindolo-benzimidazóis e benzilideno-isoindolinonas.

Comp	R ₁	R ₂	Tempo(h)	T (°C)	Rend (%)
I-0101	4-SCH ₃		17	80	27
I-0102	4-SCH ₃		14	80	17
I-0103*	4-SCH ₃		24	110	35 (Z+E)
I-0104*	4-SCH ₃		24	80	15 (Z+E)
I-0109*	4-SCH ₃		140	150	22 (Z+E)
I-0121	2-naftil		47	110	24
I-0124*	2-naftil		89	100	17 (Z+E)

* benzilideno-isoindolinonas.

Os produtos obtidos apresentavam aspecto oleoso e cor amarelada, e foram caracterizados por espectros de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e massas. Devido à complexidade estrutural, foi necessário realizar experimentos bidimensionais ¹H-¹H (COSY) e heteronucleares ¹H-¹³C (HMQC) e ¹H/¹³C (HMBC) para os isoindolo-benzimidazóis e benzilideno-isoindolinonas. Todos são novos compostos, não descritos anteriormente na literatura.

Conclusões

Foram sintetizados e caracterizados 4 imidazo-isoindóis, 3 isoindolo-benzimidazóis e 4 benzilideno-isoindolinonas, todos inéditos. Posteriormente estes compostos serão avaliados quanto às suas propriedades anti-*Plasmodium* spp.

Agradecimentos

Programa ALβAN bolsa nº E07D401988BR, MEC AGL2005-02168/GAN e FIS PI-060118 (Espanha).

¹ Olmo, E.; *et al. Bioorg Med Chem Lett*, **2001**, *11*, 2755-2757.

² Olmo, E.; *et al. Bioorg Med Chem Lett*, **2003**, *13*, 2769-2772.

³ Bedoya, L. M.; *et al. Bioorg Med Chem Lett*, **2006**, *16*, 4075-4079.

⁴ Chiaradia, L. D.; *et al. Resumo da 32ª. RASBQ*, **2009**, QO120.