

Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Química Programa de Pós-Graduação em Química

Fernando Henrique de Souza Gama

Síntese de derivados de acetoacetamidas e sua utilização em reações multicomponentes. Síntese de diazoacetoacetamidas como intermediários para o estudo de reações de inserção C-H.

# RIO DE JANEIRO 2015



Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Química Programa de Pós-Graduação em Química

Fernando Henrique de Souza Gama

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciências - Química.

Síntese de derivados de acetoacetamidas e sua utilização em reações multicomponentes. Síntese de diazoacetoacetamidas como intermediários para o estudo de reações de inserção C–H.

Orientador: Prof. Dr. Simon J. Garden

# RIO DE JANEIRO 2015

Fernando Henrique de Souza Gama

Síntese de derivados de acetoacetamidas e sua utilização em reações multicomponentes. Síntese de diazoacetoacetamidas como intermediários para o estudo de reações de inserção C-H.

> Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do título de Doutor em Química

Aprovada em: 09 de Setembro de 2015

Prof. Dr. Simon John Garden (Orientador), IQ - UFRJ

Prof. D Antôpio Carlos Bender Burtoloso, IQSC - USP

Prof. Dr. Sergio Pinheiro, IQ - UFF

Prof. Dr. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos, IQ - UFRJ

Prof. Dr. Lucia Cruz de Sequeira Aguiar, IQ - UFRJ

## G184

Gama, Fernando Henrique de Souza.

Síntese de derivados de acetoacetamidas e sua utilização em reações multicomponentes. Síntese de diazoacetoacetamidas como intermediários para estudos de reações de inserção C-H / Fernando Henrique de Souza Gama. – Rio de Janeiro : UFRJ, 2015.

447 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2015

Orientador: Simon John Garden.

1. Acetoacetamidas. 2. Reações multicomponentes. 3. Reação de Biginelli. 4. Diazocompostos. 5. Inserção C-H. I. Garden, Simon John. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Programa de Pós Graduação em Química de Produtos Naturais. III. Título.

CDD 547

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao meu DEUS por todas as oportunidades o qual ELE tem me concedido na vida para o progresso da minha formação acadêmica e pelo meu desenvolvimento como pessoa e profissional;

À minha querida esposa Camila Queiroz dos Santos Gama pelo amor, carinho, atenção, compreensão nesse momento delicado de elaborar a tese de Doutorado;

Aos meus pais Rosa Lúcia Vellasco de Souza e Fernando Martins da Gama e ao meu irmão Gabriel Rodrigo de Souza Gama pela compreensão e por sempre me incentivarem na minha vida pessoal e profissional;

Ao meu amigo e orientador Simon John Garden pela orientação, aprendizado, compreensão e apoio durante esses 6 anos de parceria. Muito obrigado por tudo gringo!!;

Ao meu "co-orientador" Michael P. Doyle por todas as informações e aprendizados no qual pude absorver durante o meu período de doutorado sanduíche na Universidade de Maryland, MD-EUA;

Aos colegas de laboratório Luciano Santos e Ramon Borges pela amizade e pelas risadas despretensiosas no dia-a-dia;

Ao aluno de graduação Michael D. Mandler e ao aluno de doutorado Huang Qiu pelos ótimos momentos compartilhados durante a minha estadia nos EUA;

Aos laboratórios de RMN e Infravermelho do IQ e ao laboratório de Massas do IPPN-CCS pelas análises realizadas;

As agências de fomento CAPES/FAPERJ/CNPq pelo apoio financeiro durante todo o período de doutorado e doutorado sanduíche;

Ao Instituto de Química – UFRJ;

#### **RESUMO**

Os compostos 1,3-dicarbonilados são importantes ferramentas para a síntese orgânica e estes derivados são componentes comuns de reações multicomponentes, tais como Hantzsch e Biginelli. Os derivados acetoacetamidas foram preparados a partir de derivados de anilina, aminoácidos naturais e trimetildioxinona, utilizando água como solvente, por ambos os métodos de aquecimento convencional ou irradiação por microondas. A metodologia desenvolvida é um exemplo de química verde e resultou na obtenção de produtos com melhor pureza e rendimento. As acetoacetamidas foram usadas como substratos para investigações sintéticas posteriores. Primeiramente, os derivados de acetoacetamidas de amino ácidos foram empregados em um processo "one-pot" de quatro componentes (partindo diretamente dos aminoácidos) para a síntese de compostos de Biginelli (diidropirimidinas - DHPMs). Os derivados DHPMs foram obtidos de moderados a excelentes rendimentos e estes estão atualmente sendo avaliados para possíveis atividades farmacológicas. Em segundo lugar, os derivados de acetoacetamidas foram condicionadas a uma reação de transferência de diazo em diclorometano usando azida de tosila e trietilamina, para fornecer os derivados de diazoacetoacetamidas. Os diazo derivados participaram de reações de decomposição catalítica frente a diferentes catalisadores (cobre/rutênio/ródio) em reações de inserção C-H. Usando os derivados de diazoacetoacetanilidas com quantidades catalíticas de sais de cobre deu os derivados alquelidenoxindóis em bons a excelentes rendimentos. Paralelamente, o uso de diferentes derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindóis] com quantidades catalíticas de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> e/ou CuPF<sub>6</sub> forneceu os respectivos derivados de lactamas, de moderados a excelentes rendimentos, com diferentes tamanhos de anel (i.e. gama, delta e epsilon), dependendo das características estruturais dos diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindols] utilizados.

*Palavras-chaves*: acetoacetamidas; reações multicomponentes; reação de Biginelli; diazocompostos; inserção C-H; funcionalização C-H.

## ABSTRACT

The 1,3-dicarbonyl compounds are important tools for organic synthesis and they are common components of multicomponent reactions, such as the Hantzsch and Biginelli reactions. Acetoacetamide derivatives were prepared from aniline derivatives, natural amino acids, and trimethyldioxinone using water as the solvent, by both conventional heating and microwave irradiation. The methodology developed is an example of green chemistry and resulted in the obtention of products with better purity and yield. The acetoacetamides were used as substrates for further synthetic investigations. Firstly, the amino acid derived acetoacetamides were employed in a "one-pot" four reagent process (from amino acids derivatives) for the synthesis of Biginelli compounds (dihydropyrimidines - DHPMs). The DHPMs were obtained in moderate to excellent yields and are currently being screened for pharmacological activity. Secondly, the acetoacetamide derivatives were subjected to a diazo transfer reaction in dichloromethane using tosyl azide and triethylamine to give diazoacetoacetamide derivatives. The diazo derivatives were used in catalytic decomposition reactions with different catalysts (copper / ruthenium / rhodium) for C-H insertion reactions. Using the diazoacetoacetanilide derivatives with catalytic quantities of copper salts gave alkylideneoxindole derivatives in good to excellent yields. On the other hand, the reaction of diazo spiro-[pirrolidin-3,2'-oxindole] derivatives with catalytic quantities of Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> and/or CuPF<sub>6</sub> resulted in the formation of lactam derivatives in moderate to excellent yields. Different lactam ring sizes (i.e. gama, delta and epsilon) were obtained depending on the structural characteristics of the diazo spiro-[pirrolidin-3,2'-oxindole] derivative used.

*Keywords:* acetoacetamides; Multicomponent Reactions; Biginelli reaction; diazocompounds; C-H insertion; C-H functionalization.

# Lista de Siglas e Abreviações/ Abreviaturas

(C) – Carbono quaternário APTS – Ácido *p*-tolueno sulfônico Ar – Aromático Bn – Benzil Calc. - Calculado CCF - Cromatografia em Camada Fina d – dupleto DCM – Diclorometano dd - duplo-dupleto DMF – N,N-dimetil formamida Exp. - Experimento g – grama h - hora(s)Hid. - Hidrogênio Hz – Hertz IV – Infravermelho J – Constante de Acoplamento LDA - Di-isopropil amideto de lítio Lit. – Literatura m – multipleto *m* – posição "*meta*" m/z – massa/carga Mét. - Método mg – miligrama mL – mililitros mmol – milimol MW - Micro-Wave (Microondas) Nuc. - Nucleófilo o-posição "orto" Obs. - Observado p – posição "para" P.M. - Peso Molecular PF - ponto de fusão ppm – parte por milhão

Qtde. – Quantidade R – Radical Rend. – Rendimento RMN <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13 RMN <sup>1</sup>H– Ressonância magnética nuclear de hidrogênio S – simpleto S – simpleto S – Substituição nucleofílica de segunda ordem T – Temperatura t – tripleto t.a. – temperatura ambiente TMD – Trimetildioxinona Tol. – Tolueno Xil. – Xileno

 $\delta$  – deslocamento químico

# <u>SUMÁRIO</u>

1.	INTRODUÇÃO 1.1 Diceteno	17 17
	1.2 – 2,2,6-Trimetil-4 <i>H</i> -l,3-dioxin-4-ona – TMD e suas características físico-químicas	19
	1.2a – Estudo cinético do TMD 13	20
	1.3 Utilização de derivados 1,3 dicarbonilados em síntese orgânica	23
	1.3.1. Síntese de Biginelli. Uso de derivados de acetoacetamidas	23
	1.3.2. α-diazo-β-ceto-Diazocompostos	27
	1.3.2.a Reações orgânicas envolvendo $\alpha$ -diazo carbonilados	29
	1.3.2b Reações organometálicas utilizando diazo carbonilados	32
	1.3.2.b.i Reação de Inserção C–H	35
	1.3.2.b.ii Reação de Inserção C–H via carbenóides aceptores/aceptores de diazoacetamida deriva	ados
		40
	1.3.2.b.iii Reação de Inserção C–H: Substituição eletrofílica aromática – Sintese de derivados de S	3-
	alquillaenoxinaois	43
	1.4 Espiro-[pirrolidin-3,2 -oxindois]: Breve historico, sintese e sua utilização em sintese organica	a 48
2.	OBJETIVOS	55
2	ρεςιμ τλρος ε ριςζμςςλο	56
5.	2 1 Síntasa da darivados da acatoacatamidas 31 a investigação da síntasa Biginelli	56
	3.1.1 Síntese des acetoacetamidas 31 via aquecimento convencional e irradiação nor microonda	s 56
	3.1.2 Caracterização espectroscónica das Acetoacetamidas 31	3. 30 62
	3 1 2a Análise dos espectros de infravermelho das acetoacetamidas 31	62
	31.2h Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C das acetoacetamidas 31	62
	3.2.1 Síntese dos derivados de Biginelli (215) a partir dos derivados de 31	67
	3.2.2 Caracterização espectroscópica dos derivados DHPMs – 215	70
	3.2.2a Análise de Infravermelho dos DHPMs 215	70
	3.2.2b Análise de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos derivados DHPMs 215	70
	3.2.1 Síntese de diazoacetoacetamidas 162 e a reação de inserção C–H via S <sub>E</sub> <sup>Ar</sup>	79
	3.2.1 Caracterização espectroscópica das diazoacetoacetamidas	81
	3.2.1a Análise dos espectros de infravermelho das diazoacetoacetamidas 162	81
	3.2.1b Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C das diazoacetoacetamidas 162	81
	3.2.2 Reação de inserção C–H via S <sub>E</sub> <sup>Ar</sup> catalisada por sais metálicos	87
	3.2.3 Caracterização espectroscópica das derivados 3-alquilidenoxindol 171	93
	3.2.3a Análise dos espectros de infravermelho dos derivados 3-alquilidenoxindol 171	93
	3.2.3b Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C derivados 3-alquilidenoxindol 171	93
	3.3. Síntese multicomponente de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] e as reações de inserção C–H.	99
	3.3.1 Síntese dos Derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]	.99
	3.3.2 Elucidação estrutural e análise da estereoquímica relativa dos derivados de espiro-[pirroli	din-
	3,2 -0XINOOI] 217	100
	3.3.3 Laracterização espectroscopica dos espiro-[pirrolidin-3,2 -oxindol] 217	106
	3.3.3.1 Analise dos espectros de infravermento dos espiro-[pirrolidin-3,2-oxindoi] 21/	100
	2.2.4 Síntasa dos dorivados do diazo ospiro [pirrolidin 2.2' ovindol] 218	100
	3.3.5 Caracterização espectroscónica diazo derivados de espiro-[pirrolidin-3.2'-ovindol] 218	110
	3.3.5 Caracterização espectros de infravermelho dos Diazo derivados de espiro-[pirtolidin-3,2 -oxindol] 210	11)
	ovindoll	119
	3.3.5 ji Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C dos diazo espiro-[pirrolidin-3.2'-oxindol] 2	218
		120
	3.3.6 Reação de inserção C–H. Síntese de derivados de alcalóides pirrolizidínicos	130
	3.3.7 Caracterização espectroscópica dos derivados 238	146
	3.3.7.i Análise dos espectros de infravermelho dos derivados 238	146
	3.3.7.ii Ressonância Magnética Nuclear <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C derivados 238	146
4	CONCLUSÃO	154
		101

5.	EXPERIMENTAL	155
	5.1 Materiais	155
	5.2 Reagentes e Solventes	156
	5.3 Reações de TMD 13 com L – aminoácidos 30 // Anilina 3b	157
	5.3.1 Obtenção das derivados de Acetoacetamidas 31// Acetoacetanilida 6b1 via aquecimento	
	convencional (A)	157
	5.3.2 Obtenção das derivados de Acetoacetamidas via irradiação por Microondas (B)	157
	5.3.4 Obtenção da Acetoacetanilida 6b1 via aquecimento convencional	158
	5.4 Reações Multicomponentes	160
	5.4.1 Síntese de Biginelli utilizando derivados de Acetoacetamidas 1,3 dicarbonilado	160
	5.5 Síntese de derivados de oxindol 171	164
	5.5.1 Obtenção dos derivados de <i>N</i> -benzilanilinas 216	164
	5.5.2 Obtenção dos derivados acetoacetanilidas e a subsequente transferência de diazo (162)	164
	5.6. Síntese dos derivados de 3-alquilidenoxindóis utilizando Sais de cobre como catalisador	168
	5.6.1 Otimização da reação	168
	5.6.2 Obtenção dos derivados de 3-alquilidenoxindóis 171	169
	5.7 Síntese multicomponente de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217. Síntese de d	iazo
	espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218 e o estudo da reação de inserção C–H.	172
	5.7.1 Obtenção dos derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217	172
	5.7.3 Obtenção dos derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218	176
	5.7.5 Desacilação do diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218j1	183
	5.7.6 Estudo da inserção C–H utilizando os derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218	183
	5.7.6.i Otimização da reação de inserção C–H	183
	5.7.6.ii Reações de inserção C–H a partir de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218	184
	5.8 Dados Espectroscópicos	189
	5.8.1 Derivados de Acetoacetamidas	189
	5.8.2 Derivados de Biginelli (215)	193
	5.8.3 Derivados diazoacetoacetanilidas 162 e derivados de oxindol 171	198
	5.8.4 espiro-[3,2-pirrolidin-oxindol] 217/ diazo espiro-[3,2-pirrolidin-oxindol] 218/ Lactamas	238
		206
RI	EFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	226

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Experimento realizado por Wilsmore para a obtenção de um diceteno	17
Esquema 2: Primeiras reações envolvendo o diceteno	18
Esquema 3: Experimento proposto por Hurd em 1950	18
Esquema 4: Estrutura do aduto 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona - TMD 13	19
Esquema 5: Processo "pseudo retro Diels-Alder" para a formação do aduto 14 proposto por	
Shumway e colaboradores	19
Esquema 6: Diversas reações do acetilceteno 8 relatada por Jager, Hyatt e Clemens	20
Esquema 7: Obtenção de derivados acetoacetilas a partir do uso de TMD	20
Esquema 8: Reversibilidade da reação com acetona	21
Esquema 9: Formação de diversas acetoacetamidas	22
Esquema 10: Síntese de derivados acetoacetamidas oriundos de aminoácidos	23
Esquema 11: Formação de derivados de ácidos tetrâmicos a partir de derivados acetoacetamic	las.23
Esquema 12: Síntese de derivados de ácidos tetrâmicos via ciclização enzimática	23
Esquema 13: Reação clássica de Biginelli via "one-pot"	24
Esquema 14: Processo de obtenção dos derivados DHPMs pelo método de Amini	25
Esquema 15: Processo de obtenção dos derivados DHPMs através do método de Virsodia	25
Esquema 16: Processo de obtenção dos derivados DHPMs através do método de Shaabani	26
Esquema 17: Síntese de derivados de Biginelli conduzidos na dissertação de mestrado	26
Esquema 18: Síntese de derivados DHPMs utilizando acetoacetamidas de aminoácidos	27
Esquema 19: Síntese de diazo alifáticos a partir da metodologia de Wommack	28
Esquema 20: Diferentes métodos para a síntese de diazocarbonilados	28
Esquema 21: Exemplo clássico do rearranjo de Ludwig Wolff	29
Esquema 22: Síntese de derivados de Piradazinas através da reação de Diaza-Wittig	30
Esquema 23: Síntese de triazina mediada por PPh <sub>3</sub>	30
Esquema 24: Síntese de Pirazóis bifuncionais a partir da metodologia de Meyer e colaborador	es.30
Esquema 25: Síntese de derivados de Pirazolidinonas a partir da metodologia de Presset	30
Esquema 26: Síntese de derivados de 2,3-dicetoésteres e aplicação na reação "Carbonyl-ene".	31
Esquema 27: Síntese de derivados triazólicos e tiadiazólicos a partir de diazoacetato de etila.	31
Esquema 28: Benz-anelação de diazo derivados acíclicos	32
<b>Esquema 29</b> : Diferentes processos de decomposição catalítica de diazo carbonilados	33
<b>Esquema 30</b> : Carbenóide isolado por Padwa e colaboradores e sua respectiva estrutura de Rai	0-X
	35
<b>Esquema 31</b> : Primeiro exemplo publicado de uma reação de inserção C–H intermolecular	36
<b>Esquema 32</b> : Estabilidade e reatividade relativa de algumas espécies de diazocarbonilados	36
Esquema 33: Reatividade e estabilidade dos derivados de carbenoides	37
Esquema 34: Seletividade das reações de inserção C–H	
<b>Esquema 35</b> : Outro exemplo da seletividade de reações de inserção C–H	
Esquema 36: Quebra da seletividade de reação de inserção C–H	
<b>Esquema 3</b> /: Grupos alcoxidos influenciam a inserção C–H no carbono adjacente	
Esquema 38: Grupos aceptores de eletrons inibem a inserção C–H adjacente	
<b>Esquema 39</b> : Provavel explanação para a formação de anel de cinco membros em reações de inserção C–H	39
Esquema 40: Outros exemplos de reações de inserção C–H com a respectiva formação dos	
carbociclos de 5 membros	40
<b>Esquema 41</b> : Exemplo de uma reação de inserção γ-C–H	40
Esquema 42: Formação seletiva de β-lactamas	41
<b>Esquema 43</b> : Mistura de lactamas observada da decomposição de <i>N.N</i> diisopropildiazoacetam	nida
136	41
<b>Esquema 44</b> : Razão de formação de β-lactamas nas reações de inserção C–H utilizando grupo	)S
arilas substituídos / não-substituídos	42

Esquema 45:	Avaliação das reações de inserção C-H partindo do diazoacetamida 143	.42
Esquema 46: 1	Exemplos atuais de reações de formação de 🗆-lactamas catalisadas por ródio	.43
Esquema 47: 1	Reação de inserção C–C via S <sub>E</sub> <sup>Ar</sup> para formação de derivados de cicloeptatrieno	.44
Esquema 48: 1	Formação dos derivados de cicloheptatrienos via S <sub>E</sub> <sup>Ar</sup>	.44
Esquema 49: ]	Formação de 2-indolinonas via S <sub>E</sub> <sup>Ar</sup>	.44
Esquema 50: 1	Derivados de diazoacetamidas na investigação de inserção C-H via $S_E^{Ar}$	.45
Esquema 51: 1	Modelo de Newman utilizado para explicar a quimiosseletividade das reações de	
inserção (	C–H via S <sub>E</sub> <sup>Ar</sup> utilizando diazoacetoacetanilida	.45
Esquema 52: 1	Estudo da seletividade entre inserção C–H e S <sub>E</sub> <sup>Ar</sup> observada por Hashimoto <i>et. al.</i>	.46
Esquema 53:	Síntese organometálica dos derivados oxoindóis até os dias de hoje	.46
Esquema 54:	Abordagens sintéticas para a síntese de derivados oxoindólicos	.47
Esquema 55:	Utilização dos derivados oxoindólicos como bloco de construção na síntese de espi	ro-
oxindóis.		.48
Esquema 56:	Síntese de Isatina	.49
Esquema 57: 5	Sumario das possíveis sinteses de derivados espiro-[pirrolidin-3,2-oxindol]	.51
Esquema 58:	Sintese de derivados espiro-[pirrolidin-3,2 -oxindol] via metodo 1	.52
Esquema 59:	Sintese de derivados di-espiro-[pirrolidin-3,2 -oxindol] via metodo ii	.52
Esquema 60:	Sintese de derivados espiro-[3-oxindol] via aceptores de Michael - metodo in	.52
Esquema 61:	Sintese de derivados espiro-isoxazolina-oxindois – metodo iv	.33
Esquema 62:	Sintese de derivados aza-espiro-[pirrolidin-3,2 -oxindol] – metodo V	.33
Esquema 63:	Sintese de derivados de espiro-[5-0xindoi] via ciclização arianva	.33
Esquema 65	Sintese de acetoacetamidas a partir de animoacidos e a reação de Diginem	.33
Esquema 66:	Sintese de aceloacelannuas e a reação de inserção C-H via $S_E$	.33
Esqueina oo.	sintese municomponente de derivados espiro-[pinondin-3,2-0xindoi] e a	55
Feature 67:	Esquema reacional da reacão entre derivados de aminoácidos <b>30</b> e TMD <b>13</b>	56
Esquema 68:	Obtanção da 31a atravás da aquecimento sob rafluxo a irradiação am MW	57
Esquema 60.	mecanismo de formação das acetoacetamidas derivados de aminoácidos <b>31</b>	57
Esquema 70:	Síntese do sal jodeto de $N N N$ -trimetil- $A_{-}(3-0x_{0})$ obutanamido) benzenamínio <b>6h1</b>	62
Esquema 70.5	Possível mecanismo de formação dos derivados DHPMs	70
Esquema 72: 1	Esquema reacional para obtenção dos 2-diazoacetoacetamidas terciárias 162	79
Esquema 73:	Otimização da reação de derivados de oxindol <b>171b</b>	87
Esquema 74:	Proposta mecanística para a formação dos derivados de 3-alquilidenoxindol <b>171</b>	.90
Esquema 75:	Obtenção dos derivados de 3-alguilidenoxindóis <b>171</b>	.90
Esquema 76:	Síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-3.2'-oxindol] <b>217</b>	.99
Esquema 77: 1	Formação do espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] <b>217a</b>	.99
Esquema 78: 1	Provável mecanismo para a formação dos derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-	
oxindol].		00
Esquema 79:	Ilustração da forma de adição <i>"endo"</i> do dipolarófilo <b>184a</b> ao ilídio <b>236</b> 1	.01
Esquema 80:	Síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 2171	.04
Esquema 81:	Obtenção dos derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 2181	16
Esquema 82:	Impedimento estérico exercido pelo grupo <sup>t</sup> -Butila sobre os pares de elétrons do	
nitrogênio	o1	.19
Esquema 83: 1	Deslocalização do excesso de densidade eletrônica é a explanação1	.30
Esquema 84:	Obtenção da $\gamma$ – lactama <b>238a</b> 1	.30
Esquema 85: '	Teste de estabilidade do produto 238a frente a 10mol% de Sc(OTf) <sub>3</sub> em tolueno1	.32
Esquema 86: 1	Provável mecanismo da formação de 238a1	.34
Esquema 87: 1	Estudo da reação de inserção C–H utilizando diazo derivados 2181	.36
Esquema 88:	Obtenção do diazo derivado <b>218j</b> 11	.41
Esquema 89:	Obtenção da $\delta$ – lactama <b>238j</b> <sub>1</sub> 1	.41
Esquema 90: 1	Provável mecanismo da formação de 238n1	.45
Esquema 91:	Obtenção das Acetoacetamidas 31 via aquecimento convencional1	.57

<b>Esquema 93</b> : Obtenção do sal iodeto de <i>N</i> , <i>N</i> , <i>N</i> -trimetil-4-(3-oxobutanamido)-benzenamínio 6b1.	8 0
	8 0
	0
Esquema 94: Obtenção dos derivados de Biginelli 215 via reação multicomponente "one-pot"16	
Esquema 95: Obtenção dos diazo acetoacetamidas16	4
Esquema 96: Otimização da reação de <i>N</i> -etil oxindol 171b16	8
Esquema 97: Obtenção dos derivados oxindol 17116	9
Esquema 98: Obtenção dos derivados de espiro-oxindol 21717	2
Esquema 99: Obtenção dos derivados diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 21817	6
Esquema 100: Deacilação do derivado 218j <sub>1</sub>	3
Esquema 101: Otimização da síntese da Lactama 238a18	3
Esquema 102: Reação de inserção C–H18	4

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diceteno	17
Figura 2: As cinco possíveis estruturas propostas na década de 50	18
Figura 3: Monastrol e seus análogos naturais	24
Figura 4: Estrutura do diazoacetato de etila sintetizado por Curtius em 1883	27
Figura 5: Um exemplo simples de um diazo alifáticos	28
Figura 6: Estrutura dimérica do acetato de ródio(II). Visão vista de cima da estrutura dimérica.	34
Figura 7: Conformação de Newman das diazoacetoacetanilidas na formação de β-lactamas	41
Figura 8: Alguns exemplos de derivados 3-alquilidenoxindóis utilizados pela indústria	
farmacêutica	48
Figura 9: Estrutura da isatina	48
Figura 10: Exemplos de núcleos de espiro-[pirrolidin-3-oxindol]	49
Figura 11: Exemplos de derivados de espiro-[pirrolidin-3-oxindol] com propriedades biológica	ıs .50
Figure 12: Estatística de Yu e colaboradores mostrando a última década de publicações sobre	
espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]	50
Figura 13: Espectro de RMN <sup>1</sup> H do produto 31a/ DMSO-d <sub>6</sub>	57
Figura 14: Espectro de RMN <sup>13</sup> C do produto 31a/ DMSO-d <sub>6</sub>	58
Figura 15: Espectro de RMN <sup>1</sup> H do produto DHPM 215d	74
Figura 16: Espectro de RMN <sup>13</sup> C do produto DHPM 215d/ solvente DMSO-d <sub>6</sub>	78
Figura 17: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do produto 171b	89
Figura 18: Espectro de RMN <sup>13</sup> C do produto 171b	89
Figura 19: Estereoquímica relativa dos derivados 217 observada por diversos pesquisadores	101
Figura 20: Espectro RMN <sup>1</sup> H do derivado 217a	102
Figura 21: Espectro RMN <sup>1</sup> H da estrutura (em vermelho) e o nOe da referida molécula (em ver	rde)
	103
Figura 22: Estereoquímica relativa após a elucidação estrutural junto a análise do espectro de I	RWN
<sup>1</sup> H e da técnica de nOe.	103
<b>Figura 23</b> : Espectro RMN <sup>1</sup> H produto $\gamma$ – lactama <b>238a</b>	131
<b>Figura 24</b> : Estrutura de raio–X da $\gamma$ – lactama <b>238a</b>	132
Figura 25: base de Necina	134
Figura 26: Aps extraídos da espécie de planta Ageratum houstonianum	135
Figura 27: Estrutura básica das Pirrolamas	135
Figura 28: APs derivados de pirrolamas sintetizados recentemente	136
Figura 29: RMN <sup>1</sup> H do produto 238j	139
<b>Figura 30</b> : RMN <sup>1</sup> H do $\delta$ – lactama <b>238j</b> <sub>1</sub>	142
<b>Figura 31</b> : Estrutura de raio – X da $\delta$ – lactama <b>238</b> j <sub>1</sub>	143
Figura 32: Espectro de RMN <sup>1</sup> H do Produto 238n	144

# LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> : Rendimentos dos derivados acetoacetamidas 31a-s obtidos por ambos os métodos <b>Tabela 2</b> : Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H, $\delta$ ppm (n <sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/ <i>J</i> Hz), das	60
acetoacetamidas <b>31</b>	62
<b>Tabela 3</b> : Análise dos espectros de RMN de ${}^{13}$ C ( $\delta$ ppm) das acetoacetamidas <b>31</b>	65
<b>Tabela</b> 4 <sup>•</sup> Obtenção dos derivados de Biginelli 215 a partir das acetoacetamidas 31	68
<b>Tabela 5</b> : Análise de espectro de <sup>1</sup> H RMN dos produtos derivados DHPMs 215 (mistura de	00
diastereoisômeros * - nág 74)	71
<b>Tabela 6</b> : Apálise de espectro de <sup>13</sup> C RMN dos produtos derivados DHPMs 215 (mistura de	/ 1
diastereoisômeros *)	76
<b>Tabola 7:</b> Reagentes a Produtos na síntese de derivados de diazoacetoacetamidas 162	70
<b>Tabela</b> 7. Reagences e l'iodutos na sintese de derivados de diazoacetoacetanidas 102 <b>Tabela 8</b> : Apólica dos aspactros da <b>DMN</b> da <sup>1</sup> H. § ppm $(n^0 \text{ hidrogônics/multiplicidade/LHz})$ das	17
diagonactonactomidae 162	01
Tabala 0. Análica dos espectros de DMN de <sup>13</sup> C (8 nnm) dos dispessetesestemidos <b>162</b>	01 01
<b>Tabela 9</b> : Analise dos espectros de Rivin de <sup>1</sup> C (o ppin) dos diazoacetoacetanidas <b>102</b>	04 07
<b>Tabela IU</b> : Olimização da Reação de Inserção C-H via $S_E^{-1}$	ð/ 01
<b>Tabela 11</b> : Reagentes e produtos na obtenção dos derivados de 3-alquilidenoxindol 1/1	91
<b>Tabela 12</b> : Analise dos espectros de RMIN de <sup>4</sup> H, o ppm (nº hidrogenios/multiplicidade/J HZ), dos	5
derivados de 3-alquilidenoxindol $171$ .	94
<b>Tabela 13</b> : Análise dos espectros de RMN de <sup>13</sup> C (8 ppm) dos derivados de Oxindol 1/1	96
<b>Tabela 14</b> : Reagentes e produtos na síntese de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] <b>217a-s</b> [0	04
<b>Tabela 15</b> : Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H, δ ppm (n <sup>o</sup> hidrogênios/multiplicidade/J Hz), das	
espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217	08
<b>Tabela 16</b> : Análise dos espectros de RMN de <sup>13</sup> C (δ ppm) dos espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]1	12
Tabela 17: Reagentes e produtos na síntese diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218         1	16
<b>Tabela 18</b> : Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H, $\delta$ ppm (n <sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/J Hz), das	
espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]1	20
<b>Tabela 19</b> : Análise dos espectros de RMN de <sup>13</sup> C (δ ppm) dos espiro-[pirrolidin-3,2-oxindol12	25
Tabela 20: Otimização da reação de inserção C-H utilizando o diazo derivado 218a1	33
Tabela 21: Reagentes e produtos na reação de inserção C–H1	36
<b>Tabela 22</b> : Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H, $\delta$ ppm (n <sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/J Hz) das	
$\Box$ -lactamas14	47
Tabela 23: Análise dos espectros de RMN de <sup>13</sup> C (δ ppm) dos produtos de inserção C-H13	50
Tabela 24: Quantidades de reagentes e rendimentos dos derivados de Acetoacetamidas 311	58
Tabela 25: Quantidades de reagentes e rendimentos dos produtos de Biginelli 21510	61
Tabela 26: Quantidades de reagentes e rendimentos dos produtos derivados de acetoacetamidas 22	52
e dos diazocompostos 1621	65
Tabela 27: Quantidades de reagentes e rendimentos na síntese de derivados de oxoindóis 1711	70
Tabela 28: Quantidades de reagentes e rendimentos na síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-	
3,2'-oxindol] 217	73
<b>Tabela 29</b> : Quantidades de reagentes e rendimentos dos produtos derivados de acetoacetamidas 2	53
e diazo espiro-[pirrolidin-3.2'-oxindol] 218.	77
Tabela 30: Otimização da reação de inserção C–H	84
Tabela 31: Quantidades de reagentes e rendimentos na síntese de inserção C-H	85

## 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Diceteno

O diceteno **1**, um metilenobutirolactona [Figura 1], é um composto versátil e bastante reativo devido a presença do anel de quatro membros tensionado e por possuir grupos funcionais com níveis de oxidação de ácido carboxílico e cetona. Dentro da área de síntese orgânica, sua principal função é aumentar a cadeia carbônica dos nucleófilos orgânicos (CLEMENS, 1986; HYATT *et al.*, 1984; STAUDINGER, 1905; TIDWELL, 2005; WILSMORE, 1907).



Figura 1: Diceteno

Diceteno **1** aparece em síntese orgânica desde o início do século passado. Em 1907, Wilsmore, na tentativa de sintetizar cetenos, imergiu um fio de platina brilhante em anidrido acético 2, recolhendo os subprodutos a baixa temperatura [vide Esquema 1] (CLEMENS, 1986; WILSMORE, 1907).

No entanto, Wilsmore observou que o ceteno dimerizou exotérmicamente ao aquecer o material bruto, obtendo-se um líquido marrom lacrimejante, o qual após uma simples destilação, sob pressão reduzida, resultou na primeira amostra simples de um "dímero de ceteno" [Esquema 1] (CLEMENS, ROBERT J.; HYATT, JOHN A., 1985; STAUDINGER, 1905; TIDWELL, 2005; WILSMORE, 1907).



Esquema 1: Experimento realizado por Wilsmore para a obtenção de um diceteno

Após o isolamento de 1, Wilsmore observou que a reação deste "diceteno" com água resultou em ácido acetoacético 5, o qual se decompôs em dióxido de carbono e acetona (WILSMORE, 1907). Além do mais, também foi observado que este reagiu rapidamente com

anilina para formar acetoacetanilida 6, e com etanol para formar acetoacetato de etila 7 [Esquema 2] (CLEMENS, 1986; JANKOWSK.Z; STOLARSK.R, 1974).



Esquema 2: Primeiras reações envolvendo o diceteno

Com base nestes primeiros experimentos realizados, Wilsmore propôs que a real possível estrutura do dímero do ceteno poderia ser o acetilceteno **8**, mesmo propondo outras quatro estruturas [1, 9, 10, 11 – Figura 2] (CLEMENS, 1986; JANKOWSK.Z; STOLARSK.R, 1974; WILSMORE, 1907; WITZEMAN; NOTTINGHAM, 1991).



Figura 2: As cinco possíveis estruturas propostas na década de 50

Contudo, sua elucidação estrutural no século passado passou por algumas dificuldades pela falta de técnicas espectroscópicas avançadas para a época em questão (WILSMORE, 1907). Um experimento que auxiliou para o esclarecimento estrutural foi uma ozonólise conduzida por Hurd e colaboradores (HURD; BLANCHARD, 1950), os quais conseguiram isolar o malonato de etila **12** [Esquema 3] (CLEMENS, 1986; HURD; BLANCHARD, 1950). Só a partir deste resultado, podese aferir que a estrutura mais apropriada para o composto que Wilsmore isolou em 1907 era a estrutura **1**.



Esquema 3: Experimento proposto por Hurd em 1950

Com o intuito de se investigar melhor a reatividade do diceteno **1**, em 1953, Carrol e Bader divulgaram uma reação entre o diceteno e acetona, o qual resultou em um aduto 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona [**13** – TMD Esquema 4], e este aduto poderia reagir com espécies nucleofílicas [da mesma forma como seu antecessor **1**], como por exemplo álcoois ou aminas, de forma mais sensível, para formar aceto-derivados de forma mais rápida e com melhores rendimentos (CARROLL; BADER, 1953; HYATT *et al.*, 1984).



Esquema 4: Estrutura do aduto 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona - TMD 13

## 1.2 – 2,2,6-Trimetil-4H-l,3-dioxin-4-ona – TMD e suas características físico-químicas

O TMD **13** é um líquido castanho-avermelhado, bastante estável a temperatura ambiente, porém se decompõe em um rearranjo "pseudo retro Diels-Alder" **14** (EISENBERG *et al.*, 1995; SHUMWAY *et al.*, 2000) quando aquecido a uma temperatura acima de 100<sup>o</sup>C, para fornecer o acetilceteno **8** [Esquema 5] (CLEMENS; WITZEMAN, 1989; GAMA, 2012; KAPPE *et al.*, 1995).



Esquema 5: Processo "pseudo retro Diels-Alder" para a formação do aduto 14 proposto por Shumway e colaboradores

Jager e Hyatt propuseram que **13** reagia, não só a frente de nucleófilos como anilinas e álcoois (CLEMENS; WITZEMAN, 1989; HYATT *et al.*, 1984), mas também com eletrófilos, tais como: ciclohexanona **17**, (*E*)-*N*-benzilidenoanilina **15** [Esquema 6] (HYATT *et al.*, 1984; JAEGER; WENZELBURGER, 1976; KAPPE *et al.*, 1995; WITZEMAN; NOTTINGHAM, 1991).



Esquema 6: Diversas reações do acetilceteno 8 relatada por Jager, Hyatt e Clemens

Também, de acordo com Clemens e Witzeman o TMD **13** é, por sua vez, mais reativo do que se espera em processos de transesterificação estequiométrico [Esquema 7], não necessitando assim o uso de um ácido como catalisador como em outros exemplos, como o acetoacetato de etila **7** (CLEMENS; WITZEMAN, 1989; WITZEMAN; NOTTINGHAM, 1991).



Esquema 7: Obtenção de derivados acetoacetilas a partir do uso de TMD

Em outras palavras, reações de acetoacetilação, utilizando TMD **13**, fornecem os respectivos produtos com quantidades estequiométricas e são menos sensíveis a efeitos estéricos em relação ao diceteno ou derivados de acetoacetato, como por exemplo, o éster acetoacetato de etila **7**.

## 1.2a - Estudo cinético do TMD 13

O TMD **13** tem sido alvo de diversos trabalhos experimentais e investigações teóricas referentes ao comportamento destes em síntese orgânica desde o século passado (BIRNEY *et al.*, 1997; BOECKMAN *et al.*, 1989; SHUMWAY *et al.*, 2000). Clemens observou que a decomposição do TMD **13** em uma temperatura média de 120<sup>o</sup>C possui um tempo de meia-vida de 4 a 5 minutos. Além disso, Clemens e Witzeman também observaram que a liberação da acetona era um processo reversível [Esquema 8], o qual esta poderia vir a ser um competidor frente a outros

reagentes que reagem com o acetilceteno 8 (CLEMENS, R. J.; HYATT, J. A., 1985; CLEMENS; WITZEMAN, 1989).



Esquema 8: Reversibilidade da reação com acetona

Além dos estudos de temperatura, Clemens também estudou a reatividade do **13** frente a outros nucleófilos. Ao passo que a temperatura conduzida no experimento aumentava de 91.7 para 106.7<sup>o</sup>C, para ambos os nucleófilos, a constante de velocidade de reação aumentava exponencialmente, dando assim um indício que temperaturas maiores que 100<sup>o</sup>C auxiliavam o andamento da reação. Outra conclusão observada por Clemens foi que as reações foram classificadas a serem processos de primeira ordem, devido à reversibilidade da reação com acetona (CLEMENS; WITZEMAN, 1989).

#### 1.2b Síntese de derivados acetoacetamidas utilizando TMD

As reações de anilinas ou aminas alifáticas, cíclicas, quirais ou aquirais, com **13** em xilenos, tolueno, água (CLEMENS, R. J.; HYATT, J. A., 1985; GAMA, 2011;2012; GAMA *et al.*, 2015; HUGGINS *et al.*, 2008) sob refluxo, resultaram na obtenção das respectivas acetoacetamidas com excelentes rendimentos [Esquema 9]. Gan e colaboradores obtiveram uma acetoacetamida cíclica **27** com 84% de rendimento (GAN *et al.*, 2009). Diversas outras acetoacetamidas foram sintetizadas, utilizando como substratos: amino-naftoquinona **24** (MARCOS *et al.*, 1994), piperidina **22** (SRIDHARAN *et al.*, 2010), aminas alifáticas **20** (MCHARDY *et al.*, 2014), oxazolidinona **28** (DE ROSA *et al.*, 2003). A respeito da obtenção das acetoacetamilidas **6**, os métodos utilizando TMD envolvem o aquecimento em solventes aromáticos, como xilenos ou tolueno, em altas temperaturas acima de  $100^{\circ}$ C – A ou métodos alternativos de aquecimento, como a utilização de microondas – B (ETKIN, N. *et al.*, 1990; GAMA *et al.*, 2015; HUGGINS *et al.*, 2008; MIRIYALA; WILLIAMSON, 2003; SATO *et al.*, 1982; WILSMORE, 1907).



Esquema 9: Formação de diversas acetoacetamidas

Se tratando de compostos aminados, aminoácidos e seus derivados **30** são importantes compostos orgânicos do ponto de vista biológico (DAVIE, 2006). Da mesma forma, acetoacetamidas derivados de aminoácidos **31** têm sido sintetizados através da reação de diceteno **1** ou ciclobutano-1,3-diona **32**, sobre condições básicas em meio aquoso, sem a observação da racemização do produto desejado. Posteriormente utilizados como bloco de construção em síntese orgânica [Esquema 10] (CLEMENS, R. J.; HYATT, J. A., 1985; DIBELLO *et al.*, 1969; GUI *et al.*, 2015; LIU, X. Y.; WALSH, 2009; PONCET *et al.*, 1990; SIMS; SCHMIDT, 2008; WOODWARD, 1988; WU *et al.*, 2012).



Esquema 10: Síntese de derivados acetoacetamidas oriundos de aminoácidos

Os derivados **31c** e **31t** expostos no esquema **10** foram utilizados na síntese de ácidos tetrâmicos **35a** (DIBELLO *et al.*, 1969). Gui e colaboradores sintetizaram produtos análogos aos ácidos tetrâmicos biossintéticamente fornecidos a partir de enzimas como: híbrida do tipo I policetídeo sintase [PKS] e peptídeo sintetase nonribosomal [PNR] [Esquema 11] (GUI *et al.*, 2015).



**Esquema 11**: Formação de derivados de ácidos tetrâmicos a partir de derivados acetoacetamidas Já Wu e colaboradores propuseram a síntese de análogos a produtos naturais de Pirroindomicinas *in vitro* [Esquema 12] (WU *et al.*, 2012).



Esquema 12: Síntese de derivados de ácidos tetrâmicos via ciclização enzimática

## 1.3 Utilização de derivados 1,3 dicarbonilados em síntese orgânica

### 1.3.1. Síntese de Biginelli. Uso de derivados de acetoacetamidas

Em 1893, Pietro Biginelli publicou uma reação inédita composta de três componentes, a qual veio a ser conhecida como a reação de Biginelli. Esta reação "*one-pot*" resultaria na obtenção de diidropirimidina **37** [conhecido como DHPM], através da reação entre benzaldeído **38**,

acetoacetato de etila 7 e [tio]uréia 39 sobre condições ácidas ou ácidos de Lewis [Esquema 13 – próxima página] (BIGINELLI, 1889

; DE SOUZA et al., 2009).



Esquema 13: Reação clássica de Biginelli via "one-pot"

A reação de Biginelli é bastante versátil e esta pode ser conduzida com diversas variações em todos os três componentes, fornecendo assim uma quantidade inumerável de diidropirimidinas (BIGINELLI, 1889

; DE SOUZA *et al.*, 2009; KAPPE; ROSCHGER, 1989). Embora esta reação seja conhecida por mais de um século, a reação de Biginelli continua atraindo os interesses de grupos de pesquisa pelo fato desta classe de compostos apresentar várias atividades farmacológicas, por exemplo, o monastrol **40** e seus análogos sintéticos **41** e **42** [Figura 3] (ATWAL *et al.*, 1991; GARCIA-SAEZ *et al.*, 2007; WAN; LIU, 2010).



Figura 3: Monastrol e seus análogos naturais

Os DHPMs representam uma das classes de compostos que possui uma ampla faixa de atividades biológicas, tais como: atividade bactericida, antituberculose, diurética, antitumoral, anti HIV, cardiovascular (KAPPE, 1993;2000; KAPPE; ROSCHGER, 1989; VIRSODIA *et al.*, 2008).

Desde os primeiros estudos da síntese de Biginelli, vários derivados 1,3 dicarbonilados foram submetidos a diversas abordagens sintéticas, com o intuito de se obter análogos de DHPMs (DE SOUZA *et al.*, 2009; HEDA *et al.*, 2009; KHEDER *et al.*, 2008). Dentre estes derivados 1,3

dicarbonilados utilizados, está presente o crescente uso das acetoacetanilidas **6** (AMINI *et al.*, 2006; SHAABANI *et al.*, 2010; VIRSODIA *et al.*, 2008; WAN; LIU, 2010). Algumas abordagens sintéticas utilizando **6** se encontram descritas a seguir:

Amini e colaboradores conduziram a síntese de Biginelli, utilizando o ácido tungstofosfórico suportado em sílica como um catalisador heterogênio, a 80<sup>o</sup>C, sem solvente, para obter os derivados DHPMs **43** com bons rendimentos [Esquema 14] (AMINI *et al.*, 2006).



Esquema 14: Processo de obtenção dos derivados DHPMs pelo método de Amini

Virsodia e colaboradores conduziram a síntese de Biginelli utilizando ácido clorídrico como catalisador, em metanol sob refluxo, em um tempo médio de cinco a dez horas de reação, em ótimos rendimentos [Esquema 16] (VIRSODIA *et al.*, 2008).



Esquema 15: Processo de obtenção dos derivados DHPMs através do método de Virsodia

É importante ressaltar que Virsodia utilizou seus derivados DHPMs **43** sintetizados em uma avaliação biológica contra o *mycobacterium tuberculosis*, bactéria da tuberculose, observando uma excelente atividade destes ao *mycobacterium*.

Shaabani e coolaboradores conduziram a síntese de Biginelli em um processo "one-pot" de quatro componentes utilizando diceteno **1**, anilina **3**, benzaldeído **38** e uréia **39**, utilizando ácido *p*-tolueno sulfônico como catalisador, em diclorometano a temperatura ambiente, em um tempo médio de três a cinco horas de reação, em ótimos rendimentos [Esquema 16] (SHAABANI *et al.*, 2010).



Esquema 16: Processo de obtenção dos derivados DHPMs através do método de Shaabani

Na minha dissertação de mestrado foi desenvolvido a síntese de derivados de Biginelli através de um processo "*one-pot*" semelhante ao processo de Shaabani, tendo como diferenças o uso do reagente TMD **13** no lugar do diceteno **1** além das diferenças nas condições reacionais (GAMA, 2011) [Esquema 17].



Esquema 17: Síntese de derivados de Biginelli conduzidos na dissertação de mestrado

Entretanto há poucos relatos na literatura a respeito do uso de acetoacetamidas oriundas dos aminoácidos **31** na síntese de derivados de Biginelli. Em 2004, contudo, Zhang e Rana conduziram a síntese destes derivados a partir de aminoácidos imobilizados em uma resina de Wang **44** e benzilisotiouréia em uma síntese linear de quatro etapas (ZHANG, L.; RANA, 2004) [Esquema 18].



Esquema 18: Síntese de derivados DHPMs utilizando acetoacetamidas de aminoácidos

## 1.3.2. α-diazo-β-ceto-Diazocompostos

Além do uso dos derivados 1,3-dicarbonilados na síntese multicomponente, outra grande importância destes derivados é na síntese de diazocompostos. Históricamente, o primeiro relato de síntese de um diazo composto **48** foi em 1883 por Curtius [Figura 4] (CURTIUS, 1883).



Figura 4: Estrutura do diazoacetato de etila sintetizado por Curtius em 1883.

Desde então os diazocompostos têm despertado o interesse de diversos pesquisadores ao redor do mundo pelas abordagens sintéticas; inicialmente por Regitz e colaboradores seguido por abordagens mais atuais e usuais, como a azida de tosila e azida de mesila (L'ABBE, 1969; REGITZ, 1967;1972; ROSENBERGER; YATES, 1964; TABER *et al.*, 1986). Os diazo derivados também chamam bastante atenção quanto à extensa variedade e usabilidade, seja em reações do tipo: aquecimento, irradiação de luz, ácidos de Lewis, ácidos de Brönsted como em decomposição com catalisadores contendo metais de transição (FERREIRA *et al.*, 2001; RIANELLI *et al.*, 2004). Os diazocompostos podem ser divididos e classificados de duas formas: diazoalifáticos, como por exemplo o diazo **49** [Figura 5] e α-diazocarbonílicos [Figura 4].



Figura 5: Um exemplo simples de um diazo alifáticos

Os diazo alifáticos são muito mais instáveis enquanto que os α-diazo carbonilados são mais estáveis e são sintetizados de uma forma bem mais fácil, como por exemplo o uso de azida de tosila em meio básico a temperatura ambiente, e requer condições reacionais não tão peculiares quanto os diazo alifáticos. (ROSENBERGER; YATES, 1964; TABER *et al.*, 1986). Um trabalho publicado por Wommack e colaboradores demonstra exatamente estas condições tão específicas na síntese de derivados de diazo alifáticos [Esquema 19] (WOMMACK *et al.*, 2009).

50 
$$O$$
  $H_2N$   $N$   $H_2N$   $N$   $H_2N$   $H_2N$ 

Esquema 19: Síntese de diazo alifáticos a partir da metodologia de Wommack

Ademais, no ano de 2015 foram publicados dois artigos de revisão demonstrando, de forma geral, a síntese de derivados do diazocomposto **53** através de diferentes métodos com diferentes aplicabilidades (BURTOLOSO *et al.*, 2015; FORD *et al.*, 2015) [Esquema 20].



Esquema 20: Diferentes métodos para a síntese de diazocarbonilados

## 1.3.2.a Reações orgânicas envolvendo α-diazo carbonilados

Os diazocarbonilados possuem um grande histórico de aplicação e relevância em síntese orgânica, sendo muitas vezes, minuciosamente detalhados e revisados em diversos periódicos e livros durante todo o século XX até os dias atuais (BURTOLOSO et al., 2015; DAVIES, H. M. L., 1993; DOYLE, MICHAEL P., 1986a;1996; FERREIRA et al., 2001; FORD et al., 2015; PADWA, ALBERT; HORNBUCKLE, 1991; PADWA, A.; SA, 1999; REGITZ, 1977; REGITZ; MAAS, 1986; RIANELLI et al., 2004; YE; MCKERVEY, 1994). Além do mais, entre as possíveis reacões a partir dos derivados diazo carbonilados destacam-se: reacão de substituição; reação de inserção em ligação C-H ou X-H, ciclopropanação, formação de ilídeo, rearranjo de Wolf, oxidação, ciclização catalisada por ácido, cicloadição 1,3-dipolar, formação de ilídeo seguida de rearranjo (DOYLE, MICHAEL P., 1986a;1986b; FERREIRA et al., 2001; PADWA, ALBERT et al., 1993; PADWA, ALBERT; HORNBUCKLE, 1991; PADWA, A.; SA, 1999; PADWA, ALBERT et al., 1997; WOLFF, 1912). De uma forma mais sucinta, a aplicação dos derivados diazocarbonilados se resume em dois tipos de reações: Reações térmicas e/ou fotolíticas (sem uso de metal de transição) e reações de decomposição catalítica (uso de metais de transição). Há diversos exemplos na literatura demonstrando reações com diazo carbonilados sem a presença de qualquer metal de transição. Talvez o exemplo mais clássico de reações não envolvendo metais de transição com diazo carbonilados é o rearranjo de Wolff, publicado primeiramente em 1912 (WOLFF, 1912) [Esquema 21].



Esquema 21: Exemplo clássico do rearranjo de Ludwig Wolff

Bel Abed e colaboradores desenvolveram a síntese de heterocíclicos de Piradazina **59** através da reação de Diaza-Wittig (BEL ABED *et al.*, 2013). O intermediário **58** foi sintetizado através de uma reação de Mukaiyama-aldol utilizando TiCl<sub>4</sub> em meio básico em ótimos rendimentos [Esquema 22].

$$\begin{array}{c} \mathbf{57} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{1} & \mathbf{1} \\ \mathbf{N}_{2} & \mathbf{N} \\ \mathbf{N}_{2} & \mathbf{N} \end{array} \\ \begin{array}{c} \mathbf{58} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{N}_{2} & \mathbf{N} \\ \mathbf{N}_{2}$$

Esquema 22: Síntese de derivados de Piradazinas através da reação de Diaza-Wittig

Muthusamy e Srinivasan sintetizaram derivados de triazina **61** a partir de diazo derivados **60**, mediados por diazoimidas utilizando Trifenilfosfina, de bons a excelentes rendimentos (MUTHUSAMY; SRINIVASAN, 2009) [Esquema 23].



Esquema 23: Síntese de triazina mediada por PPh3

Meyer e colaboradores propuseram a síntese de derivados Pirazóicos bifuncionalizados **63**, de baixos a bons rendimentos, a partir do diazo carbonilado **51** e derivados 1,3-dicarbonilados **62**, utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (MEYER *et al.*, 2008) [Esquema 24].

$$50 \xrightarrow{O} (1) \xrightarrow{\text{TosN}_3/\text{Et}_3\text{N}} \xrightarrow{O} (1) \xrightarrow{F_1} (1) \xrightarrow{O} (1$$

Esquema 24: Síntese de Pirazóis bifuncionais a partir da metodologia de Meyer e colaboradores

Presset e colaboradores estudaram a síntese multicomponente de Pirazolidinonas **67** a partir da cicloadição 1,3 dipolar de hidrazinas **64** com  $\alpha$  oxo-cetenos, tendo como material de partida isatina **65** e diazodimedona **66**, resultando em moderados a ótimos rendimentos de derivados de espirooxindol **67** (PRESSET *et al.*, 2011) [Esquema 25].



Esquema 25: Síntese de derivados de Pirazolidinonas a partir da metodologia de Presset

Truong e colaboradores sintetizaram uma série de derivados 2,3-dicetoésteres **69** utilizando um agente oxidante. Estes derivados foram utilizados no estudo da reação "carbonyl-ene" utilizando ácidos de Lewis e ligantes (TRUONG *et al.*, 2014) [Esquema 26].



Esquema 26: Síntese de derivados de 2,3-dicetoésteres e aplicação na reação "Carbonyl-ene"

Em 2004, Brandt e colaboradores também demonstraram a síntese de derivados triazólicos **73** utilizando enaminonas **72** (JORDAO *et al.*, 2011). Boehmer e colaboradores em 2007, através de uma patente, projetaram a síntese de triazóis **74** utilizando metilidrazina **64** em ácido acético e THF como solvente. Anos mais tarde (2012), Fan e colaboradores sintetizaram derivados de tiadiazóis **75** utilizando diazoacetoacetato de etila **68** reagindo com amônia e ácido sulfídrico em meio aquoso sob refluxo (BOEHMER; MCLACHLAN, 2007; BRANDT *et al.*, 2004; FAN *et al.*, 2012) [Esquema 27].



Esquema 27: Síntese de derivados triazólicos e tiadiazólicos a partir de diazoacetato de etila

Castillo e colaboradores estudaram diversas reações de benz.-anelação utilizando diazo derivados **51** e diamino benzeno **76** em microondas, observando na maior parte das vezes, mais de um produto formado em diferentes proporções **77** e **78** [Esquema 28] (CASTILLO *et al.*, 2012).



Esquema 28: Benz-anelação de diazo derivados acíclicos

Além destas reações citadas e expostas acima, existem outras reações envolvendo derivados de diazo carbonilados sem a adição de qualquer espécie de metal de transição agindo como catalisador ou como reagente.

#### 1.3.2b Reações organometálicas utilizando diazo carbonilados

A utilização de compostos a-diazo carbonilados em reações de decomposição catalítica envolvendo metais de transição têm se apresentado como uma excelente ferramenta nas mãos de químicos organo-sintéticos na preparação de estruturas complexas, como heterociclos e produtos naturais. A área da catálise metálica envolvendo a decomposição de diazocompostos é uma química bastante conhecida e foi primeiramente relatada a mais de 100 anos atrás por Silberrad em 1906 (SILBERRAD; ROY, 1906). Desde então a química de diazo carbonilados sendo estes catalisados por metais de transição têm atraído diversos pesquisadores durante todo o século passado até o século remanescente. A razão para isso reside no fato de que compostos α-diazo carbonilados estão envolvidos em uma extensa variedade de reacões como: ciclopropanação, dimerização,  $\alpha_{,\alpha}$ substituição, inserção X-H [onde X= O, N, S, C, Si], cicloadição, formação de ilídeos [Esquema 27]. Todos esses processos podem ocorrer de forma intermolecular quanto intramolecular, através da eliminação de nitrogênio gasoso na presença de qualquer metal de transição, formando assim uma espécie chamada de carbenóide ou metalo-carbeno 80 [Esquema 27] (DOYLE, MICHAEL P., 1986a;1986b; DOYLE, MICHAEL P et al., 1984; PADWA, ALBERT et al., 1993; PADWA, A.; PADWA, ALBERT et al., 1997). O nome carbenóide ou metalo-carbeno foi SA, 1999; primeiramente utilizado em 1966 [(DOYLE, MICHAEL P., 1986a; NOZAKI et al., 1966) para aferir que a espécie reativa envolvida no processo catalítico não era um carbeno livre, muito menos um diazo composto ativado [como as vezes era obtido através de pirólise ou processos fotolíticos], porém, um caberno ligado diretamente ao metal de transição, como originalmente sugerido por

Yates em 1952 (DOYLE, MICHAEL P., 1986b; FERREIRA *et al.*, 2001; YATES, 1952). Abaixo segue um esquema genérico onde as possíveis reações mais comuns são estudadas desde o século passado (BURTOLOSO *et al.*, 2015; DAVIES, H. M.; DENTON, 2009; DAVIES, H. M.; LIAN, 2012; DAVIES, H. M.; MORTON, 2011; FORD *et al.*, 2015; ZHANG, Y.; WANG, 2011; ZHANG, Z.; WANG, 2008) [Esquema 29].



Esquema 29: Diferentes processos de decomposição catalítica de diazo carbonilados

Os carbenóides são bastante estáveis e seletivos de modo que a coordenação do carbeno com o metal modera a reatividade da espécie carbono divalente e aumenta assim a sua seletividade em diversas reações (FERREIRA *et al.*, 2001; PADWA, A.; SA, 1999). Até o final dos anos setenta, os sais de cobre eram os catalisadores mais utilizados na decomposição catalítica de compostos diazo carbonilados. Alguns exemplos são: Cu<sup>0</sup> pó, CuSO<sub>4</sub>, Cu<sub>2</sub>O, CuCl<sub>2</sub>, CuCl, CuI, CuOTf (I) e (II) (MAJCHRZAK *et al.*, 1983; WULFMAN, D. S., 1976; WULFMAN, DAVID S. *et al.*, 1976; ZARAGOZA; PETERSEN, 1996). Anos mais tarde foi descoberto que carbenóides formados por sais de paládio, como por exemplo acetato de paládio e acetato de platina são muito mais eficientes do que os sais de cobre (HUBERT *et al.*, 1976; MAJCHRZAK *et al.*, 1983;

PAULISSEN *et al.*, 1972). Entretanto, os carboxilatos de ródio são os catalisadores mais empregados atualmente na formação dos carbenóides.

O acetato de ródio (II) foi primeiramente utilizado por Teyssie e colaboradores e assim avaliado a sua eficácia na atividade catalítica frente a reações envolvendo diazo compostos (HUBERT *et al.*, 1976; PAULISSEN *et al.*, 1972). Além disso, este têm desempenhado um papel importante na evolução de uma compreensão básica de transformações de carbenóides. O acetato de ródio(II) **95** é um composto dimérico com quatro ligantes de grupos "acetato", possuindo a simetria  $D_{4h}$  (BOYAR; ROBINSON, 1983) e possui uma lacuna de coordenação axial por cada átomo de ródio, apresentando assim uma geometria octaédrica, se assemelhando a uma parede circular com uma circunferência rica em elétrons e um núcleo deficiente de elétrons. Além do mais, o acetato de ródio(II) **95** é estável sob altas temperaturas e estável ao ar e reage com os diazo carbonilados a temperatura ambiente, em alguns casos (DOYLE, MICHAEL P., 1986a) [Figura 6].



Figura 6: Estrutura dimérica do acetato de ródio(II). Visão vista de cima da estrutura dimérica.

Assim como diversos exemplos isolados e descritos na literatura, Padwa e colaboradores isolaram um carbenóide estável de tetracarboxilato de ródio dinuclear **98** utilizando um anel imidazólico **96**. O raio-X da estrutura isolada está demonstrado no esquema abaixo [Esquema 30] (SNYDER *et al.*, 2001).



Esquema 30: Carbenóide isolado por Padwa e colaboradores e sua respectiva estrutura de Raio-X

O acetato de ródio(II) **95** é o catalisador escolhido na maioria das reações envolvendo diazo carbonilados, possuindo uma ampla aplicabilidade em síntese orgânica, sendo também cataliticamente mais ativo para reações do tipo: ciclopropanação, cicloadição e reação de inserção (DOYLE, MICHAEL P., 1986a;1986b). Os solventes mais usados para estas reações são diclorometano e benzeno, porém, pode ser utilizado qualquer solvente com baixa polaridade. O que é importante a ser mencionado é a sua seletividade na formação de carbenóides, o qual pode ser influenciada por fatores eletrônicos dos ligantes carboxilatos bidentados (DOYLE, MICHAEL P., 1986a;1986b; DOYLE, MICHAEL P, 2004; DOYLE, MICHAEL P. *et al.*, 1989; FERREIRA *et al.*, 2001; PADWA, ALBERT *et al.*, 1993; ZARAGOZA; PETERSEN, 1996).

A exploração sintética destes fenômenos, particularmente em reações de ciclopropanação, inserção e cicloadições, está intimamente associada aos estudos mecanísticos envolvendo o comportamento dos metais de transição, principalmente ródio, no processo catalítico e na geração das espécies de carbenóides reativas (DOYLE, MICHAEL P. *et al.*, 1993; DOYLE, MICHAEL P *et al.*, 1993; NAKAMURA *et al.*, 2002; PADWA, ALBERT *et al.*, 1993; TABER *et al.*, 1996).

## 1.3.2.b.i Reação de Inserção C-H

A reação de inserção C–H de compostos diazocarbonilados é bastante utilizada atualmente e é uma das mais importantes ferramentas em síntese orgânica como alternativa, principalmente, para funcionalização em posições remotas, ou seja, aquelas não ativadas por nenhum grupo functional vizinho ao sítio reacional; assim como na construção de moléculas complexas e/ou análogas a produtos naturais (GROHMANN; MAAS, 2007). Juntamente com a ciclopropanação de alquenos, a inserção em uma ligação simples é uma das reações mais importantes de espécies de carbenóides. A

inserção neste tipo de ligação pode ocorrer de forma intermolecular ou intramolecular (DOYLE, MICHAEL P., 1986a;1986b; FERREIRA *et al.*, 2001; TABER *et al.*, 1986). O primeiro exemplo de reação de inserção O–H intermolecular (dentro do conceito de uma reação de inserção C-H) foi publicado em 1973, utilizando carbenóide de Rh para a decomposição do diazo carbonilado frente a espécies nucleofílicas [Esquema 31] (PAULISSEN *et al.*, 1973).

99 
$$R = Et, i-Pr, t-Bu, H, OMe$$
  
 $P_{EtO} = N_2 = \frac{ROH/ Rh_2(OAc)_4}{-N_2} = EtO = O$ 

Esquema 31: Primeiro exemplo publicado de uma reação de inserção C-H intermolecular

No entanto, as reações de inserção C–H intermolecular não são seletivas pois há a competição de reações de dimerização do carbenóide contra a reação de inserção C–H. Além disso, são processos que costumam ocorrer em baixos rendimentos (ANCIAUX *et al.*, 1981; FERREIRA *et al.*, 2001). As inserções intramoleculares, por outro lado, são mais eficientes e geram produtos cíclicos. O uso do catalisador ródio (II) dimérico para reações de inserção C–H de diazo carbonilados têm se desenvolvido a um patamar sintético significante pelo fato da estabilidade deste frente a diferentes compostos diazocarbonilados (BURTOLOSO *et al.*, 2015; DAVIES, H. M.; DENTON, 2009; DAVIES, H. M.; LIAN, 2012; DAVIES, H. M.; MORTON, 2011; PADWA, ALBERT *et al.*, 1993; PADWA, ALBERT; HORNBUCKLE, 1991; PADWA, ALBERT *et al.*, 1997) [Esquema 32].





Da mesma forma, os carbenóides também possuem sua reatividade e estabilidade relativa oriundos de diversos exemplos de diazo carbonilados [Esquema 33] (BODE *et al.*, 1996; BURTOLOSO *et al.*, 2015; DAVIES, H. M.; DENTON, 2009; DAVIES, H. M.; LIAN, 2012;
DAVIES, H. M.; MORTON, 2011; DAVIES, H. M. L. *et al.*, 2001; DAVIES, H. M. L.; HANSEN, 1997; DAVIES, H. M. L. *et al.*, 2000; DOYLE, MICHAEL P. *et al.*, 1996; DOYLE, M. P.; PHILLIPS, 2001; ZHANG, Z. *et al.*, 2011; ZHANG, Z.; WANG, 2008).



Esquema 33: Reatividade e estabilidade dos derivados de carbenóides

Se tratando de seletividade de reações de inserção C–H, deve-se destacar que o grau de substituição no carbono é um fator também muito importante. As reações de inserção C–H ocorrem preferencialmente no carbono que pode estabilizar melhor a carga positiva, devido a fatores eletrônicas e pela densidade de cada ligação C-H. Assim, a ordem de reatividade é: metino CH > metileno CH<sub>2</sub> > metila CH<sub>3</sub> (FERREIRA *et al.*, 2001; TABER *et al.*, 1986). Vide um esquema a respeito desta ordem abaixo [Esquema 34].



Esquema 34: Seletividade das reações de inserção C-H

Esta seletividade não está relacionada ao catalisador de ródio. Isso fica bem evidenciado no esquema abaixo, quando o derivado **113**, ao reagir com o catalisador de níquel, observa-se o produto **114** obedecendo a mesma seletividade observada quando utilizado ródio [Esquema 35] (TABER *et al.*, 1992; TABER; PETTY, 1982).



Esquema 35: Outro exemplo da seletividade de reações de inserção C-H

Entretanto, esta regra não é generalizada e fatores estéricos podem afetar esta seletividade no carbono metínico. O exemplo abaixo demonstra exatamente isso [Esquema 36]. A posição do carbono terciário está quase inapropriada para receber a inserção. Desta forma a adição se encontra em outro ponto da molécula, que no caso é um carbono mais suscetível a receber este ataque, pois exatamente nessa posição deste biciclo há a sobreposição de orbitais entre o metileno, que vai receber o ataque, e o carbenóide envolvido na reação (YATES; DANISHEFSKY, 1962).



Esquema 36: Quebra da seletividade de reação de inserção C-H

Grupos funcionais também influenciam na seletividade da reação de inserção C–H. Grupos doadores de elétrons e retiradores de elétrons possuem diferentes resultados observados. Grupos alcóxidos como OR [R = Me, Et, ...] ativam a posição vizinha [Esquema 37], ao passo que grupos retiradores de elétrons, como CO<sub>2</sub>Me, inibem a inserção C–H adjacente a estes [Esquema 38] (ADAMS; SPERO, 1991; STORK; NAKATANI, 1988).



Esquema 37: Grupos alcóxidos influenciam a inserção C-H no carbono adjacente



Esquema 38: Grupos aceptores de elétrons inibem a inserção C-H adjacente

As reações de inserção C–H intramolecular produzem preferencialmente carbociclos de cinco membros em preferência a seis membros. Esta tendência está relacionada com a participação do hidrogênio da ligação C–H e do metal de transição no estado de transição, assumindo-se um estado de transição do tipo cadeira com os grupos Me e Ph em posição equatorial **125**. Na concepção de Taber e colaboradores, no estado de transição forma-se um ciclo de seis membros com a interação entre o hidrogênio e o carbenóide, favorecendo assim a formação do ciclo de 5 membros [Esquema 39] (TABER; PETTY, 1982; TABER; RUCKLE, 1986; TABER *et al.*, 1996).



Esquema 39: Provável explanação para a formação de anel de cinco membros em reações de inserção C–H

Outros exemplos de inserção de compostos diazo carbonilados com seletividade para anéis de cinco membros estão também apresentados no Esquema 40 (FERREIRA *et al.*, 2001).



Esquema 40: Outros exemplos de reações de inserção C–H com a respectiva formação dos carbociclos de 5 membros

## 1.3.2.b.ii Reação de Inserção C-H via carbenóides aceptores/aceptores de diazoacetamida derivados

O primeiro exemplo publicado de reações de inserção C-H para a formação de β-lactamas a partir de diazo acetoamidas foram obtidas através de decomposições fotolíticas/térmicas. Porém com baixos rendimentos e pouca seletividade limitaram futuros avanços utilizando tais metodologias (BRUNWIN *et al.*, 1971; COREY; FELIX, 1965). Anos mais tarde, Taber e colaboradores demonstraram que os derivados de diazoacetoamidas passam por reações de inserção C–H intramolecular para a formação de anéis de 5 membros em decomposições catalíticas, ou seja, inserção γ-C-H [Esquema 41] (TABER; PETTY, 1982; TABER *et al.*, 1985; TABER; RUCKLE, 1986) (DOYLE, MICHAEL P.; SHANKLIN, MICHAEL S; *et al.*, 1988).

$$\begin{array}{c} 132 \\ \text{Ar} \\ \end{array} \\ N \\ N_2 \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ \text{H}_2(\text{OAc})_4 \\ \text{Benzeno/} \\ \Delta \end{array} \\ \begin{array}{c} 133 \\ \text{Ar} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ \text{N} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ \text{S5\%} \end{array} \\ \end{array}$$

Esquema 41: Exemplo de uma reação de inserção γ-C-H

Entretanto um número considerável de exemplos de reações de inserção  $\beta$ -C-H foi publicado através das mesmas condições de decomposições catalíticas. Em 1988, Doyle e colaboradores demonstraram a formação de  $\beta$ -lactamas a partir de diazoacetoamidas utilizando acetato de ródio II como catalisador [Esquema 40].



Esquema 42: Formação seletiva de β-lactamas

O tratamento de *N*,*N* diisopropildiazoacetamida **136** com 1mol% de acetato de ródio(II) em benzeno a temperatura ambiente forneceu as  $\beta$ - e  $\gamma$ - lactamas **137** e **138** em 95% do produto isolado em uma razão de 4.2:1 [Esquema 41] (DOYLE, MICHAEL P.; SHANKLIN, MICHAEL S; *et al.*, 1988; DOYLE, MICHAEL P. *et al.*, 1989).



Esquema 43: Mistura de lactamas observada da decomposição de N,N diisopropildiazoacetamida

#### 136

A seletividade que é observada nestas reações não demonstra ser uma função de influências eletrônicas pelos substituintes; estes resultados podem ser explicados através de um modelo de conformação de Newman proposto por Doyle e colaboradores, centrando a visão no átomo de nitrogênio. A sobreposição dos elétrons não ligantes com o sistema carbonílico  $\pi^{\Box}$  ajuda a fixar a conformação amídica de tal forma que o maior substituinte ligado ao nitrogênio está orientado na mesma direção do grupo carbonílico da amida. Efeitos estéricos dos substituintes carbenóides sobre os substituintes benzílicos, esquema 44 - próxima página, distancia o grupo arila do grupo acetil e do metal coordenado e coloca os hidrogênios benzílicos no sítio reacional (DOYLE, MICHAEL P.; SHANKLIN, MICHAEL S; *et al.*, 1988; DOYLE, MICHAEL P. *et al.*, 1989) [Figura 7].





Para confirmar tal hipótese, Doyle e colaboradores utilizaram a diazoacetoacetamida *N*-benzil-*N*-3,4-dimetóxibenzil **140**, o qual foi sujeita à decomposição catalítica com acetato de ródio(II). Como esperado, o diazoacetamida resultou em **141** 60% e **142** 22% [Esquema 44] (DOYLE, MICHAEL P.; SHANKLIN, MICHAEL S; *et al.*, 1988).



**Esquema 44**: Razão de formação de β-lactamas nas reações de inserção C–H utilizando grupos arilas substituídos / não-substituídos

No ano de 1989 Doyle e colaboradores propuseram um experimento no qual utilizaram um derivado de diazoacetamida funcionalizado com  $\beta$ -propianato **143**, buscando averiguar quais reações iriam ocorrer na decomposição catalítica [Esquema 45] (DOYLE, MICHAEL P. *et al.*, 1989).



Esquema 45: Avaliação das reações de inserção C-H partindo do diazoacetamida 143

O produto  $\gamma$ -lactama **145** é um produto único com 62% de rendimento. A inserção C-H na cadeia do  $\beta$ -propianato **144** e a formação do ilídeo de carbonila seguido pelo rearranjo **146** somaram 38% total como produtos da mesma reação. Interessante mencionar que, embora um substituinte retirador de elétrons como um éster diminui a reatividade para as reações de inserção C-H, como já mencionado anteriormente, ambos competem favoravelmente para a captura dos substituintes  $\beta$ -propionato nesta reação.

Após tais observações a partir de diazoaetamidas, reações envolvendo formação de lactamas foram e são continuamente estudadas e sintetizadas até os dias atuais por diferentes pesquisadores. Alguns exemplos são demonstrados a seguir (CANDEIAS *et al.*, 2007; GROHMANN; MAAS, 2007; XU *et al.*, 2015; YOON *et al.*, 2003) [Esquema 46].



Esquema 46: Exemplos atuais de reações de formação de □-lactamas catalisadas por ródio

# 1.3.2.b.iii Reação de Inserção C-H: Substituição eletrofílica aromática – Síntese de derivados de 3-alquilidenoxindóis

A inserção de derivados diazo carbonilados em ligações C–H de compostos aromáticos via substituição eletrofílica aromática  $[S_E^{Ar}]$  também é possível. Os primeiros relatos desse tipo de reação ocorreram na década de setenta, onde reações de adição de carbenos **157** a compostos aromáticos através de processos térmicos ou fotolíticos se mostrava uma rota possivelmente conveniente para a formação de derivados de cicloeptatrieno **158** [Esquema 47] (DAVE; WARNHOFF, 1970). No entanto tal abordagem foi raramente empregada devido aos baixos rendimentos e os múltiplos produtos formados.



**Esquema 47**: Reação de inserção C–C via S<sub>E</sub><sup>Ar</sup> para formação de derivados de cicloeptatrieno

Contudo, Teyssie e colaboradores em 1980 seguido por Doyle e colaboradores em 1988 propuseram a primeira síntese de cilcoeptatrienos **161** com rendimentos quase quantitativos. Porém este processo compete com a reação de ciclopropanação em uma das ligações duplas do anel aromático **160**, da mesma forma que processo reacional depende dos grupos substituintes no anel aromático (ANCIAUX *et al.*, 1981; DOYLE, MICHAEL P *et al.*, 1988; FERREIRA *et al.*, 2001) [Esquema 48].



Esquema 48: Formação dos derivados de cicloheptatrienos via S<sub>E</sub><sup>Ar</sup>

No entanto, Doyle e colaboradores no ano de 1988 também publicaram um trabalho no qual reagindo *N*-metil-diazoacetamida **162a** com quantidades catalíticas de acetato de ródio(II) foi possível isolar um produto inédito até então denominado 2-acetil-3-2*H*-indolinonas **163a** (DOYLE, MICHAEL P.; SHANKLIN, MICHAEL S.*; et al.*, 1988) [Esquema 49].



**Esquema 49**: Formação de 2-indolinonas via S<sub>E</sub><sup>Ar</sup>

Dois anos mais tarde, Etkin e colaboradores deram continuidade ao trabalho de Doyle, agora utilizando outros derivados de diazoacetoamidas. Quando utilizaram o exemplo *N*-benzil diazoacetamida **162r**, foi observado uma reação de inserção C–H resultando na formação de **163b**, exclusivamente, e não a inserção C–H no metileno ou no anel aromático do grupo benzílico, gerando assim cicloheptatrienos. Porém no mesmo estudo quando utilizaram derivados de

diazoacetamidas secundárias **164** não foi observado a formação de nenhum produto de interesse (ETKIN, NOLA *et al.*, 1990) [Esquema 50].



Esquema 50: Derivados de diazoacetamidas na investigação de inserção C-H via SE<sup>Ar</sup>

A explicação para este resultado negativo utilizando **164** como reagente se deve ao mesmo modelo proposto por Doyle e colaboradores em 1988 (DOYLE, MICHAEL P.; SHANKLIN, MICHAEL S; *et al.*, 1988) onde o maior grupo se encontra afastado do centro carbenóide e o grupo menos volumoso se encontra no sítio ativo próximo ao centro carbenóide. Como agora o átomo de hidrogênio (menos volumoso) se encontra próximo ao carbenóide, o mesmo não teria como favorecer a inserção C–H via S<sub>E</sub><sup>Ar</sup> e muito menos uma possível inserção N–H. Além disso, a ligação de hidrogênio intramolecular neste derivado afasta o grupo fenila do sítio reacional, impossibilitando a reação de inserção C-H (vide o modelo **165** [Esquema 51].



**Esquema 51**: Modelo de Newman utilizado para explicar a quimiosseletividade das reações de inserção C–H via S<sub>E</sub><sup>Ar</sup> utilizando diazoacetoacetanilida

Em 1992, Hashimoto e colaboradores estudaram a competição entre a reação de inserção C– H e  $S_E^{Ar}$  utilizando um derivado diazoéster **166**. Eles observaram que conforme havia a mudança do uso dos catalisadores de ródio, havia uma mudança na seletividade da reação [Esquema 52] (HASHIMOTO *et al.*, 1992).



Esquema 52: Estudo da seletividade entre inserção C–H e S<sub>E</sub><sup>Ar</sup> observada por Hashimoto *et. al.* 

Após a conclusão e publicação destes trabalhos, diversos outros pesquisadores propuseram a síntese destes derivados, com diferentes metodologias, e usando diversos catalisadores para o mesmo fim. Em 2011, Wang e colaboradores publicaram a síntese de derivados oxindol **171a** utilizando 5mol% de AgOTf em 1,4 dioxano em 90% rendimento. Um ano depois, Chan e colaboradores utilizaram 2.5mol% de complexo de rutênio [Ru(*p*-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> em tolueno a 40<sup>o</sup>C durante 2.5h em 95% de rendimento. Em 2014, Mo e colaboradores publicaram uma síntese bastante sustentável e verde utilizando 5mol% de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. 3H<sub>2</sub>O em água sob refluxo em 91% de rendimento [Esquema 53] (CHAN *et al.*, 2012; MO *et al.*, 2014; WANG, H.-L. *et al.*, 2011).



Esquema 53: Síntese organometálica dos derivados oxoindóis até os dias de hoje

Porém tais derivados de oxindóis não foram sintetizados apenas por métodos de decomposição catalítica de diazoacetamidas. Ao longo de todos esses anos, foram publicadas diversas abordagens sintéticas envolvendo diferentes materiais de partida para a síntese de derivados de oxindóis; seja via acilação direta de oxindóis com derivados acilados ativos e base

(SECHI *et al.*, 2005) (BURGDORF *et al.*, 2006), via arilação intramolecular de β-ceto-2-iodoacetoacetanilidas **6b** catalisadas por CuI/ L-prolina (LU; MA, 2006), via acoplamento oxidativo mediado por Ag<sub>2</sub>O (YU, Z. *et al.*, 2010) ou via funcionalização C–H através de oxidação catalítica de *N*-arilpropiolamidas **173** envolvendo intermediários de carbenóide de ouro (QIAN; ZHANG, 2012) [Esquema 54– Esquema adaptado de Mo e colaboradores] (MO *et al.*, 2014).



Esquema 54: Abordagens sintéticas para a síntese de derivados oxoindólicos

Estes derivados 3-alquilineoxindóis **171** são extremamente úteis como bloco de construção em síntese orgânica para a obtenção de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **175** e **179** (QIAN; ZHANG, 2012; WANG, L.-L. *et al.*, 2010) [Esquema 55].



#### oxindóis

Além disso, tais derivados possuem grandes utilidades na indústria farmacêutica, tais como inibidor GSK3 kinase **171p**, Tenidap **171q** e o inibidor influenza endonuclease **171r** [Figura 8]. Tenidap possui diversas ações biológicas, das quais destacam-se: potente inibidor de ciclooxigenase, utilizado no tratamento de artrite reumatóide, utilizado no tratamento de osteoartrite e inibidor de angiogénese tumoral (GOLDING *et al.*, 1995; ROBINSON *et al.*, 1996; ZHOU *et al.*, 2005).



Figura 8: Alguns exemplos de derivados 3-alquilidenoxindóis utilizados pela indústria

### farmacêutica

## 1.4 Espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindóis]: Breve histórico, síntese e sua utilização em síntese orgânica

Os espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindóis] são compostos heterocíclicos derivados de indol ou seus derivados, como por exemplo a isatina **65** [Figura 9].



Figura 9: Estrutura da isatina

A isatina foi primeiramente sintetizada em 1841 pelos pesquisadores Erdman e Laurent como um produto da oxidação de Indigo com uma mistura de ácido nítrico e crômico [Esquema 56] (DA SILVA *et al.*, 2001).



Esquema 56: Síntese de isatina

Devido à sua extensa versatilidade sintética, diversos sistemas heterociclos, como derivados indólicos e quinolínicos podem ser sintetizados, o que as tornam importantes matérias-primas na síntese de fármacos ou moléculas bioativas (DA SILVA *et al.*, 2001). Dentre todos os possíveis sistemas heterociclos que podem ser sintetizados partindo derivados de isatina **65** se encontram os derivados de espiro-[pirrolidin-3-oxindol] – espiro-[pirrolidina-3,2'-oxindol] **181** e espiro-[pirrolidina-3,3'-oxindol] **182**, ou seja, o átomo de nitrogênio está ligado na posição 2 ou 3 a partir do carbono spiro quaternário [Figura 10].



Figura 10: Exemplos de núcleos de espiro-[pirrolidin-3-oxindol]

Os derivados de espiro-[pirrolidina-3-oxindol] são encontrados em uma enorme variedade de alcalóides naturais e não-naturais, demonstrando diversas atividades biológicas como antitumoral, anti-virótico, anti-malarial, propriedades analgésicas, anti-tuberculose, anti-diabético, entre outros. O NITD609 é um potente agente anti-malarial, ao passo que Espirotriprostatinas A demonstrou uma excelente atividade contra o câncer humano. Outros derivados isolados e/ou sintetizados também bastante importantes são Horsfilina e a Elacomina [Figura 11] (EL BOUAKHER *et al.*, 2015; HONG; WANG, 2013; JATOI *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2015; PELLEGRINI *et al.*, 1996; ROTTMANN *et al.*, 2010; SANTOS, M. M. M., 2014; VON NUSSBAUM; DANISHEFSKY, 2000; XIA, M.; MA, 2014; YU, B. *et al.*, 2014; ZHAO, H.-W. *et al.*, 2015).



Figura 11: Exemplos de derivados de espiro-[pirrolidin-3-oxindol] com propriedades biológicas

De acordo com as últimas estatísticas, os derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] continuam ganhando grande atenção nos últimos anos. A estatística mostra o número de publicações relacionadas ao ano da publicação dos espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol], demonstrando que os mesmos continuam aumentando em comparação com a última década, onde o aumento significativo ocorreu nos anos de 2011-2012 [Figura 12] (YU, B. *et al.*, 2014).



**Figure 12**: Estatística de Yu e colaboradores mostrando a última década de publicações sobre espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]

Devido à grande importância destes derivados, tanto biológicas quanto sintéticas, especialmente na síntese assimétrica, um grande número de métodos relacionados ao preparo destes materiais têm crescido e desenvolvido e podem ser separados em quatro estratégias: reações baseadas em adições 1,3 dipolar, [i e ii]; ciclização dominó Michael-Knoevenagel [iii]; ciclização de Michael envolvendo isatinas [iv] e aminação no carbono C<sub>3</sub> [v] (HONG; WANG, 2013; SANTOS, M. M. M., 2014; XIA, M.; MA, 2014). Estas estratégias estão demonstradas no esquema abaixo, adaptado de Yu e colaboradores (YU, B. *et al.*, 2014) [Esquema 57 - próxima página].

É importante mencionar que a área de síntese de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] via ciclização 1,3 dipolar via ilídeos de azo-metinos foi profundamente estudada por Ronald Grigg e colaboradores, inicialmente em meados dos anos 80 (GRIGG, R., 1984; GRIGG, RONALD;

GUNARATNE, 1984; GRIGG, RONALD; GUNARATNE; et al., 1984; GRIGG, RONALD et al., 1988; GRIGG, RONALD; JORDAN; et al., 1984; GRIGG, RONALD; THIANPANTANGUL, 1984; GRIGG, RONALD; THIANPATANAGUL, 1984). Ronald Grigg e colaboradores desenvolveram uma enorme variedade de metodologias sintéticas, especialmente na síntese de produtos naturais, mantendo ainda seus esforços nesta área atualmente (DONDAS et al., 2004; ELBORAY et al., 2011; GRIGG, RONALD et al., 2005; GRIGG, RONALD et al., 2010; GRIGG, RONALD et al., 2008; GRIGG, RONALD; SARKER, 2006).



Esquema 57: Sumário das possíveis sínteses de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]

Exemplos reacionais baseando-se nos métodos expostos acima [Esquema 57] se encontram minuciosamente descritos no decorrer do texto. Girgis e colaboradores propuseram a síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 196, método i, utilizando derivados de isatina 194, *N*-metil-glicina 30t e derivados de *N*-fenil-maleimida 195 em bons a excelentes rendimentos [Esquema 58] (GIRGIS *et al.*, 2012).



Esquema 58: Síntese de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] via método i

Liu e colaboradores relataram a síntese de di-espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 200, método ii, utilizando derivados de isatina 197, glicinato de metila 198 na forma de cloridrato e isatinas alqueniladas 199 em metanol sob aquecimento e uso de trietilamina em bons a excelentes rendimentos [Esquema 59] (LIU, J. *et al.*, 2012).



Esquema 59: Síntese de derivados di-espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] via método ii

Nandakumar e colaboradores relataram a síntese de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'oxindol] 204 via intermediários como aceptores de Michael, método iii, utilizando derivados de isatina 65, malononitrila 201 e 3-cianoacetil indol 203 em meio básico a temperatura ambiente em bons a excelentes rendimentos [Esquema 60] (NANDAKUMAR *et al.*, 2010).



Esquema 60: Síntese de derivados espiro-[3-oxindol] via aceptores de Michael - método iii

Ribeiro e colaboradores relataram a síntese de espiro-isoxazolina-oxindóis 207, método iv, utilizando 3-metileno-2-indolinonas 205 e derivados de cloro-oximas 206 em trietilamina ou com zinco metálico a temperatura ambiente em bons a excelentes rendimentos [Esquema 61] (RIBEIRO *et al.*, 2012).



Esquema 61: Síntese de derivados espiro-isoxazolina-oxindóis - método iv

Zohreh e colaboradores propuseram a síntese de aza-espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 210, método v, utilizando derivados de isatina 65, hidrazina 208 e 1,1-bis-[metiltio]-2-nitroetilo 209 em etanol a temperatura ambiente em bons rendimentos [Esquema 62] (ZOHREH; ALIZADEH, 2013).



Esquema 62: Síntese de derivados aza-espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] – método v

Em 2015, Kim e colaboradores publicaram a síntese de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'oxindol] 214 catalisado por paládio(II) via ciclização arilativa utilizando *N*-metilisatina 211 e brometo de Morita-Baylis-Hilmann 212, gerando assim  $3-[\gamma \square \delta$ -disubstituído]-alilideno-2-oxindol 213 *in situ*, o qual este é responsável por sofrer a ciclização arilativa [Esquema 63] (KIM *et al.*, 2015).



Esquema 63: Síntese de derivados de espiro-[3-oxindol] via ciclização arilativa

Apesar do vasto estudo na síntese de derivados espiro-[pirrolidina-3,2'-oxindol], há poucos relatos na literatura em relação ao uso destes em síntese orgânica, sendo muitas vezes apenas retratado a metilação ou nitrosação do grupo amino (PAVLOVSKAYA *et al.*, 2013). A ausência de química envolvendo esses derivados espiro-oxindol obtidos por reações multicomponentes atrai a

ideia de utilizar estes compostos como substratos para químicas posteriores; uma reação que pode ser explorada é a reação de formação de derivados 1,3 dicarbonilados para a formação de derivados acetoacetamidas utilizando reagentes viáveis para tal, como por exemplo TMD 13.

### **2. OBJETIVOS**

Estudar a síntese de derivados de acetoacetamidas **31** utilizando o reagente TMD **13** e aminoácidos **30** como materiais de partida, investigando a síntese destes tanto em métodos convencionais quanto por aquecimento via microondas. Posteriormente, utilizar os produtos **31** na reação de Biginelli para a formação de derivados de DHPMs **215** [Esquema 64].



Esquema 64: Síntese de acetoacetamidas a partir de aminoácidos e a reação de Biginelli

Estudar a síntese de oxindóis **171** através da reação de inserção C–H via  $S_E^{Ar}$  catalisada por sais de metais de transição a partir de diazoacetoacetamidas terciárias **162** oriundas de benzilanilinas ou alquilanilinas secundárias **216** [Esquema 65].



Esquema 65: Síntese de acetoacetamidas e a reação de inserção C-H via SEAr

Síntese multicomponente de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **217** e o estudo de reações de inserção C–H através de derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] funcionalizados **218** [Esquema 66].



**Esquema 66**: Síntese multicomponente de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] e a subsequente transformação em diazoacetoacetamidas e o estudo da reação de inserção C–H

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### 3.1 Síntese de derivados de acetoacetamidas 31 e investigação da síntese Biginelli

Na dissertação de mestrado foi desenvolvido uma metodologia para a síntese das acetoacetanilidas utilizando derivados de anilina e TMD **13** em água (GAMA, 2011). Desta forma o presente estudo tem como objetivo desenvolver uma metodologia verde para a síntese de acetoacetamidas **31** em água a partir de derivados de aminoácidos **30** utilizando um precursor estável de acetilceteno TMD **13**. O estudo desta reação foi elaborado de duas formas: utilizando aquecimento convencional e aquecimento em microondas [Esquema 67].



Esquema 67: Esquema reacional da reação entre derivados de aminoácidos 30 e TMD 13

## 3.1.1 Síntese das acetoacetamidas 31 via aquecimento convencional e irradiação por microondas.

Com o intuito de preparar as acetoacetamidas **31**, primeiramente foi investigado a reação entre derivados de aminoácidos **30** e TMD **13** em aquecimento convencional (refluxo). Mediante a isso, o L-triptofano **30a** foi suspenso em água destilada. Sobre esta suspensão foi adicionado 80mol% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, observando quase que instantaneamente a solubilização do material de partida. Sobre esta nova solução foi adicionado 2 equivalentes de TMD **13** e esta nova mistura reacional foi adaptado a um sistema de refluxo em um banho de óleo pré-aquecido a 130<sup>o</sup>C. Esta solução foi deixada sob refluxo durante 2,5 horas. Após este tempo reacional a solução foi acidificada até pH = 1 e a mesma foi extraída com acetato de etila. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, iniciando com DCM seguido por uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 50% como eluentes, resultando na obtenção de um rendimento quantitativo de **31a** com o ponto de fusão de 163–65 <sup>o</sup>C. A mesma reação conduzida através de irradiação de microondas em uma temperatura controlada de 150°C durante 5 minutos resultou em 90% de rendimento de **31a**, após o mesmo processo de isolamento descrito anteriormente.



Esquema 68: Obtenção de 31a através de aquecimento sob refluxo e irradiação em MW

A utilização em quantidades sub-estequiométricas de  $K_2CO_3$  teve o intuito de neutralizar o grupo ácido para facilitar a solubilização do aminoácido **30a** em água e também não aumentar a concentração de íons hidróxi no meio reacional. O grupo amino [-NH<sub>2</sub>] livre age como um nucleófilo na reação com o acetilceteno **8** formado *in situ* [Esquema 69].



Esquema 69: mecanismo de formação das acetoacetamidas derivados de aminoácidos 31

Os espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do produto obtido se encontram abaixo [Figuras 13 e 14].



Figura 13: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto 31a/ DMSO-d<sub>6</sub>

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto 31a revela um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 2.04 ppm referente ao grupo metila da acetoacetamida. Dois duplo-dupletos com valores de integração 1 hidrogênio cada um na faixa de 3.05 - 3.17 ppm referente aos dois hidrogênios do grupo metileno do cadeia do L-triptofano 30a. Um simpleto com integração de 2 Hidrogênios em 3.32 ppm referente ao grupo metileno da acetoacetamida. Um pico bastante largo em, aproximadamente, 3.75 ppm referente ao grupo CO<sub>2</sub>H + H<sub>2</sub>O do DMSO deuterado. Um multipleto com integração de 1 hidrogênio na faixa de 4.46 - 4.57 ppm referente ao grupo metino, vizinho ao grupo N-H. A região aromática que compreende a faixa de 6.95 - 7.55 referente aos 5H do indol do grupo triptofano 30a. Um dupleto com integração de 1 hidrogênio na faixa de 8.42 - 8.46 ppm referente ao grupo N-H do anel indólico. Um simpleto bem desblindado com integração de 1 hidrogênio da ligação N-H amida é mais desblindado em comparação com o grupo N-H do anel indólico.



Figura 14: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do produto 31a/ DMSO-d<sub>6</sub>

O espectro de RMN <sup>13</sup>C de **31a** mostra: três sinais na região desblindada do espectro, referente às carbonilas da estrutura em questão; uma referente à carbonila cetônica (203.1ppm), uma referente à carbonila de ácido carboxílico (173.3ppm) e a terceira referente à carbonila de amida (166.3ppm); oito sinais de carbonos aromáticos do grupo indólico na faixa de 109.8 –

136.2ppm; Já na parte mais blindada do espectro, um sinal em 53.2ppm referente ao C-H vizinho ao grupo N-H; um sinal em 51.1ppm referente ao grupo CH<sub>2</sub> da unidade estrutural acetoacetamida; um sinal em 29.8ppm referente ao grupo CH<sub>3</sub> e um sinal em 27.3 ppm referente ao grupo CH<sub>2</sub> da cadeia do triptofano. Através da análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foi possível elucidar e aferir a esperada estrutura do produto 31a. Outrossim, não foi observado a racemização do produto obtido, tendo um  $[\alpha]_D = +17.0$  (c 0.1 EtOH). Seguindo este resultado, nós testamos a reatividade de diversos aminoácidos 30b – m e alguns poucos exemplos de aminoésteres derivados 30n – s (nestes casos sem a necessidade do uso de base). Os mesmos procedimentos sintéticos descritos anteriormente foram aplicados. Os aminoácidos de cadeias alguílicas como a L-leucina 30b e a Lvalina 30c [Entradas 2 e 3 respectivamente] foram convertidos nos respectivos produtos com excelentes rendimentos. Os aminoácidos com cadeias alguílicas contendo átomos de enxofre como a L-metionina 30d e a L-cisteína 30m [Entradas 4 e 13] foram convertidos em produtos com moderados a bons rendimentos. A metodologia também pôde ser empregado utilizando aminoácidos aromáticos como L-fenilalanina 30e, L-fenilglicina 30f e L-tirosina 30k [Entradas 5, 6 e 11] com bons a excelentes rendimentos. Surpreendentemente o L-ácido glutâmico 30g, glicina 30h, L-prolina 30i, L-4-hidróxiprolina 30j [Entradas 7 - 10] não forneceram os produtos acetoacetamidas desejados. Entretanto, o D/L-ácido pipecolínico 301 [Entrada 12] forneceu o respectivo acetoacetamida 311 com baixo rendimento. Utilizando a mesma metodologia os aminoésteres [Entradas 14 – 17] 30n – s resultaram nos respectivos derivados de acetoacetamidas 31n - s com moderados a excelentes rendimentos. Os produtos obtidos juntamente com seus respectivos rendimentos se encontram na Tabela 1 - próxima página. Todos os produtos relatados nesta tabela mostram rendimentos equiparados ou superiores aos obtidos na literatura [vide experimental] e todos estes foram caracterizados espectroscópicamente e espectrométricamente [vide caderno de espectros]. Nos casos onde o rendimento é baixo, o material de partida foi paralelamente recuperado.

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento			
1	CO <sub>2</sub> H	$CO_2H$	90% (MW)			
	HN <sup>,,,,,,,,</sup> NH <sub>2</sub> <b>30a</b>	31a	Rendimento         90% (MW)         100% (Δ)         93% (MW)         100% (Δ)         85% (MW)         86% (MW)         92% (Δ)         92% (Δ)         92% (Δ)         90% (Δ)			
2	, CO₂H	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c}$				
2	<sup>NH</sup> <sup>2</sup> 30b	31b	100% (Δ)			
3	, CO₂H	CO <sub>2</sub> H	85% (MW)			
3	<sup>NH</sup> <sup>2</sup> <b>30c</b>		<b>84%</b> (Δ)			
4	_SCO₂H		86% (MW)			
	<sup>A</sup> NH <sub>2</sub> 30d	o <b>31d</b>	<b>75%</b> (Δ)			
5	CO <sub>2</sub> H		92% (MW)			
	<sup>NH2</sup> 30e	31e	<b>92%</b> (Δ)			
	CO.H	CO <sub>2</sub> H	75% (MW)			
6	NH <sub>2</sub> 30f		92% (Δ) 75% (MW) 90% (Δ)			
7	HO <sub>2</sub> C CO <sub>2</sub> H NH <sub>2</sub> 30g	Não foi isolado o produto desejado				
8	со <sub>2</sub> н < NH <sub>2</sub> <b>30h</b>	Não foi isolado o produto desejado				
9		Não foi isolado o produto desejado				
10	со <sub>2</sub> н но` <b>30</b> ј	Não foi isolado o produto desejado				
11	CO <sub>2</sub> H		45% (MW)			
11		31k	<b>72%</b> (Δ)			

Tabela 1: Rendimentos dos derivados acetoacetamidas 31a-s obtidos por ambos os métodos

		N CO <sub>2</sub> H	42% (MW)
12	<sup>N</sup> <sup>CO₂H</sup> 30l	o 311	<b>45%</b> (Δ)
13	HS CO <sub>2</sub> H		50% (MW)
15	<sup>NH</sup> ₂ <b>30m</b>	→ → 31m	<b>42%</b> (Δ)
14	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	67% (MW)
14	$HN = \frac{1}{NH_2} 30n$	$HN \rightarrow HN \rightarrow O$ O 31n	<b>100%</b> (Δ)
15	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	61% (MW)
	NH <sub>2</sub> 300		<b>84%</b> (Δ)
17	.CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	53% (MW)
10	→ ↓ 2 NH <sub>2</sub> 30p		<b>60%</b> (Δ)
17	CO <sub>2</sub> Me		36% (MW)
			<b>77%</b> (Δ)
18	CO <sub>2</sub> Me HN OMe <b>30</b> r	MeO <sub>2</sub> C 0 31r	<b>76%</b> (Δ)
	ÇO <sub>2</sub> Me		
19		OMe	<b>84%</b> (Δ)
	<b>30s</b>	<b>31</b> s	

Tendo em mãos esta metodologia desenvolvida, a mesma foi utilizada para sintetizar acetoacetanilidas marcadas com uma carga positiva (sal quaternário de amônio) com o intuito de estudar, de forma inédita, o mecanismo da reação de Hantzsch (SANTOS, V. G. *et al.*, 2014) [Esquema 70].



Esquema 70: Síntese do sal iodeto de N,N,N-trimetil-4-(3-oxobutanamido)-benzenamínio 6b1

### 3.1.2 Caracterização espectroscópica das Acetoacetamidas 31

#### 3.1.2a Análise dos espectros de infravermelho das acetoacetamidas 31

Os valores das bandas se mantêm dentro das regiões esperadas dos respectivos grupos funcionais. Todos os estiramentos N-H axial se encontram na parte mais energética do espectro, acima de 3200 cm<sup>-1</sup>. Já na região de carbonilas, tanto a carbonila cetona quanto a carbonila de amida dos derivados das acetoacetamidas se mostraram juntas como uma banda bem forte e definida no centro do espectro, compreendidas na faixa de [1605cm<sup>-1</sup> a 1760cm<sup>-1</sup>].

## 3.1.2b Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C das acetoacetamidas 31

A caracterização das acetoacetamidas também foi feita utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio <sup>1</sup>H [Tabela 2] e de carbono <sup>13</sup>C [Tabela 3].



**Tabela 2**: Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm (n<sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/*J* Hz), das acetoacetamidas **31**.

Acetoacetamidas	Hidrog. H9	Hidrog. H5	Hidrog. H2	Hid. 3 Amida	Hidrog. Substituintes
NH 31a	δ 2.04 (s, 3H)	δ 3.32 (s, 2H)	δ 4.57 – 4.46 (m, 1H)	δ 8.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)	δ 3.11 (dd, <i>J</i> = 18.0, 6.7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ); δ 7.03 – 7.53 (Ar, 5H); δ 10.85 (s, 1H, NH)
کر <sup>سری</sup> 31b	δ 2.20 (s, 3H)	δ 3.40 (s, 2H)	δ 4.57 – 4.41 (m, 1H)	δ 7.46 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)	$\delta$ 1.70 – 1.48 (m, 3H, CH <sub>2</sub> + CH); $\delta$ 0.87 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.5 Hz,6H, 2XCH <sub>3</sub> )
}- 31c	δ 1.95 (3H, s)	δ 3.18 (s, 2H)	$\delta$ 4.14 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H)	$\delta$ 7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H)	δ 0.66 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.4 Hz, 6H, 2xCH <sub>3</sub> ); δ 1.89 (m, 1H, CH);

<sup>S</sup> 31d	2.27 (s, 3H)	3.52 (s, 2H)	4.67 (dd, <i>J</i> = 12.4, 7.2 Hz, 1H)	7.83 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)	δ 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH2); $δ 2.23 - 2.15(m, 1H, CH);δ 2.09 (s, 3H, SMe);δ 2.06 - 1.96(m, 1H, CH);$
Ph 31e	δ 1.99 (s, 3H)	δ 3.20 (s, 2H)	$\delta$ 4.62 (td, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H)	$\delta$ 7.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H)	$\delta$ 2.97 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ); $\delta$ 7.16 – 7.00 (m, 5H, Ar);
Ph . ફ <b>31f</b>	δ 2.14 (s, 3H)	δ 3.39 (s, 2H)	δ 5.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H)	$\delta$ 8.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H)	δ 7.19 – 7.38 (5H, Ar)
HO 31k	δ 1.74 (s, 3H)	δ 2.97 (s, 2H)	δ 4.22 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.5 Hz, 1H)	δ 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)	δ 2.58 (ddd, $J$ = 21.4, 14.0, 6.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ); δ 6.31 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H, Ar); δ 6.62 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H, Ar);
HS 55 31m	δ 2.10 (s, 3H)	δ 3.33 (s, 2H)	δ 4.61 (dt, <i>J</i> = 7.4, 4.5 Hz, 1H)	δ 7.75 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H)	δ 1.49 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H, SH); δ 2.84 (ddd, $J$ = 8.9, 4.5, 2.8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> );
	δ 2.11 (s, 3H)	δ 3.28 (s, 2H)	δ 4.92 (dd, J = 13.2, 5.7 Hz, 1H)	δ 7.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)	δ 3.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ); δ 3.69 (s, 3H, OMe); δ 7.02 - 7.38 (5H, Ar); δ 8.48 (s, 1H, NH)
Ph 5 310	δ 2.22 (s, 3H)	δ 3.39 (s, 2H)	$\delta$ 4.88 (dt, J = 6.8, 5.8 Hz, 1H)		δ 3.13 (qd, <i>J</i> = 13.9, 6.2 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ); δ 3.73 (s, 3H, OMe)
Ph . ફ	δ 2.24 (s, 3H)	δ 3.44 (s, 2H)	δ 5.56 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H)	$\delta$ 7.95 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H)	δ 7.41 – 7.31 (m, 5H, Ar); δ 3.72 (s, 3H, OMe)

De acordo com a Tabela 2, os grupos CH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub> dos grupos acetoacetamidas se encontram nas faixas  $\delta$  1.74 – 2.27 ppm e  $\delta$  2.97– 3.52 ppm respectivamente. Os hidrogênios H<sub>2</sub>, vizinho ao grupo N-H, se encontram na faixa de 4.14 – 5.56 ppm. As diferenças provavelmente são devido às diferenças em concentração, variações no campo magnético, diferenças em solvente e/ou quantidade de água no solvente. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos assim como os outros demais substituintes (presentes nas cadeias dos derivados de aminoácidos) estão todos dentro das faixas de deslocamento químico esperado; da mesma forma, os grupamentos Metóxi (OMe – presente nos aminoésteres) se encontram na faixa esperada de 3.69 – 3.73 ppm.

O que é mais notável de ser discutido são os derivados de acetoacetamidas terciários. Embora a carbolina 1,3-dicarbonilado seja estável na sílica, a analise de <sup>1</sup>H RMN destes compostos mostrou os múltiplos estereoisômeros, assim como as suas respectivas formas enólicas, devido a rígida ligação amídica que não é totalmente livre para girar na temperatura no qual foi realizado a análise de Ressonância Magnética Nuclear a temperatura ambiente (27<sup>0</sup>C).



Tabela 3: Análise dos espectros de RMN de  $^{13}$ C ( $\delta$  ppm) das acetoacetamidas 31

Acetoacetamidas	C <sub>9</sub>	$C_5$	$C_2$	$C_4$	$C_1$	C7	$C_{13}(\mathbf{R}_1)$	Substituintes
	(o ppm)	(o ppm)	(o ppm)	(o ppm)	(o ppm)	(o ppm)	(o ppm)	(0 ppm) 27.2 (CH <sub>2</sub> ): 136.2
~~~-~~- ~~~-~~-								(CH): 127 3 $(C)$ : 123 8
	29.8	51.1	53.2	166.3	173 3	203.1		(CH): 121 1 (CH):
N N	29.0	51.1	55.2	100.5	175.5	205.1		118 6 (CH): 118 3 (C):
H 31a								111.5 (C): 109.8 (CH).
	20.4	10.0	<b>7</b> 0 0	1.65.0	1545	2025		21.6 (CH); 22.7 (CH <sub>3</sub> );
ریم <sup>ر</sup> 31b	30.4	49.8	50.8	165.9	174.5	203.7		24.6 (CH <sub>3</sub> ); 40.9 (CH <sub>2</sub> )
<u>}_</u> }_	20.0	50.0	567	165 7	1707	202.0		17.1 (CH <sub>3</sub> ); 18.4 (CH <sub>3</sub> );
<sup>/ s</sup> 31c	50.0	50.0	50.7	105.7	1/2./	202.9		29.7 (CH).
S. A	21.0	40.4	517	167.0	174.2	204.4		15.3 (SMe); 29.9
→→ → → 31d	51.0	47.4	51.7	107.0	1/4.2	204.4		(CH <sub>2</sub> ); 30.8 (CH <sub>2</sub> ).
4								37.1 (CH <sub>2</sub> ); 126.3 (C);
Ph 31e	29.9	50.1	53.0	165.4	172.6	202.9		127.9 (CH); 129.0
								(CH); 136.2 (C)
Ph	29.8	49.9	56.1	165.2	171.4	202.8		126.8 (CH); 127.5 (C);
· 31f	27.0	17.7		105.2	171.1	202.0		128.0 (CH); 136.4 (C);
in string								35.7 (CH <sub>2</sub> ); 114.1
	29.1	49.9	52.9	165.2	172.1	202.3		(CH); 126.1 (C); 129.3
HO ~ 31k								(CH); 155.1 (Cq – O).
HS 55 31m	30.2	50.2	53.7	165.9	171.2	203.0		26.2 (CH <sub>2</sub> )

N 31n	30.6	49.6	52.3	165.6	172.2	203.8	52.9	27.4 (CH <sub>2</sub> ); 109.5 (C); 111.3 (CH); 118.4 (CH); 119.5 (CH); 122.1 (CH); 123.1 (CH); 127.4 (C); 136.1 (C)
Ph 5 310	30.7	49.6	53.4	165.3	171.6	203.6	52.3	37.8 (CH <sub>2</sub> ); 127.1 (C); 128.5 (CH); 129.2 (CH); 135.8 (C).
Ph ફ <b>31p</b>	30.8	49.4	56.6	165.1	170.9	203.8	52.7	127.2 (CH); 128.6 (C); 128.9 (CH); 136.0 (C).

De acordo com a Tabela 3, os carbonos 9 (grupo metila) se encontram na faixa de  $\delta$  29.1 – 30.8 ppm; os carbonos 5 (grupo metileno) se encontram na faixa de  $\delta$  49.4 – 51.1 ppm; os carbonos 2 (C–H vizinho ao grupo N-H) se encontram na faixa de  $\delta$  50.8 – 56.7 ppm. Os carbonos 4 (carbonila de amida) se encontram na faixa de  $\delta$  165.1 – 166.3 ppm. Os carbonos 1 (carbonila de ácido) se encontram na faixa de  $\delta$  170.9 – 174.5 ppm. Os carbonos 7 (carbonila de cetona) se encontram na faixa de  $\delta$  202.3 – 204.4 ppm. Essas diferenças se devem aos efeitos dos respectivos substituintes ligados aos aminoácidos. Os valores dos deslocamentos químicos dos substituintes (carbonos aromáticos, carbonos alquílicos e grupos metóxi) estão todos dentro das faixas de deslocamento químico esperado. As diferenças provavelmente são devido às diferenças em concentração, variações no campo magnético, diferenças em solvente e/ou quantidade de água no solvente.

### 3.2.1 Síntese dos derivados de Biginelli (215) a partir dos derivados de 31

A obtenção dos derivados de Biginelli foi adaptado do método de Biginelli (BIGINELLI, 1893; KAPPE, 1993, 1997). A metodologia sintética estudada anteriormente foi aplicada a uma estratégia "one-pot" de quatro reagentes, tendo como alvo a síntese de novos derivados de DHPM. A introdução dos grupos de aminoácidos exocíclicos ao sistema introduz uma nova complexidade espacial e topológica para as estruturas dos DHPMs. Desta forma, as acetoacetamidas **31** foram solubilizadas em etanol P.A., seguido da adição de uréia **39**, benzaldeídos **38a-c** e ácido fórmico em quantidades catalíticas. Esta nova mistura reacional foi deixada sob forte agitação e refluxo, durante a noite. Após o tempo reacional necessário, foi observado a formação de um material branco suspenso na mistura reacional. A esta suspensão, foi adicionada água gelada, e esta nova suspensão foi filtrada sob pressão reduzida em um funil de Büchner, sendo este seco ao ar. Este material foi recristalizado em etanol 95%.

De acordo com a Tabela 4, como esperado, todos os exemplos utilizados forneceram os respectivos produtos desejados em baixos a ótimos rendimentos. Os exemplos utilizando o derivado **31a** forneceram os mais baixos rendimentos (Entradas 1 e 2). Entretanto, utilizando o derivado de **31f** forneceram os maiores rendimentos, independente dos benzaldeído utilizados (Entradas 6 – 8).

Além disso, os derivados de **31e** e **31k** (Entradas 9 - 11) forneceram os respectivos produtos com bons rendimentos. Em contrapartida, **31b** forneceu os produtos com moderados rendimentos (Entradas 3 - 5). É importante frisar que todos os derivados obtidos sinteticamente através desta metodologia são completamente inéditos na literatura e todos estes foram caracterizados espectroscópicamente quanto espectrométricamente [vide caderno de espectros].

Tabe	la 4:	Obten	nção	dos	deriva	dos de	e Bigi	nelli	215	a partir	das	acetoa	cetamie	das :	31
			<u></u>				()								

Entrada	Reagente	Benzaldeído	Produto/ Rendimento	Tempo
1		NC 38a	$HN H H CO_2H$ $(25\%) - 215a$	Durante a noite
2		MeO 38b	HN H HN H O N H H H H H H H H H H H H H H H H H	Durante a noite
3	کریٹ <u>31</u> b	NC 38a	(54%) - 215c	Durante a noite
4	کری <sup>ی</sup> 31b	MeO 38b	$HN HN HCO_2H$ (53%) - 215d	Durante a noite
5	کریں 31b	۲ 38c	$HN + HN + CO_2H$ $(62\%) - 215e$	Durante a noite
6	Ph . ક્ર <b>31f</b>	NC 38a	(85%) - 215f	Durante a noite

7	Ph . ફ <b>31f</b>	و من	(74 %) - 215g	Durante a noite
8	Ph . ફ. <b>31f</b>	MeO 38b	(83 %) - 215h	Durante a noite
9	Ph 5 31e	<b>∂ → → 38c</b>	HN H H CO <sub>2</sub> H (74 %) – 215i	Durante a noite
10	Ph 31e	NC 38a	н н н н н н н н н н н н н н	Durante a noite
11	но 31k	من المناطق من	н	Durante a noite

O esquema 71 mostra o mecanismo para a obtenção dos derivados de Biginelli **215a-k** e este foi adaptado de um trabalho que o nosso grupo de pesquisa publicou no ano de 2009 demonstrando o mecanismo da reação de Biginelli a partir da análise de espectros de massas de alta resolução (DE SOUZA *et al.*, 2009). Em primeiro lugar, há a condensação entre a uréia **39** e os benzaldeídos **38a- c**, resultando na formação de uma imina da uréia com a eliminação de água **222**. Em seguida, esta sofre adição de **31** e por final, o aduto resultante **223** sofre uma ciclização seguido por uma outra eliminação de água **226**, o qual este tautomeriza para o produto final DHPM **215**.



Esquema 71: Possível mecanismo de formação dos derivados DHPMs

### 3.2.2 Caracterização espectroscópica dos derivados DHPMs - 215

### 3.2.2a Análise de Infravermelho dos DHPMs 215

Os valores das bandas se mantêm dentro das regiões esperadas dos respectivos grupos funcionais. Todos os estiramentos N-H axial se encontram em duas regiões devido aos grupamentos N-H da amida e N-H da uréia. Em geral, os estiramentos se encontram na faixa 3410 cm<sup>-1</sup> e 3250 cm<sup>-1</sup>. Já na região de carbonilas, tanto a carbonila cetona quanto a carbonila de amida dos derivados das Acetoacetamidas se mostraram uma banda bem forte e definida no centro do espectro, compreendidas na faixa de (1640cm<sup>-1</sup> a 1750cm<sup>-1</sup>).

### 3.2.2b Análise de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos derivados DHPMs 215

A caracterização dos derivados 215 também foi feita utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear de Hidrogênio <sup>1</sup>H (Tabela 5) e de carbono <sup>13</sup>C (Tabela 6). A análise destes espectros será discutida a partir da estrutura genérica dos produtos de Biginelli demonstrada a seguir. É importante frisar que todos os produtos das reações de Biginelli foram obtidos como misturas diasteroisômericos.



Tabela 5: Análise de espectro de <sup>1</sup>H RMN dos produtos derivados DHPMs 215 (mistura de diastereoisômeros \* - pág. 74)

DHPMs	H22	H7 (vizinho à uréia)	Região aromática	H12 (CH aminoácido)	NH-amida exocíclica NH-uréia	Hs cadeia aminoácido (substituinte)
Triptofano <i>p</i> -ciano benz. (215a) dr 1.2:1	δ 1.85 (s, 1.6H) δ 1.89 (s, 1.3H) = 3H	δ 4.59 (br, 1H)	$\begin{array}{c} \delta \ 7.32 - 7.19 \\ (m, 4H) \\ \delta \ 7.11 - 6.89 \\ (m, 6H) \\ \delta \ 7.51 - 7.36 \\ (m, 2H) \end{array}$	δ 5.22 (s, 1H)	δ 8.42 (s, 1H) δ 10.22 (s, 1H)	δ 3.31 – 3.07 (m, 2H, CH <sub>2</sub> Indol)
Triptofano <i>p</i> -metóxi benz. (215b) dr 1:1	δ 1.95 (s, 1.5H) δ 1.92 (s, 1.4H) = 3H	δ 5.06 (s, 0.48H) δ 5.01 (s, 0.51H) = 1H	$\begin{array}{c} \delta \ 7.46 - 7.23 \\ (m, 2H) \\ \delta \ 7.05 - 6.77 \\ (m, 6H) \\ \delta \ 6.73 - 6.60 \\ (m, 2H) \\ \delta \ 6.52 \\ (d, J = 8.6 \ Hz, \\ 1H) \end{array}$	$\delta 4.72 - 4.61$ (m, 0.58H) $\delta 4.61 - 4.47$ (m, 0.63H) = 1H	δ 5.38 (s, 1H) δ 8.34 (s, 1H) δ 10.14 – 10.10 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H)	$\delta 3.65 (s, 1.69H, OMe) \delta 3.63 (s, 1.41H, OMe) = 3H \delta 3.22 - 3.01 (m, 2H, CH2 indol)$
Leucina p-ciano benz. (215c) dr 1:1	$\delta 2.03 (s, 1.5H)$ $\delta 2.01 (s, 1.4H)$ = 3H	δ 5.43 (s, 0.5H) δ 5.33 (s, 0.5H) = 1H	δ 7.64 – 7.32 (m, 6H, Ar + 2x NH)	$\begin{array}{c c} \delta \overline{4.14 - 4.20} \\ (m, 0.56H) \\ \delta \overline{4.14 - 4.20} \\ (m, 0.51H) \\ = 1H \end{array}$	δ 8.57 (s, 0.5H, NH) δ 8.49 (s, 0.5H, NH) = 1H	$\begin{array}{c} \overline{\delta \ 0.79 - 0.60} \\ (m, \ 6H, \ 2x \ CH_3) \\ \overline{\delta \ 1.23 - 0.95} \\ (m, \ 1H, \ CH) \\ \overline{\delta 1.49 - 1.31} \ (m, \ 2H, \ CH_2) \end{array}$

DHPMs	$H_{22}$	H7 (vizinho à uréia)	Região aromática	H <sub>12</sub> (CH aminoácido)	NH-amida exocíclica NH-uréia	Hs cadeia aminoácido (substituinte)
Leucina p-metóxi benz. (215d) dr 1:1	δ 2.06 (s, 1.5H) δ 2.01 (s, 1.5H) = 3H	$\delta$ 5.26 (s, 0.5H) $\delta$ 5.19 (s, 0.5H) = 1H	$\delta 7.21 - 7.02$ (m, 4H, Ar + 2xNH) $\delta 6.74$ (d, J = 8.73 Hz, 2H, Ar)	$\delta 4.10 - 4.17$ (m, 0.61H) $\delta 4.22 - 4.34$ (m, 0.56H) = 1H	δ 8.43 (s, 0.5H) δ 8.31 (s, 0.5H) = 1H	$\begin{array}{c} \delta \ 3.68 \ (\text{s}, \ 3\text{H}, \ \text{OMe}) \\ \delta \ 0.76 - 0.59 \\ (\text{m}, \ 6\text{H}, \ 2 \ \text{x} \ \text{CH}_3) \\ \delta \ 1.48 - 1.31 \\ (\text{m}, \ 2\text{H}) \\ \delta \ 1.28 - 1.04 \\ (\text{m}, \ 1\text{H}, \text{CH}) \end{array}$
Leucina Piperonal (215e) dr 1:1	$\delta 2.05 (s, 1.5H)$ $\delta 2.00 (s, 1.5H)$ = 3H	δ 5.23 (s, 0.5H) δ 5.16 (s, 0.5H) = 1H	δ 6.81 – 6.62 (m, 3H, Ar) δ 7.19 (s, 2H)	$\delta 4.21 - 4.35$ (dd, J = 14.6, 8.5 Hz, 0.6H) $\delta 4.19 - 4.10$ (m, 0.6H) = 1H	δ 8.44 (s, 0.5H) δ 8.32 (s, 0.5H) = 1H	$\begin{array}{c} \delta \ 5.86 \ (s, \ 2H, \ CH_2) \\ \delta \ 0.78 - 0.62 \\ (m, \ 6H, \ 2 \ x \ CH_3) \\ \delta \ 1.46 - 1.31 \\ (m, \ 2H, \ CH_2) \\ \delta \ 1.25 - 0.94 \\ (m, \ 1H, \ CH) \end{array}$
Fenilglicina <i>p</i> -ciano benz.(215f) dr 1.3:1	δ 2.05 (s, 3H)	δ 5.32 (s, 1H)	$\delta 7.37 - 7.22$ (m, 5H) $\delta 7.46 - 7.34$ (m, 2H) $\delta 7.76$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)	δ 5.38 (s, 1H)	δ 7.64 (s, 0.5H) δ 7.68 s, 0.5H) = 1H δ 8.38 – 8.29 (m, 1H) δ 8.79 (s, 0.45H) δ 8.73 (s, 0.51H) = 1H	
Fenilglicina Piperonal (215g) dr 1.5:1	δ 2.06 (s, 3H)	δ 5.20 (s, 1H)	δ 6.65 – 6.83 (m, 3H) δ 7.29 (s, 5H)	δ 5.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H)	$\delta 7.42 (s, 0.6H) \delta 7.49 (s, 0.4H) = 1H \delta 8.08 - 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 0.4H) \delta 8.21 - 8.25 (d, J = 6.6 Hz, 0.6H) = 1H \delta 8.65 (s, 0.6H) \delta 8.57 (s, 0.4H) = 1H$	δ 5.97 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )
DHPMs	H <sub>22</sub>	H7 (vizinho à uréia)	Região H <sub>12</sub> (CH aminoácido)		NH-amida exocíclica	Hs cadeia aminoácido
---------------------------------------------------------------	-----------------	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------
			aromatica		$\delta$ 7 38 (s. 0.6H)	(substituinte)
Fenilglicina <i>p</i> -metóxi benz.(215h) dr ~ 1.2:1	δ 2.07 (s, 3H)	δ 5.25 (s, 1H)	δ 7.30 – 7.11 (m, 7H) δ 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H)	$\delta 5.32$ (d, J = 6.9 Hz, 1H)	$\delta 7.38 (s, 0.011)$ $\delta 7.44 (s, 0.5H) = 1H$ $\delta 7.80 - 7.76$ (d, J = 7.1 Hz, 0.5H) $\delta 7.95 - 7.91$ (d, J = 6.6 Hz, 0.6H) =1H $\delta 8.63 (s, 0.5H)$ $\delta 8.55 (s, 0.5H) = 1H$	δ 3.72 (s, 3H, OMe)
Fenilalanina Piperonal (215i) dr 1.5:1	δ 1.87 (s, 3H)	δ 5.03 (s, 0.6H) δ 5.13 (s, 0.3H) = 1H	$\begin{array}{c} \delta \ 6.85 - 6.40 \\ (m, \ 3H) \\ \delta \ 7.26 - 7.04 \\ (m, \ 5H) \end{array}$	$\begin{array}{c} \delta \ 4.30 \\ (m, \ 0.34H) \\ \delta \ 4.47 \\ (m, \ 0.67H) \\ = 1H \end{array}$	$\delta 8.58 (s, 0.4H)$ $\delta 8.55 (s, 0.6H) = 1H$ $\delta 7.86 - 7.82$ (d, J = 7.99 Hz, 0.4H) $\delta 7.79 - 7.75$ (d, J = 7.66 Hz, 0.6H) = 1H $\delta 7.49 (s, 0.4H)$ $\delta 7.44 (s, 0.66H) = 1H$	δ 2.83 – 3.07 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ 5.97 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )
Fenilalanina <i>p</i> -ciano benz. (215j) dr 2.3:1	δ 1.85 (s, 3H)	$\delta 5.08 (s, 0.7H) \delta 5.18 (s, 0.3H) = 1H$	$\delta 7.11 - 7.13$ (m, 6H) $\delta 7.77 - 7.55$ (m, 3H) $\delta 7.34$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	$\delta 4.34 (m, 0.22H) \delta 4.47 (m, 0.77H) = 1H$	$\delta 8.67 (s, 1H)  \delta 8.03 - 7.99  (d, J = 7.8 Hz, 0.3H)  \delta 7.91 - 7.88  (d, J = 7.5 Hz, 0.7H)  = 2H$	δ 2.82 – 3.11 (m, 2H, CH <sub>2</sub> )
Tirosina Piperonal (215k) dr 1:1	δ 1.89 (s, 3H)	$\delta 5.03 (s, 0.5H) \delta 5.13 (s, 0.5H) = 1H$	$ \delta \begin{array}{c} 6.72 - 6.51 \\ (m, 4H) \\ \delta \begin{array}{c} 6.99 - 6.79 \\ (m, 3H) \end{array} $		8.57 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 7.78 – 7.74 (d, J = 7.4Hz, 0.5H), 7.66 – 7.63 (d, J = 7.3Hz, 0.5H), 7.48 (s, 0.5H), 7.44 (s,0.5H) = 3H	δ 2.76 – 2.95 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ 5.97 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ 9.19 (s, 1H, OH)

De acordo com a tabela 5, os hidrogênios do grupo metila do  $H_{22}$  se encontram na faixa de  $\delta$ 1.85 – 2.07; os hidrogênios  $H_7$  se encontram na faixa de  $\delta$  4.59 – 5.43 ppm assim como  $H_{12}$  se encontram na faixa de 4.10 – 5.38 ppm. A variação dos hidrogênios da amida exocíclica quanto os hidrogênios da uréia ( $H_6$ ,  $H_8$ ,  $H_{11}$ ) se devem em relação aos substituintes presentes em cada produto. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios nos dois anéis aromáticos estão todos dentro das faixas de deslocamento químico esperado para estes hidrogênios e o mesmo pode ser dito para os respectivos substituintes dos aminoácidos utilizados. As diferenças provavelmente são devido às diferenças em concentração, variações no campo magnético, diferenças em solvente e/ou quantidade de água no solvente.

\* A diastereosseletividade dos produtos DHPMs **215** será discutido a seguir; para a discussão será usado o espectro do produto 215d [figura abaixo]. Antes de termos em mãos o espectro do produto **215d** esperávamos um espectro mais simples e mais resolvido. Entretanto, ao analisarmos o mesmo foi possível observar a duplicação dos sinais esperados. Por exemplo, em aproximadamente 2ppm, há dois sinais com integração de 3 hidrogênios; na região de 5ppm, também há dois sinais duplicados com integração de 1 hidrogênio. Como não há nenhum indício, a partir deste exemplo **215d**, de obtermos dupletos nessas regiões citadas, o aparecimento dos mesmos deve-se então à presença de diastereoisômeros [Figura 15].



Figura 15: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto DHPM 215d

sabendo-se que há a presença de diastereoisômeros no espectro acima, a partir de uma simples comparação, os sinais duplicados em 2.0 (metila), 5.3 (C-H oriundo do anel do benzaldeído/  $C_7$ ) e 8.4 ppm (N-H ureia), respectivamente, mostram que os sinais se equiparam em tamanho e formato. Assim, através de uma análise ocular, foi possível aferir uma mistura diastereosseletiva de (dr 1:1). Em suma, a diastereosseletividade de todos os produtos obtidos através desta metodologia desenvolvida neste trabalho é baixa (dr 1:1). No entanto, surpreendentemente, o produto **215j** possui uma diastereosseletividade em uma razão de dr 2.3:1, o que significa que é mais que o dobro em relação aos demais produtos **215** obtidos. Entretanto, nenhum substituinte ou condição reacional foi utilizada de forma diferente que ocasionara a obtenção deste resultado. Tosos



Tabela 6: Análise de espectro de <sup>13</sup>C RMN dos produtos derivados DHPMs 215 (mistura de diastereoisômeros \*)

DHPMs	C22	<b>C</b> 7	C12	C17	C19	C9	C16	C13	Região Aromática	Csubs
R = Triptofano <i>p</i> -ciano benz. (215a)	16.8	53.1	54.9	103.6 103.9	136.1	148.4 148.2	166.3 166.0	174.0	139.6-109.2	26.8 (CH <sub>2</sub> indol)
R = Triptofano <i>p</i> -metóxi benz. (215b)	16.9	52.5	52.9	104.6 104.2	139.5 138.5	153.2 153.1	166.4 166.2	174.0 173.5	136.1-109.0 158.7-158.5 (C – OMe)	26.8 (CH <sub>2</sub> indol) 54.9 OMe
R = Leucina <i>p</i> -ciano benz. (215c)	17.0 16.7	50.7 50.1	55.4 54.7	104.5 103.6	139.3	152.9 152.8	166.7 166.5	174.4 174.3	149.1-110.3	24.4, 24.1, 22.8, 20.9, 20.8 (radical Leucina)
R = Leucina <i>p</i> -metóxi benz. (215d)	17.1 16.7	50.5 50.0	54.9 54.6	105.7 104.2	135.8 135.5	153.1 153.0	166.8 166.6	174.6 174.4	139.4- 113.4 158.7-158.6 (C – OMe)	54.89 OMe 24.20, 23.97, 22.83, 20.98, 20.93 (radical Leucina)
R = Leucina Piperonal (215e)	17.0 16.6	50.6 50.0	55.6 54.9	105.6 104.1	146.6 146.5	152.9 152.8	166.7 166.6	174.5 174.4	147.4-107.0	100.7 (CH <sub>2</sub> )
R = Fenilglicina <i>p</i> -ciano benz.(215f)	16.9 17.0	54.5 54.9	56.5	103.2 103.6	149.4 149.5	152.6	166.0 166.1	171.9 172.0	110.0-132.4	

R = Fenilglicina Piperonal (215g)	16.8 16.9	54.4 54.7	56.4	103.8 104.4	137.2 138.0	152.2	166.1 166.2	171.8 172.0	106.9-147.2	100.8 (CH <sub>2</sub> )
R = Fenilglicina $p$ -metóxibenz.(215h)	16.8 16.9	54.3 54.5	56.2	103.6 104.4	137.1 137.2	152.5 152.7	165.8 166.1	171.7 171.9	113.4-158.5	54.8 OMe
R = Fenilalanina Piperonal (215i)	16.6 16.7	53.3	54.1 54.4	104.4 104.8	137.8 138.0	152.8	166.4 166.7	173.1 173.4	106.6-147.2	36.0 36.3 (CH <sub>2</sub> benz.) 100.8 (CH <sub>2</sub> )
R = Fenilalanina <i>p</i> -ciano benz. (215j)	16.7	53.4	54.3 54.5	103.6 103.9	137.8 138.4	152.7	166.3 166.6	173.2 173.4	109.8-149.3	35.9 36.1 (CH <sub>2</sub> benz.)
Tirosina Piperonal (215k)	16.7 16.8	53.8 54.2	54.4 54.8	104.5 104.8	137.8 139.0	152.8	166.4 166.7	173.2 173.5	106.6-155.8	35.3 35.6 (CH <sub>2</sub> benz.) 100.8 (CH <sub>2</sub> )

Pela complexidade estrutural dos derivados de produtos de Biginelli, os assinalamentos conferidos aos sinais observados nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono <sup>13</sup>C, são em maior parte, assinalados de acordo com sinais semelhantes encontrados na literatura e por simulação de espectros utilizando os programas ChemDraw® e MestreNova®, mesmo considerando os erros que os mesmos possam reproduzir.

\* Assim como discutido na ressonância de magnética nuclear de hidrogênio na página 74, abaixo também segue o espectro de RMN <sup>13</sup>C do produto **215d**. Como mostra o espectro abaixo [Figura 16], é possível observar alguns sinais duplicados referentes aos grupos também duplicados demonstrado na figura 15. Por exemplo, os sinais de carbono na região mais desblindada do espectro (acima de 150 ppm) todos os sinais encontram-se duplicados. Da mesma forma, os sinais de metóxi e o C-H (C<sub>7</sub>) [região de 50 ppm aproximadamente] estão todos duplicados. Ademais, todos os sinais duplicados possuem o mesmo tamanho, reiterando ainda mais a observação da mistura dr 1:1 do produto **215d** observado na figura 15.



Figura 16: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do produto DHPM 215d/ solvente DMSO-d<sub>6</sub>

# 3.2.1 Síntese de diazoacetoacetamidas 162 e a reação de inserção C-H via SEAr

Como visto na introdução a importância tanto biológica quanto sintética destes derivados. Assim o início deste estudo deu-se pela síntese dos diazoacetamidas **162** para subsequente decomposição catalítica para a formação dos derivados de oxindol **171**. Primeiramente, as benzilanilinas **216** (quando utilizadas) foram preparadas através de uma etapa sintética de aminação redutiva, desenvolvida no nosso laboratório, utilizando derivados de benzaldeídos e anilinas em MeOH/AcOH seguido pelo uso do agente redutor NaBH<sub>4</sub> obtendo-as em rendimento quantitativo. As benzilanilinas e as alquilanilinas (obtidas comercialmente) **216** foram transformadas nas respectivas acetoacetamidas utilizando TMD **13** em tolueno, sob refluxo, durante 1,5h. Em seguida, as acetoacetamidas terciárias obtidas foram empregadas em uma reação de transferência do grupo diazo com o reagente azida de tosila em acetonitrila/trietilamina, durante a noite [Esquema 72].



Esquema 72: Esquema reacional para obtenção dos 2-diazoacetoacetamidas terciárias 162 A tabela abaixo mostra o escopo do trabalho na síntese de diversos exemplares de diazoacetoacetamidas 162.

Tabela 7: Reagentes e Produtos na síntese de derivados de diazoacetoacetamidas 162

Entrada	Anilina/Benzilanilina	Diazoacetoacetamidas	<b>Rend.(%)</b> *
1	216a		100
2	216b		98

3	216c	$ \begin{array}{c}                                     $	99
4		$ \begin{array}{c} \circ & \circ \\ \downarrow \\ \downarrow \\ N_2 \end{array} $ 162d	97
6	H C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	$\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}}{\overset{\circ}}{}{}{}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset$	95
7	L H 216f	$\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N_2}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N}{\underset{N_2}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N}{\underset{N_2}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\underset{N}{\underset{N_2}{\underset{N}{\underset{N_2}{\underset{N}{\underset{N_2}{\underset{N}{\underset{N}{\underset{N}{\underset{N}{\underset{N}{\underset{N}{\underset{N}{$	96
10	H 216g		75
11	<b>1</b> 216h	$ \begin{array}{c} \circ & \circ \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ $	91
	216i		95
12	NH 216j		98
13	HN 216k		95
14	HN OMe 2161		90



\* Os rendimentos expostos na tabela tratam-se da reação de transferência de diazo a partir dos respectivos derivados 1,3-dicarbonilados. Os rendimentos das acetoacetamidas encontram-se na parte experimental

#### 3.2.1 Caracterização espectroscópica das diazoacetoacetamidas

#### 3.2.1a Análise dos espectros de infravermelho das diazoacetoacetamidas 162

Todos os estiramentos N-H axial se encontram na parte mais energética do espectro, acima de 3300 cm<sup>-1</sup>. Além disso, todos os derivados possuem uma banda forte característica da ligação C- $N_2$  em aproximadamente 2100 cm<sup>-1</sup>. Já na região de carbonilas, tanto as carbonilas de ésteres quanto a carbonila da amida oxindólica se mostraram como bandas bem fortes e definidas na faixa de 1700cm<sup>-1</sup> a 1760cm<sup>-1</sup>.

### 3.2.1b Ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C das diazoacetoacetamidas 162

A caracterização dos diazo benzilanilinas também foi feita utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H [Tabela 8] e de <sup>13</sup>C [Tabela 9].



**Tabela 8**: Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, δ ppm (n<sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/J Hz), das diazoacetoacetamidas 162

Diazoacetoacetamidas	CH <sub>3</sub>	$\mathbf{R}_2$	Substituinte (R1)	Região Aromática
	2.50 (s, 3H)	3.38 (s, 3H)		7.20 - 7.45
	2.51 (s, 3H)	1.23 (t, 3H, $J =$ 7.6Hz) 4.30 (q, 2H, $J =$ 7.7 Hz)		7.18 – 7.41

$ \begin{array}{c}                                     $	2.55 (s, 3H)	4.99 (s, 2H)		7.00 - 7.42
	2.58 (s, 3H)	5.52 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H) 4.25 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H)	2.33 (s, 3H)	6.70 – 7.76
$ \begin{array}{c}                                     $	2.52 (s, 3H)	5.93 (s, 2H) 4.83 (s, 2H)	2.34 (s, 3H)	6.58 – 7.14
$ \begin{array}{c}                                     $	2.52 (s, 3H)	5.92 (s, 2H) 4.87 (s, 2H)		6.60 – 7.36
$ \begin{array}{c}                                     $	2.52 (s, 3H)	4.85 (s, 2H)	2.35 (s, 3H, Me) 2.93 (s, 6H, 2 x CH <sub>3</sub> )	6.64 – 7.12
$ \begin{array}{c}                                     $	2.58 (s, 3H)			7.20 – 8.07
	2.59 (s, 3H)			7.30 – 7.91
$ \begin{array}{c}                                     $	2.56 (s, 3H)	$     \begin{array}{r}       3.77 \\       (s, 3H) \\       5.58 \\       (d, J = 13.9 \\       Hz, 1H) \\       4.39 \\       (d, J = 14.0 \\       Hz, 1H)     \end{array} $		6.77 – 7.89
N <sub>2</sub> N <sub>2</sub> N 162k	2.55 (s, 3H)	3.77 (s, 3H) 5.00 (s, 2H)		6.80 – 7.85

$\overset{\circ}{\underset{N_{2}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{\overset{\circ}}{$	2.41 (s, 3H)	2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H) 2.06 - 1.94 (m, 2H) 3.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)	 7.18 (s, 4H)
$\overset{\circ}{\underset{N_2}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}}} \overset{\circ}{\underset{162m}{\overset{\circ}{\overset{\circ}}}} 162m$	2.45 (s, 3H)	4.08(t, J = 8.0Hz, 2H)3.18(t, J = 8.0Hz, 2H)	 7.06 – 7.67

De acordo com a Tabela 8, o grupamento  $CH_3$  se encontram na faixa  $\delta$  2.41 – 2.59 ppm; os grupos  $R_2$  se encontram na faixa de  $\delta$  2.06 – 5.95 ppm. A região aromática se encontram na faixa de 6.5 – 8.0 ppm. Os substituintes se encontram dentro de seus respectivos deslocamentos químicos esperados.



**Tabela 9**: Análise dos espectros de RMN de  ${}^{13}$ C ( $\delta$  ppm) dos diazoacetoacetamidas **162** 

Diazoacetoacetamidas	C4 (δ ppm)	С2 (б ррт)	C1 (δ ppm)	С3 (б ррт)	Região Aromática	<b>R</b> 2	Substituinte
	28.2	74.2	160.6	191.6	126.0 - 142.7	38.2	
$ \begin{array}{c}                                     $	27.6	74.1	161.2	189.6	124.5 – 145.1	13.7; 42.2	
$\bigcup_{N_2}^{N} \bigcup_{0}^{O} 162c$	28.6	74.5	160.9	191.8	127.3 – 141.4	54.1	
$ \begin{array}{c}                                     $	28.6	73.6	160.7	192.0	100.0 - 141.1	52.9	20.5 (CH <sub>3</sub> )
$ \begin{array}{c}                                     $	28.5	74.3	160.8	191.8	108.0 – 147.7	53.7	21.0 (CH <sub>3</sub> ) 100.1 (CH <sub>2</sub> )

$ \begin{array}{c}                                     $	28.5	74.4	160.7	191.7	108.0 - 147.7	53.7	100.9 (CH <sub>2</sub> )
$ \begin{array}{c}                                     $	28.5	74.3	160.6	192.0	112.2 – 150.0	53.5	21.0 (CH <sub>3</sub> ) 40.4 (2 x CH <sub>3</sub> )
$ \begin{array}{c}                                     $	28.6	75.7	162.3	191.5	122.2 – 142.7		
	28.6	76.2	161.8	191.6	124.6 – 142.4		
$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	28.6	73.7	161.6	191.9	113.7 – 159.1	53.1	55.1
$ \begin{array}{c}                                     $	28.5	74.8	161.0	191.7	113.9 – 159.1	53.6	55.2

	27.8	Não aparece	160.7	191.2	122.0 - 143.4	24.0 (CH <sub>2</sub> ) 26.6 (CH <sub>2</sub> ) 44.3 (CH <sub>2</sub> )	
162k	28.3	74.7	158.4	190.2	116.3 – 141.8	27.7 (CH <sub>2</sub> ) 49.6 (CH <sub>2</sub> )	

De acordo com a Tabela 9, o grupamento Metila (C<sub>4</sub>) se encontram na faixa de  $\delta$  28 ppm; os carbonos 2 se encontram na faixa de  $\delta$  74 ppm; os carbonos 1 se encontram na faixa de  $\delta$ 160 ppm. Os carbonos 3 se encontram na faixa de  $\delta$  190 ppm. Os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos, carbonos dos substituintes estão todos dentro das faixas de deslocamento químico esperado. Os diferentes deslocamentos químicos para um mesmo grupo se devem provavelmente às diferentes concentração, variações no campo magnético.

## 3.2.2 Reação de inserção C-H via SEAr catalisada por sais metálicos

Após a obtenção das diazoacetoacetamidas 162, a etapa posterior foi o estudo de otimização da reação de inserção C–H via  $S_E^{Ar}$  utilizando diversos sais de metal de transição como catalisadores. Desta forma o diazo derivado **162b** foi utilizado para estudar a otimização das condições reacionais [Esquema 73].



Esquema 73: Otimização da reação de derivados de oxindol 171b

De uma forma geral, à solução de **162b** em tolueno foi acrescentado o catalisador (com exceção da entrada 1) e a mistura reacional foi aquecida com agitação durante o tempo necessário. Após o tempo reacional necessário, a análise por CCF mostrou uma mancha roxa (quando formado o produto) bem mais apolar que o material de partida, mostrando assim que a reação havia sido terminada. As condições reacionais estudadas se encontram na tabela abaixo [Tabela 10].

Tabela 10	: Otimização	da Reação de	e inserção	$C-H$ via $S_E^{Ar}$
-----------	--------------	--------------	------------	----------------------

Entrada	Solvente	Temperatura	Catalisador	Tempo	Rendimento *
1	Tolueno	$100^{0}$ C	Sem catalisador	4h	10%
2	Tolueno	t.a.	10 mol% CuPF <sub>6</sub>	48h	N.R.
3	Tolueno	$70^{0}$ C	2.5 mol% CuPF <sub>6</sub>	12h	N.R.
4	Tolueno	$70^{0}$ C	10 mol% CuPF <sub>6</sub>	3h	43%
5	Tolueno	$70^{0}$ C	20 mol% CuPF <sub>6</sub>	3h	50%
6	Tolueno	$100^{0}$ C	20 mol% CuPF <sub>6</sub>	1h	Degradação
7	Tolueno	$100^{0}$ C	10 mol% CuCl	2h	80%
8	Tolueno	$100^{0}$ C	10 mol% CuCl <sub>2</sub>	4h	Traços
9	Tolueno	$100^{0}$ C	10 mol% CuI	4h	20%
10	Tolueno	$100^{0}$ C	10 mol% NHC-CuI	4h	Traços
11	Tolueno	$100^{0}$ C	2.5 mol% [CyRuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	1.5h	78%
12	Toluono	100 <sup>0</sup> C	10mol%	1h	079/
12	I UIUEIIU	100 C	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	111	74 /0
13	ACN/H <sub>2</sub> O	$80^{0}$ C	10 mol% Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	1.5h	Traços

\* - Rendimentos referentes aos produtos isolados.

Quando o material de partida foi deixado em tolueno sob refluxo sem qualquer catalisador foi observado a formação de traços do respectivo produto 171b. Em seguida usando o catalisador  $CuPF_6$  em diferentes condições reacionais (quantidades catalíticas, diferentes temperaturas e tempos reacionais) (Entradas 2 - 6) não foi observado um rendimento maior que 50% do produto 171b na Entrada 5. Interessantemente quando a temperatura é elevada de 70°C para 100°C, em tolueno, observa-se a degradação do material desejado (Entrada 6). Utilizando 10mol% CuCl em tolueno, sob refluxo, foi obtido o produto desejado em 80% de rendimento (Entrada 7). Semelhantemente quando utilizado 10mol% de CuCl<sub>2</sub> (Entrada 8) foi apenas recuperado o material de partida, observando a formação de tracos do produto 171b. Utilizando 10mol% de CuI e 10mol% NHC-CuI (Entradas 9 e 10) em tolueno, sob refluxo, mesmo após 4 horas de reação foi apenas observado, em ambas as reações, baixos rendimentos ou traços do produto desejado. Ao ser utilizado o catalisador complexo de rutênio [Entrada 11 observado no trabalho de (CHAN et al., 2012)] em tolueno sob refluxo, foi observado a queda do rendimento para 78%. Na Entrada 13 foi utilizado uma condição reacional mais verde, utilizando uma mistura de 1:1 de H<sub>2</sub>O:ACN utilizando 10mol% de Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> em tolueno a 80°C foi observado apenas traços do produto 171b. Contudo a condição reacional otimizada foi a Entrada 12, utilizando 10 mol% de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O em tolueno, a 100<sup>0</sup>C durante 1h, fornecendo o produto desejado em 92% de rendimento. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do produto oxindol 171b se encontram abaixo [Figura 17 e 18].



Figura 17: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto 171b

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se um tripleto com integração de 3 hidrogênios em 1.30 ppm (CH<sub>3</sub>); um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 2.44 ppm (CH<sub>3</sub> - enol); um quarteto com integração de 2 hidrogênios em 3.89 ppm (CH<sub>2</sub>). Os quatro hidrogênios que se encontram na faixa de 7.0 - 7.4 ppm referem-se aos hidrogênios aromáticos.



Figure 18: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do produto 171b

Analisando o espectro de RMN <sup>13</sup>C do produto **171b**, é possível notar o padrão enólico do produto na região mais desblindada do espectro (em torno de 170 ppm) onde é possível observar dois picos (170.6 ppm referente à carbonila amídica e 173.0 ppm referente ao carbono enólico) nesta região, reiterando a ideia que houve a formação do produto na forma enólica em detrimento da forma ceto, o qual iria cair na região acima de 200 ppm. Os demais carbonos se encontram dentro da faixa esperada.

Provavelmente a inserção C–H passa por uma espécie de carbenóide C=Cu **228** o qual ocorre uma ciclopropanação intramolecular **229** para formar um anel de três membros **230**. Este anel, por ser bastante tensionado e muito reativo, sofre um rearranjo para formar o derivado de oxindol **171b** [Esquema 74]. Tal proposta mecanística foi elaborada baseada no trabalho de Chan e colaboradores (CHAN; KWONG; YU, 2012).



Esquema 74: Proposta mecanística para a formação dos derivados de 3-alquilidenoxindol 171

Com a otimização de uma metodologia alternativa para a obtenção dos derivados 3alquilidenoxindóis **171**, outros diazoacetoacetamidas **162** foram submetidas às mesmas condições reacionais [Esquema 75/ Tabela 11].



Esquema 75: Obtenção dos derivados de 3-alquilidenoxindóis 171

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1		OH N=0 171a	85%
2		ОН N=0 171b	92%
3	$\bigcup_{N_2}^{N} \bigcup_{0}^{O} 162c$	он	90%
4		OH N I I I I I I I I I I I I I I I I I I	31%
5	$ \begin{array}{c}                                     $	$ \begin{array}{c} & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & $	87%
6	$ \begin{array}{c}                                     $	$\bigcup_{\substack{O \\ O \\ O \\ O}} OH$	83%
7	162g		86%
8	162h	<b>171h</b> Mistura de isômeros 58:42 [analisado por CG-MS]	89%

 Tabela 11: Reagentes e produtos na obtenção dos derivados de 3-alquilidenoxindol 171

9		<b>171i</b> Mistura de isômeros 85:15 [analisado por CG-MS]	91%
10	162j	он <b>171</b> ј	20%
11		Degradação do material de partida	
12	$ \begin{array}{c}                                     $	ОМе ОН ОН 1711	76%
13	$ \begin{array}{c}                                     $	OH OME N 171m	70%

Os derivados diazoacetoacetamidas **162** forneceram os respectivos 3-alquilidenoxindóis **171** em baixos a excelentes rendimentos. O derivado **162k** não forneceu o respectivo oxindol como consequência da estrutura do substrato indolínica. A estrutura não permite um arranjo geométrico dos grupos adequado para ocorrer a reação sob as condições que foram utilizadas, havendo assim a degradação do substrato. A diazoacetoacetamida quando  $R_2 = Me$  (Entrada 1), o respectivo produto **171a** foi obtido em 85% rendimento. Quando  $R_2 =$  benzilanilinas os derivados **162** forneceram os respectivos produtos com rendimentos baixos a excelentes (Entradas 3 – 7). Os menores rendimentos foram obtidos com os substratos que possuem um átomo de iodo em uma das posições *orto*. A presença do iodo, além de reduzir o número de sítios onde a reação poderia acontecer poderia ter um efeito estérico sobre a conformação do substrato e/ou ter um efeito eletrônico no qual implica na formação do produto de interesse (Entrada 4). Quando  $R_2 =$  naftil (Entradas 8 e 9) estes substratos se mostraram ter uma boa regiosseletividade mas baixa quimiosseletividade; no

primeiro caso (Entrada 8) foi gerado dois produtos isoméricos 58:42, observados por CG-MS, em 89% de rendimento. No segundo caso (Entrada 9) houve a formação de um produto majoritário devido à reação quimiosseletiva para a posição alfa do grupo naftil em preferência a reação com o grupo fenil; a mistura isomérica foi obtido com 91% de rendimento e caracterizada por CG-MS como uma mistura de isômeros na razão 85:15. Quando utilizados benzilanilinas de derivados naftalênicos (Entradas 12 e 13) os derivados oxindólicos foram formados em bons a ótimos rendimentos. A grande maioria destes produtos obtidos através desta metodologia são completamente inéditos, em alguns casos possuindo uma grande complexidade estrutural (Entradas 12 e 13) da mesma forma que esta metodologia se mostra bastante eficiente e se mostra mais vantajoso em relação aos métodos de decomposição catalíticas já existentes visto que o uso do catalisador Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O é muito mais barato e viável que os demais utilizados na literatura.

#### 3.2.3 Caracterização espectroscópica das derivados 3-alquilidenoxindol 171

#### 3.2.3a Análise dos espectros de infravermelho dos derivados 3-alquilidenoxindol 171

A região de carbonila mostra uma banda bem forte e definida no centro do espectro, compreendidas na faixa de  $(1650 \text{cm}^{-1} \text{ a } 1700 \text{cm}^{-1})$  referente ao grupo amida do oxindol.

#### 3.2.3b Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C derivados 3-alquilidenoxindol 171

A caracterização dos 3-alquilidenoxindóis foi feita utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio <sup>1</sup>H [Tabela 12] e de carbono <sup>13</sup>C [Tabela 13].



**Tabela 12**: Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm (n<sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/*J* Hz), dos derivados de 3-alquilidenoxindol **171** 

3-alquilidenoxindol	CH3	<b>R</b> 2	Substituinte	Região Aromática
	δ 2.45 (s, 3H)	δ 3.34 (s, 3H, Me)		δ 7.00 – 7.34
он	δ 2.44 (s, 3H)	δ 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H) δ 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2H)		δ 6.95 – 7.38
ОН С П П П П П П П П П П П П П П	δ 2.51 (s, 3H)	δ 5.08 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )		δ 6.87 – 7.42
ОН ————————————————————————————————————	δ 2.52 (s, 3H)	δ 5.58 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	δ 2.32 (s, 3H)	δ 7.11 – 7.46
он 0 171е	δ 2.49 (s, 3H)	δ 5.56 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	δ 2.33 (s, 3H) δ 4.99 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	δ 7.12 – 7.55
ОН	δ 2.48 (s, 3H)	δ 5.91 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	δ 4.95 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	δ 6.78 – 7.40
ОН ————————————————————————————————————	δ 2.47 (s, 3H)	δ 4.94 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	δ 2.37 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ 2.91 (s, 6H, 2xCH <sub>3</sub> )	δ 6.66 – 7.26
171h Mistura de isômeros 60:40	δ 2.86 – 2.42 (m, 3H)			δ 6.56 – 8.11

171i	δ 2.69 –			
Mistura de isômeros	2.50			$\delta 6.97 - 8.02$
85:15	(m, 3H)			
он <b>171</b> ј	δ 2.47 (s, 3H)	$\delta 2.03 - 2.09$ (m, 2H) $\delta 2.83$ (q, J = 7.1 Hz, 2H) $\delta 3.82 - 3.87$ (m, 2H)		δ 6.95 – 7.17
	δ 2.42 (s, 3H)	δ 5.34 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	δ 3.54 (s, 3H, OMe)	δ 6.63 – 7.84
$0 \neq 0 \qquad $	δ 2.23 (s, 3H)	δ 4.87 – 5.18 (m, 3H, CH <sub>2</sub> + CH)	δ 3.78 (s, 3H, OMe)	δ 6.87 – 7.83

De acordo com a Tabela 12, o grupamento  $CH_3$  se encontram aproximadamente em  $\delta$  2.4 ppm; o grupamento  $CH_3$  do derivado **171m** o deslocamento químico do mesmo é  $\delta$  2.23 ppm. Essa grande diferença se deve ao "*efeito Peri*" do anel naftalênico com o grupo acetil. Esse efeito força o equilíbrio ceto-enólico deste grupamento a ser deslocado para a forma cetônica. A região aromática se encontram na faixa de 6.5 – 8.0 ppm. Os substituintes, assim como os grupos R<sub>2</sub> se encontram dentro de seus respectivos deslocamentos químicos.



Tabela 13: Análise dos espectros de RMN de  ${}^{13}C$  ( $\delta$  ppm) dos derivados de Oxindol 171

Oxindol	С3 (б ррт)	С4 (б ррт)	C5 (δ ppm)	С2 (б ррт)	Região Aromática	<b>R</b> 2	Substituinte
ОН	20.2	101.7	171.0	172.8	108.3 - 138.8	25.6	
он N =0 171b	20.3	101.8	170.6	173.0	108.5 – 137.9	13.2/ 34.3	
ОН С ОН С П С П С П С П С П С П С П С П	20.3	101.6	171.1	173.2	109.3 – 138.0	43.2	
он	20.7	100.7	172.2	174.6	120.6 – 138.3	43.5	20.9 (CH <sub>3</sub> ) 72.6 (C-I)

он о 171е	20.5	101.5	171.2	173.6	107.8 – 148.0	43.2	21.1 (CH <sub>3</sub> ) 101.1 (CH <sub>2</sub> )
$ \begin{array}{c} & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & $	20.3	101.6	171.0	173.2	107.8 – 148.0	43.0	101.1 (CH <sub>2</sub> )
ОН	20.3	101.8	171.0	172.7	109.2 – 150.0	42.9	21.4 (CH <sub>3</sub> ) 40.5 (2xCH <sub>3</sub> )
171h Mistura de isômeros 60:40	20.8 20.5	102.1 101.6	171.6 171.3	175.4 174.1	110.1 – 139.8		
171i Mistura de isômeros 85:15	20.8 20.6	101.6 101.0	171.6 170.8	174.2 173.2	105.5 - 138.8		
ОН 171ј	20.1	102.7	169.9	172.8	117.5 – 134.9	21.3 (CH <sub>2</sub> ) 24.7 (CH <sub>2</sub> ) 38.4 (CH <sub>2</sub> )	

	20.3	101.3	171.0	174.8	113.1 – 158.3	44.6	54.7 (OMe)
$0 \neq 0 \qquad \text{OMe}$	27.7	61.4	171.5	199.9	110.4 – 159.3	43.7	55.2 (OMe)

De acordo com a Tabela 13, o grupamento Metila (C<sub>3</sub>) se encontra aproximadamente em  $\delta$  20 ppm; o grupamento CH<sub>3</sub> do derivado 171m possui um deslocamento químico de  $\delta$  27.7 ppm. Essa grande diferença se deve ao "efeito Peri" do anel naftalênico com o grupo acetil. Esse efeito força o equilíbrio ceto-enólico deste grupamento a ser deslocado para a forma cetônica. Os carbonos 4 (C<sub>4</sub>) se encontram na faixa de  $\delta$  101 ppm; os carbonos 5 (C = O amida) se encontram na faixa de  $\delta$  170 – 171 ppm. Os carbonos 2 (enol) se encontram na faixa de  $\delta$  174 – 175 ppm. Os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos, carbonos dos substituintes estão todos dentro das faixas de deslocamento químico esperado.

# 3.3. Síntese multicomponente de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] e as reações de inserção C–H. 3.3.1 Síntese dos Derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]

Apesar do extensivo estudo para a síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217 [vide na literatura], existem poucos exemplos na literatura sobre o uso destes derivados em síntese orgânica. Assim a meta deste trabalho foi o estudo de reações de inserção C–H através de derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] funcionalizados 218. Desta forma, como ponto de partida, uma variedade de exemplos de 217 foram sintetizados, através de uma síntese multicomponente, partindo de *N*-metilisatina 211, derivados de aminoácidos 30 e dipolarófilos 184, utilizando metanol sob refluxo [Esquema 76].



Esquema 76: Síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217

O primeiro exemplo **217a** sintetizado neste trabalho se encontra no esquema abaixo [Esquema 77]. Os reagentes foram solubilizados em metanol e a mistura reacional foi deixada agitando, sob refluxo, durante 4 horas. Quando a mistura reacional se tornou amarela, na ausência de quaisquer resquícios de **211**, a reação estava completa. Este primeiro exemplo **217a** na síntese multicomponente servirá de base para a discussão a respeito da análise espectroscópica, assim como a análise da estereoquímica relativa dos derivados obtidos através da metodologia empregada.



Esquema 77: Formação do espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217a

A formação destes derivados se deve à condensação entre o aminoácido (L)-fenilalanina **31e** com **211**, gerando a imina **233**, seguido por uma descarboxilação térmica, gerando o derivado de

ilídio de azometino **236**. Este derivado, após ser formado *in situ*, é capturado pelo dipolarófilo **184a** em uma reação de cicloadição [3+2] [Esquema 78] (GRIGG; THIANPATANAGUL, 1984; GRIGG et al., 1988) (HARRIET ARDILLA M.J. FT. DORRITY, RONALD GRIGG, 1990).



Esquema 78: Provável mecanismo para a formação dos derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-

#### oxindol]

# 3.3.2 Elucidação estrutural e análise da estereoquímica relativa dos derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217

Os espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do derivado de Espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217a obtidos se encontram a seguir [Figuras 17 e 18]. Foi necessário a observação das constantes de acoplamento, assim como a utilização da técnica nOe [técnica de RMN que avalia os acoplamentos espaciais entre os hidrogênios vizinhos] para aferir a estereoquímica relativa da estrutura pois, após a descarboxilação térmica [demonstrada no mecanismo – Esquema 79], há a perda da informação quiral do aminoácido **31e**. Desta forma os produtos gerados são racêmicos, pois o ilídio **236** formado *in situ* recebe o ataque do dipolarófilo (adição "*endo*") em ambas as faces, ou seja, face *Re* ou face *Si* (distribuição estatística). Entretanto, a adição deste mesmo dipolarófilo **184a** pode ser *Syn* (mesmo lado) ou *Anti* (lados opostos) em relação ao grupo benzila do aminoácido **31e**.



Esquema 79: Ilustração da forma de adição "endo" do dipolarófilo 184a ao ilídio 236

Além disso, de acordo com relatos na literatura, a estereoquímica relativa dos derivados 217 foi prevista de acordo com a figura abaixo [Figura 19] (XIAO *et al.*, 2013) (SHI *et al.*, 2012).



Figura 19: Estereoquímica relativa dos derivados 217 observada por diversos pesquisadores

A análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H de 217a obtido se encontra na próxima página [Figura



Figura 20: Espectro RMN <sup>1</sup>H do derivado 217a

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se dois duplo-dupletos com integração de 1 hidrogênio cada um, em 2.81 ppm e 3.02 ppm, com valores de constante de acoplamento J = 14.2Hz/ J = 6.7 Hz e J = 14.2 Hz/ J = 8.2 Hz, respectivamente. Esses hidrogênios diastereotópicos referem-se aos hidrogênios benzílicos proveniente da L – fenilalanina. Um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 3.11 ppm [NMe] e um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 3.21 ppm [OMe] e um simpleto vizinho com integração de 3 hidrogênios em 3.88 ppm [OMe]. Um duplodupleto com integração de 1 hidrogênio em 3.28 ppm (J = 7.6, 4.9 Hz) refere-se ao hidrogênio Hb. Um dupleto com integração 1 hidrogênio em 3.94 ppm (J = 7.6 Hz) refere-se ao hidrogênio Hc. Note que os dois hidrogênios Hb e Hc acoplam entre si (mesma constante de acoplamento – 7.6 Hz) e, de acordo com o valor da constante, ambos os hidrogênios se encontram no mesmo espaço (de acordo com a regra do ângulo de diedro). Assim sendo, os hidrogênios Hb e Hc se encontram de forma *Syn* (mesmo lado). Um duplo-duplo-dupleto com integração de 1 hidrogênio é observado em 4.42 ppm (J = 8.0, 6.8, 5.1 Hz) referente ao hidrogênio Ha. Os valores das constantes de acoplamento mostram que Ha acopla com o hidrogênio Hb ( $J = \sim 5.0$  Hz) e com os hidrogênios benzílicos (J = 8.0 Hz / J = 6.7 Hz); esse valor da constante de J = 5.0 Hz acoplando com Hb mostra que todos os hidrogênios Ha, Hb e Hc podem estar *cis*. Entretanto, foi realizado a análise de nOe para avaliar com mais precisão a estereoquímica relativa da estrutura em questão [Figura 21].



Figura 21: Espectro RMN <sup>1</sup>H da estrutura (em vermelho) e o nOe da referida molécula (em verde)

Quando o Ha foi irradiado (inversão da fase do sinal – para baixo), foi observado que os Hb, Hc, um dos hidrogênios benzílicos, assim como os hidrogênios *orto*-aromáticos da fenila, estavam em fase oposta ao sinal, mostrando que os Ha, Hb e Hc se encontram na mesma área espacial da estrutura. Deste modo, a estrutura do produto obtido na reação citada anteriormente se encontra na figura abaixo [Figura 22].



**Figura 22**: Estereoquímica relativa após a elucidação estrutural junto a análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H e da técnica de nOe.

Seguindo esta observação, foram utilizados diversos L-aminoácidos 30 e dipolarófilos 184ah usando a mesma condição reacional mencionada anteriormente [Esquema 80]. Os reagentes, assim como os produtos obtidos, se encontram na tabela abaixo [Tabela 14].



Esquema 80: Síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217

Tabela 14: Reagentes e produtos na síntese de derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217a-s

Entrada	L-aminoácidos	X=Y (Dipolarófilo)	Produto	Rend.(%)
1	$H_2N$ $CO_2H$ <b>30e</b>	CO <sub>2</sub> Me MeO <sub>2</sub> C سال 184a	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217a	90
2	$H_2N \xrightarrow{\text{Ph}} CO_2H 30e$	<sup>MeO</sup> 2 <sup>C</sup> <sub>CO2</sub> Me <b>184b</b>	MeO <sub>2</sub> C, MeO <sub>2</sub> C, NH Me 217b	92
3	$H_2N$ $CO_2H$ <b>30e</b>	<sup>MeO<sub>2</sub>C Ph <b>184c</b></sup>	$ \begin{array}{c}                                     $	100 <sup>a</sup>
4	$H_2N \xrightarrow{\text{Ph}} CO_2H 30e$	PhOCPh <b>184d</b>	PhOC PhOC NH Me 217d dr 1:1	74 <sup>a</sup>
5	$H_2N$ $CO_2H$ <b>30e</b>	$^{\text{Ph}}$	Ph N NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH	95
6	$H_2N$ $CO_2H$ <b>30e</b>	MeO <sub>2</sub> C- <u>-</u> CO <sub>2</sub> Me <b>184f</b>	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217f	45

7	H <sub>2</sub> N CO <sub>2</sub> H <b>30e</b>	<sup>CO₂Et</sup> ✓ <b>184g</b>	EtO <sub>2</sub> C NH Me 217g	94
9	<sup>Me</sup> H₂N ✓ CO₂H <b>30t</b>	CO <sub>2</sub> Me MeO <sub>2</sub> C / 184a	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C NH Me 217h	100
10	Me H <sub>2</sub> N CO <sub>2</sub> H <b>30t</b>	MeO <sub>2</sub> CCO <sub>2</sub> Me <b>184b</b>	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217i dr: 3:1	100 <sup>b</sup>
11	H <sub>2</sub> N CO <sub>2</sub> H <b>30b</b>	CO <sub>2</sub> Me MeO <sub>2</sub> C / 184a	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH NH 217j	96
12	H <sub>2</sub> N CO <sub>2</sub> H <b>30b</b>	$^{\text{Ph}}_{N} \rightarrow ^{0}$	Ph N NH NH Me 217k	100
13	H <sub>2</sub> N CO <sub>2</sub> H <b>30c</b>	CO <sub>2</sub> Me MeO <sub>2</sub> C		100
14	$H_{2N} \xrightarrow{CO_{2}H} 30u$	CO <sub>2</sub> Me MeO <sub>2</sub> C	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH =O Ne 217m	87
15	H <sub>2</sub> N CO <sub>2</sub> H <b>30d</b>	CO <sub>2</sub> Me MeO <sub>2</sub> C / 184a	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217n	99
16	$H_2N \xrightarrow{\text{Ph}} CO_2H 30f$	CO <sub>2</sub> Me MeO <sub>2</sub> C / <b>184a</b>		90
17	$H_2N \overset{Ph}{\longleftarrow} CO_2 H \mathbf{30f}$	<sup>MeO<sub>2</sub>C<sub>CO2</sub>Me <b>184b</b></sup>	MeO <sub>2</sub> C, MeO <sub>2</sub> C, NH Me 217p dr ~ 2:1	98 <sup>b</sup>



a - foram separados em cromatografia; b - não foram separados em cromatografia.

Apesar da obtenção dos respectivos produtos **217** de moderados a excelentes rendimentos, *N*-metilisatina **211** foi escolhida ao invés da Isatina **65** pois os produtos são menos polares, facilitando o isolamento por cromatografia em coluna de sílica gel. A reação tolerou uma grande variedade de  $\alpha$ -aminoácidos, incluindo cadeias laterais não polares (Entradas 9 – 15), cadeias laterais aromáticas (Entradas 1 – 8; 16 – 17) e cadeias laterais de heterociclos aromáticos (Entradas 18 e 19). Dipolarófilos deficientes em elétrons também se adequaram bem na etapa de cicloadição. Em alguns casos quando obtido misturas de diastereoisômeros (Entradas 3-4; 10 e 17) nas duas primeiras os produtos foram separados através de uma técnica de cromatografia em um aparelho Combiflash. Entretanto, nas demais entradas 10 e 17 não foi possível a separação dos mesmos, sendo assim isolados em forma de mistura de diastereoisômeros. Todos os produtos obtidos através desta metodologia são inéditos na literatura e todos foram caracterizados espectroscópicamente quanto espectrométricamente [vide caderno de espectros].

#### 3.3.3 Caracterização espectroscópica dos espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217

#### 3.3.3.i Análise dos espectros de infravermelho dos espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217

Todos os estiramentos N-H axial se encontram na parte mais energética do espectro, acima de  $3300 \text{ cm}^{-1}$ . Já na região de carbonilas, tanto as carbonilas de ésteres quanto a carbonila de amida do oxindol se mostraram como duas bandas em forte e definida no centro do espectro, compreendidas na faixa de (1700cm<sup>-1</sup> a 1760cm<sup>-1</sup>).

#### 3.3.3.ii Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]

A caracterização dos espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217 também foi feita utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio <sup>1</sup>H [Tabela 15] e de carbono <sup>13</sup>C [Tabela 16].



Tabela 15: Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm (n<sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/J Hz), das espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217

espiro-[pirrolidin-3,2'- oxindol]	N – Me	N – H	dipolarófilo	Ha/ Hb/ Hc	região aromática	cadeia lateral (R)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH NH NH NH 217a	δ 3.11 (s, 3H)	N/A	δ 3.88 (s, 3H, OMe) δ 3.21 (s, 3H, OMe)	$\delta 3.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, Hb)$ $\delta 3.94 (d, J = 7.6 Hz, Hc)$ $\delta 4.12 (ddd, J = 8.0, 6.8, 5.1 Hz, Ha)$	6.80 – 7.73 ppm	$\delta$ 3.02 (dd, $J$ = 14.2, 6.7 Hz, 2H) $\delta$ 2.81 (dd, $J$ = 14.2, 8.2 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
MeO <sub>2</sub> C, MeO <sub>2</sub> C, NH Me 217b	δ 3.12 (s, 3H)	δ 2.14 (s, 1H)	δ 3.72 (s, 3H, OMe) δ 3.17 (s, 3H, OMe)	δ 3.40 (dd, $J = 10.9, 10.5$ Hz, Hb) δ 3.95 (d, $J = 11.1$ Hz, Hc) δ 4.09 (ddd, $J = 10.6, 6.6, 4.4Hz, Ha)$	6.62 – 7.31 ppm	$\delta$ 3.13 (dd, $J = 11.4$ , 8.3 Hz, 1H) $\delta$ 2.95 (dd, $J = 13.8$ , 6.7 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
Ph, MeO <sub>2</sub> C, NH Me 217c1	δ 2.72 (s, 3H)	N/A	δ 3.64 (s, 3H)	$\delta$ 4.10 (d, $J = 11.8$ Hz, Hc) $\delta$ 4.47 (dd, $J = 11.8$ , 9.7 Hz, Hb) $\delta$ 4.65 (td, $J = 10.1$ , 4.1 Hz, Ha)	6.51 – 7.61 ppm	$\delta$ 2.92 (dd, $J$ = 13.1, 4.1 Hz, 1H) $\delta$ 2.80 (dd, $J$ = 13.1,10.5 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
Ph, MeO <sub>2</sub> C NH Me 217c2	δ 3.03 (s, 3H)	N/A	δ 3.20 (s, 3H)	δ 4.19 (ddd,J =11.0, 7.8, 3.5 Hz, Ha) δ 3.69 (d, J = 11.2 Hz, Hc) δ 3.56 (t, J = 10.8 Hz, Hb)	6.77 – 7.54 ppm	$ \begin{array}{c} \delta \ 2.94 \ (dd, \ J = 13.8, \ 3.4 \ Hz, \\ 1H) \\ \delta \ 2.65 \ (dd, \ J = 13.8, \ 7.8 \ Hz, \\ 1H) \\ Hidrog \hat{e}nios \ Benz \hat{i} licos \end{array} $
Phoc NH PhOC NH Me 217d	δ 2.87 (s, 3H)	δ 2.22 (s, 1H)	Não se aplica	$\delta 4.59 (d, J = 11.0 Hz, Hc)$ $\delta 4.29 (ddd, J = 10.8, 7.3, 3.5 Hz, Ha)$ $\delta 3.86 (t, J = 10.9 Hz, Hb)$	7.64 – 6.25 ppm	$\delta$ 3.01 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H) $\delta$ 2.71 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 1H) Hidrogênios Benzílicos
------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------
Ph N NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH	δ 3.14 (s, 3H)	δ 2.15 (s, 1H)	Não se aplica	δ 4.83 (t, $J$ = 6.5 Hz, Ha) δ 3.76 (t, $J$ = 7.8 Hz, Hb) δ 3.56 (d, $J$ = 8.0 Hz, Hc)	7.56 – 6.80 ppm	$\delta$ 3.51 (dd, $J$ = 13.8, 3.7 Hz, 1H) $\delta$ 2.75 (dd, $J$ = 13.8, 10.3 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me N Me 217f	δ 3.16 (s, 3H)	δ 2.04 (s, 1H)	δ 3.84 (s, 3H, OMe) δ 3.51 (s, 3H, OMe)	δ 5.02 (dd, $J = 6.7, 5.1$ Hz, Ha)	7.26 – 6.60 ppm	Multipleto (2H)
EtO <sub>2</sub> C, NH NH Me 217g	δ 3.24 (s, 3H)	δ 2.05 (s, 1H)	$\delta 0.74$ (t, J = 7.1 Hz, CH <sub>3</sub> ) $\delta 3.66$ (q, J = 6.8 Hz, CH <sub>2</sub> ) $\delta 3.07 - 2.81$ (m, 2H)	δ 4.00 (td, $J$ = 12.2, 6.2 Hz, Ha) δ 3.51 (dd, $J$ = 11.6, 7.7 Hz, Hc)	7.37 – 6.81 ppm	δ 2.26 (dd, J = 14.7, 8.3 Hz, 2H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217h	δ 3.13 (s, 3H)	δ 2.88 (s, 1H)	δ 3.83 (s, 3H, OMe) δ 3.21 (s, 3H, OMe)	$\delta$ 3.97 (d, J = 7.5 Hz, Hc) $\delta$ 3.93 – 3.87 (m, Ha) $\delta$ 3.32 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, Hb)	7.75 – 6.79 ppm	δ 1.23 (d, $J$ = 6.7 Hz, Me)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me dr 3:1 217i	Mistura	δ 2.12 (s, 2H)	Mistura	Mistura	7.54 – 6.74 ppm	δ 1.40 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H) δ 1.17 (d, $J$ = 6.5 Hz, 1H)

MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217j	δ 3.11 (s, 3H)	δ 2.85 (s, 1H)	δ 3.84 (s, 4H, OMe + Ha) δ 3.21 (s, 3H, OMe)	δ 3.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, Hc) δ 3.32 (dd, <i>J</i> = 7.5, 5.0 Hz, Hb)	7.74 – 6.79 ppm	$\begin{array}{l} \delta \ 0.91 \ (\mathrm{d}, \ J = 2.3 \ \mathrm{Hz}, \ \mathrm{CH}_3) \\ \delta \ 0.93 \ (\mathrm{d}, \ J = 2.3 \ \mathrm{Hz}, \ \mathrm{CH}_3) \\ \delta \ 1.40 \ (\mathrm{qd}, \ J = 13.8, \ 6.6 \ \mathrm{Hz}, \\ \ \mathrm{CH}_2) \\ \delta \ 1.75 \ (\mathrm{dt}, \ J = 13.5, \ 6.8 \ \mathrm{Hz}, \\ \ \mathrm{CH}) \end{array}$
Ph N NH O NH E 217k	δ 3.20 (s, 3H)	δ 2.15 (s, 1H)	Não se aplica	δ 4.61 (td, $J$ = 8.2, 5.3 Hz, Ha) δ 3.66 (t, $J$ = 7.7 Hz, Hb) δ 3.54 (d, $J$ = 7.9 Hz, Hc)	7.57 – 6.84 ppm	δ 1.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 x CH <sub>3</sub> ) δ 2.05 – 1.72 (m, CH <sub>2</sub> ) δ 1.56 – 1.40 (m, CH)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 2171	δ 3.09 (s, 3H)	δ 1.65 (tdd, 1H)	δ 3.85 (s, 3H, OMe) δ 3.22 (s, 3H, OMe)	δ 3.96 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, Hc) δ 3.43 – 3.37 (m, 2H, Ha + Hb)	7.72 – 6.79 ppm	δ 1.10 – 0.94 (m, 7H, 2 x CH <sub>3</sub> + CH)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH NH NH 217m	δ 3.04 (s, 3H)	N/A	δ 3.74 (s, 3H, OMe) δ 3.14 (s, 3H, OMe)	δ 3.80 (d, $J$ = 7.1 Hz, Ha) δ 3.49 (d, $J$ = 4.6 Hz, Hc) δ 3.25 (dd, $J$ = 7.1, 4.6 Hz, Hb)	7.81 – 6.72 ppm	δ 0.92 (s, 9H, <sup>t</sup> -Bu)
MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C NH Me 217n	δ 3.11 (s, 3H)	δ 2.89 (s, 1H)	δ 3.82 – 3.89 (m, 4H, OMe + Ha) δ 3.21 (s, 3H, OMe)	δ 3.95 (d, J = 7.5 Hz, Hc) δ 3.37 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, Hb)	7.71 – 6.79 ppm	$\delta 1.88 - 1.77 \text{ (m, CH}_2)$ $\delta 2.08 \text{ (s, SMe)}$ $\delta 2.60 \text{ (ddd, } J = 8.7, 6.5, 4.4$ Hz, CH <sub>2</sub> )
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 2170	δ 3.16 (s, 3H)	δ 3.56 – 3.51 (m, 1H)	δ 3.49 (s, 3H, OMe) δ 3.26 (s, 3H, OMe)	δ 5.12 (d, $J$ = 4.3 Hz, Ha) δ 4.14 (d, $J$ = 7.5 Hz, Hc) δ 3.76 (dd, $J$ = 7.5, 5.3 Hz, Hb)	7.83 – 6.85 ppm	

$MeO_2C$ $MeO_2C$ $NH$ $MeO_2C$ $NH$ $Me$ $217p$ $dr \sim 2:1$	Mistura	δ 2.43 (s, 1.4H) δ 1.76 (s, 0.7H)	Mistura	δ 5.51 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H, Ha) δ 5.01 (d, $J$ = 9.8 Hz, 0.5H, Ha)	7.74 – 6.78 ppm	Mistura
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217q	δ 3.13 (s, 3H)	N/A	δ 3.84 (s, 3H, OMe) δ 3.19 (s, 3H, OMe)	δ 4.29 (ddd, $J$ = 12.0, 6.9, 5.2 Hz, Ha) δ 3.95 (d, $J$ = 7.6 Hz, Hc) δ 3.34 (dd, $J$ = 7.6, 5.0 Hz, Hb)	7.77 – 6.79 ppm	$\delta$ 8.31 (s, 1H, NH indol) $\delta$ 3.18 – 3.14 (m, 1H) $\delta$ 2.99 (dd, <i>J</i> = 14.9, 8.1 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C NH Me 217r	δ 3.12 (s, 3H)	N/A	δ 3.85 (s, 3H, OMe) δ 3.16 (s, 3H, OMe)	$\delta 4.08 (dt, J = 8.9, 5.5 Hz,Ha)\delta 3.93 (d, J = 7.6 Hz, Hc)\delta 3.40 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz,Hb)$	7.77 – 6.75 ppm	$\delta$ 2.94 (dd, $J$ = 15.2, 5.6 Hz, 1H) $\delta$ 2.79 (dd, $J$ = 15.1, 8.9 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>

De acordo com a Tabela 15, os grupos NMe se encontram na faixa  $\delta$  2.87 – 3.24 ppm; os grupos N – H na faixa de  $\delta$  1.65– 3.56 ppm. Os Hidrogênios H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub> e H<sub>c</sub> se encontram na faixa de 5.51 – 3.80 ppm, 3.25 – 3.76 ppm e 3.49 – 4.14 ppm, respectivamente. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos assim como os outros demais substituintes (presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos) e os grupamentos dos dipolarófilos (Ésteres) estão todos dentro das faixas de deslocamento químico esperado. A estereoquímica relativa dos demais derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] foi resolvida por determinação e comparação das constantes de acoplamento com o exemplo 217a.



Tabela 16: Análise dos espectros de RMN de  ${}^{13}C$  ( $\delta$  ppm) dos espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]

espiro-[pirrolidin- 3,2'-oxindol]	NMe (δ ppm)	C14 (δ ppm)	C4 (δ ppm)	С2 (б ррт)	Região Aromática	Dipolarófilo	Cadeia Lateral (R)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217a	26.4	57.0	69.4	169.9	107.7 – 144.4	49.2 (CH); 51.4 OMe 51.6 OMe; 63.9 (CH); 173.6 (C=O); 179.2 (C=O);	35.9 (CH <sub>2</sub> )
Me MeO <sub>2</sub> C NH Me 217b	26.4	56.3	67.7	169.9	107.8 – 143.4	50.6 (CH); 51.6 OMe 52.2 OMe 61.7 (CH); 171.6 (C=O); 178.5 (C=O);	39.6 (CH <sub>2</sub> )
Ph, MeO <sub>2</sub> C, NH Me 217c1	25.4	56.4	72.6	172.8	107.7 – 143.6	48.9 (CH); 51.8 OMe 58.2 (CH); 178.4 (C=O);	40.6 (CH <sub>2</sub> )

Ph, MeO <sub>2</sub> C, NH Me 217c2	26.4	61.4	68.2	170.5	107.7 – 143.4	51.3 OMe 53.0 (CH); 65.4 (CH);	39.0 (CH <sub>2</sub> )
Ph, PhOC NH E Me 217d	26.0	64.3	68.7	179.9	107.5 – 142.7	52.3 (CH); 65.1 (CH)	38.8 (CH <sub>2</sub> )
Ph N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	26.9	52.4	71.3	173.6	109.5 – 144.4	47.7 (CH); 61.0 (CH); 159.8 (C=O); 171.4 (C=O);	38.8 (CH <sub>2</sub> )
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH =0 N Me 217f	26.4	52.4	74.7	176.2	108.1 – 147.0	52.1 (CH); 67.0 (CH); 161.7 (C=O); 164.5 (C=O);	41.2 (CH <sub>2</sub> )
EtO <sub>2</sub> C NH EtO <sub>2</sub> C NH Me 217g	26.4	53.7	68.9	170.6	107.7 – 143.5	13.5 (CH <sub>3</sub> ); 34.7 (CH <sub>2</sub> ); 59.7 (OCH <sub>2</sub> ); 60.2 (CH); 179.5 (C=O);	42.1 (CH <sub>2</sub> )
$ \begin{array}{c c}  & MeO_2C \\  & MeO_2C \\  & NH \\  & HeO_2C \\  & H$	26.4	57.2	69.7	170.0	107.7 – 144.0	51.2 (CH); 51.4 Me, 51.6 OMe 57.9 (CH); 173.5 (C=O); 179.3 (C=O);	14.3 (CH <sub>3</sub> )

M-0.0							
MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C NH Me dr 3:1 217i	26.0/ 26.4	56.5	68.2/ 69.6	170.3/ 170.5	108.0 – 144.2	50.7 – 57.4 (CHs e 2 x OMe); 171.5 (C=O); 174.3/ 178.5 (C=O);	16.9/ 20.1 (CH <sub>3</sub> )
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217j	26.4	57.1	69.4	170.1	107.7 – 144.1	50.2 (CH); 51.4 OMe 51.6 OMe 61.2 (CH); 173.7 (C=O); 179.4	22.7 (CH <sub>3</sub> ); 22.9 (CH <sub>3</sub> ); 26.0 (CH); 38.6 (CH <sub>2</sub> );
Ph N NH Me 217k	26.2	51.9	68.3	173.8	108.4 – 143.6	48.3 (CH); 56.4 (CH); 175.2 (C=O); 178.6 (C=O);	22.1 (CH <sub>3</sub> ); 23.4 (CH <sub>3</sub> ); 26.1 (CH); 40.4 (CH <sub>2</sub> );
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 2171	26.4	57.5	70.5	170.1	107.7 – 144.1	49.0 (CH); 51.4 OMe 51.6 OMe 69.5 (CH); 173.9 (C=O); 179.5 (C=O)	20.7 (CH <sub>3</sub> ); 21.5 (CH <sub>3</sub> ); 29.4 (CH);
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217m	26.4	57.2	72.0	169.9	107.7 – 144.1	47.2 (CH); 51.3 OMe 51.8 OMe 68.4 (CH); 174.2 (C=O); 179.5 (C=O);	27.6 ( <sup><i>t</i></sup> -Bu); 32.4 (CH);
MeO <sub>2</sub> C NH NH Ne NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH	26.4	56.9	69.2	169.9	107.8 – 144.0	49.8 (CH); 51.4 OMe 51.7 OMe; 61.9 (CH); 173.4 (C=O); 179.1 (C=O);	15.5 (SMe); 29.7 (CH <sub>2</sub> ); 31.6 (CH <sub>2</sub> );
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C NH 2170	26.5	56.8	68.9	169.8	107.8 – 144.1	51.4 (CH); 51.5 OMe 51.7 OMe 64.9 (CH); 172.8 (C=O); 179.3	

$MeO_2C$ $MeO_2C$ $NH$ $Me$ $217p$ $dr \sim 2:1$	26.0/ 26.4	61.6	67.8/ 68.3	170.1/170.4	108.0 – 144.3	51.1 – 64.7 (CHs + 2x OMe) 171.6 – 178.8 (2 x C=O)	
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217q	26.4	56.9	69.6	170.0	107.8 – 144.0	49.5 (CH); 51.4 OMe 51.6 OMe 63.2 (CH); 173.7 (C=O); 179.3 (C=O);	25.4 (CH <sub>2</sub> )
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH NH	26.4	56.8	69.4	169.7	107.9 – 143.9	49.9 (CH); 51.5 OMe 51.8 OMe 62.4 (CH); 173.4 (C=O); 179.1 (C=O);	27.0 (CH <sub>2</sub> )

De acordo com a Tabela 16, os grupos NMe se encontram na faixa de  $\delta 25.4 - 26.9$  ppm; os carbonos 14 se encontram na faixa de  $\delta 51.9 - 64.3$  ppm; os carbonos 14 se encontram na faixa de  $\delta 50.8 - 64.3$  ppm. Os carbonos 4 (*Spiro*) se encontram na faixa de  $\delta 67.7 - 74.7$  ppm. Os carbonos 2 (carbonila de amida) se encontram na faixa de  $\delta 169.7 - 179.9$  ppm. Os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos, carbonos da cadeia lateral do aminoácido assim como os carbonos oriundos dos dipolarófilos (carbonos alquílicos, grupos metóxi e carbonilas) estão todos dentro das faixas de faixas de del deslocamento químico esperado.

## 3.3.4 Síntese dos derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218

Em seguida os derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217 foram tratados com TMD 13 em tolueno sob refluxo durante 1,5h, a fim de se obter as respectivas acetoacetamidas. Embora estes compostos sejam estáveis sobre a sílica gel, eles foram observados com um spot que "arrastava" na placa de CCF. A análise por RMN <sup>1</sup>H destes compostos sugeriu múltiplos estereoisômeros, devido à ligação de amida rígida que gira livremente sobre a escala de tempo de RMN à temperatura ambiente. As acetoacetamidas foram utilizadas diretamente na reação de transferência de diazo utilizando azida de tosila em trietilamina (TEA), à temperatura ambiente durante a noite [Esquema 81; Tabela 17].



Esquema 81: Obtenção dos derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218

Tabela	<b>17</b> :	Reagentes e	produtos na	a síntese o	diazo es	spiro-[	pirrol	idin-3	,2'-(	oxindol	218
--------	-------------	-------------	-------------	-------------	----------	---------	--------	--------	-------	---------	-----

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento *
1	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217a	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218a$	96%
2	MeO <sub>2</sub> C, MeO <sub>2</sub> C, NH NH Ne 217b	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218b$	90%
3	Ph, MeO <sub>2</sub> C, NH Me 217c1	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	74%

4	Ph, MeO <sub>2</sub> C, NH NH NH Me 217c2	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	93%
5	Phoc Phoc NH Me 217d	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} Ph \\ PhOC \\ \hline \\ N \\ \hline \\ Me \\ 218d \end{array}$	92%
6	Ph N NH O NH Me 217e	Ph N H N <sub>2</sub> O N H N <sub>2</sub> O Me 218e	93%
7	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me 217f	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218f	74%
8	EtO <sub>2</sub> C NH Me 217g	$EtO_2C$ $N$ $Me$ $218g$	95%
9	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217h	$\begin{array}{c} \text{MeO}_2\text{C} & \text{CH}_3\\ \text{MeO}_2\text{C} & \text{H}_N^2 & \text{O}\\ & \text{H}_N^2 & \text{O}\\ & \text{Me}\\ & \text{Me}\\ \hline & \textbf{218h} \end{array}$	92%
10	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me dr 3:1 217i	$\begin{array}{c} MeO_2C \\ MeO_2C \\ N \\ Me \\ 218i \end{array} \xrightarrow{\begin{subarray}{c} H_3 \\ H_2 \\ H_2 \\ H_2 \\ H_2 \\ H_2 \\ H_3 \\ H_2 \\ H_2 \\ H_3 \\ H_2 \\ H_3 \\ H_2 \\ H_3 \\ H_2 \\ H_3 \\ H_3 \\ H_2 \\ H_3 \\ H_3$	87%

11	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217j	$ \begin{array}{c}                                     $	96%
12	Ph NH NH Me 217k	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \begin{array}{c} \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \begin{array}{c} \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \begin{array}{c} \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$ $ \end{array}$	95%
13	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 2171	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} MeO_2C\\ MeO_2C\\ MeO_2C\\ N\\ Me\\ 218\ell \end{array}$	99%
14	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217m	Não houve a formação do produto desejado	
15	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH Me NH Me 217n	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $Me$ $218n$	96%
16	MeO <sub>2</sub> C NH NH MeO <sub>2</sub> C NH Me 2170	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $Me$ $218o$	84%
17	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $NH$ $Me$ $217p$ $dr \sim 2:1$	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $Me$ $218p$	80%
18	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C NH Me 217q	MeO <sub>2</sub> C NH MeO <sub>2</sub> C N Me N Me 218q	100%



\* - Rendimentos obtidos a partir da reação dos respectivos acetoacetamidas através de uma reação de transferência de diazo. Os rendimentos das acetoacetamidas encontram-se na parte experimental.

Basicamente todos os derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **217** forneceram os respectivos derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **218**. No entanto, na tentativa de obtenção do diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] utilizando o derivado com a *t*-Butila na cadeia lateral (Entrada 15) não forneceu o produto desejado na primeira etapa da reação (formação da respectiva acetoacetamida), recuperando assim o material de partida. Este fato se deve ao volume esférico que o grupo <sup>*t*</sup>-Bu exerce sobre o grupo N-H (estão espacialmente próximos), impedindo assim o ataque do par de elétrons do nitrogênio ao acetilceteno **8** [Esquema 82].



Esquema 82: Impedimento estérico exercido pelo grupo <sup>t-</sup>Butila sobre os pares de elétrons do

#### nitrogênio

# 3.3.5 Caracterização espectroscópica diazo derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218 3.3.5.i Análise dos espectros de infravermelho dos Diazo derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]

Todos os estiramentos da ligação C=N=N axial se encontram na parte mais energética do espectro, por volta de 2110 - 2140 cm<sup>-1</sup>. Já na região de carbonilas, tanto a carbonila cetona quanto a carbonila de amida se mostraram uma banda bem forte e definida no centro do espectro, compreendidas na faixa de (1640cm<sup>-1</sup> a 1750cm<sup>-1</sup>).

# 3.3.5.ii Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218

A caracterização dos diazo derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] também foi feita utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio <sup>1</sup>H [Tabela 18] e de carbono <sup>13</sup>C [Tabela 19].



Tabela 18: Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, δ ppm (n<sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/J Hz), das espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]

espiro-[pirrolidin-3,2'- oxindol]	N – Me	CH3 – 22	Dipolarófilo	Ha/ Hb/ Hc	Região Aromática	Cadeia Lateral (R)
$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218a$	δ 3.23 (s, 3H)	δ 1.89 (s, 3H)	δ 3.72 (s, 3H, OMe) δ 3.23 (s, 3H, OMe)	4.96(ddd, <i>J</i> = 10.4, 7.7, 2.8 Hz, Ha) 4.03 (dd, <i>J</i> = 10.3, 6.2 Hz, Hb) 3.76 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, Hc)	δ 6.89 – 7.38	δ 3.63 (dd, <i>J</i> = 14.2, 2.9 Hz, 1H) δ 3.37 (dd, <i>J</i> = 14.0, 10.8 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
$ \begin{array}{c}                                     $	δ 3.12 (s, 3H)	δ 2.31 (s, 3H)	δ 3.81 (s, 3H, OMe) δ 3.16 (s, 3H, OMe)	δ 5.33 - 5.27 (m, Ha) δ4.74(ddd, $J = 10.9$ , 5.1, 2.4 Hz, Hb) δ 3.90 (d, $J = 12.4$ Hz, Hc)	δ 6.61 – 7.35	$\delta$ 3.71 (dd, $J$ = 12.3, 11.1 Hz, 1H) $\delta$ 3.52 (dd, $J$ = 14.2, 5.2 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>

$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	δ 2.65 (s, 3H)	δ 2.02 (s, 3H)	δ 3.48 (s, 3H, OMe)	δ 5.27 (dd, $J$ = 13.5, 8.0 Hz, Ha) δ 4.45 (dd, $J$ = 13.3, 7.6 Hz, Hb) δ 4.26 (d, $J$ = 13.4 Hz, Hc)	δ 6.64 – 7.57	δ 3.20 (dd, $J$ = 13.9, 8.7 Hz, 1H) δ 3.05 (dd, $J$ = 13.9, 5.3 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	δ 2.99 (s, 3H)	δ 2.36 (s, 3H)	δ 3.18 (s, 3H, OMe)	δ 4.84 (dd, $J$ = 10.9, 3.2 Hz, Ha) δ 3.92 (t, $J$ = 12.4 Hz, Hb) δ 3.67 (d, $J$ = 12.6 Hz, Hc)	δ 5.56 – 7.56	$\delta$ 3.48 (dd, $J$ = 14.1, 5.3 Hz, 1H) $\delta$ 2.75 (dd, $J$ = 14.1, 1.6 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
PhOC PhOC N Me 218d	δ 2.54 (s, 3H)	δ 2.36 (s, 3H)		δ 4.97 (dd, $J$ = 11.1, 3.2 Hz, Ha) δ 4.53 (d, $J$ = 12.0 Hz, Hc) δ 4.28 (t, $J$ = 11.6 Hz, Hb)	δ 5.54 – 7.64	δ 3.54 (dd, $J$ = 14.0, 5.2 Hz, 1H) δ 2.82 (d, $J$ = 12.4 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
$Ph N H N_2 O H N_2 O$	δ 3.29 (s, 3H)	δ 2.00 (s, 3H)		δ 5.39 (m, Ha) δ 4.31 (t, $J = 9.4$ Hz, Hb) δ 4.02 (d, $J = 10.1$ Hz, Hc)	δ 6.98 – 7.49	δ 3.62 (dd, <i>J</i> = 13.5, 3.9 Hz, 1H) δ 3.06 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>

MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218f	δ 3.17 (s, 3H)	δ 2.16 (s, 3H)	δ 3.87 (s, 3H, OMe) δ 3.51 (s, 3H, OMe)	Não se aplica	δ 5.90 – 7.36	δ 3.47 (dd, J = 14.2, 6.2 Hz, 1H) δ 3.28 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H) <i>Hidrogênios Benzílicos</i>
$EtO_2C$	δ 3.21 (s, 3H)	δ 2.30 (s, 3H)	$\delta$ 0.76 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) $\delta$ 3.64 (q, $J$ = 6.9 Hz, 2H, OCH <sub>2</sub> )	$\delta$ 3.46 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, Hb) $\delta$ 4.64 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, Ha) Hc está encoberto no multipleto na faixa de 3.16 – 3.21 ppm	δ 6.25 – 7.32	Hidrogênios Benzílicos estão encoberto no multipleto de δ 2.35 – 2.65 ppm
$ \begin{array}{c}                                     $	δ 3.24 (s, 3H)	δ 2.24 (s, 3H)	δ 3.74 (s, 3H, OMe) δ 3.26 (s, 3H, OMe)	δ 4.78 (dq, $J$ = 13.3, 6.7 Hz, Ha) δ 4.00 (t, $J$ = 8.4 Hz, Hb) δ 3.72 (d, $J$ = 8.7 Hz, Hc)	δ 6.87 – 7.35	δ 1.79 – 1.80 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> )
MeO <sub>2</sub> C CH <sub>3</sub> MeO <sub>2</sub> C N N Me 218i	δ 3.21 (s, 3H)	δ 2.22 (s, 3H)	δ 3.26 (s, 3H, OMe) δ 3.78 (s, 3H, OMe)	δ 4.41 (dd, $J$ = 9.3, 5.9 Hz, Ha) δ 3.90 (d, $J$ = 12.6 Hz, Hc) δ 3.70 – 3.46 (m, Hb)	δ 6.85 – 7.39	δ 1.65 (d, $J$ = 5.9 Hz, 2H / 1.40 (d, $J$ = 6.3 Hz, 1H) = 3H, CH <sub>3</sub>
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218j	δ 3.19 (s, 3H)	δ 2.24 (s, 3H)	δ 3.75 (s, 3H, OMe) δ 3.23 (s, 3H, OMe)	δ 4.79 (dd, $J$ = 13.8, 7.4 Hz, Ha) δ 3.93 – 3.87 (m, Hb) δ 3.84 (d, $J$ = 8.8 Hz, Hc)	δ 6.86 – 7.53	δ 1.99 (m, 2H, 2 x CH benzílicos) δ 1.64 (dt, $J$ = 6.7 Hz, 1H, CH) δ 1.05 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ 0.98 (d, $J$ = 6.5 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> )

Ph.,HN2 0,HN2 0, N 0, N 0, N 0, N 0, N 0, N 0, N 0,	δ 3.29 (s, 3H)	δ 2.26 (s, 3H)		δ 5.04 (dd, $J$ = 12.8, 6.3 Hz, Ha) δ 4.11 (t, $J$ = 9.1 Hz, Hb) δ 3.98 (d, $J$ = 9.3 Hz, Hc)	δ 6.87 – 7.41	$\delta 2.21 - 1.98 \text{ (m, 2H, 2 x}  CH Benzílicos) \delta 1.70 (dd, J = 15.6, 6.2 \text{ Hz}, 1H, CH)\delta 1.05 (d, J = 4.4 \text{ Hz}, 6\text{H}, 2\text{x} CH3)$
$ \begin{array}{c}                                     $	δ 3.23 (s, 3H)	δ 2.24 (s, 3H)	δ 3.75 (s, 3H, OMe) δ 3.30 (s, 3H, OMe)	δ 4.60 (dd, $J$ = 15.7, 7.1 Hz, Ha) δ 4.01 (t, $J$ = 8.0 Hz, Hb) δ 3.68 (d, $J$ = 8.3 Hz, Hc)	δ 6.87 – 7.45	δ 1.06 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.8 Hz, 6H, 2 x CH <sub>3</sub> ) δ 2.88 – 2.73 (m, 1H, CH)
$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218n$	δ 3.14 (s, 3H)	δ 2.20 (s, 3H)	δ 3.68 (s, 3H, OMe) δ 3.20 (s, 3H, OMe)	δ 4.87 (td, $J$ = 8.4, 4.3 Hz, Ha) δ 3.95 (dd, $J$ = 13.3, 5.3 Hz, Hb) δ 3.76 (d, $J$ = 3.3 Hz, Hc)	δ 6.84 – 7.32	δ 2.11 (s, 3H, SMe) δ 2.68 – 2.37 (m, 4H, 2 x CH <sub>2</sub> )
$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218o$	δ 3.22 (s, 3H)	δ 1.94 (s, 3H)	δ 3.30 (s, 3H, OMe) δ 3.28 (s, 3H, OMe)	δ 5.80 (d, J = 7.9 Hz, Ha) δ 4.06 (m, 2H, Hb e Hc)	δ 6.90 – 8.31	
$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218p$	δ 3.22 (s, 3H)	δ 1.94 (s, 3H)	δ 3.30 (s, 3H, OMe) δ 3.28 (s, 3H, OMe)	δ 5.80 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, Ha) δ 4.06 (m, 2H, Hb e Hc)	δ 6.90 – 8.31	

$MeO_{2}C$ $NH$	δ 3.27 (s, 3H)	δ 1.36 – 1.24 (m, 3H)	OMe encoberto no multipleto na faixa de $\delta$ 3.88 – 3.79 $\delta$ 3.27 (s, 3H, OMe)	δ 5.01 (ddd, $J = 11.7$ , 7.4, 2.5 Hz, 1H, Ha) δ 4.19 – 4.11 (m, 1H, Hb) Hc está encoberto no multipleto na faixa de 3.88 – 3.79 ppm	δ 6.91 – 7.93	δ 3.53 (dd, $J$ = 14.9, 11.8 Hz, 1H) Hidrog. Benzílico encoberto no multipleto na faixa de 3.88 – 3.79 ppm
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218r	δ 3.12 (s, 3H)	δ 2.23 (m, 3H)	δ 3.78 (s, 3H, OMe) δ 3.21 (s, 3H, OMe)	δ 4.65 (m, Ha) δ 3.88 (m, Hb e Hc)	δ 5.83 – 7.55	δ 3.53 – 3.44 (m, 1H) Hidrog. Benzílico encoberto no multipleto na faixa de 3.21 – 3.15 ppm

De acordo com a Tabela 18, o grupamento CH<sub>3</sub> (H<sub>22</sub>) se encontram na faixa  $\delta$  1.24 – 2.36 ppm. O grupo NMe se encontram na faixa  $\delta$  2.54 – 3.29 ppm. Os hidrogênios H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub> e H<sub>c</sub> se encontram na faixa de 5.80 – 4.41 ppm, 3.46 – 4.74 ppm e 3.16 – 4.53 ppm, respectivamente. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos assim como os outros demais substituintes (presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos) e os grupamentos dos dipolarófilos (Ésteres) estão todos dentro das faixas de deslocamento químico esperado.



Tabela 19: Análise dos espectros de RMN de  $^{13}$ C ( $\delta$  ppm) dos espiro-[pirrolidin-3,2-oxindo]

diazo espiro- [pirrolidin-3,2'- oxindol]	NMe (δ ppm)	C22 (δ ppm)	С14 (б ррт)	C <sub>18</sub> (δ ppm)	C2 (δ ppm)	C17 (δ ppm)	С <sub>20</sub> (б ррт)	Cadeia Lateral (R)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N Me 218a	26.8	26.5	52.6	Não é visto	169.3	159.4	187.0	38.5 (CH <sub>2</sub> )
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218b	26.7	27.4	54.8	Não é visto	167.3	160.1	191.0	45.2 (CH <sub>2</sub> )

$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	26.8	25.6	54.8	Não é visto	169.7	159.2	N/A	39.1 (CH <sub>2</sub> )
Ph. H N <sub>2</sub> O MeO <sub>2</sub> C N Me 218c2	27.4	26.6	59.7	Não é visto	167.3	160.2	191.0	46.6 (CH <sub>2</sub> )
Phoc N Me 218d	27.4	25.9	N/A	Não é visto	174.1	160.3	N/A	N/A
$ \begin{array}{c c} Ph & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\$	26.9	26.7	52.4	Não é visto	171.4	159.8	N/A	38.8 (CH <sub>2</sub> )
$ \begin{array}{c c}                                    $	27.1	26.7	N/A	77.2	171.6	158.8	N/A	N/A

EtO <sub>2</sub> C	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	27.4	26.6	59.3	72.7	167.9	159.6	190.7	38.6 (CH <sub>2</sub> )
MeO <sub>2</sub> C CH <sub>3</sub> MeO <sub>2</sub> C N C Me 218h	2 0	27.7	26.7	56.1	Não é visto	169.2	158.0	190.3	18.3 (CH <sub>3</sub> )
MeO <sub>2</sub> C CH <sub>3</sub> MeO <sub>2</sub> C N C Me 218i		27.4/27.7	26.4/26.7	56.9	73.3	167.5/168.2	157.3/158.5	189.8/ 190.1	21.0/ 18.7 (CH <sub>3</sub> )
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218j	2 0	26.9	26.7	53.8	Não é visto	168.8	160.1	N/A	22.9 (CH <sub>3</sub> ); 22.4 (CH <sub>3</sub> ); 21.5 (CH); 40.5 (CH <sub>2</sub> )
Ph N H N2 O N E 218k		27.1	26.9	53.2	73.8	170.8	159.0	188.8	25.95 (CH <sub>3</sub> ); 23.37 (CH <sub>3</sub> ); 21.76 (CH); 42.00 (CH <sub>2</sub> )

				1		1		
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N Me 218l	27.2	26.9	53.4	73.6	170.1	159.2	188.9	20.5 (CH <sub>3</sub> ); 31.3 (CH)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C Me 218n	31.2	26.7	53.2	Não é visto	169.2	159.4		26.6 (CH <sub>2</sub> ); 26.6 (CH <sub>2</sub> ); 15.2 (SMe)
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C Me 2180	26.8	26.7	53.3	Não é visto	167.3	160.0	189.0	
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C Me 218p	26.8	26.7	53.3	Não é visto	167.3	160.0	189.0	

$ \begin{array}{c c}  & & & & \\  & & & & \\  & & & & \\  & & & &$	26.7	25.4	52.4	75.6	169.4	159.2	186.1	47.5 (CH <sub>2</sub> )
MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218r	26.7	26.7	54.4	Não é visto	167.4	159.5		46.2 (CH <sub>2</sub> )

De acordo com a Tabela 19, o grupamento *N*-Me se encontra na faixa entre  $\delta 26 - 27$  ppm; O grupamento metila (C<sub>22</sub>) se encontra na faixa entre  $\delta 25 - 26$  ppm; O carbono C–H vizinho ao Nitrogênio (C<sub>14</sub>) se encontra na faixa entre 53 – 54 ppm. O carbono quaternário ligado ao nitrogênio (C<sub>18</sub>) as vezes não poderam ser visualizados. Isto se deve ao fato do tempo de relaxamento do carbono. Como esse carbono é quaternário, seu tempo de relaxamento é mais lento que os demais, fazendo com que, no tempo de análise da amostra, não esteja no espectro. As carbonilas de amida, carbonilas do anel oxindol e as carbonilas do grupo cetona se encontram todos em seus respectivos deslocamentos químicos. As carbonilas de cetona C<sub>20</sub> (quando poderam ser visualizadas – mesma explicação que se refere ao C<sub>18</sub>) e as carbonilas de amida C<sub>17</sub> se encontram mais blindadas do que se espera pois a carga negativa no C<sub>18</sub>, gerada através de uma estrutura canônica, pode deslocalizar pelas duas carbonilas citadas anteriormente, o que ocasiona na blindagem dos sinais referentes a esses carbonos [Esquema 83 - próxima página].



Esquema 83: Deslocalização do excesso de densidade eletrônica é a explanação

Os demais carbonos não foram reportados na tabela pois não havia grande importância no que tange à discussão da formação dos derivados de diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **218**. Entretanto, todos os demais carbonos se encontram descritos na seção dos dados espectroscópicos.

## 3.3.6 Reação de inserção C-H. Síntese de derivados de alcalóides pirrolizidínicos

Após a obtenção dos diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **218**, a próxima e última etapa foi o estudo da reação de inserção C–H utilizando o catalisador Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>. Assim a reação de inserção C–H usando o diazo derivado **218a** foi investigada com 1mol% Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> em dicloroetano (DCE), resultando em um produto  $\gamma$ –lactama **238a** altamente funcionalizada em 90% de rendimento com uma razão de diastereosseletividade dr = 20:1, observado no espectro bruto da reação do esquema abaixo [Esquema 84].



Esquema 84: Obtenção da γ – lactama 238a

O espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto  $\gamma$  – lactama **238a** se encontram na próxima página [Figura 20].



**Figura 23**: Espectro RMN <sup>1</sup>H produto  $\gamma$  – lactama **238a** 

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 2.28 ppm (CH<sub>3</sub>); um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 3.19 ppm (NMe), um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 3.30 ppm OMe e um simpleto vizinho com integração de 3 hidrogênios em 3.94 ppm OMe. Um duplo-dupleto com integração de 1 hidrogênio em 3.49 ppm (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H) refere-se ao hidrogênio Hb. Um dupleto com integração 1 hidrogênio em 3.95 ppm (d, J = 10.6 Hz, 1H) refere-se ao hidrogênio H<sub>1</sub>, demonstrando que o mesmo está *Anti* em relação ao H<sub>2</sub>, o qual se encontra em 4.05 ppm com integração de 1 hidrogênio (t, J = 10.1 Hz, 1H). Um dupleto com integração de 1 hidrogênio em 4.22 ppm (d, J = 7.5 Hz, 1H), refere-se ao Hc. Um duplo-dupleto com integração 1 hidrogênio em 4.75 ppm (dd, J = 8.0, 10.0 Hz, 1H), refere-se ao Ha. Os hidrogênios que se encontram na faixa de 6.5 – 8 ppm se referem aos hidrogênios aromáticos, com suas respectivas integrações. Além da observação das constantes de acoplamento, para elucidar a estereoquímica do produto, foi feito uma análise de raio – X [figura 24].



Figura 24: Estrutura de raio–X da γ – lactama 238a

Através da estrutura de raio–X do **238a**, foi possível aferir a configuração absoluta, confirmando o que foi analisado nas constantes de acoplamento do espectro de RMN <sup>1</sup>H. O produto **238a** foi submetido a um teste de estabilidade em 10mol% de Sc(OTf)<sub>3</sub> em tolueno durante 3h [Esquema 85]. Após este tempo de reação, acompanhado por CCF, o material de partida **238a** foi recuperado. O que é importante ressaltar sobre essa estrutura é que o grupo acetil se encontra *trans* em relação ao grupo fenil.



Esquema 85: Teste de estabilidade do produto 238a frente a 10mol% de Sc(OTf)<sub>3</sub> em tolueno

Após o sucesso da reação de inserção C-H utilizando o diazo **218a**, foi realizado uma otimização reacional [Tabela 20].

Entrada	Solvente	Catalisador	Temp. ( <sup>0</sup> C)	Tempo (h)	Rendimento (%) *
1	DCE	Sem Catalisador	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>
2	DCE	1 mol % Rh2(OAc)4	Refluxo	2	<b>90</b> (b)
3	DCE	2 mol % Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	Refluxo	2	85 <sup>(b)</sup>
4	Tolueno	1 mol % Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	$80^{0}$ C	2	81 <sup>(b)</sup>
5	DCM	1 mol % Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	t.a.	2	N.R. <sup>(a)</sup>
6	DCM	1 mol % Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>
7	DCE	5 mol % CuPF <sub>6</sub>	Refluxo	2	Mist. Complexa
8	DCE	5 mol % AgOAc	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>
9	DCE	5 mol % Ag(OTf) <sub>2</sub>	Refluxo	2	87 <sup>(c)</sup>
10	DCE	2.5 mol% Ru [( <i>p</i> - cimeno) Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>

Tabela 20: Otimização da reação de inserção C-H utilizando o diazo derivado 218a

– Não houve reação; (b) - formação do produto  $\gamma$  – lactama; (c) - *conversão* de 87%/ estrutura desconhecida. \* rendimento de produtos isolados.

A primeira reação (Entrada 1) foi um experimento de controle sem catalisador utilizando DCE, o qual não resultou na formação do produto desejado e sim a recuperação do material de partida. Fazendo o uso do dobro da quantidade de catalisador (Entrada 3 - 2mol% Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> em DCE foi obtido o mesmo produto  $\gamma$  – lactama com 85% Rendimento. Da mesma forma, utilizando tolueno como solvente e 1mol% de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> foi obtido o produto Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>  $\gamma$  – lactama com 81% rendimento (Entrada 4). O produto desejado não foi obtido usando DCM como solvente, tanto em temperatura ambiente quanto sob refluxo nas mesmas quantidades de catalisador (1mol%) (Entradas 5 e 6). Usando diferentes catalisadores nas mesmas condições reacionais da Entrada 2 foi observado diferentes resultados. Utilizando CuPF<sub>6</sub> foi observado uma mistura complexa (Entrada 7); utilizando AgOAc e  $Ru[(p-cimeno)Cl_2]_2$  foi recuperado o material de partida (Entradas 8 e 10). Usando Ag(OTf)<sub>2</sub> (Entrada 9) como catalisador foi observado por RMN <sup>1</sup>H (tendo apenas uma mancha na placa de CCF) a formação de mais de um produto com uma conversão do material de partida em 87%. Não foi possível elucidar a estrutura desta reação por se tratar de uma mistura bastante complexa. A respeito do mecanismo da reação de inserção demonstrado anteriormente, ocorre uma doação sigma do carbono da molécula 218 ao ródio (II), gerando uma espécie di-ródio com NOX +1 e +3 239; essa espécie é responsável pela formação do carbenóide 240. Este carbenóide sofre uma reação de ativação da ligação C-H 241, o qual no estado de transição ocorre a inserção C–H **242**, regenerando a espécie catalisador ao meio reacional e gerando o produto desejado **238** [Esquema 86]. Essa proposta mecanística é baseada em cálculos de DFT realizados por Nakamura e colaboradores (DOYLE, MICHAEL P. *et al.*, 1993) (NAKAMURA *et al.*, 2002).



Esquema 86: Provável mecanismo da formação de 238a

A γ–lactama **238a** é um produto análogo a Alcalóides Pirrolizidínicos APs. APs são ésteres de aminoálcoois com um núcleo pirrolizidínico [base de necina **243** – Figura 25] e são encontrados em diversas plantas venenosas ao redor do mundo (DE MEDEIROS DA SILVA *et al.*, 2006; FU *et al.*, 2004; MATTOCKS, 1986; MATTOCKS *et al.*, 1986; OBER; HARTMANN, 1999; ROBERTSON; STEVENS, 2014; ROEDER, 2000; XIA, Q. *et al.*, 2015; ZHAO, Y. *et al.*, 2014).



Figura 25: base de Necina

As necinas caracterizam-se por apresentar um sistema bicíclico com um nitrogênio terciário um grupamento hidroximetila em C1 e uma hidroxila em C7. Os APs podem apresentar a necina insaturada entre os carbonos C1 e C2, sendo estes responsáveis pela toxicidade aguda e crônica apresentada. Por outro lado, os APs que possuem a necina saturada não são tóxicos aos mamíferos (DE MEDEIROS DA SILVA *et al.*, 2006; MATTOCKS, 1986; MATTOCKS *et al.*, 1986). Os alcalóides Retrohoustina **244**, Heliohoustina **245** e Isoretrohoustina **246** foram isolados das folhas de *Ageratum houstonianum*, metabólitos dos quais são usados na medicinas tradicionais mexicanas e indianas para tratamento anti-infeccioso [Figura 26] (ROBERTSON; STEVENS, 2014; WIEDENFELD; ANDRADE-CETTO, 2001).



Figura 26: Aps extraídos da espécie de planta Ageratum houstonianum

As pirrolamas são alcalóides altamente funcionalizados derivados dos APs, como por exemplo a (*S*)-pirrolama **247** [Figura 27] que foi primeiramente sintetizado de forma assimétrica em 2004 (WATSON *et al.*, 2004). Além disso a síntese e as suas respectivas atividades biológicas foram revisadas recentemente (MAJIK; TILVE, 2012; ROBERTSON; STEVENS, 2014).



Figura 27: Estrutura básica das Pirrolamas

Um exemplo de estrutura mais complexa em relação aos derivados de pirrolamas é a (+)-*p*-hidroxifenopirozina **248**, o qual foi recentemente isolado de três fungos diferentes e sintetizado junto com (+)-fenopirozina, um enantiômero não-natural **249**, a partir de (*S*)-prolina **30g** usando acoplamento de Suzuki [Figura 28] (KOTHAPALLI *et al.*, 2012).



Figura 28: APs derivados de pirrolamas sintetizados recentemente

Assim sendo, se faz justo a investigação da reação de inserção C–H destes diazo derivados 218, pois os produtos gerados através dessa metodologia são análogos às pirrolamas altamente funcionalizadas, aumento assim a importância e viabilidade deste projeto. Após a primeira investigação da formação da  $\gamma$ -lactama **238a**, outros diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **218** foram submetidos à mesma condição reacional otimizada (Entrada 2 – Tabela 20; página 133) [Esquema 87/ Tabela 21].



Esquema 87: Estudo da reação de inserção C–H utilizando diazo derivados 218 Tabela 21: Reagentes e produtos na reação de inserção C–H

Entrada	Substrato	Produto	Rendimento
1	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218a$	MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C Ac N Me 238a	90%
2	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $N$ $Me$ $218b$	MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C Ac N Me 238b	96%
3	Ph. HN2 O MeO2C N Me 218c1	Ph, H MeO <sub>2</sub> C Ac N Me 238c	93%

4	Ph, HN2 O MeO2C N Me 218c2	Mistura complexa	
5	PhOC N Me 218d	Phoc N Ac N Me 238d	40%
6	Ph N $H N_2 O$ N $H N_2 O$ Me 218e	Ph N H Ac N Ac N Me 238e	92%
7	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218f$	MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C Ac N MeO 238f	90%
8	$EtO_2C$	EtO <sub>2</sub> C Ac N Me 238g	75%
9	$\begin{array}{c} MeO_2C \\ MeO_2C \\ MeO_2C \\ N \\ Me \\ Me \\ Me \\ Me \\ 218h \end{array}$	MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C N Me dr 1:1 238h	84%
10	$\begin{array}{c} \text{MeO}_2\text{C} & \text{CH}_3 \\ \text{MeO}_2\text{C} & \text{H} & \text{N}_2 \\ \text{MeO}_2\text{C} & \text{Me} \\ \text{Me} & 218i \end{array}$	MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, M Me <sup>-</sup> O <sub>0</sub> Me <sup>-</sup> dr 1.6:1 238i	80%
11	$Ph N H N_2 O O O O O O O O O O O O O O O O O O O$	Ph N H Ac	100%

12	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218j	MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C Ac N Me 238j	65%
13	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218j_1$	MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, H N Me 238j1	94% <sup>(a)</sup>
14	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $N$ $Me$ $218n$	MeO <sub>2</sub> C H S O MeO <sub>2</sub> C N S O N E 238n	90% <sup>(b)</sup>
15	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $2180$	Mistura Complexa	
16	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218p$	Mistura Complexa	
17	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 2181	Mistura Complexa	
18	MeO <sub>2</sub> C MeO <sub>2</sub> C N MeO <sub>2</sub> C N Me 218q	Recuperação do material de partida	
19	$MeO_2C$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $N$	Recuperação do material de partida	

(a) - Diazo derivado foi hidrolisado com LiOH a t.a. durante a noite. O material obtido foi submetido às mesmas

condições reacionais; (b) – 1mol%  $Rh_2(OAc)_4/5mol\%$  CuPF<sub>6</sub>/DCM, refluxo

Nem todos os diazo derivados **218** forneceram os respectivos produtos de inserção C–H. Os derivados **218** que forneceram os produtos de inserção em moderados a excelentes rendimentos estão nas entradas 1 - 3; 5 - 14. Entretanto, surpreendentemente, o derivado **218c2** (sintetizado a partir do diastereoisômero **217c2** separado por cromatografia) não formou o produto esperado e sim foi obtido uma mistura complexa. Provavelmente a cadeia lateral, agora com a estereoquímica invertida (grupo benzil para trás do plano) se encontra distante do sítio reacional do carbenóide, não gerando assim o produto esperado. Quando o derivado **218j** (Entrada 12) foi submetido às mesmas condições reacionais, foi obtido um produto diferente (apenas um diastereoisômero) do que era esperado. Vide a análise de RMN <sup>1</sup>H do produto **238j** abaixo [Figura 29].



Figura 29: RMN <sup>1</sup>H do produto **238**j

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H observam-se dois simpletos com integração de 3 hidrogênios cada um em 1.01 e 1.10 ppm respectivamente; estes simpletos referem-se às duas metilas da cadeia lateral do aminoácido L-leucina após a reação de inserção. Um duplo-duplodupleto (ddd, J = 13.0, 3.6 Hz) com integração de 1 hidrogênio em 1.55 ppm refere-se ao Hidrogênio H<sub>2b</sub> (trás do plano). Um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 2.11 ppm referese ao grupamento CH<sub>3</sub> (grupo acetil). Um dupleto (J = 13.2 Hz, 1H) com integração 1 hidrogênio em 2.27 ppm refere-se ao Hidrogênio  $H_{2a}$  (frente do plano). Um simpleto com integração 3 hidrogênios em 3.11 ppm refere-se ao grupamento N-Me. Um simpleto com integração 1 hidrogênio em 3.14 ppm refere-se ao Hidrogênio H1. Um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 3.27 ppm refere-se ao grupamento OMe. Um duplo-dupleto com integração 1 hidrogênio em 3.45 ppm refere-se ao Hidrogênio Hb. Um multipleto (J = 7.6 Hz) com integração 4 hidrogênios na faixa de 3.91 - 3.84 ppm refere-se ao grupamento OMe e Hc. Um duplo-duplo-dupleto (J = 12.2, 5.7, 3.9 Hz) com integração 1 hidrogênio em 4.40 ppm refere-se ao Hidrogênio Ha. Os Hidrogênios que se encontram na faixa de 6.5 - 8 ppm referem-se aos hidrogênios aromáticos, com suas respectivas integrações. Todos os assinalamentos levam a apenas uma conclusão: foi gerado uma  $\delta$ - lactama, ou seja, um anel de seis membros. Este resultado foi inesperado, porém não "impossível" de ser entendido. Podemos explicar este resultado através de duas vertentes. A primeira vertente é a distância da ligação carbono – ródio, o que é em torno de ~ 2.03 ppm (BRAYSHAW et al., 2007). Desta forma a distância da ligação do carbenóide C=Rh seria maior que uma ligação comum C-C, fazendo com que o sítio reacional tenha uma maior flexibilidade. Assim, a ligação do carbenóide C=Rh poderia chegar a uma distância de um carbono a mais, gerando assim a δ-lactama 238j. A outra vertente é da reatividade das reações de inserção C-H intramolecular. Como visto na introdução (página 21), Taber e colaboradores postularam em 1986 que, para as reações de inserção C-H, os carbonos terciários teriam maior prioridade em relação aos secundários que por sua vez teriam uma prioridade bem maior em relação aos primários (terciários > secundários >> primários). Isso se deve a fatores eletrônicos, como a densidade eletrônica presente nas ligações do tipo sigma C-H (TABER; RUCKLE, 1986). Contudo, se tais artifícios são contundentes e confirmam o resultado obtido, os mesmos não explicam o motivo da obtenção de uma  $\gamma$  – lactama utilizando o diazo derivado 218k (Entrada 12, Tabela 23).

Para um melhor entendimento sobre o que ocorreu, foi investigado a hidrólise do diazo derivado 218j em uma solução aquosa de LiOH, a temperatura ambiente, durante a noite. Esta reação permitiu obter o diazo derivado desacilado em 61% de rendimento [Esquema 88].



Esquema 88: Obtenção do diazo derivado 218j1.

Uma vez tendo em mãos o diazo **218j**<sub>1</sub>, o mesmo foi conduzido sob às mesmas condições reacionais da reação de inserção C–H, utilizando 1mol% de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> em DCE, durante 2h, gerando um produto de inserção C–H **238j**<sub>1</sub> com rendimento 94%, muito superior ao seu antecessor, o diazo derivado **238j** [Esquema 87/ Entrada 12 – Tabela 21). A provável explanação para este ocorrido seria a menor energia de entropia existente no meio reacional após a eliminação de um acetil da estrutura. Além do mais, após a retirada deste grupo, é condicionado à molécula uma maior flexibilidade do carbenóide formado *in situ*, além do aumento da reatividade do mesmo, ocasionando uma maior aproximação ao sítio reacional, eliminando também a questionável chance de gerar diferentes diastereoisômeros [Esquema 89].



Esquema 89: Obtenção da  $\delta$  – lactama 238j<sub>1</sub>

A análise de RMN <sup>1</sup>H do produto **238j**<sub>1</sub> se encontra abaixo [Figura 30].



**Figura 30**: RMN <sup>1</sup>H do  $\delta$  – lactama **238j**<sub>1</sub>

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se dois simpletos com integração de 3 hidrogênios cada um em 1.05 e 1.06 ppm respectivamente; estes simpletos referem-se às duas metilas da cadeia lateral do aminoácido L-leucina. Um tripleto com integração de 1 hidrogênio em 1.41 ppm (J = 12.7 Hz, 1H) refere-se ao hidrogênio H<sub>2</sub> (um deles). Um duplo-duplo-dupleto com integração de 1 hidrogênio em 1.85 ppm (J = 13.0, 3.3, 2.3 Hz) refere-se ao outro hidrogênio H<sub>2</sub>. Um duplo-dupleto com integração 1 hidrogênio em 1.98 ppm (J = 16.4, 2.0 Hz) refere-se ao hidrogênio H<sub>1</sub>. Um dupleto com integração 1 hidrogênio em 2.07 ppm (J = 16.4 Hz) refere-se ao outro hidrogênio H<sub>1</sub>. Esses hidrogênios cada em 3.22, 3.59 e 3.82 ppm referentes aos grupamentos NMe, OMe e OMe, respectivamente. Um dupleto com integração de 1H em 3.89 ppm (J = 3.0 Hz) refere-se ao Hidrogênio Hc. Um duplo-dupleto (J = 7.4, 3.0 Hz) com integração 1 hidrogênio em 3.92 ppm refere-se ao hidrogênio Hb. Um duplo-dupleto (J = 7.4 Hz) com integração 1 hidrogênio na faixa de 4.67 – 4.57 ppm refere-se ao hidrogênio Ha. Os hidrogênios que se encontram na faixa de 6.5 – 8 ppm referem-se aos hidrogênios aromáticos, com suas respectivas integrações. Novamente não foi observado a formação da respectiva  $\gamma$ -lactama e sim a respectiva  $\delta$ -lactama (repare os dois simpletos na parte mais blindada do espectro referentes aos dois grupos CH<sub>3</sub>). Porém a comparação dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H das figuras 29 e 30 revela que as estruturas são bastante diferentes. Em parte esta diferença pode ser atribuída a ausência do grupo acetila e seu efeito anisotrópico sobre o deslocamento dos hidrogênios vizinhos. Porém tanto os deslocamentos quanto as constantes de acoplamento dos hidrogênios Ha, Hb, Hc revelam uma mudança estrutural. A análise por raio–X do derivado **238j**<sub>1</sub> confirmou a mudança estrutural, revelando assim a inversão do centro assimétrico associado com o Hc [Figura 31].



**Figura 31**: Estrutura de raio – X da  $\delta$  – lactama **238j**<sub>1</sub>.

A análise da estrutura de raio–X mostra a formação de uma  $\delta$ –lactama, como previsto através do espectro de RMN <sup>1</sup>H, confirmando as possíveis duas vertentes citadas anteriormente. Porém, inesperadamente, foi observado a epimerização do Hidrogênio Hc [Figura 31]. A epimerização deve ter ocorrido durante o processo de deacilação com LiOH, uma vez que o Hb e Hc possuem *p*K<sub>a</sub> entre 15 – 20, ocorrendo facilmente a abstração dos mesmos, ocorrendo posteriormente, a epimerização.

O diazo derivado **218n** (Entrada 14/ Tabela 21) foi submetido às mesmas condições reacionais não obteve-se o produto esperado. Entretanto, quando misturado  $1 \text{mol}\% \text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  e 5mol% de CuPF<sub>6</sub>, a reação mudou instantaneamente de cor e um produto foi formado, sendo este observado através de CCF. No entanto, mais uma vez foi obtido um produto diferente do que era esperado. Vide análise de RMN <sup>1</sup>H do produto **238n** abaixo [Figura 32].



Figura 32: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do Produto 238n

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 2.11 ppm referente à metila do grupo acetil. Um multipleto com integração de 1 hidrogênio em 2.37 – 2.30 ppm referente ao hidrogênio da cadeia lateral da L-metionina. Um simpleto com integração de 3 hidrogênios em 2.67 ppm referente à metila da cadeia lateral da L-metionina. Um multipleto com integração 1 hidrogênio em 2.87 – 2.95 ppm referente ao hidrogênio da cadeia lateral da L-metionina. Um multipleto com integração 1 hidrogênio em 2.87 – 2.95 ppm referente ao hidrogênio da cadeia lateral da L-metionina. Um multipleto com integração 2 hidrogênios em 3.23 – 3.12 ppm referentes aos hidrogênios da cadeia lateral da L-metionina. Três simpletos com integração 3 hidrogênios cada em 3.25, 3.44 e 3.71 ppm referentes aos grupamentos NMe, OMe e OMe, respectivamente. Um dupleto com integração de 1 hidrogênio em 3.32 ppm (J = 7.2 Hz) referente ao Hidrogênio Hc. Um multipleto com integração 1 hidrogênio em 4.56 – 4.49 ppm referente ao hidrogênio Hb. Um duplo-dupleto com integração 1 hidrogênio na faixa de 4.60 ppm (J = 9.8, 7.3 Hz) referente ao hidrogênio Ha. Os hidrogênios que se encontram na faixa de 6.5 – 8 ppm referem-
se aos hidrogênios aromáticos, com suas respectivas integrações. Ademais, a ausência de um simpleto oriundo da cadeia lateral da L-metionina reitera ainda mais a estrutura da ε-lactama.

Uma provável explanação para a formação do produto **238n** se deve, primeiramente, à interação dos pares de elétrons do enxofre da cadeia lateral da L-metionina com o carbenóide (C=Rh), gerando um ilídeo de enxofre **251**. Este ilídeo sofre um rearranjo sigmatrópico 1,2, ou seja, migração 1,2 de metila, gerando assim o produto [Esquema 90]. Tal proposta mecanística é baseada no trabalho de Oku e colaboradores (SAWADA; OKU, 2004).



Esquema 90: Provável mecanismo da formação de 238n

Ainda sobre os resultados da Tabela 23, os demais diazo derivados espiro-[pirrolidin-3,2<sup>2</sup>oxindol] (Entradas 17 – 20) não forneceram o produto desejado. Tanto a L-valina quanto os dois derivados da L-fenilglicina consumiram o material de partida formando contudo uma mistura complexa. Os diazo derivados de heterocíclicos (triptofano e histidina) não foram consumidos durante o tempo reacional, sendo ambos recolhidos ao final da reação. Uma provável explicação para a não consumação do material de partida é a possível interação do átomo de ródio com os grupamentos N–H nos anéis heterocíclicos, acarretando a não formação do carbenóide e consequentemente a não formação dos produtos desejados.

# 3.3.7 Caracterização espectroscópica dos derivados 238

# 3.3.7.i Análise dos espectros de infravermelho dos derivados 238

A região de carbonilas, tanto a carbonila cetona quanto a carbonila de amida dos derivados das produtos de inserção se mostraram uma banda forte e definida no centro do espectro, compreendidas na faixa de (1605cm<sup>-1</sup> a 1760cm<sup>-1</sup>).

# 3.3.7.ii Ressonância Magnética Nuclear <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C derivados 238

A caracterização dos produtos de inserção C–H também foi feita utilizando a técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio <sup>1</sup>H [Tabela 24] e de carbono <sup>13</sup>C [Tabela 25].



**Tabela 22**: Análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$  ppm (n<sup>0</sup> hidrogênios/multiplicidade/J Hz) das  $\Box$ -lactamas

Prod. de inserção C-H	N – Me	CH3 – H25	Dipolarófilo	Ha/ Hb/ Hc	$H_2$	$\mathbf{H}_{1}$
MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C Ac N Meo 238a	δ 3.19 (s, 3H)	δ 2.28 (s, 3H)	δ 3.94 (s, 3H, OMe) δ 3.30 (s, 3H, OMe)	δ 4.75 (dd, $J$ = 10.0, 6.2 Hz, Ha) δ 4.22 (d, $J$ = 7.5 Hz, Hc) δ 4.05 (t, $J$ = 10.1 Hz, Hb)	$\delta$ 3.49 (dd, $J = 10.4$ , 6.2 Hz, 1H)	δ 3.95 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H)
MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C Ac N MeO <sub>2</sub> C Ac N Me 238b	δ 3.24 (s, 3H)	δ 2.22 (s, 3H)	δ 3.64 (s, 3H, OMe) δ 3.55 (s, 3H, OMe)	$\delta$ 5.07 (t, J = 9.4 Hz, Ha) $\delta$ 4.23 (d, J = 6.7 Hz, Hc) $\delta$ 4.01 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, Hb)	δ 3.92 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)	δ 3.81 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H)
Ph, H MeO <sub>2</sub> C Ac N Me 238c	δ 2.83 (s, 3H)	δ 2.28 (s, 3H)	δ 3.19 (s, 3H, OMe)	δ 5.28 (dd, J = 15.7, 5.4 Hz,Ha)δ 4.31 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz,Hb)δ 4.13 (m, Hc)	δ 4.13 (m, 1H)	δ 3.90 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H)

Phoc H Ac Phoc N Ac N Me 238d	δ 2.74 (s, 3H)	δ 2.40 (s, 3H)		δ 4.53 - 4.49 (m, Ha) δ 4.33 (dd, $J = 11.8$ , 9.8 Hz, Hb) δ 4.01 (d, $J = 11.8$ Hz, Hc)	δ 3.28 (dd, <i>J</i> = 13.9, 5.2 Hz, 1H)	δ 3.00 (dd, <i>J</i> = 13.9, 5.2 Hz, 1H)
Ph N H O N Ac O N Ac Me 238e	δ 3.27 (s, 3H)	δ 2.22 (s, 3H)		δ 5.05 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, Ha) δ 4.59 (t, J = 10.3 Hz, Hb) δ 4.04 (m, Hc)	δ 3.65 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H)	δ 4.04 (m, 1H)
$MeO_2C$ $MeO_2C$ $MeO_2C$ $MeO_2C$ $MeO_2C$ $MeO_2C$ $MeO_2C$ $MeO_2C$ $MeO_2C$	δ 3.28 (s, 3H)	δ 2.24 (s, 3H)	δ 3.53 (s, 3H, OMe) δ 3.42 (s, 3H, OMe)	δ 5.50 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, Ha)	δ 4.27 (dd, <i>J</i> = 11.5, 10.0 Hz,1H)	δ 4.01 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H)
EtO <sub>2</sub> C Ac Me 238g	δ 3.28 (s, 3H)	δ 2.24 (s, 3H)	$\delta 0.72 (t, J = 7.1 Hz, CH3) \delta 3.65 (q, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H) 2H)$	δ 2.50 - 2.33 (m, 2H, 2xHb) δ 4.50 - 4.40 (m, Ha) δ 3.87 (dd, $J = 12.7$ , 6.4 Hz, Hc)	δ 4.01 (dd, <i>J</i> = 11.3, 8.9 Hz, 1H)	δ 4.11 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H)
MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C N Ac MeO <sub>2</sub> C N Ac Me dr 1:1 238i	δ 3.18 (s, 3H) δ 3.16 (s, 3H)	δ 2.32 (s, 3H) δ 2.26 (s, 3H)	3.87 (s, 3H, OMe) 3.85 (s, 3H, OMe) 3.26 (s, 3H, OMe) 3.24 (s, 3H, OMe)	4.74 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.5 Hz, 1H); 4.67 – 4.61 (m, 1H); 3.76 – 3.70 (m, 2H); 3.55 – 3.48 (m, 2H)	δ 2.82 (ddd, $J$ = 13.1, 7.8, 2.7 Hz, 1H) δ 2.47 (ddd, $J$ = 13.1, 10.3, 9.3 Hz, 1H) δ 2.24 – 2.16 (m, 1H) δ 1.93 (ddd, $J$ = 13.1, 9.9, 7.6 Hz, 1H)	δ 4.16 (dd, $J = 9.1$ , 7.6 Hz, 2H)

MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, N N Me dr 1.6:1 238j	δ 3.16 (s, 3H)		δ 3.79 (s, 3H, OMe) δ 3.28 (s, 3H, OMe)	δ 4.52 – 4.30 (m, Ha) δ 4.21 (d, J = 11.7 Hz, Hc)	δ 2.75 – 2.34 (m, 2H)	δ 3.66 – 3.38 (m, H <sub>1</sub> + Hb)
Ph N H Ac O N Ac Me 2381	δ 3.25 (s, 3H)	δ 2.17 (s, 3H) δ 2.30 (s, 3H)		δ 4.68 (t, $J$ = 7.9 Hz, Ha) δ 4.02 (d, $J$ = 8.0 Hz, Hc) δ 3.73 (t, $J$ = 7.7 Hz, Hb)	δ 3.41 (q, <i>J</i> = 8.9 Hz,1H)	δ 3.62 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H)

De acordo com a Tabela 22, o grupamento CH<sub>3</sub> (H<sub>25</sub>) se encontram na faixa  $\delta$  2.4 – 2.17 ppm. O grupo NMe se encontra na faixa  $\delta$  3.28 – 2.74 ppm. Os hidrogênios H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub> e H<sub>c</sub> se encontram na faixa de 5.50 – 4.30 ppm, 4.50 – 3.73 ppm e 4.23 – 3.87 ppm, respectivamente. Os hidrogênios H<sub>1</sub> se encontram na faixa  $\delta$  4.16 – 3.00 ppm. Os hidrogênios H<sub>2</sub> se encontram na faixa  $\delta$  4.27 – 2.47 ppm. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos assim como os outros demais substituintes (presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos) e os grupamentos dos dipolarófilos (ésteres) estão todos dentro das faixas de faixas de deslocamentos químicos esperado.



**Tabela 23**: Análise dos espectros de RMN de  ${}^{13}C$  ( $\delta$  ppm) dos produtos de inserção C–H

Prod. de inserção C-H	NMe (δ nnm)	C <sub>25</sub>	C <sub>17</sub> (δ nnm)	C <sub>18</sub>	C <sub>11</sub> (δ nnm)	C <sub>16</sub> (δ nnm)	C <sub>8</sub>	C <sub>20</sub> (δ ppm)
MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C Ac N Me 238a	30.4	26.8	42.4	44.8	58.7	163.4	167.7	200.8
MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, H MeO <sub>2</sub> C, Ac N Me 238b	31.0	26.4	44.7	44.8	57.9	163.7	168.9	201.2

Ph, H MeO <sub>2</sub> C N Me 238c	31.6	25.7	45.3	47.0	59.4	165.7	170.9	202.1
Phoc H Phoc Ac N Me 238d	30.5	20.5	39.4	53.2	63.7	157.9	169.3	193.5
Ph N H O H Ac N Me 238e	31.3	26.9	43.0	44.8	56.8	164.1	171.7	201.4
$ \begin{array}{c}                                     $	31.5	26.8	49.7	52.2	64.7	160.6	162.2	201.3
EtO <sub>2</sub> C N Me 238g	31.1	26.8	49.5	56.3	64.9	165.2	168.2	201.8

MeO <sub>2</sub> C H MeO <sub>2</sub> C N N Me dr 1:1 238i	28.9 29.7	26.7 26.7	45.5 45.7	51.8 51.8	58.5 58.6	164.8 165.3	167.9 168.3	201.6 201.9
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	30.4 29.5	28.4 28.4	49.9 50.5	58.1 58.0	58.4	166.0	168.0 167.8	202.3 200.6
Ph N H Ac	31.3	26.8	42.8	46.0	56.9	165.0	171.1	203.0

De acordo com a Tabela 23, o grupamento *N*-Me se encontra na faixa entre  $\delta$  28.9 – 31.6 ppm; O grupamento metila (C<sub>25</sub>) se encontra na faixa entre  $\delta$  20.5 – 26.9 ppm; O carbono C<sub>17</sub> se encontra na faixa entre 39.4 – 50.5 ppm. O carbono C<sub>18</sub> se encontra na faixa entre  $\delta$  44.8 – 58.1 ppm. O Carbono C<sub>11</sub> se encontra na faixa entre  $\delta$  56.8 – 64.9 ppm. O carbono C<sub>16</sub> se encontra na faixa entre  $\delta$  157.9 – 166.0 ppm. O carbono C<sub>8</sub> se encontra na faixa entre  $\delta$  162.2 – 171.7 ppm. O carbono C<sub>20</sub> se encontra na faixa entre  $\delta$  193.5 – 203.0 ppm. As carbonilas dos grupos do dipolarófilo se encontram todos em seus respectivos deslocamentos químicos.

# 4. CONCLUSÃO

As acetoacetamidas **31** foram preparadas a partir de TMD **13** e aminoácidos ou amino ésteres **30** em meio aquoso tanto por um método de aquecimento convencional durante 2,5h quanto por irradiação em microondas em 5 minutos, sem haver em ambas os métodos, a racemização das acetoacetamidas **31**. Os produtos foram obtidos com rendimentos moderados a rendimentos quantitativos. Os derivados **31**, obtidos através de uma metodologia verde, foram utilizados em uma reação multicomponente para a formação de derivados de Biginelli **215** em baixos a ótimos rendimentos. Todos os produtos de Biginelli são completamente inéditos e se mostraram estáveis frente ao armazenamento aberto ao ar.

As diazoacetoacetamidas **162** foram convertidas nos respectivos 3-alquilidenoxindóis **171** através da reação de decomposição catalítica utilizando 10mol% de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O em tolueno. Os produtos foram obtidos em baixos a excelentes rendimentos. Alguns destes derivados sintetizados são inéditos. Este método de decomposição catalítica se mostrou mais vantajoso que os métodos já estudados na literatura em virtude do baixo custo do catalisador e pela viabilidade sintética.

Foram sintetizados 21 exemplos de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **217** com rendimentos moderados a quantitativos. Todos os derivados **217** são inéditos na literatura. Estes derivados foram convertidos nos respectivos diazo derivados **218** com azida de tosila. Todos os diazo derivados **238** foram empregados no estudo da reação de inserção C–H utilizando 1 mol% de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> como catalisador. As diferentes lactamas **238** foram formadas de acordo com cada diazo derivado utilizado. As lactamas sintetizadas se mostraram bastante estáveis sob condições em altas temperaturas; Além do mais os derivados 238 são inéditos e possuem um grande destaque estrutural e sintético, visto que os mesmos são análogos aos alcalóides pirrolizidínicos (**APs**).

Todos os produtos obtidos nesta tese de doutorado foram devidamente caracterizados espectroscópicamente e espectrométricamente.

#### **5. EXPERIMENTAL**

#### 5.1 Materiais

O progresso das reações foi acompanhado por cromatografia em camada fina (CCF) utilizando cromatofolha de alumínio – sílica gel 60  $F_{254}$  da Merck e as placas foram reveladas com o uso da lâmpada ultravioleta – 254 e 366 nm da marca Mineralight Lamp.

Os solventes foram removidos à pressão reduzida em evaporador rotatório da marca IKA <sup>®</sup> RV 10 basic.

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho Mel Temp. II, da marca Electrothermal e não foram corrigidos.

Os experimentos de espectroscopia de massas foram feitos utilizando um espectrômetro de Massa Q-TOF (Micromass, Manchester, UK). A técnica de ionização utilizada foi a de ionização por electrospray, no modo positivo/ negativo. As condições utilizadas foram: temperatura de 100<sup>o</sup>C, temperatura de dessolvatação de 100<sup>o</sup>C, voltagem capilar de 3Kv e voltagem de cone de 30V.

Os compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, utilizando um aparelho Bruker DPX 200 e 300 (Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ/Brasil) e do aparelho Bruker DPX 400 (Universidade de Maryland – MD/USA). Os espectros de RMN <sup>1</sup>H tem seus deslocamentos químicos relatados em ppm e os hidrogênios têm seus dados expressos como: s (simpleto), d (dupleto), t (tripleto), m (multipleto), dd (duplo-dupleto), td (tripleto de dupleto), ddd (duplo-duplo dupleto) e dq (dupleto de quarteto). Os espectros de RMN <sup>13</sup>C foram analisados por comparação com dados da literatura entre os espectros e consideração de efeitos dos substituintes. Os espectros de infravermelho, o qual se encontra na faixa 4.000 a 600 cm<sup>-1</sup>, foram obtidos utilizando pastilhas de KBr, em aparelho Nicolet 505 Magma (FTIR).

#### **5.2 Reagentes e Solventes**

Segue abaixo uma lista de reagentes e solventes utilizados para a realização desta tese de doutorado:

## **Reagentes**

Azida de Tosila (Sintetizado), Acetato de Ródio (Aldrich), dímero do cloreto de Rutênio (pcimeno) (sintetizado), Tetrakis (Acetonitrila) Hexafluorofosfato de potássio Cobre (I) [Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> – sintetizado], Bóroidreto de sódio (Aldrich), Anilina (Aldrich), p-metil analina (Aldrich), o-metóxi anilina (Aldrich), p-metóxi anilina (Aldrich), 2,6 di-metil anilina (Aldrich), mtriflúormetil anilina (Aldrich), p-bromo anilina (Aldrich), p-cloro anilina (Aldrich), 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (TMD, Aldrich), Uréia (Aldrich), Piperonal (Aldrich), p-cianobenzaldeído (Merck), p-metóxibenzaldeído (Aldrich), L – triptofano (Aldrich), L – Fenilalanina (Aldrich), L – Fenilglicina (Aldrich), L – Tirosina (Aldrich), L – Metionina (Aldrich), L – Cisteína (Aldrich), L – Alanina (Aldrich), L – Histidina (Aldrich), L – Ácido Pipecolínico (Aldrich), L – Prolina (Aldrich), L – Hidroxi-Prolina (Aldrich), L – Ácido Glutâmico (Aldrich), L – Leucina (Aldrich), L – Valina (Aldrich), Glicina (VETEC), Formaldeído (VETEC), Isatina (Aldrich), Metil-Isatina (Aldrich), Dimetil Maleato (Aldrich), Di-metil Fumarato (Sintetizado), *trans*-Chalcona (sintetizado), *trans*-Cinamaldeído (Aldrich), N-fenil Maleimida (Aldrich), Acetileno dicarboxilato de di-metila (Aldrich), Acrilato de Etila (Aldrich).

#### **Solventes**

Benzeno (VETEC), Metanol P.A. (MeOH – Aldrich), Acetato de Etila (AcOEt – VETEC); Ácido Fórmico (VETEC); Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – VETEC); etanol (EtOH – VETEC); Tolueno (Tol – VETEC); Acetonitrila (ACN – Aldrich); Acetona (Aldrich); Piridina (VETEC), Trifluoroetanol (Aldrich), Hexano (Hex. – VETEC), Ácido Clorídrico (VETEC). 5.3.1 Obtenção das derivados de Acetoacetamidas 31// Acetoacetanilida 6b1 via aquecimento convencional (A)



Esquema 91: Obtenção das Acetoacetamidas 31 via aquecimento convencional

Em um balão de fundo redondo (125 mL), provido de um agitador magnético, o derivado de aminoácido **30** (10 mmols) é suspenso em água destilada (15 mL). A essa suspensão foi adicionado  $K_2CO_3$  (8mmols), observando a completa solubilização da mistura. Esta nova solução foi deixada em refluxo por 5 minutos. Após este tempo, foi adicionado TMD **13** (20mmols) e esta nova mistura reacional foi deixada agitando durante 2 h. A mistura foi acidificada com HCl 6N (pH ~ 1) e esta foi extraída com acetato de etila três vezes; as fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro, e evaporadas sobre pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de DCM:AcOEt 1:1 como eluentes.

## 5.3.2 Obtenção das derivados de Acetoacetamidas via irradiação por Microondas (B)



Esquema 92: Obtenção das Acetoacetamidas 31 via irradiação por microondas

Em um vial de 10 mL, provido de um agitador magnético, o aminoácido (1 mmol) foi suspensa em água destilada (4 mL). A esta suspensão, foi adicionado  $K_2CO_3$  (0.8mmols) e TMD (2mmols). Este vial foi colocado no micro-ondas com os seguintes parâmetros: "Temp.: As fast as 150<sup>o</sup>C; durante 5 min.; pressão de 9,0 Bar ". Após o término da reação foi selecionado o "esfriamento da reação até 55<sup>o</sup>C". A mistura foi acidificada com HCl 6N (pH ~ 1) e esta foi extraída com acetato de etila três vezes; as fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro, e evaporadas sobre pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de DCM:AcOEt 1:1 como eluentes.

## 5.3.4 Obtenção da Acetoacetanilida 6b1 via aquecimento convencional



Esquema 93: Obtenção do sal iodeto de N,N,N-trimetil-4-(3-oxobutanamido)-benzenamínio 6b1.

Em um balão de fundo redondo (125 mL), provido de um agitador magnético, a anilina **3b** (10 mmols – 1,361g) é suspenso em água destilada (15 mL). A essa suspensão foi adicionado TMD **13** (15mmols – 2,135g) e esta nova mistura reacional foi deixada agitando durante 1.5 h. Após este tempo reacional, à mistura reacional foi adicionado HCl 6N (2 mL), observando a formação dos cristais do produto **6b** instantaneamente. Os cristais foram filtrados sob pressão reduzida e lavados com água destilada e deixado secando ao ar durante algumas horas (1,65g; Rendimento 75%). A acetoacetanilida **6b** (5 mmols – 1,11g) foi solubilizada em acetona (30 mL) e adicionado à mistura reacional iodometano (15 mmols – 2,11g) e a mesma foi deixada agitando a temperatura ambiente, no escuro, durante 3 dias. Ao final deste tempo de reação, os cristais formados foram filtrados sob pressão reduzida (Rendimento quantitativo).

L-aminoácidos	TMD	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	Produto	Rendimento
СО2Н	2. eq	80	4 mL MW	CO <sub>2</sub> H	90%
HN - NH <sub>2</sub> 30a	2 04.	mol%	7 mL (Δ)		100%
, CO₂H		80	4 mL MW	CO <sub>2</sub> H	93%
NH <sub>2</sub> 30b	2 eq.	mol%	7 mL (Δ)	0 31b	100%
CO2H		80 mol%	4 mL MW	CO <sub>2</sub> H	85%
<sup>I</sup> NH <sub>2</sub> <b>30c</b>	2 eq.		7 mL (Δ)	$\begin{bmatrix} HN \\ O \\ O \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 31c \end{bmatrix}$	84%

Tabela 24: Quantidades de reagentes e rendimentos dos derivados de Acetoacetamidas 31

S. COall			4 mL	_SCO₂H	860/
NH <sub>2</sub> 30d	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)		75%
CO <sub>2</sub> H			4 mL MW	CO <sub>2</sub> H	92%
NH <sub>2</sub> 30e	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)	31e	92%
			4 mL MW	CO <sub>2</sub> H	75%
NH <sub>2</sub> 30f	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)		90%
HO2C CO5H		00	4 mL MW	Não houve formação de	
<sup>A</sup> NH <sub>2</sub> 30g	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)	produto	
CO <sub>2</sub> H		00	4 mL MW	Não houve formação de	
NH <sub>2</sub> 30h	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)	produto	
CO <sub>2</sub> H			4 mL MW	Não houve formação de	
<b>NH</b> 30i	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)	produto	
CO₂H		80	4 mL MW	Não houve formação de	
но` 30ј	2 eq.	mol%	7 mL (Δ)	produto	
CO <sub>2</sub> H		00	4 mL MW	CO <sub>2</sub> H	45%
HO NH <sub>2</sub> 30k	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)		72%
CO <sub>2</sub> H			4 mL MW		42%
NH 301	2 eq.	80 mol%	7 mL (Δ)	° 311	45%
HS CO <sub>2</sub> H		80	4 mL MW		50%
<sup>ÑH</sup> <sup>2</sup> <b>30m</b>	2 eq.	mol%	7 mL (Δ)	31m	42%
CO <sub>2</sub> Me			4 mL MW		67%
HN NH <sub>2</sub> 30n	2 eq.		7 mL (Δ)		100%
CO <sub>2</sub> Me			4 mL MW		61%
<sup>NH2</sup> 300	2 eq		7 mL (Δ)		84%



## **5.4 Reações Multicomponentes**

## 5.4.1 Síntese de Biginelli utilizando derivados de Acetoacetamidas 1,3 dicarbonilado



Esquema 94: Obtenção dos derivados de Biginelli 215 via reação multicomponente "one-pot"

Em um balão de fundo redondo (50 mL), provido de um agitador magnético, os derivados de acetoacetamida **31** (1mmol) foram solubilizados em EtOH P.A. (5mL); a esta solução, foi adicionado uréia **39** (2.5mmols), derivado de benzaldeído **38** (1mmol), seguido de ácido fórmico como catalisador (10 gotas). Esta mistura reacional ficou sendo fortemente agitada, sob refluxo durante a noite (12h). A mistura reacional foi suspensa em água com gelo picado e filtrada sobre pressão reduzida. Todos os produtos obtidos foram recristalizados em Etanol 95%.

1	Acetoacetamida 31	Ácido Fórmico	Uréia	Benzaldeído	Produto de Biginelli	Rend.
	31a	10 gotas	2.5 mmols	38a o CN 1mmol	$HN + CO_2H$	25%
	31a	10 gotas	2.5mmols	38b o OMe 1mmol	HN H CO <sub>2</sub> H O N CO <sub>2</sub> H O Me 215b	50%
	$31b$ $\downarrow \downarrow^{CO_2H}_{HN} \downarrow^{O}_{O}$ 1mmol	10 gotas	2.5 mmols	38a o CN 1mmol	$HN + HN + CO_2H + CO_2H + CN + C$	54%
	$31b$ $\downarrow \downarrow \downarrow CO_2H$ $\downarrow \downarrow $	10 gotas	2.5 mmols	38b	HN H H CO <sub>2</sub> H O N H OME 215d	53%

 Tabela 25: Quantidades de reagentes e rendimentos dos produtos de Biginelli 215.





#### 5.5 Síntese de derivados de oxindol 171

#### 5.5.1 Obtenção dos derivados de N-benzilanilinas 216

As benzilanilinas **216** foram preparadas previamente através de reações de aminação redutiva utilizando MeOH e NaBH<sub>4</sub>, o qual forneceram os respectivos produtos com rendimento quantitativo. Não houve a necessidade de uma purificação posterior à reação. A pureza das benzilanilinas foi verificada através da análise por cromatografia gasosa acoplado à análise de massas (CG-MS).

#### 5.5.2 Obtenção dos derivados acetoacetanilidas e a subsequente transferência de diazo (162)



Esquema 95: Obtenção dos diazo acetoacetamidas

Em um balão de 25mL, provido de um agitador magnético, a *N*-alquil-anilina / benzilamina **216** (5 mmols) foi solubilizada em tolueno (15 mL). A esta solução foi adicionado TMD (8 mmols). Esta mistura reacional foi colocada sobre um banho de óleo pré-aquecido a 120<sup>0</sup>C e deixada agitando, sob refluxo, durante 1.5h.

Após este tempo reacional, acompanhado por CCF, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando DCM:AcOEt 3:1 como eluentes. Para a subsequente transferência de diazo, em um balão de 50 mL, provido de um agitador magnético, a acetoacetamida (3 mmols) foi solubilizada em uma mistura ACN:TEA (7:1mL). A esta solução, foi adicionado azida de tosila (3.3 mmols). Esta solução foi deixada sendo agitada a temperatura ambiente durante 3h. Após este tempo reacional, acompanhado por CCF, a mistura reacional foi extraída com uma solução de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% e AcOEt; as fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando diclorometano como eluente.

Anilina/ Benzilamina	TMD	Produto/ Rend. → 7	°osN3	Produto	Rendimento
216a	8 mmols	252a (74%)	3.3 mmols		100%
216b	8 mmols	252b (80%)	3.3 mmols	$ \begin{array}{c}                                     $	98%
216c H 5 mmols	8 mmols	252c (64%)	3.3 mmols		99%
216d I H 5 mmols	8 mmols	252d (75%)	3.3 mmols		97%
216e $1 + 1 + 0$ $5  mmols$	8 mmols	252e (80%)	3.3 mmols	$ \begin{array}{c}                                     $	95%

**Tabela 26:** Quantidades de reagentes e rendimentos dos produtos derivados de acetoacetamidas 252 e dos diazocompostos 162

216f H 5 mmols	8 mmols	252f (91%)	3.3 mmols	$ \begin{array}{c}                                     $	96%
216g H 5 mmols	8 mmols	252g (85%)	3.3 mmols		75%
216h	8 mmols	252h (65%)	3.3 mmols	$ \begin{array}{c}                                     $	91%
216i S mmols	8 mmols	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	3.3 mmols		95%
216j	8 mmols	252j (75%)	3.3 mmols	○	98%
216k S mmols	8 mmols	252k (70%)	3.3 mmols	$\bigcup_{\substack{N\\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 162k}$	95%



# 5.6. Síntese dos derivados de 3-alquilidenoxindóis utilizando Sais de cobre como catalisador5.6.1 Otimização da reação



Esquema 96: Otimização da reação de N-etil oxindol 171b

Em um balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético, a *N*-etil diazoacetoacetamida **162b** (0.3 mmols) foi solubilizado em tolueno (3mL). A esta solução foi adicionado o catalisador de cobre. A mistura reacional foi aquecida e agitada para os tempos indicados. Após o período de aquecimento, acompanhado por CCF (DCM:Hex 4:1– Rf 0.7), a mistura reacional foi extraída em AcOEt; as fases orgânicas foram reunidas, evaporadas sob pressão reduzida. Este material foi purificado em uma coluna de sílica gel utilizando DCM: Hex (3:1).

Entrada	Solvente	Temperatura	Catalisador	Tempo	Rendimento *
1	Tolueno	100 <sup>0</sup> C	Sem catalisador	4h	10%
2	Tolueno	t.a.	10 mol% CuPF <sub>6</sub>	48h	N.R.
3	Tolueno	70 <sup>0</sup> C	2.5 mol% CuPF <sub>6</sub>	12h	N.R.
4	Tolueno	70 <sup>0</sup> C	10 mol% CuPF <sub>6</sub>	3h	43%
5	Tolueno	70 <sup>0</sup> C	20 mol% CuPF <sub>6</sub>	3h	50%
6	Tolueno	100 <sup>0</sup> C	20 mol% CuPF <sub>6</sub>	1h	Degradação
7	Tolueno	100 <sup>0</sup> C	10 mol% CuCl	2h	80%
8	Tolueno	100 <sup>0</sup> C	10 mol% CuCl <sub>2</sub>	4h	Traços
9	Tolueno	100 <sup>0</sup> C	10 mol% CuI	4h	20%
10	Tolueno	100 <sup>0</sup> C	10 mol% NHC-CuI	4h	Traços
11	Tolueno	100 <sup>0</sup> C	2,5 mol% [CyRuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	1.5h	78%
12	Tolueno	100°C	10mol% Cu(OAc)2.H2O	1h	92%
13	ACN/H <sub>2</sub> O	80 <sup>0</sup> C	10 mol% Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	1.5h	Traços

**N.R.** = Não houve reação. \* Produtos isolados.

#### 5.6.2 Obtenção dos derivados de 3-alquilidenoxindóis 171



Esquema 97: Obtenção dos derivados oxindol 171

Em um balão de 5mL, provido de um agitador magnético, o diazoacetoacetamida **162** (0.3 mmols) foi solubilizada em tolueno (3 mL). A esta solução foi adicionado Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 mol%). Esta mistura reacional foi colocada sobre um banho de óleo pré-aquecido a 100<sup>o</sup>C e deixada agitando, sob refluxo, durante 2.5h. Após este tempo reacional, acompanhado por CCF, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando DCM como eluente.

Diazocompostos	Catalisador Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	Produto/ Rend.	Tempo
$ \begin{array}{c} 162a \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  $	10mo1%	он N 171а (85%)	1 h
$\begin{array}{c} 162b \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0.3 \text{ mmols} \end{array}$	10mo1%	он 171b (92%)	1 h
$ \begin{array}{c} 162c \\  \circ & \circ \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\  & & \\$	10mo1%	он	1 h
$ \begin{array}{c} 162d \\  \circ \circ & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1 \\  & 1$	10mol%	он	2.5 h
162e	10mol%	он	1.5 h
$ \begin{array}{c} 162f \\  & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $	10mol%	он 0 171f (83%)	1.5 h
162g	10mol%	ОН ОН ОН ОН 171g (86%)	1.5 h

Tabela 27: Quantidades de reagentes e rendimentos na síntese de derivados de oxoindóis 171



5.7.1 Obtenção dos derivados espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 217



Esquema 98: Obtenção dos derivados de espiro-oxindol 217

Em um balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético, *N*-metilisatina **211** (5 mmols) foi solubilizada em MeOH (15 mL). Sobre esta solução foram adicionados L-aminoácido **30** (5.1 mmols) e dipolarófilos **184** (5.1mmols) e esta nova mistura reacional foi deixada agitando sob refluxo durante 2h – durante a noite. Após este tempo reacional, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando Hex:AcOEt (1:1) como eluentes. Os produtos foram recristalizados em MeOH.

N-Metil L – aminoácido Dipolarófilo Produto/rendimento Tempo Isatina (211) 30e MeO<sub>2</sub>C 184a MeO<sub>2</sub>C Ph CO<sub>2</sub>Me 4 h =0 MeO<sub>2</sub>C 、 Me H<sub>2</sub>N CO<sub>2</sub>H Мe 5mmols 5.1 mmols 5.1 mmols 217a (90%) 30e MeO<sub>2</sub>C 184b MeO<sub>2</sub>C Ph MeO<sub>2</sub>C CO<sub>2</sub>Me 2.5 h =0  $H_2N$ CO<sub>2</sub>H 5.1 mmols Ňе 5mmols 5.1 mmols 217b (92%) Ph, 30e 184c MeO<sub>2</sub>C Ph MeO<sub>2</sub>C 4 h Me H<sub>2</sub>N CO<sub>2</sub>H 5.1 mmols м̀е 5mmols 5.1 mmols 217c (100%/ d.r. 1:1) Ph 30e 184d PhOC -Ph PhOC \_\_\_\_\_Ph 4 h  $H_2N$ CO<sub>2</sub>H Ňе 5.1 mmols 5mmols 5.1 mmols 217d (74%/ d.r. 1:1) 30e 184e Ph Ph Ph 0 ŇН 4 h =0 H<sub>2</sub>N CO<sub>2</sub>H Ňе 5mmols 5.1 mmols 5.1 mmols 217e (95%) 30e MeO<sub>2</sub>C MeO<sub>2</sub>C 184f 12 h Ph ŃН MeO<sub>2</sub>C — CO<sub>2</sub>Me (temperatura =0 H<sub>2</sub>N CO<sub>2</sub>H ambiente) 5.1 mmols Ňе 5mmols 5.1 mmols 217f (45%) -Ph 30e EtO<sub>2</sub>C 184g Ph 0 `CO₂Et 4 h Me H<sub>2</sub>N CO<sub>2</sub>H Мe 5.1 mmols 5mmols 5.1 mmols 217g (94%)

**Tabela 28:** Quantidades de reagentes e rendimentos na síntese de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] **217**







Esquema 99: Obtenção dos derivados diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218

Em um balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético, o derivado de espirooxindol **217** (3mmols) foi suspenso em tolueno (7 mL). A esta suspensão o TMD **13** (6mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi colocada em banho de óleo pré-aquecido a 125<sup>o</sup>C. A mistura reacional ficou agitando, sob aquecimento, durante 1.5 h. Após este tempo reacional os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando AcOEt:Hex 50:50% como eluentes. Posteriormente o derivado acetoacetamida **253** (2mmols) foi dissolvido em uma mistura de solventes ACN: TEA (7:1mL). A azida de tosila foi adicionada à esta solução (2.2 mmols) e a nova mistura reacional foi deixada agitando, a temperatura ambiente, durante a noite. Após este tempo reacional a mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando 50% Hex: 50% AcOEt como eluentes. Os produtos foram recristalizados em acetona.



Tabela 29: Quantidades de reagentes e rendimentos dos produtos derivados de acetoacetamidas 253 e diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218.










#### 5.7.5 Desacilação do diazo espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218j1



Esquema 100: Deacilação do derivado 218j1

Em um balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético, o diazo derivado **218j** (0.41mmols – 0.2g) foi dissolvido em metanol (5mL). A esta solução foi adicionado LiOH.H<sub>2</sub>O (0.5 mmols – 22mg) solubilizado em água destilada (1mL). Esta nova mistura reacional foi deixada agitando, a temperatura ambiente, durante a noite. Após este tempo reacional, todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O material bruto foi extraído AcOEt; as fases orgânicas foram reunidas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando Hex:AcOEt (55:45) como eluente, para a obtenção de um sólido amarelo de massa 0.100g (**61% rendimento**).

5.7.6 Estudo da inserção C–H utilizando os derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218 5.7.6.i Otimização da reação de inserção C–H



Esquema 101: Otimização da síntese da Lactama 238a

Em um balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético, o diazo derivado **218a** (0.3 mmols) foi solubilizado no solvente indicado (4mL). A esta solução foi adicionado o catalisador. Esta mistura reacional foi deixada em refluxo e agitando durante 2h. Após este tempo reacional, acompanhado por CCF (AcOEt:Hex 1:1), a mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida. Este material foi purificado em uma coluna de sílica gel utilizando AcOEt: Hex (1:1).

Entrada	Solvente	Catalisador	Temp ( <sup>0</sup> C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	DCE	Sem Catalisador	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>
2	DCE	1 mol % Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	Refluxo	2	<b>90</b> (b)
3	DCE	$2 \mod \% \operatorname{Rh}_2(\operatorname{OAc})_4$	Refluxo	2	85 <sup>(b)</sup>
4	Tolueno	$1 \text{ mol } \% \text{ Rh}_2(\text{OAc})_4$	80 <sup>0</sup> C	2	81 <sup>(b)</sup>
5	DCM	$1 \text{ mol } \% \text{ Rh}_2(\text{OAc})_4$	t.a.	2	N.R. <sup>(a)</sup>
6	DCM	$1 \text{ mol } \% \text{ Rh}_2(\text{OAc})_4$	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>
7	DCE	5 mol % CuPF <sub>6</sub>	Refluxo	2	Mist. Complexa
8	DCE	5 mol % AgOAc	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>
9	DCE	5 mol % Ag(OTf) <sub>2</sub>	Refluxo	2	87 <sup>(c)</sup>
10	DCE	2.5 mol% Ru [( <i>p</i> - cimeno) Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	Refluxo	2	N.R. <sup>(a)</sup>

Tabela 30: Otimização da reação de inserção C-H

N.R. – Não houve reação

## 5.7.6.ii Reações de inserção C-H a partir de derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol] 218



Esquema 102: Reação de inserção C-H

Em um balão de 5mL, provido de um agitador magnético, os diazo derivados **218** (0.3 mmols) foram solubilizados em DCE (4 mL). A esta solução foi adicionado Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (1 mol%). Esta mistura reacional foi colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 90<sup>o</sup>C e deixada agitando, sob refluxo, durante 2h. Após este tempo reacional, acompanhado por CCF, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel, utilizando AcOEt:Hex 1:1 como eluentes.



Tabela 31: Quantidades de reagentes e rendimentos na síntese de inserção C-H





$MeO_2C$ $MeO_2C$ $NH$ $NH$ $NE$ $MeO_2C$ $N$ $Me$ $218 0.3 mmols$	2mol% - 0.006mmols	Recuperação do material de partida	2 h
$218r$ $MeO_2C$ $MeO_2C$ $NH$ $MeO_2C$ $NH$ $MeO_2C$ $NH$ $Me$ $0.3 \text{ mmols}$	2mol% - 0.006mmols	Recuperação do material de partida	2 h

#### 5.8 Dados Espectroscópicos

### 5.8.1 Derivados de Acetoacetamidas

Nome: N-(4-(dimetilamino)-fenil)-3-oxobutanamida 6b

H<br/>NFórmula molecular:  $C_{12}H_{16}N_2O_2$ Massa Molecular: 220.1212NAspecto: cristais verde clarosRendimento: 1.651g (75%).Ponto de fusão: 110-12°CPonto de fusão: 110-12°C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.71 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205.4, 163.4, 147.9, 127.9, 122.1, 113.4, 50.1, 41.2, 31.3.

Nome: iodeto de N,N,N-trimetil-4-(3-oxobutanamido)-benzenamínio 6b1

Fórmula molecular: C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Massa Molecular: 362.0491
Aspecto: cristais marrons claros	Rendimento: 1.811g (100%)
Ponto de fusão: $> 200^{\circ}$ C dec.	

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 3.68 (s, 9H), 3.59 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).
<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ 202.0, 165.2, 141.2, 140.0, 120.2, 120.1, 57.1, 52.1, 30.1.
HRMS [M<sup>+</sup>] calculado: 235.1441. HRMS [M<sup>+</sup>] observado: 235.1428.

Nome: (3-oxobutanoil)-L-triptofano 31a



IR (cm<sup>-1</sup>): 3392, 3345, 2915, 1724, 1710, 1620, 1530, 1358, 1274, 1216, 1198, 739, 620. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.85 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.11 (dd, *J* = 18.0, 6.7 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  203.1, 173.3, 166.3, 136.2, 127.3, 123.8, 121.1, 118.6, 118.3, 111.5, 109.8, 53.2, 51.1, 29.8, 27.2. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 17.0 (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 287.1037. HRMS [M-H] observado: 287.1040.

#### Nome: (3-oxobutanoil)-L-leucina 31b



**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3308, 2958, 2875, 2611, 2480, 1724, 1701, 1616, 1560, 1276, 1248, 1154, 1127. <sup>1</sup>H **NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.70 - 1.48 (m, 3H), 0.87 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.7, 174.5, 165.9, 50.8, 49.8, 40.9, 30.4, 24.6, 22.7, 21.6. [ $\alpha$ ] $\mathbf{p} = -22.0$ . (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 214.1085. HRMS [M-H] observado: 214.1087.

# Nome: (3-oxobutanoil)-L-valina 31c

н

CO-H	Fórmula molecular: C9H15NO4	Massa Molecular: 201.1001
	Aspecto: cristais incolores	Rendimento: 0.841g (84%).
Ĭ Ť	Ponto de fusão: 121-2 <sup>0</sup> C	

IR (cm<sup>-1</sup>): 3316, 2926, 2470, 1724, 1698, 1620, 1560, 1250, 1183, 696. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.99 – 1.82 (m, 4H), 0.66 (dd, J = 6.4, 3.4 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.91, 172.66, 165.70, 56.66, 49.96, 30.01, 29.66, 18.43, 17.10. [ $\alpha$ ] $\mathbf{p} = -5.0$  (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 200.0928. HRMS [M-H] observado: 200.0933.

# Nome: (3-oxobutanoil)-L-metionina 31d

S CO <sub>2</sub> H	Fórmula molecular: C9H15NO4S	Massa molecular: 233.0722
	Aspecto: óleo marrom	Rendimento: 0.85g (75%).
0	Ponto de fusão:	

IR (cm<sup>-1</sup>): 3320, 2923, 2483, 1920, 1721, 1698, 1626, 1557, 1440, 1258, 1183, 711. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.4, 174.2, 167.0, 51.7, 49.4, 31.0, 30.8, 29.9, 15.3. [ $\alpha$ ] $\mathbf{p}$  = + 29.0 (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 232.0649. HRMS [M-H] observado: 232.0649.

Nome: (3-oxobutanoil)-L-fenilalanina 31e



IR (cm<sup>-1</sup>): 3415, 2944, 1728, 1640, 1531, 1426, 1219, 1162, 1109, 748. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.00 (m, 5H), 4.62 (td, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.97 (dt, J = 13.9, 7.7 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>+ DMSO)  $\delta$  202.9, 172.6, 165.4 136.1, 129.0, 127.9, 126.3, 53.0, 50.1, 37.1, 29.9. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 8.0 (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 248.0928. HRMS [M-H] observado: 248.0929.

#### Nome: (3-oxobutanoil)-L-fenilglicina 31f



Fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> Aspecto: cristais incolores Ponto de fusão: 133-5<sup>0</sup>C

Massa Molecular: 235.0845 Rendimento: 1.05g (90%).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3390, 2963, 1717, 1625, 1544, 1261, 1099, 1026, 800, 721, 658. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz,CDCl<sub>3</sub> + DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 5.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO)  $\delta$  202.8, 171.4, 165.2, 136.4, 128.0, 127.5, 126.8 77.6, 76.4, 56.1, 49.9, 29.8. [ $\alpha$ ] $\mathbf{p} = -169.0$  (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 234.0772. HRMS [M-H] observado: 234.0771.

#### Nome: (3-oxobutanoil)-L-tirosina 31k

Ъ	Fórmula molecular: C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	Massa molecular: 265.0950
0	Aspecto: cristais incolores	Rendimento: 0.951g (72%).
F	Ponto de fusão: 186-7 <sup>0</sup> C	

IR (cm<sup>-1</sup>): 3360, 2964, 2627, 1708, 1627, 1543, 1157, 1252, 1229, 818. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.58 (ddd, J = 21.4, 14.0, 6.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  202.2, 172.1, 165.2, 155.1, 129.3, 126.2, 114.4, 52.9, 49.9, 35.7, 29.1. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 49.0 (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 264.0877. HRMS [M-H] observado: 264.0880.

# Nome: (3-oxobutanoil)-L-ácido pipecolínico 311



**IR** (**cm**<sup>-1</sup>): 3288, 1755, 1720, 1638, 1354, 1210, 1175. Embora a carbolina 1,3 dicarbonilado seja estável na sílica, foi possível observa-lo agarrando na placa. A analise de <sup>1</sup>H RMN deste composto sugeriu que os múltiplos estereoisômeros devido a rígida ligação amídica que não e totalmente lirre para girar na temperatura no qual foi realizado a analise de RMN.

Nome: (3-oxobutanoil)-L-cisteína 31m



Fórmula molecular: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S Aspecto: sólido amarelo Ponto de fusão: 126 -8<sup>0</sup>C Massa Molecular: 205.0409 Rendimento: 0.421g (41%). IR (cm<sup>-1</sup>): 3385, 2554, 1716, 1625, 1534, 1359, 1228, 1200, 1165. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.61 (dt, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.84 (ddd, *J* = 8.9, 4.5, 2.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  203.1, 171.2, 165.8, 53.7, 50.2, 30.2, 26.2. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 8.0 (c 0.1 EtOH) HRMS [M-H] calculado: 204.0336. HRMS [M-H] observado: 204.0336.

### Nome: éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-triptofano 31n

 $O_{\text{HN}}$ Fórmula molecular:  $C_{16}H_{18}N_2O_4$ Massa Molecular: 302.1267HNHN $O_{\text{CO}_2\text{Me}}$ Aspecto: óleo amarelo escuroRendimento: 1.254g (100%). $O_{\text{O}}$ Ponto de fusão: ---Ponto de fusão: ---

IR (cm<sup>-1</sup>): 3270, 2952, 1752, 1709, 1655, 1548, 1437, 1224, 1209. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.48 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.14 (td, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.8, 172.2, 165.6, 136.1, 127.4, 123.1, 122.1, 119.5, 118.4, 111.3, 109.5, 52.9, 52.3, 49.6, 30.6, 27.5. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 10.0 (c 0.1 EtOH). HRMS [M-H] calculado: 301.1194. HRMS [M-H] observado: 301.1201.

Nome: éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-fenilalanina 310

$$CO_2Me$$
Fórmula molecular:  $C_{14}H_{17}NO_4$ Massa Molecular: 263.1158 $HN$  $O$ Aspecto: óleo amareloRendimento: 0.244g (80%).Ponto de fusão: ---Ponto de fusão: ---Ponto de fusão: ---

IR (cm<sup>-1</sup>): 3288, 1755, 1720, 1638, 1354, 1210, 1175. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 4.88 (dt, J = 6.8, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.13 (qd, J = 13.9, 6.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.6, 171.6, 165.3, 135.8, 129.2, 128.5, 127.1, 53.4, 52.3, 49.6, 37.8, 30.7. [ $\alpha$ ] $\mathbf{p} = + 4.0$  (c 0.2 EtOH). HRMS [M-H] calculado: 286.1050. HRMS [M-H] observado: 286.1052.

Nome: éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-fenilglicina 31p

Fórmula molecular:  $C_{13}H_{15}NO_4$ Massa Molecular: 249.1001 $CO_2Me$ <br/>HNAspecto: Óleo amareloRendimento: 0.15g (60%).OPonto de fusão: ---Ponto de fusão: ---

IR (cm<sup>-1</sup>): 3289, 3038, 2955, 1753, 1726, 1640, 1534, 1354, 1216, 1173, 1156. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 5.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.8, 170.9, 165.1, 136.0, 128.9,

128.6, 127.2, 56.6, 52.7, 49.4, 30.8.  $[\alpha]_{D} = -21.1$  (c 0.33 EtOH). HRMS [M+Na] calculado: 272.0898. HRMS [M+Na] observado: 272.0893.

Nome: (S)-2-(3-oxobutanoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxylato de metila **31q** 



Fórmula molecular:  $C_{17}H_{18}N_2O_4$ Massa Molecular: 314.1267Aspecto: óleo marrom escuroRendimento: 0.673g (53%).Ponto de fusão: ---

IR (cm<sup>-1</sup>): 3288, 1755, 1720, 1638, 1354, 1210, 1175. Embora a carbolina 1,3 dicarbonilado seja estável na sílica, foi possível observa-lo agarrando na placa. A analise de <sup>1</sup>H RMN deste composto sugeriu que os múltiplos estereoisômeros devido a rígida ligação amídica que não e totalmente livre para girar na temperatura no qual foi realizado a analise de RMN.

**Nome:** éster metílico do  $N^{\alpha}$ -(4-metóxibenzil)- $N^{\alpha}$ -(3-oxobutanoil)-*L*-triptofano **31r** 



Fórmula molecular:  $C_{24}H_{26}N_2O_5$ Massa Molecular: 422.1842Aspecto: óleo marromRendimento: 0.573g (76%).Ponto de fusão: ---(76%)

**IR** (**cm**<sup>-1</sup>): 3400, 1740, 1633, 1613, 1248, 1177, 748. Embora a carbolina 1,3 dicarbonilado seja estável na sílica, foi possível observa-lo agarrando

na placa. A analise de <sup>1</sup>H RMN deste composto sugeriu que os múltiplos estereoisômeros devido a rígida ligação amídica que não e totalmente lirre para gIRar na temperatura no qual foi realizado a analise de RMN.

**Nome:** éster metílico do  $N^{\alpha}$ -(4-metóxibenzil)- $N^{\alpha}$ -(3-oxobutanoil)-*L*-fenilglicina **31s** 



Fórmula molecular:  $C_{21}H_{23}NO_5$ Massa Molecular: 369.1576Aspecto: óleo marromRendimento: 1.12g (84%).Ponto de fusão: ---

**IR** (**cm**<sup>-1</sup>): 3435, 1745, 1632, 1613, 1248, 1176, 700. Embora a carbolina 1,3 dicarbonilado seja estável na sílica, foi possível observa-lo agarrando na placa. A analise de <sup>1</sup>H RMN deste composto sugeriu que os múltiplos estereoisômeros devido a rígida ligação amídica que não e totalmente lirre para girar na temperatura no qual foi realizado a analise de RMN.

# 5.8.2 Derivados de Biginelli (215)

Nome: (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-triptofano 215a



Ponto de fusão:  $> 250^{\circ}$ C (dec.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3293, 2230, 1698, 1667, 1608, 1515, 1458, 1239, 745. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 4H), 7.11 – 6.89 (m, 5H), 5.22 (s, 1H), 4.59 (br, 1H), 3.31 – 3.07 (m, 2H), 1.85;1.89 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>)  $\delta$  174.0, 166.3, 166.0, 148.4, 148.2, 139.6, 139.1, 136.1, 132.6, 132.0, 131.9, 127.2, 127.1, 126.7, 123.4, 123.1, 121.0, 118.5, 118.1, 111.2, 110.3, 109.5, 109.2, 103.9, 103.6, 54.9, 53.1, 26.8, 16.8. HRMS [M+Na] calculado: 466.1485. HRMS [M+Na] observado: 466.1474.

Nome: (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-triptofano 215b

Fórmula molecular:  $C_{24}H_{24}N_4O_5$ Massa Molecular: 448.1747Aspecto: Sólido brancoRendimento: 0.224g (50 %).Ponto de fusão: >  $250^{0}$ C (dec.)

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3289, 3116, 1718, 1667, 1617, 1510, 1245. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.14 – 10.10 (d, 2H), 8.34 (s, 2H), 7.46 – 7.23 (m, 4H), 7.05 – 6.77 (m, 12H), 6.73 – 6.60 (m, 4H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.22 – 3.01 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/ DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  174.0, 173.5, 166.4, 166.2, 160.6, 158.7, 158.5, 153.2, 153.1, 139.5, 138.5, 136.1, 136.0, 135.4, 135.1, 127.5, 127.3, 127.1, 123.3, 123.2, 120.9, 118.4, 118.1, 113.7, 113.6, 111.1, 109.3, 109.0, 104.6, 104.2, 54.9, 52.9, 52.5, 26.8, 16.9. HRMS [M+Na] calculado: 471.1639. HRMS [M-H] observado: 471.1643.

Nome:(4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-leucina 215c



**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3411, 3246, 2962, 2234, 1705, 1640, 1497, 1243. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.64 – 7.32 (m, 12H), 5.43 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.49 – 1.31 (m, 4H), 1.23 – 0.95 (m, 2H), 0.79 – 0.70 (m, 6H), 0.70 – 0.60 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/ DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174.4, 174.3, 166.7, 166.5, 152.9, 152.8, 149.1, 139.3, 136.8, 132.0, 131.9, 127.6, 127.3, 118.5, 110.3, 104.5, 103.6, 55.4, 54.7, 50.7, 50.1, 24.4, 24.1, 22.8, 20.9, 20.8, 17.0, 16.7. HRMS [M-H] calculado: 369.1568. HRMS [M-H] observado.

Nome:(4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-leucina 215d



**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3414, 3248, 2957, 1705, 1643, 1613, 1514, 1498, 1243. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.21 – 7.02 (m, 8H), 6.74 (d, *J* = 8.73 Hz, 4H), 5.26 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.48 – 1.31 (m, 4H), 1.28 – 1.04 (m, 2H), 0.76 – 0.67 (m, 6H), 0.67 – 0.59 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174.56, 174.38, 166.78, 166.63, 158.68, 158.65, 153.07, 152.96, 139.38, 135.84, 135.58, 127.67, 113.57, 113.40, 105.74, 104.15, 55.29, 54.93, 54.89, 54.64, 50.53, 50.04, 24.20, 23.97, 22.83, 20.98, 20.93, 17.02, 16.65. HRMS [M+Na] calculado: 398.1686. HRMS [M+Na] observado: 398.1686.

# Nome: (4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-*L*-leucina **215e**



Fórmula molecular:  $C_{19}H_{23}N_3O_6$ Massa Molecular: 389.1587Aspecto: Sólido brancoRendimento: 0.241g (62 %).Ponto de fusão: >  $250^0C$  (dec.)

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3412, 3247, 2959, 1705, 1644, 1491, 1449, 1248, 1240. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.81 – 6.62 (m, 6H), 5.86 (s, 4H), 5.23 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 14.6, 8.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.46 – 1.31 (m, 4H), 1.25 – 0.94 (m, 2H), 0.78 – 0.70 (m, 6H), 0.69 – 0.62 (m, J = 6.2 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  174.5, 174.4, 166.7, 166.6, 152.9, 152.8, 147.4, 147.3, 146.6, 146.5, 139.4, 137.7, 135.7, 119.8, 119.7, 107.7, 107.5, 107.1, 107.0, 105.6, 104.1, 100.7, 55.6, 54.9, 50.6, 50.0, 24.2, 24.0, 22.9, 20.9, 17.0, 16.6. HRMS [M+Na] calculado: 412.1479. HRMS [M-H] observado: 412.1484.

Nome: 2-(4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-*L*-fenilglicina 215f



Fórmula molecular:  $C_{21}H_{16}N_4O_4$ Massa Molecular: 390.1328Aspecto: Sólido brancoRendimento: 0.33g (85 %).Ponto de fusão: >  $250^{0}C$  (dec.)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3412, 3247, 2959, 1705, 1644, 1491, 1449, 1248, 1240. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSOd<sub>6</sub>)  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 5H), 5.38 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 2.05 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  172.0, 171.9, 166.1, 166.0, 152.6, 149.5, 149.4, 140.0, 138.7, 137.1, 132.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.7, 127.4, 127.4, 118.8, 110.0, 103.6, 103.2, 56.5, 54.9, 54.5, 17.0, 16.9. HRMS [M+Na] calculado: 413.1220. HRMS [M+Na] observado: 413.1222.

**Nome:** 2-(4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropyrimidina-5-carbonil)-L-fenilglicina **215g** 



Fórmula molecular:  $C_{21}H_{19}N_3O_6$ Massa Molecular: 409.1274Aspecto: Sólido brancoRendimento: 0.301g (74 %).Ponto de fusão: > 250°C (dec.)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3240, 1715, 1657, 1613, 1524, 1483, 1238, 1041, 933. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 – 8.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.08 – 8.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (s, 5H), 6.92 – 6.57 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 5.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.06 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  172.0, 171.8, 166.2, 166.1, 152.5, 147.2, 146.3, 139.8, 138.3, 138.2, 138.0, 137.2, 137.1, 128.2, 127.6, 119.6, 119.5, 107.8, 107.0, 106.9, 104.4, 103.8, 100.8, 56.4, 54.7, 54.4, 16.9, 16.8. HRMS [M-H] calculado: 432.1166. HRMS [M+Na] observado: 432.1171.

Nome: 2-(4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-*L*-fenilglicina 215h



IR (cm<sup>-1</sup>): 3281, 3107, 1716, 1678, 1659, 1616, 1525, 1512, 1279, 1243, 1176, 696. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 7H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.9, 171.7, 166.1, 165.8, 158.5, 158.4, 152.6, 152.5, 140.0, 138.0, 137.2, 137.1, 136.2, 128.0, 127.5, 127.4, 113.5, 113.4, 104.4, 103.6, 56.2, 54.8, 54.5, 54.3, 16.9, 16.8. HRMS [M+Na] calculado: 418.1373. HRMS [M+Na] observado: 418.1392.

**Nome:**(4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-*L*-fenilalanina **215i** 



Fórmula molecular:  $C_{21}H_{21}N_3O_5$ Massa Molecular: 395.1481Aspecto: Sólido brancoRendimento: 0.313g (74 %).Ponto de fusão: > 250°C (dec.)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3412, 3247, 2959, 1705, 1644, 1491, 1449, 1248, 1240. <sup>1</sup>H NMR

 $\circ$  (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (d, J = 7.66 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 – 7.04 (m, 5H), 6.85 – 6.40 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.12 – 2.80 (m, 2H), 1.87 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  173.4, 173.1, 166.7, 166.4, 152.8, 147.2, 146.3, 139.0, 138.1, 138.0, 137.8, 128.9, 128.1, 128.0, 126.2, 119.4, 119.2, 107.9, 106.8, 106.6, 104.8, 104.4, 100.8, 54.4, 54.1, 53.3, 36.3, 36.0, 16.7, 16.6. HRMS [M+Na] calculado: 446.1323. HRMS [M+Na] observado: 446.1329.

Nome: (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilalanina 215j

Fórmula molecular:  $C_{22}H_{20}N_4O_4$  Massa Molecular: 404.1485  $CO_2H$  Aspecto: Sólido branco Rendimento: 0.185g (50 %). Ponto de fusão: > 250<sup>0</sup>C (dec.)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3291, 3240, 2232, 1716, 1666, 1618, 1532, 1244, 756.<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.03 – 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.55 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 6H), 5.28 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.12 – 2.83 (m, 2H), 1.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  173.4, 173.2, 166.6, 166.3, 152.7, 149.3, 139.4, 138.4, 138.1, 137.8, 132.3, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 127.2, 126.9, 126.3, 126.2, 118.8, 109.8, 109.8, 103.9, 103.6, 54.5, 54.3, 53.4, 36.1, 35.9, 16.7. HRMS [M+Na] calculado: 427.1377. HRMS [M+Na] observado: 427.1380.

Nome: (4-(4-hidróxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilalanina



<sub>ОН</sub> 215k

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3412, 3247, 2959, 1705, 1644, 1491, 1449, 1248, 1240. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 – 7.74 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (s,1H), 6.99 – 6.79 (m, 3H), 6.72 – 6.51 (m, 4H), 5.97 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.96 – 2.69 (m, 2H), 1.89 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.5, 173.2, 166.7, 166.4, 155.8, 152.8, 147.2, 146.3, 139.0, 138.2, 137.8, 129.9, 128.1, 127.8, 119.5, 119.3, 114.9, 114.9, 107.9, 107.8, 106.8, 106.6, 104.8, 104.5, 100.8, 54.8, 54.4, 54.2, 53.8, 35.5, 35.3, 16.8, 16.7. HRMS [M+Na] calculado: 462.1272. HRMS [M+Na] observado: 462.1279.

# 5.8.3 Derivados diazoacetoacetanilidas 162 e derivados de oxindol 171

Nome: 2-diazo-N-metil-3-oxo-N-fenilbutanamida 162a

Fórmula Molecular:  $C_{11}H_{11}N_3O_2$  Massa Molecular: 217.0851 Aspecto: Óleo amarelo Rendimento: 100% Ponto de fusão: ---

Todos os dados espectroscópicos estão de acordo com os dados informados na literatura (DOYLE, MICHAEL P.; SHANKLIN, MICHAEL S.; *et al.*, 1988).

Nome: (Z)-1-metil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171a

 $\sim OH$ Fórmula Molecular:  $C_{11}H_{11}NO_2$ Massa Molecular: 189.0790 $\equiv O$ Aspecto: cristais roxosRendimento: 85%Ponto de fusão: 99 - 101°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 3429, 3057, 2931, 1660, 1607, 1465, 1265, 1156, 748. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 24.0, 7.3 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.8, 171.0, 138.8, 125.1, 122.2, 122.0, 119.6, 108.3, 101.7, 25.6, 20.2. [M-H] HRMS calculado: 188.0717 [M-H] HRMS observado: 188.0712.

Nome: 2-diazo-N-etil-3-oxo-N-fenilbutanamida 162b

Fórmula Molecular:  $C_{11}H_{11}N_3O_2$  Massa Molecular: 231.1008 Aspecto: Óleo amarelo Rendimento: 98% Ponto de fusão: ---

**IR** (**cm**<sup>-1</sup>): 2978, 2111, 1648, 1594, 1494, 1389, 1311, 1261, 701. Os demais dados espectroscópicos estão de acordo com os dados da literatura. (TOMIOKA *et al.*, 1981)

Nome: (Z)-1-etil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171b

 $ho_{H}$  Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> Massa Molecular: 203.0946 =0 Aspecto: Cristais roxos Rendimento: 90% Ponto de fusão: 100 – 2<sup>0</sup>C

IR (cm<sup>-1</sup>): 3429, 3057, 1660, 1607, 1490, 1465, 1368, 1295, 1265, 1156. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 14.6, 7.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz,1H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.0, 170.6, 137.9, 125.1, 122.4, 121.9, 119.8, 108.5, 101.8, 34.3, 20.3, 13.2. [M-H] HRMS calculado: 202.0873 [M-H] HRMS observado: 202.0873.

Nome: 2-diazo-N-benzil-3-oxo-N-fenilbutanamida 162c

 $V_{N_2}$ Fórmula Molecular:  $C_{11}H_{11}N_3O_2$ Massa Molecular: 231.1008Aspecto: Óleo amareloRendimento: 98%Ponto de fusão: ---

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3254, 2109, 1639, 1510, 1489, 1300, 1248, 1038, 638. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.19 (m, 8H), 7.14 – 7.00 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.55 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.8, 160.9, 141.4, 136.8, 130.1, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 127.3, 74.5, 54.1, 28.6. [M+Na] **HRMS calculado:** 316.1056 [M+Na] **HRMS observado:** 316.1056.

Nome: (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171c

Fórmula Molecular:  $C_{17}H_{15}NO_2$ Massa Molecular: 265.1103Aspecto: Cristais roxosRendimento: 90%Ponto de fusão:  $114 - 5^0C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2919, 1732, 1660, 1630, 1604, 1465, 1354, 1204, 1194, 898. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 6.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.51 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 171.1, 138.0, 136.0, 128.7, 127.6, 127.2, 125.2, 122.3, 122.1, 119.7, 109.3, 101.6, 43.2, 20.3. [M-H] HRMS calculado: 264.1030. [M-H] HRMS observado: 264.1046.

Nome: N-benzil-2-diazo-N-(2-iodo-4-metilfenil)-3-oxobutanamida 162d

 Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>
 Massa Molecular: 433.0287

 Aspecto: óleo amarelo claro
 Rendimento: 97%

 Ponto de fusão: -- Ponto de fusão: -- 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2925, 2105, 1655, 1484, 1379, 1251, 1189, 731, 700. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.28 (s, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.0, 160.7, 141.1, 141.0, 140.0, 136.1, 130.4, 130.3, 129.5, 128.4, 127.8, 100.0, 73.6, 52.9, 28.6, 20.5. [M+Na] HRMS calculado: 456.0179 [M+Na] HRMS observado: 456.0183.

Nome: (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-7-iodo-5-metil-2-indolinona 171d



Fórmula Molecular:  $C_{18}H_{16}INO_2$ Aspecto: Cristais roxos Ponto de fusão:  $141 - 43^{0}C$  Massa Molecular: 405.0226 Rendimento: 31%

IR (cm<sup>-1</sup>): 3439, 2919, 1650, 1628, 1589, 1467, 1309, 1203, 1186, 1172, 760. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\Box$  <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\Box$  174.6, 172.2, 138.3, 137.6, 135.9, 133.5, 128.6, 127.1, 126.3, 125.5, 120.6, 100.7, 72.6, 43.4, 20.9, 20.7. [M+Na] HRMS calculado: 428.0118 [M+Na] HRMS observado: 428.0124.

Nome: N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-N-(p-tolil)butanamida 162e



Fórmula Molecular:  $C_{19}H_{17}N_3O_4$ Massa Molecular: 351.1219Aspecto: Sólido verde claroRendimento: 95%Ponto de fusão:  $75 - 78^0C$ Ponto de fusão: 75 - 78°C

 $\delta \sim IR \ (\text{cm}^{-1})$ : 2886, 2106, 1648, 1636, 1502, 1489, 1384, 1254, 1036, 930. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.74 – 6.58 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.8, 160.8, 147.7, 147.0, 138.4, 130.6, 127.2, 122.2, 109.1, 108.0, 100.9, 74.3, 53.7, 28.5, 21.0. **[M+Na] HRMS calculado:** 374.1111 **[M+Na] HRMS observado:** 374.1111.

Nome: (Z)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2-indolinona 171e



Fórmula Molecular:  $C_{19}H_{17}NO_4$ Massa Molecular: 323.1158Aspecto: Cristais esverdeadosRendimento: 83%Ponto de fusão:  $148 - 50^{\circ}C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2916, 1656, 1634, 1606, 1502, 1483, 1449, 1249, 1198, 1041. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.19 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.48

(s, 3H), 2.38 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 171.0, 148.0, 147.0, 135.8, 131.5, 130.0, 125.6, 122.4, 120.6, 120.5, 109.0, 108.2, 107.8, 101.6, 101.0, 43.0, 21.3, 20.3. [M+Na] HRMS calculado: 346.1049 [M+Na] HRMS observado: 346.1049.

Nome: N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-N-fenilbutanamida 162f



Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Massa Molecular: 337.1063 Aspecto: Sólido amarelo Rendimento: 96% Ponto de fusão:  $66 - 68^{\circ}C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2886, 2106, 1648, 1636, 1502, 1489, 1384, 1254, 1036, 930. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 – 7.23 (m, 3H), 7.06 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.74 – 6.56 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.7, 160.7, 147.7, 147.0, 141.1, 130.5, 130.0, 128.2, 127.3, 122.2, 109.1, 108.0, 100.9, 74.4, 53.7, 28.5. [M+Na] HRMS calculado: 360.0954 [M+Na] HRMS observado: 360.0962.

Nome: (Z)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171f



Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> Massa Molecular: 309.1001 Aspecto: Cristais incolores Rendimento: 83% Ponto de fusão:  $151 - 3^{\circ}C$ 

IR (cm<sup>-1</sup>): 3060, 2916, 1659, 1626, 1601, 1503, 1447, 1249, 1196, 1184, 1036, 767. <sup>1</sup>H NMR (200 **MHz, CDCl**<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 2H), 6.89 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.83 – 6.66 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 171.0, 148.0, 147.1, 137.9, 129.9, 125.1, 122.3, 122.1, 120.6, 119.7, 109.3, 108.3, 107.8, 101.6, 101.0, 43.0, 20.3. [M-H] HRMS calculado: 308.0928 [M-H] HRMS observado: 308.0928.

Nome: 2-diazo-N-(4-(dimetilamino)benzil)-3-oxo-N-(p-tolil)-butanamida 162g



Fórmula Molecular: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> Aspecto: Óleo avermelhado Ponto de fusão: ---

Massa Molecular: 350.1743 Rendimento: 75%

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3346, 2925, 2108, 1644, 1522, 1512, 1384, 1359, 1191, 1164. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.12 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.0, 160.6, 150.0, 138.7, 138.2, 130.4, 129.8, 127.3, 124.5, 112.2, 74.3, 53.5, 40.4, 28.5, 21.0. [M+Na] HRMS calculado: 373.1635 [M+Na] HRMS observado: 373.1628.

Nome: (Z)-1-(4-(dimetilamino)benzil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2-indolinona 171g



**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3040, 2925, 1657, 1611, 1482, 1195, 919, 804. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26 – 7.13 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.7, 171.0, 150.0, 136.1, 131.3, 128.4, 125.6, 123.9, 122.5, 120.4, 112.7, 109.2, 101.8, 42.9, 40.5, 20.3. [M-H] HRMS calculado: 321.1608 [M-H] HRMS observado: 321.1607.

Nome: 2-diazo-N-(naftalen-1-il)-3-oxo-N-fenilbutanamida 162h

O<br/>N<br/>NFórmula Molecular:  $C_{20}H_{15}N_3O_2$ Massa Molecular: 329.1164Aspecto: cristais amarelo<br/>Ponto de fusão:  $123 - 5^0C$ Rendimento: 91%

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3061, 2111, 1654, 1592, 1508, 1340, 1256, 1187, 787. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 – 7.87 (m, 1H), 7.67 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.20 (m, 2H), 2.58 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.5, 162.3, 142.7, 138.0, 134.7, 130.0, 129.4, 129.2, 128.8, 127.8, 126.9, 126.8, 126.5, 125.7, 125.3, 122.2, 75.7, 28.6. [M+Na] HRMS calculado: 352.1056 [M+Na] HRMS observado: 352.1054.

Nome: Mistura de isômeros 171h



Fórmula Molecular:  $C_{20}H_{15}NO_2$ Massa Molecular: 301.1103 Aspecto: Cristais azulados Rendimento: 89% Ponto de fusão:  $75 - 77^0C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3054, 1653, 1618, 1253, 1498, 1221, 1203, 1180, 799. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 – 7.80 (m, 2H), 7.76 – 7.43 (m, 6H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (s,

2H), 6.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.33H), 2.86 – 2.42 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.4, 174.1, 171.6, 171.3, 139.8, 136.7, 134.7, 132.6, 131.8, 130.5, 130.1, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.5,

127.0, 126.6, 126.5, 125.7, 125.4, 125.3, 124.4, 123.2, 122.9, 122.5, 122.1, 121.6, 120.8, 119.8, 118.4, 110.1, 102.1, 101.6, 20.8, 20.5. [M-H] HRMS calculado: 300.1030 [M-H] HRMS observado: 300.1036.

Nome: 2-diazo-N-(2-naftalenil)-3-oxo-N-fenilbutanamida 162i



Fórmula Molecular:  $C_{20}H_{15}N_3O_2$ Aspecto: cristais amarelo Ponto de fusão:  $122 - 24^0C$ 

IR (cm<sup>-1</sup>): 3275, 3053, 2119, 1648, 1592, 1486, 1361, 1335, 1246, 751. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 – 7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.57 – 7.25 (m, 8H), 2.59 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.6, 161.8, 142.4, 139.8, 133.5, 131.8, 129.8, 129.7, 127.8, 127.7, 127.2, 126.8, 126.8, 126.6, 124.8, 124.6, 76.2, 28.6. [M+H] HRMS calculado: 352.1056 [M+H] HRMS observado: 352.1054.

Nome: Mistura de isômeros 171i



Fórmula Molecular:  $C_{20}H_{15}NO_2$ Massa Molecular: 301.1103 Aspecto: Cristais roxos Rendimento: 85% Ponto de fusão: 80 – 5<sup>0</sup>C

*Observado porCG-MS* IR (cm<sup>-1</sup>): 3055, 1722, 1659, 1634, 1601, 1501, 1481, 1209, 1158, 744. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 – 7.83 (m, 3H), 7.67 – 7.37 (m, 6H), 7.23 – 6.97 (m, 2H), 2.69 – 2.50 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.2, 173.2, 171.6, 170.8, 138.8, 134.0, 133.6, 132.7, 131.8, 131.4, 129.8, 129.7, 129.6, 128.3, 128.0, 127.8, 127.2, 126.9, 126.7, 126.5, 125.4, 125.3, 124.4, 122.7, 122.6, 122.4, 119.9, 118.3, 109.8, 105.5, 101.6, 101.0, 20.8, 20.6. [M-H] HRMS calculado: 300.1030 [M-H] HRMS observado: 300.1016.

Nome: 2-diazo-1-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-butano-1,3-diona 162j



Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Aspecto: óleo amarelo pegajoso Ponto de fusão: --- Massa Molecular: 243.1008 Rendimento: 98%

Massa Molecular: 329.1164

Rendimento: 95%

**IV** (cm<sup>-1</sup>): 2949, 2114, 1721, 1640, 1580, 1492, 1361, 1305, 1162, 1119, 1098, 815. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (s, 4H), 3.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.06 –

1.94 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.2, 160.7, 143.4, 138.2, 129.6, 127.1, 126.4, 122.0, 44.3, 27.8, 26.6, 24.0. [**M** + **Na**] **HRMS calculado**: 244.1080 [**M** + **Na**] **HRMS observado**: 240.0985

Nome: (Z)-1-(1-hidroxietilideno)-5,6-dihidro-4H-pIRrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-ona 171j

∕_ ОН	Fórmula Molecular: C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	Massa Molecular: 215.0946
	Aspecto: Cristais roxo	Rendimento: 28%
	Ponto de fusão: $125 - 8^{\circ}C$	

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3431, 2960, 2930, 1729, 1660, 1501, 1463, 1290, 1276, 1249, 818. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.05 – 6.90 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.8, 169.9, 134.9, 123.9, 121.7, 120.7, 120.4, 117.5, 102.6, 38.5, 24.7, 21.3, 20.2. . [M-H] HRMS calculado: 214.0873 [M-H] HRMS observado: 214.0884.

Nome: 2-diazo-1-(indolin-1-il)butano-1,3-diona 162k



IR (cm<sup>-1</sup>): 2996, 2127, 1636, 1597, 1481, 1395, 1536, 1244, 1162, 965. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.2, 158.4, 141.8, 132.2, 127.4, 125.1, 124.4, 116.3, 74.7, 49.6, 28.3, 27.7. [M+Na] HRMS calculado: 252.0743 [M+Na] HRMS observado: 256.0944.

Nome: 2-diazo-N-(4-metóxibenzil)-N-(naftalen-1-il)-3-oxobutanamida 162*t* 



Fórmula Molecular:  $C_{22}H_{19}N_3O_3$ Massa Molecular: 373.1426Aspecto: sólido amareloRendimento: 90%Ponto de fusão:  $76 - 78^0C$  $-78^0C$ 

IR (cm<sup>-1</sup>): 2998, 2278, 2110, 1644, 1510, 1403, 1386, 1358, 1207, 1056. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 – 7.71 (m, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.9,

161.6, 159.1, 136.4, 134.6, 130.7, 130.0, 129.8, 128.9, 127.8, 127.6, 126.9, 125.4, 121.7, 113.7, 73.7, 55.1, 53.1, 28.6. [M+Na] HRMS calculado: 396.1318 [M+Na] HRMS observado: 396.1311.

Nome: (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2H-benzo[g]-2-indolona 171



Fórmula Molecular: C22H19NO3Massa Molecular: 345.1365Aspecto: óleo pegajoso verde-escuroRendimento: 76%Ponto de fusão: ---

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3049, 2932, 1656, 1638, 1511, 1303, 1246, 1177, 1031, 806. <sup>1</sup>H **NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 6.92 (m, 4H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.8, 171.0, 158.3, 132.0, 131.3, 130.0, 128.6, 128.3, 128.1, 126.6, 126.5, 126.1, 125.4, 125.0, 123.9, 122.6, 121.8, 121.0, 120.5, 118.1, 117.9, 113.8, 113.1, 101.3, 54.7, 44.6, 20.3. [M+Na] HRMS calculado: 368.1257 [M+Na] HRMS observado: 368.1254.

Nome: 2-diazo-N-(4-metóxibenzil)-N-(naftalen-2-il)-3-oxobutanamida 162m

Fórmula Molecular:  $C_{22}H_{19}N_3O_3$ Massa Molecular: 373.1426Aspecto: sólido amareloRendimento: 90%Ponto de fusão:  $96 - 98^0C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3058, 2836, 2110, 1647, 1512, 1388, 1249, 1210, 1176, 1032, 794. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.7, 161.0, 159.1, 138.6, 133.5, 132.2, 130.3, 130.1, 128.8, 127.9, 127.8, 127.1, 125.9, 124.8, 113.9, 74.8, 55.2, 53.6, 28.5. [M+Na] HRMS calculado: 396.1318 [M+Na] HRMS observado: 396.1312.

Nome: (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2H-benzo[g]-2-indolona 171m



Fórmula Molecular: C22H19NO3Massa Molecular: 345.1365Aspecto: óleo pegajoso verde-escuroRendimento: 73%Ponto de fusão: ---

IR (cm<sup>-1</sup>): 3058, 2929, 1726, 1705, 1630, 1613, 1514, 1249, 1177, 1033, 809. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.18 – 4.87 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,

**CDCl<sub>3</sub>**) δ 199.9, 171.5, 159.3, 142.0, 130.3, 129.7, 129.1, 128.7, 127.9, 127.6, 124.3, 122.3, 116.6, 114.3, 114.2, 110.4, 61.4, 55.2, 43.7, 27.7. [**M**+**Na**] **HRMS calculado:** 368.1257 [**M**+**Na**] **HRMS observado:** 368.1254.

# 5.8.4 espiro-[3,2-pirrolidin-oxindol] 217/ diazo espiro-[3,2-pirrolidin-oxindol] 218/ Lactamas 238

**Nome:** di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato **217a** 



Fórmula molecular:  $C_{23}H_{24}N_2O_5$ Aspecto: solido branco cristalino Ponto de fusão:  $155 - 7^0C$  Massa molecular: 408.1685 Rendimento: 90%

IR (cm<sup>-1</sup>): 3300, 1737, 1726, 1701, 1609, 1203, 1168. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.06 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 8.0, 6.8, 5.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 14.2, 6.7 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.2, 173.6, 169.9, 144.0, 138.1, 129.5, 128.6, 128.4, 126.5, 125.0, 123.0, 107.7, 69.4, 63.9, 57.0, 51.6, 51.4, 49.2, 35.9, 26.4. HRMS [M+H] calculado: 409.1758. HRMS [M+H] observado: 409.1749.

Nome: di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-

3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218a



Fórmula molecular:  $C_{27}H_{26}N_4O_7$ Massa molecular: 518.1801Aspecto: solido amarelo cristalinoRendimento: 95%Ponto de fusão:  $158 - 60^{0}C$ Ponto de fusão: 158 - 60°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 2953, 2111, 1720, 1701, 1647, 1348, 1169. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 7H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 7H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 7H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 7H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 7H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz), 100 (m, 7H), 100 (m, 7H),

1H), 4.96 (ddd, *J* = 10.4, 7.7, 2.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 14.0, 10.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 6H), 1.89 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (**50** MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.0, 175.4, 170.1, 169.3, 159.4, 144.2, 139.4, 130.0, 129.7, 129.0, 127. 0, 126.8, 124.1, 122.7, 108.9, 70.9, 62.1, 52.6, 52.2, 52.0, 47.6, 38.5, 26.8, 26.5. HRMS [M+Na] calculado: 541.1693. HRMS [M+Na] observado: 541.1692. **Nome**: di-metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'-pIRrolizina]-1',2'-di-carboxilato**238a** 



IR (cm<sup>-1</sup>): 3402, 3032, 2952, 1740, 1712, 1694, 1380, 1206, 1171, 750. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 6H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.8, 175.4, 170.7, 167.7, 163.4, 144.2, 138.2, 130.0, 129.0, 129.0, 127.7, 127.6, 126.7, 123.8, 123.3, 108.1, 67.6, 66.2, 64.5, 58.7, 52.2, 51.9, 44.8, 42.5, 30.4, 26.8. HRMS [M+Na] calculado: 513.1632. HRMS [M+Na] observado: 513.1626.



**CDCl**<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 6.89 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 2H), 4.09 (ddd, J = 10.6, 6.6, 4.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 10.9, 10.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.5, 171.6, 169.9, 143.4, 136.9, 129.8, 129.7, 129.4, 128.4, 126.6, 123.7, 122.7, 107.8, 67.7, 61.7, 56.3, 52.2, 51.6, 50.6, 39.6, 26.4. HRMS [M+Na] calculado: 431.1577. HRMS [M+Na] observado: 431.1578.

**Nome:** di-metil (3*R*,3'*S*,4'*S*,5'*R*)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **218b** 



IR (cm<sup>-1</sup>): 2953, 2111, 1720, 1701, 1647, 1348, 1169. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 4.74 (ddd, J = 10.9, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 12.3, 11.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.0, 173.4, 170.4, 167.3, 160.1, 143.2, 135.1, 131.0, 130.5, 128.9, 127.2, 124.8, 124. 0, 123.3, 108.0, 70.1, 61.4, 54.8, 52.8, 52.0, 45.2, 27.4, 26.7. HRMS [M+Na] calculado: 541.1693. HRMS [M+Na] observado: 541.1685.

**Nome:** di-metil (1'*S*,2'*S*,3*R*,6'*S*,7'*S*,7a'*R*)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato **238b** 



IR (cm<sup>-1</sup>): 3405, 2961, 1742, 1732, 1708, 1377, 1335, 1275, 1140, 762. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50 – 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 6H), 7.14 (td, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.2, 173.7, 171.5, 168.9, 163.7, 144.0, 137.4, 130.2, 128.7, 127.8, 127.6, 124.7, 123.9, 123.0, 108.6, 66.8, 65.3, 65.1, 57.9, 52.5, 52.2, 44.8, 44.7, 31.0, 26.2. HRMS [M+Na] calculado: 513.1632. HRMS [M+Na] observado: 513.1634.

# **Nome:** metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilespiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'carboxilato **217c1**



Fórmula molecular:  $C_{27}H_{26}N_2O_3$ Aspecto: sólido branco cristalino Ponto de fusão:  $126 - 24^0C$  Massa molecular: 426.1943 Rendimento: 50%

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3354, 2970, 1731, 1708, 1614, 1496, 1471, 1305, 1168, 747. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.21

(m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.8, 9.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.1, 10.5 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H). <sup>13</sup>C **NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  172.8, 143.6, 138.8, 134.5, 129.4, 129.1, 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 126.3, 123.3, 122.8, 107.7, 72.6, 58.2, 56.4, 51.8, 48.9, 40.6, 25.4. **HRMS [M+H] calculado**: 427.2016. **HRMS [M+H] observado**: 427.1913.

fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato **218c1** 



Fórmula molecular:  $C_{31}H_{28}N_4O_5$ Massa molecular: 536.2060Aspecto: solido amarelo cristalinoRendimento: 74%Ponto de fusão:  $164 - 6^0C$ 

<sup>Me</sup> IR (cm<sup>-1</sup>): 2920, 2125, 1783, 1723, 1611, 1291, 1171, 739. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 7H), 7.18 – 7.06 (m, 3H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 13.9, 8.7 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 13.9, 5.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.9, 169.7, 159.2, 143.5, 136.9, 132.0, 129.8, 129.5, 129.0, 128.8, 128.0, 127.9, 127.6, 127.2, 123.2, 122.2, 108.6, 73.7, 60.4, 54.8, 52.1, 46.6, 39.1, 26.8, 25.6. HRMS [M+Na] calculado: 559.1952. HRMS [M+Na] observado: 559.1954.

Nome: metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',7'-difenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato **238c** 



**NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.40 – 7.35 (m, 5H), 7.29 (dd, J = 6.5, 1.8 Hz, 2H), 7.20 – 7.05 (m, 4H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 15.7, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.1, 173.3, 170.9, 165.7, 143.2, 137.1, 132.3, 129.9, 128.7, 128.1, 128.1, 128.0, 127.6, 125.4, 122.7, 122.37, 108.5, 70.4, 65.8, 64.0, 59.4, 51.6, 47.0, 45.3, 31.6, 25.7. HRMS [M+Na] calculado: 531.1890. HRMS [M+Na] observado: 531.1877.

**Nome:** metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*S*)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'- carboxilato **217c2** 



**CDCl3**)  $\delta$  7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 9H), 6.99 (dd, J = 5.7, 1.5

Hz, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.0, 7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.7, 170.5, 143.4, 139.0, 138.1, 130.1, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.4, 127.2, 126.4, 124.2, 122.7, 107.7, 68.2, 65.4, 61.4, 53.0, 51.3, 39.0, 26.4. HRMS [M+H] calculado: 427.2016. HRMS [M+H] observado: 427.1914.

**Nome:** metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*S*)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato **218c2** 



Fórmula molecular: C31H28N4O5Massa molecular: 536.2060Aspecto: solido amarelo cristalinoRendimento: 93%Ponto de fusão: óleo amarelo pegajosoPonto de fusão: óleo amarelo pegajoso

<sup>Me</sup> **IR** (cm<sup>-1</sup>): 2920, 2125, 1783, 1723, 1611, 1291, 1171, 739. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.22 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 14.1, 1.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.0, 174.0, 167.3, 160.2, 143.0, 137.0, 135.7, 130.8, 130.3, 129.0, 128.7, 128.7, 127.9, 127.0, 125.0, 124.6, 123.2, 107.9, 77.2, 71.2, 65.4, 59.7, 51.6, 46.6, 33.4, 27.4, 26.6. HRMS [M+Na] calculado: 531.1952. HRMS [M+Na] observado: 531.1888.

Nome: (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin-2-ona 217d



Fórmula molecular:  $C_{32}H_{28}N_2O_2$ Massa molecular: 472.2151Aspecto: sólido branco cristalinoRendimento: 71%Ponto de fusão:  $134 - 36^0C$ Ponto de fusão: 134 - 360°C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3333, 1712, 1683, 1613, 1494, 1471, 1348, 747, 700. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 10H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 10.8, 7.3, 3.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197.3, 179.9, 142.7, 139.6, 138.0, 137.3, 132.6, 129.7, 129.4, 129.1, 128.9, 128.8, 128.5, 127.9, 127.6, 127.2, 126.5, 125.1, 123.1, 107.5, 68.7, 65.1, 64.3, 52.3, 38.8, 26.0. HRMS [M+H] calculado: 473.2224. HRMS [M+H] observado: 473.2218. **Nome:** 1-((3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin]-1'-il)-2-diazobutane-1,3-diona **218d** 



Fórmula molecular:  $C_{36}H_{30}N_4O_4$ Massa molecular: 582.2267Aspecto: solido amarelo cristalinoRendimento: 92%Ponto de fusão:  $136 - 8^0C$ C

Me **IR** (cm<sup>-1</sup>): 3412, 2104, 1711, 1682, 1650, 1613, 1373, 1346, 1261, 1094, 757, 689. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 7H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 6H), 7.10 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  194.4, 174.1, 160.3, 141.8, 137.3, 136.8, 135.8, 133.1, 130.9, 130.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.1, 127.8, 127.7, 127.0, 125.3, 124.8, 123.6, 108.0, 72.1, 65.0, 61.3, 27.4, 25.9. HRMS [M+Na] calculado: 605.2159. HRMS [M+Na] observado: 605.2159.

#### Nome:

(1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-2'-benzoil-1-metil-1',7'-difenil-1',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2,5'(2'H)-diona **238d** 



IR (cm<sup>-1</sup>): 3413, 3060, 2933, 1716, 1682, 1613, 1354, 1222, 749. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.54 – 7.50 (comp., 2H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 11H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.07 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.9, 7.3 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.53 – 4.49 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 11.8, 9.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.5, 176.1, 169.3, 157.9, 148.8, 138.7, 137.0, 136.6, 133.0, 131.0, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.8, 127.3, 126.5, 125.5, 121.4, 113.2, 108.3, 78.1, 67.2, 63.7, 53.2, 39.4, 30.5, 20.5. HRMS [M+Na] calculado: 577.2097. HRMS [M+Na] observado: 577.2092.

Nome: (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'*H*-spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-*c*]pirrol]-2,4',6'(5'*h*)-triona **217e** 



-7.26 (m, 5H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 13.8, 10.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.5, 175.3, 173.8, 143.5, 139.3, 131.8, 129.9, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 126.4, 126.2, 125.9, 122.7, 108.3, 67.7, 58.7, 51.7, 47.6, 38.2, 26.0.

Nome: (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-2'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'*H*-spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-*c*]pirrol]-2,4',6'(5'*H*)-triona **218e** 



Fórmula molecular:  $C_{31}H_{25}N_5O_5$ Aspecto: sólido amarelo cristalino Ponto de fusão:  $190 - 2^0C$  Massa molecular: 547.1856 Rendimento: 93%

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3435, 2134, 1724, 1651, 1610, 1373, 1191, 724. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49 – 7.38 (m, 5H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.31 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.06 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.6, 173.5, 171.4, 159.8, 144.4, 137.2, 131.1, 130.6, 129.6, 129.2, 128.9, 128.9, 127.5, 126.0, 125.3, 124.1, 122.7, 109.5, 71.3, 61.0, 52.4, 47.7, 38.8, 26.9, 26.7. HRMS [M+Na] calculado: 570.1747. HRMS [M+Na] observado: 570.1748.

**Nome:** (3*R*,3a'*S*,7'*S*,8'*S*,8a'*R*,8b'*R*)-7'-acetil-1-metil-2',8'-difenil-7',8',8a',8b'-tetrahidro-1'*H*-spiro[indolina-3,4'-pirrolo[3,4-*a*]pirrolizina]-1',2,3',6'(2'*H*,3a'*H*)-tetraona **238e** 



IR (cm<sup>-1</sup>): 3062, 2938, 1718, 1613, 1373, 1176, 754. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 5H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.05 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.4, 174.5, 173.0, 171.7, 164.1, 143.8, 137.6, 131.3, 131.1, 129.5, 129.1, 129.1, 128.3, 127.9, 126.1, 124.9, 123.2, 121.6, 109.5, 67.0, 66.7, 65.1, 56.8, 44.8, 43.0, 31.3, 26.9. HRMS [M+Na] calculado: 542.1686. HRMS [M+Na] observado: 542.1679.



Ponto de fusão:  $93 - 5^{\circ}C$ 

IR (cm<sup>-1</sup>): 3349, 2952, 1724, 1612, 1285, 1262, 1170, 753. <sup>1</sup>H NMR (200 **MHz, CDCl**<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 – 7.24 (m, 5H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 6.7, 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.28 – 2.99 (m, 5H), 2.04 (s. 1H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.2, 164.5, 161.7, 147.0, 143.9, 136.7, 135.8, 130.0, 129.9, 129.8, 128.6, 126.8, 123.9, 123.0, 108.1, 74.7, 67.0, 52.4, 52.1, 41.2, 26.4. HRMS [M+Na] calculado: 429.1421. HRMS [M+Na] observado: 429.1425.

Nome: di-metil (3S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-1',5'dihidrospiro[indolina-3,2'-pirrol]-3',4'-dicarboxilato 218f



IR (cm<sup>-1</sup>): 2954, 2110, 1728, 1652, 1612, 1471, 1351, 1291, 1261, 1129. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, **CDCl**<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.33 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 13.8, 7.6 Hz, 2H), 5.91 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H),14.2, 6.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) § 171.6, 163.2, 160.3, 158.8, 143.8, 142.2, 135.4, 130.9, 130.5, 129.0, 127.3, 126.0, 124.4, 123.3, 108.6, 77.2, 75.9, 66.5, 52.9, 52.6, 27.1, 26.7. HRMS [M+Na] calculado: 539.1537. HRMS [M+Na] observado: 539.1545.

Nome: (3S,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-5',6',7',7a'di-metil tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238f



Me

Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> Massa molecular: 488.1584 Aspecto: sólido amarelo pálido Rendimento: 90% Ponto de fusão:  $178 - 80^{\circ}C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2962, 1740, 1716, 1614, 1474, 1345, 1260, 1130, 755. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.35 (m, 6H), 7.07 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 1.5, 10.0 Hz, 10.0 = 11.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.3, 171.5, 166.5, 162.2, 160.6, 144.3, 142.6, 137.0, 135.6, 130.8, 128.9, 127.9, 127.8, 124.3, 123.1, 122.8, 108.8, 72.0, 71.9, 64.7, 52.6, 52.2, 49.7, 31.5, 26.8. HRMS [M+Na] calculado: 511.1475. HRMS [M+Na] observado: 511.1476.

Nome: etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 217g



Fórmula molecular: C22H24N2O3Massa molecular: 364.1787Aspecto: óleo incolorRendimento: 94%Ponto de fusão: ----

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3337, 2978, 1720, 1613, 1494, 1471, 1376, 1350, 1194, 753. <sup>1</sup>H **NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 – 7.22 (m, 6H), 7.12 – 6.97 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (td, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.66 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 – 2.81 (m, 2H), 2.26 (dd, J = 14.7, 8.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H), 0.74 (t, J = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C **NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.5, 170.6, 143.5, 138.7, 131.0, 129.2, 129.1, 128.4, 126.3, 124.0, 122.8, 107.7, 68.9, 60.2, 59.7, 53.7, 42.1, 34.7, 26.4, 13.5. **HRMS** [M+H] calculado: 365.1860. **HRMS** [M+H] observado: 365.1797.

**Nome:** Etil (3*R*,3'*S*,5'*S*)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3'-carboxilato **218g** 



Fórmula molecular:  $C_{26}H_{26}N_4O_5$ Massa molecular: 474.1903Aspecto: sólido amarelo cristalinoRendimento: 95%Ponto de fusão:  $120 - 3^0C$ Ponto de fusão: 120 - 30°C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3253, 2107, 1727, 1651, 1613, 1374, 1349, 1263, 1164, 755. <sup>1</sup>H **NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.90 – 6.75 (m, 2H), 6.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 3.32 – 3.13 (m, 5H), 2.68 – 2.35 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.76 (t, J = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 **MHz, CDCl**<sub>3</sub>)  $\delta$  190.7, 174.0, 167.9, 159.6, 143.7, 136.1, 130.1, 130.1, 129.6, 128.8, 127.0, 126.4, 126.0, 123.8, 123.1, 108.1, 72.7, 71.2, 60.8, 59.3, 52.0, 38.6, 30.9, 27.4, 26.6, 13.5. **HRMS** [M+H] **calculado**: 497.1795. **HRMS** [M+H] **observado**: 497.1801.

**Nome:** Etil (2'*S*,3*R*,6'*S*,7'*S*,7a'*S*)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato **238g** 

 $\begin{array}{ccc} H & Ph \\ EtO_2C & H & Fórmula molecular: C_{26}H_{26}N_2O_5 \\ \hline & & Ac \\ N & & Ac \\ \hline & & N \\ Me \end{array} \qquad \begin{array}{c} Fórmula molecular: C_{26}H_{26}N_2O_5 \\ \hline & & Aspecto: sólido branco \\ \hline & & Ponto de fusão: 205 - 7^0C \\ \hline & & \\ \end{array} \qquad \begin{array}{c} Massa molecular: 446.1842 \\ \hline & & Rendimento: 75\% \\ \hline & & \\ \end{array}$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2986, 1722, 1669, 1614, 1376, 1350, 1234, 1210, 753. <sup>1</sup>H NMR (**300** MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.29 (m, 6H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 3.65 (q, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (**75** MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.8, 174.4, 168.2, 165.2, 144.4, 137.8, 130.2, 129.0, 127.7, 127.5, 124.9, 123.2, 123.1, 108.3, 65.8, 65.3, 64.9, 60.8, 56.3, 49.5, 32.5, 31.1, 26.8, 13.4. HRMS [**M+Na**] calculado: 469.1733. HRMS [**M+Na**] observado: 469.1734.

Nome: Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilatoMeO\_2CCH3Fórmula molecular: C17H20N2O5Massa molecular: 332.1372Aspecto: solido branco cristalinoRendimento: 100%

Ponto de fusão:  $198 - 200^{\circ}C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2594, 1730, 1711, 1629, 1336, 1190, 1169. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.75 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.7, 6.2, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.3, 173.5, 170.0, 144.0, 129.4, 128.7, 124.9, 123.0, 107.7, 69.7, 57.9, 57.2, 51.6, 51.4, 51.2, 26.4, 14.3. HRMS [M+H] calculado: 333.1450. HRMS [M+H] observado: 333.1445.

Nome: Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-

pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218h



Fórmula molecular:  $C_{21}H_{22}N_4O_7$ Massa molecular: 442.1488Aspecto: solido amarelo cristalinoRendimento: 95%Ponto de fusão:  $123 - 5^0C$ Fonto de fusão: 123 - 50°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 2953, 2109, 1740, 1725, 1652, 1613, 1472, 1375, 1259, 1203. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.05 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.78 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.3, 175.8, 169.4, 169.2, 156.0, 143.9, 129.9, 126.1, 123.9, 122.8, 108.6, 70.5, 56.1, 52.6, 52.1, 51.9, 47.8, 27.7, 26.7, 18.3. HRMS [M+Na] calculado: 465.1380. HRMS [M+Na] observado: 465.1381. Nome: Di-metil (1'R,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238h



(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (tdd, J = 7.8, 4.4, 1.1 Hz, 2H), 7.05 (dtd, J = 10.3, 7.7, 0.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.74 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 9.1, 7.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.82 (ddd, J = 13.1, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 2.47 (ddd, J = 13.1, 10.3, 9.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.93 (ddd, J = 1.1), 1.93 (d13.1, 9.9, 7.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.9, 201.6, 175.3, 175.0, 171.5, 170.6, 168.3, 167.9, 165.3, 164.8, 144.1, 129.9, 126.9, 126.6, 123.5, 123.1, 122.9, 122.8, 108.2, 108.1, 65.1, 64.5, 62.4, 60.8, 60.1, 58.7, 58.6, 58.6, 52.2, 52.0, 51.8, 51.8, 45.8, 45.5, 29.7, 28.9, 26.7, 26.7, 23.1, 22.9. HRMS [M+Na] calculado: 437.1319. HRMS [M+Na] observado: 437.1325.

Nome: Di-metil (3R,3'S,4'S)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217i



dr =3:1

MeO<sub>2</sub>C

O  $N_2$ 

MeO<sub>2</sub>C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2594, 1730, 1711, 1629, 1336, 1190, 1169. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 (d, J = 7.2 Hz, 0.4H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dt, J = 14.8, 7.2 Hz, 2.8H), 6.89 – 6.74 (m, 1.6H), 4.04 -3.70 (m, 8H), 3.52 (s, 1H), 3.33 - 3.11 (m, 9H), 2.12 (s, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.7, 174.4, 171.7, 170.6, 170.5, 144.4, 143.8, 129.9, 129.8, 129.7, 123.8, 123.1, 122.9, 108.2, 108.1, 69.8, 68.3, 57.6, 56.6, 55.8, 54.4, 52.3, 52.2, 52.0, 51.7, 50.8, 26.5, 26.1, 20.3, 17.1.HRMS [M+H] calculado: 333.1450. HRMS [M+H] observado: 333.1445.

Nome: Di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218i

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

uma única mancha na CCF Massa molecular: 442,1488
Aspecto: solido amarelo cristalino

Rendimento: 87% (d.r.= 3:1)

Ponto de fusão:  $116 - 8^{\circ}C$ 

IR (cm<sup>-1</sup>): 2955, 2111, 1739, 1652, 1613, 1472, 1376, 1265, 1198, 1098. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.22 – 7.01 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 – 3.46 (m, 1H), 3.32 – 3.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H / 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H = **3H**). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.1, 189.8, 173.1, 170.1, 169.6, 168.2, 167.5, 158.5, 157.3, 144.4, 143.7, 130.3, 129.9, 129.5, 128.3, 126.3, 126.0, 123.3, 123.1, 122.9, 121.9, 108.5, 108.4, 73.3, 70.5, 69.2, 56.9, 54.6, 53.6, 52.8, 52.5, 52.4, 52.1, 51.0, 47.2, 27.6, 27.4, 26.7, 26.4, 21.0, 18.7. HRMS [M+Na] calculado: 465.1380. HRMS [M+Na] observado: 465.1387.

**Nome:** Di-metil (1'*S*,2'*S*,3*R*,7a'*R*)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato **238i** 



Fórmula molecular:  $C_{17}H_{20}N_2O_5$ Massa molecular: 332.1372Aspecto: sólido amarelo cristalinoRendimento: 80%Ponto de fusão:  $190 - 1^0C$ Fonto de fusão: 190 - 10°C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3418, 2954, 1719, 1698, 1613, 1377, 1205, 1178, 761. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.07 – 6.80 (m, 3H), 4.52 – 4.30 (m, 1H), 4.21 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 – 3.38 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.75 – 2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 2H / 2.24 (s, 1H = **3H**). <sup>13</sup>C NMR (**50** MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.28, 200.64, 173.68, 173.41, 169.56, 169.26, 168.00, 167.81, 165.95, 144.32, 144.07, 130.30, 123.96, 123.17, 122.99, 122.73, 108.43, 108.34, 64.47, 64.43, 62.69, 61.07, 58.39, 58.12, 58.01, 52.65, 51.94, 50.50, 49.87, 30.40, 29.46, 28.45, 28.41, 26.81, 26.77.HRMS [M+Na calculado: 437.1319. HRMS [M+Na] observado: 437.1325.

Nome: Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217j



Fórmula molecular:  $C_{20}H_{26}N_2O_5$ Massa molecular: 374.1842 Aspecto:solido branco cristalinoRendimento: 96%Ponto de fusão:  $119 - 120^{0}C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3304, 2956, 1732, 1707, 1607, 1434, 1170. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.32 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 1.75 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.40 (qd, J = 13.8, 6.6 Hz,

2H), 0.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.4, 173.7, 170.1, 144.1, 129.4, 128.8, 124.9, 123.0, 107.7, 69.4, 61.2, 57.1, 51.6, 51.4, 50.2, 38.6, 26.4, 26.0, 22.9, 22.7. HRMS [M+H] calculado: 375.1914. HRMS [M+H] observado: 375.1911. Nome: Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-

MeO<sub>2</sub>C MeO<sub>2</sub>C N N N Me

Me MeO

м̀

pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **218j** Fórmula molecular:  $C_{24}H_{28}N_4O_7$  Massa molecular: 484.1958 Aspecto: solido amarelo cristalino Rendimento: 75% Ponto de fusão:  $108 - 10^{0}C$ 

Me IR (cm<sup>-1</sup>): 2956, 2106, 1740, 1720, 1649, 1611, 1374, 1353, 1197, 1172. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.64 (dt, J = 6.7 Hz, 1H + H<sub>2</sub>O), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.7, 169.9, 168.8, 160.1, 143.9, 143.4, 139.2, 130.2, 129.6, 126.5, 126.4, 125.2, 123.2, 108.6, 71.0, 59.4, 53.8, 52.0, 51.9, 47.1, 40.5, 26.9, 26.7, 25.4, 22.9, 22.4, 21.5. HRMS [M+Na] calculado: 507.1850. HRMS [M+Na] observado: 507.1848.

Nome:	Di-metil	(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6' <i>S</i> ,8a' <i>R</i> )-6'-acetil-1,7',7'-trimetil-2,5	5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'-hexahidro-2'H-
		spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxila	to <b>238j</b>
MeO <sub>2</sub> C	H	Fórmula molecular: C24H28N2O7	Massa molecular: 456.1897
MeO <sub>2</sub> C-		Aspecto: solido esverdeado	Rendimento: 65%
	/́=00 N	Ponto de fusão: $184 - 6^{0}C$	
	Me	<b>IR</b> (cm <sup>-1</sup> ): 2953, 1749, 1716, 1649, 1613	, 1196, 1173, 754. <sup>1</sup> H NMR (400

**MHz, CDCl3**)  $\delta$  7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 6.98 (td, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 12.2, 5.7, 3.9 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 4H), 3.46 (dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.28 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.56 (ddd, J = 13.0, 3.6, 1.2 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl3)  $\delta$  203.8, 176.9, 170.6, 167.9, 165.0, 144.6, 129.1, 126.2, 125.2, 122.8, 107.6, 67.9, 66.1, 58.9, 53.9, 52.0, 51.8, 48.0, 34.4, 33.4, 32.2, 28.3, 27.0, 26.6. HRMS [M+Na] calculado: 479.1788. HRMS [M+Na] observado: 479.1784.

**Nome:** Di-metil (*3R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-1'-(2-diazoacetil)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **218j1** 

$\sim$	Fórmula molecular: C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	Massa molecular: 442.1852
	Aspecto: óleo amarelo	Rendimento: 61%

Ponto de fusão: --- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.79 (br, 1H), 4.08 (dd, J = 12.5, 7.5 Hz, 1H), **3.90 (d**, J = 12.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Nome: Di-metil (1'R,2'R,3R,8a'S)-1,7',7'-trimetil-2,5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'-hexahidro-2'*H*-spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxilato **238j1** 



Ph

C

Fórmula molecular:  $C_{22}H_{26}N_2O_6$ Massa molecular: 414.1791Aspecto: sólido branco cristalinoRendimento: 94%Ponto de fusão:  $159 - 6^0C$ C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2954, 1744, 1728, 1707, 1666, 1296, 1198, 1177, 750. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 – 4.57 (ddd, J = 7.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 13.0, 3.3, 2.3 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.6, 173.0, 170.1, 169.7, 144.5, 130.1, 129.5, 123.5, 123.4, 108.5, 68.9, 59.5, 55.2, 53.0, 52.6, 48.3, 46.6, 39.6, 32.3, 31.4, 26.6, 26.6. HRMS [M+Na] calculado: 437.1683. HRMS [M+Na] observado: 437.1667.

Nome: (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'-pIRrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona **217k** 

Fórmula molecular:  $C_{24}H_{25}N_3O_3$ Massa molecular: 403.1896Aspecto: solido branco cristalinoRendimento: 100%Ponto de fusão:  $215 - 16^0C$ Formation of the second s

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2956, 1716, 1614, 1496, 1471, 1374, 1348, 1193, 754. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 – 7.26 (m, 6H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.05 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.6, 175.2, 173.8, 143.6, 131.9, 130.0, 129.2, 128.6, 126.3, 126.1, 125.8, 122.8, 108.4, 68.3, 56.4, 51.9, 48.3, 40.4, 26. 2, 26.1, 23.4, 22.1. HRMS [M+H] calculado: 404.1969. HRMS [M+H] observado: 404.1939.

**Nome:** (3R,3'R,3a'R,6a'S)-2'-(2-diazo-3-oxobutanoi)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona**218k** 

Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> Massa molecular: 513.2012



Aspecto: solido amarelo cristalino

Ponto de fusão:  $165 - 8^{\circ}C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2959, 2110, 1721, 1653, 1613, 1372, 1197. <sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 – 7.31 (m, 4H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 6.99 – 6.84 (m, 3H), 5.04 (dd, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 – 1.98 (m, 2H), 1.70 (dd, *J* = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.81, 173.75, 173.17, 170.77, 159.03, 144.01, 130.90, 130.70, 129.02, 128.74, 125.96, 125.49, 123.47, 122.91, 109.32, 73.82, 71.06, 59.29, 53.22, 47.38, 42.00, 27.08, 26.94, 25.95, 23.37, 21.76. HRMS [M+Na] calculado: 536.1904. HRMS [M+Na] observado: 536.1910.

**Nome:** (3R,3a'S,7'S,8'R,8a'R,8b'R)-7'-acetil-8'-isopropil-1-metil-2'-fenil-7',8',8a',8b'-tetrahidro-1'*H*-spiro[indolina-3,4'-pirrolo[3,4-*a*]pirrolizina]-1',2,3',6'(2'*H*,3a'*H*)-tetraona **238k** 



Fórmula molecular:  $C_{28}H_{27}N_3O_5$ Massa molecular: 485.1951Aspecto: solido amarelo pálidoRendimento: 100%Ponto de fusão:  $156 - 7^0C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>):2959, 1782, 1717, 1692, 1614, 1373, 1355, 1194, 1168, 753. <sup>1</sup>H **NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 – 7.31 (m, 7H), 7.07 – 6.82 (m, 4H), 4.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).<sup>13</sup>C NMR (50 **MHz**, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.0, 174.6, 173.1, 171.7, 164.9, 143.7, 131.4, 130.9, 129.4, 129.3, 129.0, 126.2, 126.0, 125.2, 123.1, 121.3, 109.4, 65.3, 64.8, 64.4, 56.8, 46.0, 42.8, 32.2, 31.2, 26.8, 20.9, 20.9. **HRMS** [M+Na] calculado: 508.1842. **HRMS** [M+Na] observado: 508.1837.

**Nome:** dimetil (*3R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-isopropil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato **217***ℓ* 



Fórmula molecular:  $C_{19}H_{24}N_2O_5$ Massa molecular: 360.1685Aspecto: solido branco cristalinoRendimento: 100%Ponto de fusão:  $168 - 70^{0}C$ Sector contraction

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3296, 1748, 1725, 1701, 1609, 1196, 1167. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.04 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.65 (tdd, J = 13.2, 8.3, 4.5 Hz, 1H), 1.10 – 0.94 (m, 7H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.7, 174.1, 170.2, 144.2, 129.6, 129.0, 125.2, 123.2, 107.9, 70.7, 69.6, 57.7, 51.8, 51.5, 49.2, 29.5, 26.6, 21.6, 20.9. HRMS [M+H] calculado: 361.1763. HRMS [M+H] observado: 361.1750.



Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> Aspecto: óleo amarelo claro

Ponto de fusão: ----

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.88 – 2.73 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.06 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.86, 143.95, 130.40, 126.22, 123.29, 108.89, 70.89, 66.43, 52.13, 52.07, 31.33, 27.23, 26.90, 20.48.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*S*)-5'-(*terc*-butil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato **217m** 



Fórmula molecular:  $C_{20}H_{26}N_2O_5$ Aspecto: solido branco cristalino Ponto de fusão:  $210 - 2^0C$  Massa molecular: 374.1842 Rendimento: 87%

Massa molecular: 470.1801

Rendimento: 99%

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3301, 1751, 1729, 1700, 1608, 1432, 1194, 1167. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.81 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.7, 6.2, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 0.92 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.5, 174.2, 169.9, 144.1, 129.3, 129.0, 125.2, 123.0, 107.7, 72.0, 68.4, 57.2, 51.8, 51.3, 47.2, 32.4, 27.6, 26.4. HRMS [M+H] calculado: 375.1920. HRMS [M+H] observado: 375.1907.

Nome: Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-



3',4'-dicarboxilato **217n** 

Fórmula molecular:  $C_{19}H_{24}N_2O_5S$ Massa molecular: 392.1406Aspecto: cristais incoloresRendimento: 99%Ponto de fusão:  $135 - 7^0C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3304, 2914, 1732, 1696, 1607, 1433, 1217, 1166. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 4H), 3.37 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (ddd, J = 8.7, 6.5, 4.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.1, 173.4, 169.9, 144.0, 129.5, 128.6, 124.9, 123.0, 107.8, 69.2, 61.9, 56.9, 51.7, 51.4, 49.8, 31.6, 29.7, 26.4, 15.5. HRMS [M+H] calculado: 393.1479. HRMS [M+H] observado: 393.1483.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **218n** 



Fórmula molecular:  $C_{23}H_{26}N_4O_7S$ Aspecto: solido amarelo cristalino Ponto de fusão:  $115 - 7^0C$  Massa molecular: 502.1522 Rendimento: 97%

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3257, 2953, 2111, 1729, 1654, 1613, 1376, 1376, 1209, 734. <sup>1</sup>H **NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.68 – 2.37 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.2, 169.2, 159.4, 143.7, 130.0, 126.2, 124.1, 122.8, 108.6, 70.5, 58.8, 53.2, 51.9, 51.8, 47.0, 31.2, 30.6, 26.7, 26.6, 26.6, 15.2. HRMS [M+Na] calculado: 525.1414. HRMS [M+Na] observado: 525.1410.

**Nome:** Di-metil (8'S,9'R,9a'R)-4'-acetil-1,4'-dimetil-2,5'-dioxo-1',4',5',8',9',9a'-hexahidro-2'*H*-spiro[indolina-3,7'-pirrolo[1,2-*d*][1,4]tiazepina]-8',9'-dicarboxilato **238n** 



Fórmula molecular:  $C_{23}H_{26}N_2O_7S$ Massa molecular: 474.1461Aspecto: sólido bronzeRendimento: 90%Ponto de fusão: >  $200^0C$  (dec.)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3488, 1734, 1716, 1612, 1600, 1375, 1357, 1172, 770. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (dt, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.34 – 3.30 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.37 – 2.32 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.8, 177.4, 171.2, 169.4, 168.0, 144.2, 129.5, 125.5, 122.6, 122.1, 108.7, 69.8, 59.1, 52.3, 51.8, 51.1, 46.6, 39.6, 27.3, 26.7, 25.4, 23.2. HRMS [M+H] calculado: 475.1533. HRMS [M+H] observado: 475.1532.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*S*)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato **2170** 



7.83 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 5H), 7.26 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* 

= 7.5, 5.3 Hz, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.3, 172.8, 169.8, 144.1, 136.5, 129.6, 128.8, 128.2, 127.4, 126.3, 125.2, 123.1, 107.8, 68.9, 64.9, 56.8, 51.7, 51.5, 51.4, 26.5. HRMS [M+H] calculado: 395.1601. HRMS [M+H] observado: 395.1595.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*S*)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **2180** 



Fórmula molecular:  $C_{26}H_{24}N_4O_7$ Aspecto: solido amarelo cristalino Ponto de fusão:  $135 - 8^0C$  Massa molecular: 504.1645 Rendimento: 86%

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 2952, 2107, 1743, 1655, 1613, 1377, 1358, 1204. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 6H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  189.0, 176.0, 170.2, 167.3, 160.0, 144.7, 136.4, 129.7, 129.1, 129.0, 128.4, 128.3, 127.1, 126.7, 126.4, 125.6, 123.1, 108.1, 71.7, 65.1, 53.3, 52.0, 51.7, 51.1, 26.8, 26.7. **HRMS** [M+Na] calculado: 527.1537. **HRMS** [M+Na] observado: 527.1536.



**IR** (cm<sup>-1</sup>): ): 3289, 1727, 1714, 1611, 1203, 1172. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 – 7.04 (m, 14H), 6.95 – 6.78 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.5H), 4.33 – 3.99 (m, 3H), 3.82 – 3.49 (m, 6H), 3.31 – 3.10 (m, 10H), 2.43 (s, 1.4H), 1.76 (s, 0.7H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.8, 178.2, 172.7, 171.6, 170.4, 170.1, 144.3, 143.5, 140.3, 139.5, 129.7, 129.6, 129.3, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.1, 124.3, 123.6, 123.0, 122.8, 108.1, 108.0, 68.3, 67.8, 64.7, 61.6, 56.4, 54.3, 54.1, 52.1, 51.7, 51.4, 51.1, 26.4, 26.0. HRMS [M+H] calculado: 395.1601. HRMS [M+H] observado: 395.1595.

Nome: Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-



3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **218p** Fórmula molecular:  $C_{26}H_{24}N_4O_7$ Aspecto: sólido amarelo cristalino Ponto de fusão:  $132 - 4^0C$ 

IR (cm<sup>-1</sup>): 3258, 2954, 2110, 1651, 1614, 1356, 1253, 1224. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 12.8, 9.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 1.6H), 2.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.0, 173.9, 168.5, 167.8, 160.2, 144.6, 143.2, 137.5, 129.9, 129.5, 129.2, 129.0, 127.2, 126.5, 126.3, 123.0, 122.2, 108.5, 70.7, 70.1, 63.6, 52.3, 52.0, 51.9, 51.3, 48.6, 30.8, 27.9, 26.5, 21.4. HRMS [M+Na] calculado: 527.1537. HRMS [M+H] observado: 527.1530.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **217q** 



Fórmula molecular:  $C_{25}H_{25}N_3O_5$ Massa molecular: 447.1794Aspecto: sólido beije cristalinoRendimento: 40%Ponto de fusão:  $183 - 5^0C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3339, 1713, 1611, 1169. <sup>1</sup>**H** NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.18 – 7.06 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 12.0, 6.9, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.18 – 3.14 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.3, 173.7, 170.0, 144.0, 136.1, 129.5, 128.7, 127.2, 125.0, 123.1, 122.2, 121.8, 119.2, 118.6, 112.2, 111.1, 107.8, 69.6, 63.2, 56.9, 51.6, 51.4, 49.5, 26.4, 25.4. HRMS [M+H] calculado: 448.1872. HRMS [M+H] observado: 448.1860.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-((1*H*-indol-3-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **218q** 



Fórmula molecular: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> Massa molecular: 557.1910 Aspecto: sólido amarelo cristalino Rendimento: 81% Ponto de fusão: 113 – 5<sup>0</sup>C **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3129, 2111, 1723, 1646, 1611, 1351, 1260. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, **CDCl**<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

Massa molecular: 504.1645

Rendimento: 85%

7.39 (dd, J = 12.4, 4.5 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.01 (ddd, J = 11.7, 7.4, 2.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 5H), 3.53 (dd, J = 14.9, 11.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 6H), 1.36 – 1.24 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  25.4, 26.6, 27.9, 47.5, 51.9, 52.1, 52.4, 59.9, 70.5, 75.6, 108.8, 111.2, 112.6, 118.7, 119.9, 122.3, 123.6, 126.8, 127.6, 129.7, 136.5, 144.1, 159.2, 169.4, 170.2, 175.1, 186.1. HRMS [M+Na] calculado: 580.1802. HRMS [M+Na] observado: 580.1804.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-((1*H*-imidazol-4-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **217r** 



Fórmula molecular:  $C_{20}H_{22}N_4O_5$ Massa molecular: 398.1590Aspecto: solido beije cristalinoRendimento: 86%Ponto de fusão:  $148 - 50^{\circ}C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 1747, 1720, 1704, 1612, 1476, 1196, 1169. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 4.08 (dt, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 15.1, 8.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.1, 173.4, 169.7, 143.9, 134.6, 129.6, 128.4, 125.0, 123.2, 107.9, 69.4, 62.4, 56.8, 51.8, 51.5, 49.9, 27.0, 26.4. HRMS [M+H] calculado: 399.1668. HRMS [M+H] observado: 399.1635.

**Nome:** Di-metil (3*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-((1*H*-imidazol-4-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato **218r** 



Fórmula molecular:  $C_{24}H_{24}N_6O_7$ Massa molecular: 508.1706Aspecto: solido amarelo cristalinoRendimento: 99%Ponto de fusão:  $103 - 5^0C$ 

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3129, 2111, 1723, 1646, 1611, 1351, 1260. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.23 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 16.2, 7.8 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.21 – 3.15 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.6, 170.5, 167.4, 159.5, 143.3, 135.5, 130.3, 125.2, 123.7, 123.0, 108.1, 70.1, 60.7, 54.4, 52.8, 52.0, 46.2, 26.7. HRMS [M+Na] calculado: 531.1599. HRMS [M+H] observado: 531.1596.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- ADAMS, J.; SPERO, D. M. Rhodium (II) catalyzed reactions of diazo-carbonyl compounds. **Tetrahedron,** v. 47, n. 10-11, p. 1765-808, 1991.
- AMINI, M. M.; SHAABANI, A.; BAZGIR, A. Tangstophosphoric acid (H3PW12O40): An efficient and eco-friendly catalyst for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones. **Catal. Commun.**, v. 7, n. 11, p. 843-847, 2006.
- ANCIAUX, A. J.; DEMONCEAU, A.; NOELS, A. F.; HUBERT, A. J.; WARIN, R.; TEYSSIE, P. Transition-metal-catalyzed reactions of diazo compounds. 2. Addition to aromatic molecules: catalysis of Buchner's synthesis of cycloheptatrienes. J. Org. Chem., v. 46, n. 5, p. 873-6, 1981.
- ANDERS, J. T.; GOERLS, H.; LANGER, P. Synthesis of N-aryl-5-alkylidene-2,5-dihydropyrrol-2ones by "cyclization/Dimroth rearrangement" reactions of 1,3-dicarbonyl dianions with diimidoyl dichlorides of oxalic acid. Eur. J. Org. Chem., n. 9, p. 1897-1910, 2004.
- ATWAL, K. S.; SWANSON, B. N.; UNGER, S. E.; FLOYD, D. M.; MORELAND, S.; HEDBERG, A.; OREILLY, B. C. Dihydropyrimidine calcium-channel blockers .3. 3carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid-esters as orally effective antihypertensive agents. J. Med. Chem., v. 34, n. 2, p. 806-811, 1991.
- BEL ABED, H.; MAMMOLITI, O.; BANDE, O.; VAN LOMMEN, G.; HERDEWIJN, P. Strategy for the synthesis of pyridazine heterocycles and their derivatives. **J. Org. Chem.**, v. 78, n. 16, p. 7845-58, 2013.
- BIGINELLI, P. Gazz. Chim. Ital, v. 19, 1889.
- BIRNEY, D. M.; XU, X. L.; HAM, S.; HUANG, X. M. Chemoselectivity in the reactions of acetylketene and acetimidoylketene: Confirmation of theoretical predictions. J. Org. Chem., v. 62, n. 21, p. 7114-7120, 1997.
- BODE, J. W.; DOYLE, M. P.; PROTOPOPOVA, M. N.; ZHOU, Q.-L. Intramolecular Regioselective Insertion into Unactivated Prochiral Carbon-Hydrogen Bonds with Diazoacetates of Primary Alcohols Catalyzed by Chiral Dirhodium (II) Carboxamidates. Highly Enantioselective Total Synthesis of Natural Lignan Lactones. J. Org. Chem., v. 61, n. 26, p. 9146-9155, 1996.
- BOECKMAN, R. K.; WEIDNER, C. H.; PERNI, R. B.; NAPIER, J. J. An enantioselective and highly convergent synthesis of (+)-ikarugamycin. J. Am. Chem. Soc., v. 111, n. 20, p. 8036-8037, Sep 1989.
- BOEHMER, J. E.; MCLACHLAN, M. M. W. Herbicidal isoxazoline compounds, their preparation, herbicidal compositions, and their use: Syngenta Limited, UK . 122pp. p. 2007.
- BOYAR, E. B.; ROBINSON, S. D. Rhodium (II) carboxylates. **Coord. Chem. Rev.,** v. 50, n. 1-2, p. 109-208, 1983.

- BRANDT, C. A.; DA SILVA, A. C. M. P.; PANCOTE, C. G.; BRITO, C. L.; DA SILVEIRA, M. A. B. Efficient synthetic method for  $\beta$ -enamino esters using ultrasound. **Synthesis**, n. 10, p. 1557-1559, 2004.
- BRAYSHAW, S. K.; SCEATS, E. L.; GREEN, J. C.; WELLER, A. S. C-C sigma complexes of rhodium. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 17, p. 6921-6926, 2007.
- BRUNWIN, D. M.; LOWE, G.; PARKER, J. Total synthesis of a nuclear (ring) analog of the penicillin-cephalosporin antibiotics. J. Chem. Soc. C, n. 22, p. 3756-62, 1971.
- BURGDORF, L. T.; BRUGE, D.; GREINER, H.; KORDOWICZ, M.; SIRRENBERG, C.; ZENKE, F. Oxindoles as protein kinase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases: Merck Patent GmbH, Germany . 89 pp. p. 2006.
- BURTOLOSO, A. C.; DIAS, R. M.; BERNARDIM, B. alpha, beta-Unsaturated diazoketones as useful platforms in the synthesis of nitrogen heterocycles. Acc. Chem. Res., v. 48, n. 4, p. 921-34, 2015.
- CANDEIAS, N. R.; GOIS, P. M. P.; AFONSO, C. A. M. Inserção C-H de carbenóides de ródio em água e reutilização do catalisador. **Quim. Nova,** v. 30, n. 7, p. 1768-1772, 2007.
- CARROLL, M. F.; BADER, A. R. The reactions of diketene with ketones. J. Am. Chem. Soc., v. 75, n. 21, p. 5400-5402, 1953.
- CASTILLO, J.-C.; PRESSET, M.; ABONIA, R.; COQUEREL, Y.; RODRIGUEZ, J. Microwave-Assisted Domino Benzannulation of α-Oxo Ketenes: Preparation of 1,3-Dihydro-2H-1,5benzodiazepin-2-ones. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2012, n. 12, p. 2338-2345, 2012.
- CHAN, W.-W.; KWONG, T.-L.; YU, W.-Y. Ruthenium-catalyzed intramolecular cyclization of diazo-β-ketoanilides for the synthesis of 3-alkylideneoxindoles. **Org. Biomol. Chem.,** v. 10, n. 18, p. 3749-3755, 2012.
- CLEMENS, R. J. Diketene. Chem. Rev., v. 86, n. 2, p. 241-318, 1986.
- CLEMENS, R. J.; HYATT, J. A. Acetoacetylation with 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one: a convenient alternative to diketene. J. Org. Chem., v. 50, n. Copyright (C) 2010 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p. 2431-5, 1985.
- CLEMENS, R. J.; HYATT, J. A. Acetoacetylation with "2,2,6-trimethyl-4h-1,3-dioxin-4-one a convenient alternative to diketene. **J. Org. Chem.**, v. 50, n. 14, p. 2431-2435, 1985.
- CLEMENS, R. J.; WITZEMAN, J. S. Kinetic and spectroscopic studies on the thermaldecomposition of 2,2,6-trimethyl-4h-1,3-dioxin-4-one - generation of acetylketene. J. Am. Chem. Soc., v. 111, n. 6, p. 2186-2193, 1989.
- COREY, E. J.; FELIX, A. M. New synthetic approach to the penicillins. J. Am. Chem. Soc., v. 87, n. 11, p. 2518-19, 1965.
- CURTIUS, T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther. Ber. chem., v. 16, n. 2, p. 2230-2231, 1883.

- DA SILVA, J. F. M.; GARDEN, S. J.; PINTO, A. C. The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999. J. Braz. chem. Soc., v. 12, n. 3, p. 273-324, 2001.
- DAVE, V.; WARNHOFF, E. W. Reactions of diazoacetic esters with alkenes, alkynes, heterocyclic and aromatic compounds. **Org. React.**, v. 18, p. 217-401, 1970.
- DAVIE, J. S. Amino Acids, Peptides and Proteins. RSC Publishing, 2006.
- DAVIES, H. M.; DENTON, J. R. Application of donor/acceptor-carbenoids to the synthesis of natural products. Chem. Soc. Rev., v. 38, n. 11, p. 3061-71, 2009.
- DAVIES, H. M.; LIAN, Y. The combined C-H functionalization/Cope rearrangement: discovery and applications in organic synthesis. Acc. Chem. Res., v. 45, n. 6, p. 923-35, 2012.
- DAVIES, H. M.; MORTON, D. Guiding principles for site selective and stereoselective intermolecular C-H functionalization by donor/acceptor rhodium carbenes. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, n. 4, p. 1857-69, 2011.
- DAVIES, H. M. L. Tandem cyclopropanation/Cope rearrangement: a general method for the construction of seven-membered rings. **Tetrahedron**, v. 49, n. 24, p. 5203-23, 1993.
- DAVIES, H. M. L.; GRAZINI, M. V. A.; AOUAD, E. Asymmetric Intramolecular C-H Insertions of Aryldiazoacetates. **Org. Lett.**, v. 3, n. 10, p. 1475-1477, 2001.
- DAVIES, H. M. L.; HANSEN, T. Asymmetric Intermolecular Carbenoid C-H Insertions Catalyzed by rhodium (II) (S)-N-(*p*-Dodecylphenyl)-sulfonylprolinate. J. Am. Chem. Soc., v. 119, n. 38, p. 9075-9076, 1997.
- DAVIES, H. M. L.; HANSEN, T.; CHURCHILL, M. R. Catalytic Asymmetric C-H Activation of Alkanes and Tetrahydrofuran. J. Am. Chem. Soc., v. 122, n. 13, p. 3063-3070, 2000.
- DE MEDEIROS DA SILVA, C.; BOLZAN, A. A.; HEINZMANN, B. M. Pyrrolizidine alkaloids in Senecio species. **Quim. Nova**, v. 29, n. 5, p. 1047-1053, 2006.
- DE ROSA, M.; PALOMBI, L.; ACOCELLA, M. R.; FRUILO, M.; VILLANO, R.; SORIENTE, A.; SCETTRI, A. Easy approach to chiral Michael adducts by Eu+3-catalyzed conjugate addition. **Chirality**, v. 15, n. 7, p. 579-583, 2003.
- DE SOUZA, R.; DA PENHA, E. T.; MILAGRE, H. M. S.; GARDEN, S. J.; ESTEVES, P. M.; EBERLIN, M. N.; ANTUNES, O. A. C. The Three-Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation. Chem.-Eur. J., v. 15, n. 38, p. 9799-9804, 2009.
- DIBELLO, C.; FILIRA, F.; GIORMANI, V.; D'ANGELI, F. Investigation of racemization during the use of acetoacetyl-L-valine in peptide synthesis. J. Chem. Soc. C, n. 3, p. 350-2, 1969.
- DONDAS, H. A.; FISHWICK, C. W. G.; GRIGG, R.; KILNER, C. 1,3-Dipolar cycloaddition of stabilized and non-stabilized azomethine ylides derived from uracil polyoxin C (UPoC): access to nikkomycin analogues. **Tetrahedron**, v. 60, n. 15, p. 3473-3485, 2004.

- DOYLE, M. P. Catalytic methods for metal carbene transformations. Chem. Rev., v. 86, p. 919-939, 1986a.
  - \_\_\_\_. Electrophilic metal carbenes as reaction intermediates in catalytic reactions. Acc. Chem. Res., v. 19, p. 348-356, 1986b.

\_\_\_\_\_. Chiral dirhodium carboxamidates: Catalysts for highly enantioselective syntheses of lactones and lactams. Aldrichim. Acta, v. 29, n. 1, p. 3-11, 1996.

- DOYLE, M. P. Metal Carbene Reactions from Dirhodium(II) Catalysts. **Topics Organomet. Chem.**, v. 13, p. 203-222, 2004.
- DOYLE, M. P.; GRIFFIN, J. H.; CHINN, M. S.; LEUSEN, D. V. Rearrangements of Ylides generated from reactions of diazo compounds with allyl acetals of thioketals by catlytic methods. Heteroatom acceleration of the [2,3]-sigmatropic rearrangement. J. Org. Chem., v. 49, p. 1917-1925, 1984.
- DOYLE, M. P.; KALININ, A. V.; ENE, D. G. Chiral Catalyst Controlled Diastereoselection and Regioselection in Intramolecular Carbon-Hydrogen Insertion Reactions of Diazoacetates. J. Am. Chem. Soc., v. 118, n. 37, p. 8837-8846, 1996.
- DOYLE, M. P.; OON, S.-M.; VAN DER HEIDE, F. R.; BROWN, C. B. β-Lactam formation via rhodium(II) catalyzed carbon-hydrogen insertion reactions of α-diazo amides. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 3, p. 2409-2414, 1993.
- DOYLE, M. P.; PHILLIPS, I. M. Cyclopropanation versus carbon-hydrogen insertion. The influences of substrate and catalyst on selectivity. **Tetrahedron Lett.**, v. 42, n. 18, p. 3155-3158, 2001.
- DOYLE, M. P.; SHANKLIN, M. S.; OON, S.-M.; PHO, H. Q.; VAN DER HEIDE, F. R.; VEAL, W. R. Construction of β-Lactams by highly selective intramolecular C-H insertion from rhodium (II) carboxylate catalyzed reactions of diazoacetoacetamides. J. Org. Chem., v. 53, p. 3384-3386, 1988.
- DOYLE, M. P.; SHANKLIN, M. S.; PHO, H. Q. Cycloheptatriene syntheses through Rhodium (II) Acetate-catalyzed intramolecular addition reactions of N-benzyldiazoacetamides. **Tetrahedron Lett.**, v. 29, p. 2639-2642, 1988.
- DOYLE, M. P.; SHANKLIN, M. S.; PHO, H. Q.; MAHAPATRO, S. N. Rhodium(II) acetate and Nafion-H catalyzed decomposition of N-aryldiazoamides. Efficient synthesis of 2(3H)-indolinones. J. Org. Chem., v. 53, n. 5, p. 1017-22, 1988.
- DOYLE, M. P.; TAUNTON, J.; PHO, H. Conformational and Electronic Preferences in Rhodium (II) carboxylate and rhodium (II) carboxamide catalyzed c-h insertion reactions of n,n-disubstitued diazoacetoacetamides. **Tetrahedron Lett.**, v. 30, p. 5397-5400, 1989.
- DOYLE, M. P.; WINCHESTER, W. R.; HOORN, J. A. A.; LYNCH, V.; SIMONSEN, S. H.; GHOSH, R. Dirhodium(II) tetrakis(carboxamidates) with chiral ligands. Structure and selectivity in catalytic metal-carbene transformations. J. Am. Chem. Soc., v. 115, p. 9968-9978, 1993.

- EISENBERG, S. W. E.; KURTH, M. J.; FINK, W. H. A computational study of the thermal cycloreversion of 2,2,6-trimethyl-4h-1,3-dioxin-4-one and a related species retro-diels-alder reaction or concerted nucleophilic-attack. J. Org. Chem., v. 60, n. 12, p. 3736-3742, 1995.
- EL BOUAKHER, A.; MASSIP, S.; JARRY, C.; TROIN, Y.; ABRUNHOSA-THOMAS, I.; GUILLAUMET, G. A general and efficient method to access tetracyclic spirooxindole derivatives. **Eur. J. Org. Chem.,** v. 2015, n. 3, p. 556-569, 2015.
- ELBORAY, E. E.; GRIGG, R.; FISHWICK, C. W. G.; KILNER, C.; SARKER, M. A. B.; ALY, M. F.; ABBAS-TEMIREK, H. H. X=Y-ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 65: atom economic cascade synthesis of highly functionalized pyrimidinylpyrrolidines. **Tetrahedron**, v. 67, n. 31, p. 5700-5710, 2011.
- ETKIN, N.; BABU, S. D.; FOOKS, C. J.; DURST, T. Preparation of 3-acetyl-2-hydroxyindoles via rhodium carbenoid aromatic c-h insertion. J. Org. Chem., v. 55, n. 3, p. 1093-1096, 1990.
- ETKIN, N.; BABU, S. D.; FOOKS, C. J.; DURST, T. Preparation of 3-acetyl-2-hydroxyindoles via rhodium carbenoid aromatic carbon-hydrogen insertion. **J. Org. Chem.**, v. 55, n. 3, p. 1093-6, 1990.
- FAN, Z.; MAO, W.; HUA, X.; JI, X.; FANG, Z.; LI, Y.; LI, J.; ZONG, G.; LI, F. 1,2,3-Thiadiazole-sulfil(sulfone)imine heterocyclic derivatives as insecticides and fungicides and their preparation, agricultural compositions and use in the treatment of insects and fungal infection: Nankai University, Peop. Rep. China. 34pp. p. 2012.
- FERREIRA, V. F.; PEREIRA, L. O. R.; DE SOUZA, M. C. B. V. Compostos α-diazo carbonílicos: uma estratégia atraente para a síntese orgânica **Quim. Nova,** v. 24, n. 4, p. 540-553, 2001.
- FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SLATTERY, C. N.; MAGUIRE, A. R.; MCKERVEY, M. A. Modern Organic Synthesis with alpha-Diazocarbonyl Compounds. **Chem. Rev.**, 2015.
- FU, P. P.; XIA, Q.; LIN, G.; CHOU, M. W. Pyrrolizidine Alkaloids-Genotoxicity, Metabolism Enzymes, Metabolic Activation, and Mechanisms. Drug. Metab. Rev., v. 36, n. 1, p. 1-55, 2004.
- GAMA, F. H. S. Use of 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (TMD) in the synthesis of 1,3 dicarbonyl derivatives. Multicomponent reaction. 2011. 194p Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, UFRJ

\_\_\_\_. 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (TMD): A versatile acetylketene equivalent. **Aust. J. Chem.,** v. 65, n. 3, p. 299-300, 2012.

- GAMA, F. H. S.; GARDEN, S. J.; DE SOUZA, R. O. M. A. An efficient green protocol for the preparation of acetoacetamides and application of the methodology to a one-pot synthesis of Biginelli dihydropyrimidines. Expansion of dihydropyrimidine topological chemical space. RSC Adv., v. 5, p. 70915-70928, 2015.
- GAN, Y.; HARWOOD, L. M.; RICHARDS, S. C.; SMITH, I. E. D.; VINADER, V. Cycloadditions of chiral carbonyl ylides with imine dipolarophiles as a route to enantiomerically pure alphaamino-beta-hydroxy acids. **Tetrahedron-Asymmetry**, v. 20, n. 6-8, p. 723-725, 2009.

- GARCIA-SAEZ, I.; DEBONIS, S.; LOPEZ, R.; TRUCCO, F.; ROUSSEAU, B.; THUERY, P.; KOZIELSKI, F. Structure of human Eg5 in complex with a new monastrol-based inhibitor bound in the R configuration. J. Biol. Chem., v. 282, n. 13, p. 9740-9747, 2007.
- GIRGIS, A. S.; STAWINSKI, J.; ISMAIL, N. S. M.; FARAG, H. Synthesis and QSAR study of novel cytotoxic spiro[3H-indole-3,2'(1'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-triones. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 47, n. 0, p. 312-322, 2012.
- GOLDING, S.; EMERY, P.; YOUNG, S. P. Tenidap-modulated proinflammatory cytokine activation of a monocyte cell line. J. Immunol., v. 154, n. 10, p. 5384-90, 1995.
- GRIGG, R. New prototropic processes in the synthesis of heterocyclic compounds. **Bull. Soc.** Chim. Belg., v. 93, n. 7, p. 593-603, 1984.
- GRIGG, R.; COOPER, D. M.; HOLLOWAY, S.; MCDONALD, S.; MILLINGTON, E.; SARKER, M. A. B. X = Y-ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 61. Metal exchanged zeolites, silver(I) oxide, Ni(II) and Cu(I) complexes as catalysts for 1,3-dipolar cycloaddition reactions of imines generating proline derivatives. **Tetrahedron**, v. 61, n. 36, p. 8677-8685, 2005.
- GRIGG, R.; GUNARATNE, H. Q. N. Prototropic generation of dipoles. A new synthesis of indole-3-carboxylic acids. J. Chem. Soc., Chem. Commun., n. 10, p. 661-2, 1984.
- GRIGG, R.; GUNARATNE, H. Q. N.; KEMP, J. X:YZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 1. Background and scope. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, n. 1, p. 41-6, 1984.
- GRIGG, R.; HUSINEC, S.; SAVIC, V. Stereoselective cyclo-addition reactions of azomethine ylides catalyzed by in situ generated Ag(I)/bis[phosphine] complexes. J. Serb. Chem. Soc., v. 75, n. 1, p. 1-9, 2010.
- GRIGG, R.; IDLE, J.; MCMEEKIN, P.; SURENDRAKUMAR, S.; VIPOND, D. X:Y-ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 12. Mechanism of formation of azomethine ylides via the decarboxylative route from α-amino acids. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, n. 10, p. 2703-13, 1988.
- GRIGG, R.; JORDAN, M.; TANGTHONGKUM, A.; EINSTEIN, F. W. B.; JONES, T. X:YZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 2. Oxime cycloadditions: formation of 2:1 adducts. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, n. 1, p. 47-57, 1984.
- GRIGG, R.; KILNER, C.; SARKER, M. A. B.; ORGAZ DE LA CIERVA, C.; DONDAS, H. A. X=Y-ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 64: Synthesis of highly substituted conformationally restricted and spiro nitropyrrolidines via Ag(I) catalysed azomethine ylide cycloadditions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 37, p. 8974-8991, 2008.
- GRIGG, R.; SARKER, M. A. B. XY-ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 63: Silver catalysed azomethine ylide cycloaddition the synthesis of spiro homoserine lactone analogues. **Tetrahedron**, v. 62, n. 44, p. 10332-10343, 2006.
- GRIGG, R.; THIANPANTANGUL, S. X:YZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 3. Isoxazolidines from the 1:1 cycloaddition of oximes with dipolarophiles. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, n. 4, p. 653-6, 1984.

- GRIGG, R.; THIANPATANAGUL, S. Decarboxylative transamination. Mechanism and applications to the synthesis of heterocyclic compounds. J. Chem. Soc., Chem. Commun., n. 3, p. 180-1, 1984.
- GROHMANN, M.; MAAS, G. Ruthenium catalysts for carbenoid intramolecular C-H insertion of 2-diazoacetoacetamides and diazomalonic ester amides. **Tetrahedron**, v. 63, p. 12172-12178, 2007.
- GUI, C.; LI, Q.; MO, X.; QIN, X.; MA, J.; JU, J. Discovery of a New Family of Dieckmann Cyclases Essential to Tetramic Acid and Pyridone-Based Natural Products Biosynthesis. **Org.** Lett., v. 17, n. 3, p. 628-631, 2015.
- HASHIMOTO, S.-I.; NOBUHIDE, W.; IKEGAMI, S. HighlySelectiveInsertionintoAromaticC-H BondsinRhodium(II) Triphenylacetate-catalysed Decomposition of a-Diazocarbonyl Compounds. **j. chem. Soc. Chem. Comm.**, p. 1508, 1992.
- HEDA, L. C.; SHARMA, R.; PAREEK, C.; CHAUDHARI, P. B. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Derivatives of 5-Substituted Indole Dihydropyrimidines. **E-Journal of Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 770-774, 2009.
- HONG, L.; WANG, R. Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic Construction of 3,3'-Spirocyclic Oxindoles. Adv. Synth. Catal., v. 355, n. 6, p. 1023-1052, 2013.
- HUBERT, A. J.; NOELS, A. F.; ANCIAUX, A. J.; TEYSSIE, P. Rhodium(II) carboxylates: novel highly efficient catalysts for the cyclopropanation of alkenes with alkyl diazoacetates. **Synthesis**, n. 9, p. 600-2, 1976.
- HUGGINS, M.; BARBER, P.; FLORIAN, D.; HOWTON, W. Short, Efficient Syntheses of Pyrrole -Amides. **Synth. Commun.**, v. 38, n. 23, p. 4226-4239, 2008.
- HURD, C. D.; BLANCHARD, C. A. THE STRUCTURE OF DIKETENE AND BUTYLKETENE DIMER. J. Am. Chem. Soc., v. 72, n. 4, p. 1461-1462, 1950.
- HYATT, J. A.; FELDMAN, P. L.; CLEMENS, R. J. Thermal-decomposition of "2,2,6-trimethyl-4h-1,3-dioxin-4-one and 1-ethoxybutyn-3-one acetylketene. J. Org. Chem., v. 49, n. 26, p. 5105-5108, 1984.
- JAEGER, G.; WENZELBURGER, J. Acylketenes, II. Synthesis of heterocyclic systems by cycloadditions with acylketenes. Justus Liebigs Ann. Chem., n. 9, p. 1689-712, 1976.
- JANKOWSK.Z; STOLARSK.R. properties and methods of obtaining ketene and diketene. **Przem. Chem.**, v. 53, n. 3, p. 128-132, 1974.
- JATOI, W. B.; PUGET, P.; JATOI, A. H.; SHAR, G. Q. Synthesis of Spirooxindoles: Compounds of Wide Therapeutical Applications. **Pharm. Chem. J.**, v. 48, n. 4, p. 288-291, 2014.
- JORDAO, A. K.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, T. M.; FARIA, G. G.; MACHADO, V.; ABRANTES, J. L.; DE SOUZA, M. C.; CUNHA, A. C. Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. Bioorg. Med. Chem., v. 19, n. 6, p. 1860-5, 2011.
- KAPPE, C. O. 100 YEARS OF THE BIGINELLI DIHYDROPYRIMIDINE SYNTHESIS. **Tetrahedron,** v. 49, n. 32, p. 6937-6963, 1993.

\_\_\_\_. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey. **Eur. J. Med. Chem.,** v. 35, n. 12, p. 1043-1052, 2000.

- KAPPE, C. O.; ROSCHGER, P. Synthesis and reactions of biginelli-compounds .1. J. Heterocycl. Chem., v. 26, n. 1, p. 55-64, 1989.
- KAPPE, C. O.; WONG, M. W.; WENTRUP, C. Acetylketene conformational isomerism and photochemistry matrix-isolation infrared and ab-initio studies. **J. Org. Chem.,** v. 60, n. 6, p. 1686-1695, 1995.
- KHEDER, N. A.; MABKHOT, Y. N.; FARAG, A. M. A convenient access to new pyrido 4,3-d pyrimidine, thiazolo 3,4-c pyrimidine and pyrimido 4,5-d pyridazine derivatives. **Arkivoc**, p. 107-116, 2008.
- KIM, K. H.; MOON, H. R.; LEE, J.; KIM, J. N. Palladium-Catalyzed Construction of Spirooxindoles by Arylative Cyclization of 3-(γ,δ-Disubstituted)allylidene-2-Oxindoles. Adv. Synth. Catal., v. 357, n. 4, p. 701-708, 2015.
- KOTHAPALLI, Y.; PUTHUKANOORI, R. K.; ALAPATI, S. R. Enantiospecific first total synthesis of 7a(S)-p-hydroxyphenopyrrozin. **Tetrahedron Lett.**, v. 53, n. 15, p. 1891-1893, 2012.
- L'ABBE, G. Decomposition and addition reactions of organic azides. Chem. Rev., v. 69, n. 3, p. 345-63, 1969.
- LIU, J.; SUN, H.; LIU, X.; OUYANG, L.; KANG, T.; XIE, Y.; WANG, X. Direct construction of novel exo'-selective spiropyrrolidine bisoxindoles via a three-component 1,3-dipolar cycloaddition reaction. **Tetrahedron Lett.**, v. 53, n. 18, p. 2336-2340, 2012.
- LIU, X. Y.; WALSH, C. T. Cyclopiazonic Acid Biosynthesis in Aspergillus sp.: Characterization of a Reductase-like R\* Domain in Cyclopiazonate Synthetase That Forms and Releases cyclo-Acetoacetyl-L-tryptophan. **Biochemistry**, v. 48, n. 36, p. 8746-8757, 2009.
- LU, B.; MA, D. Assembly of 3-Acyloxindoles via CuI/L-Proline-Catalyzed Intramolecular Arylation of β-Keto Amides. **Org. Lett.**, v. 8, n. 26, p. 6115-6118, 2006.
- MAJCHRZAK, M. W.; KOTELKO, A.; LAMBERT, J. B. Palladium(II) acetate, an efficient catalyst for cyclopropanation reactions with ethyl diazoacetate. **Synthesis**, n. 6, p. 469-70, 1983.
- MAJIK, M. S.; TILVE, S. G. Pyrrolizidine alkaloids pyrrolams A-D: a survey of synthetic efforts, biological activity, and studies on their stability. **Synthesis**, v. 44, n. 17, p. 2673-2681, 2012.
- MARCOS, A.; PEDREGAL, C.; AVENDANO, C. Synthesis of 2-oxo-1H-1-azaanthracene-9,10dione and 4-oxo-1H-1-azaanthracene-9,10-dione from 2-amino-1,4-naphthoquinone. **Tetrahedron,** v. 50, n. 45, p. 12941-12952, 1994.
- MATTOCKS, A. R. Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids. Academic Press, 1986. 393 pp.

- MATTOCKS, A. R.; DRIVER, H. E.; BARBOUR, R. H.; ROBINS, D. J. Metabolism and toxicity of synthetic analogs of macrocyclic diester pyrrolizidine alkaloids. **Chem.-Biol. Interact.,** v. 58, n. 1, p. 95-108, 1986.
- MCHARDY, S. F.; BOHMANN, J. A.; CORBETT, M. R.; CAMPOS, B.; TIDWELL, M. W.; THOMPSON, P. M.; BEMBEN, C. J.; MENCHACA, T. A.; REEVES, T. E.; CANTRELL, W. R.; BAUTA, W. E.; LOPEZ, A.; MAXWELL, D. M.; BRECHT, K. M.; SWEENEY, R. E.; MCDONOUGH, J. Design, synthesis, and characterization of novel, nonquaternary reactivators of GF-inhibited human acetylcholinesterase. Bioorg. Med. Chem. Lett., v. 24, n. 7, p. 1711-1714, 2014.
- MEYER, F.; FRITSKY, I.; SACHSE, A.; PENKOVA, L.; NOËL, G.; DECHERT, S.; VARZATSKII, O. Efficient Syntheses of Some Versatile 3,5-Bifunctional Pyrazole Building Blocks. **Synthesis**, v. 2008, n. 5, p. 800-806, 2008.
- MIRIYALA, B.; WILLIAMSON, J. S. An efficient and rapid synthesis of beta-carboxamide derivatives using 2,2-dimethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-ones by microwave irradiation. **Tetrahedron Lett.**, v. 44, n. 43, p. 7957-7959, 2003.
- MO, S.; YANG, Z.; XU, J. Aqueous Copper Nitrate Catalyzed Synthesis of 3-Alkylideneoxindoles from α-Diazo-β-ketoanilides. **Eur. J. Org. Chem.,** v. 2014, n. 18, p. 3923-3929, 2014.
- MUTHUSAMY, S.; SRINIVASAN, P. PPh3-mediated reactions of diazoimides in water: a facile synthesis of fused triazine derivatives. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, n. 12, p. 1331-1334, 2009.
- NAKAMURA, E.; YOSHIKAI, N.; YAMANAKA, M. Mechanism of C-H Bond Activation/C-C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate. J. Am. Chem. Soc., v. 124, n. 24, p. 7181-7192, 2002.
- NANDAKUMAR, A.; THIRUMURUGAN, P.; PERUMAL, P. T.; VEMBU, P.; PONNUSWAMY, M. N.; RAMESH, P. One-pot multicomponent synthesis and anti-microbial evaluation of 2'-(indol-3-yl)-2-oxospiro(indoline-3,4'-pyran) derivatives. Bioorg. Med. Chem. Lett., v. 20, n. 14, p. 4252-4258, 2010.
- NOZAKI, H.; MORIUTI, S.; TAKAYA, H.; NOYORI, R. Asymmetric induction in carbenoid reactions by means of a dissymmetric copper chelate. **Tetrahedron Lett.**, n. 43, p. 5239-44, 1966.
- OBER, D.; HARTMANN, T. Homospermidine synthase, the first pathway-specific enzyme of pyrrolizidine alkaloid biosynthesis, evolved from deoxyhypusine synthase. **Proc. Natl. Acad.** Sci. U. S. A., v. 96, n. 26, p. 14777-14782, 1999.
- PADWA, A.; AUSTIN, D. J.; PRICE, A. T.; SEMONES, M. A.; DOYLE, M. P.; PROTOPOPOVA, M. N.; WINCHESTER, W. R.; TRANS, A. Ligand Effects on dirhodium (II) Carbene reactivities. Highly effective switching between competitive carbenoid transformations. J. Am. Chem. Soc., v. 115, p. 8669-8680, 1993.
- PADWA, A.; HORNBUCKLE, S. F. Ylide formation from the reaction of carbenes and carbenoids with heteroatom lone pairs. **Chem. Rev.**, v. 91, n. 3, p. 263-309, 1991.

- PADWA, A.; SA, M. M. Reações de inserção intramolecular de diazo compostos polifuncionais catalisadas por Ródio(II): síntese de oxetan-3-ona-2-carboxilato e outros heterociclos funcionalizados **Quim. Nova,** v. 22, n. 6, p. 815-821, 1999.
- PADWA, A.; SA, M. M.; WEINGARTEN, M. D. Metal substituted diazo esters as substrates for cross coupling reactions. **Tetrahedron**, v. 53, n. 7, p. 2371-2386, 1997.
- PAULISSEN, R.; HUBERT, A. J.; TEYSSIE, P. Transition metal-catalyzed cyclopropanation of olefins. **Tetrahedron Lett.**, n. 15, p. 1465-6, 1972.
- PAULISSEN, R.; REIMLINGER, H.; HAYEZ, E.; HUBERT, A. J.; TEYSSIE, P. Transition metal catalyzed reactions of diazo compounds. II. Insertion in the hydroxylic bond. **Tetrahedron** Lett., n. 24, p. 2233-6, 1973.
- PAVLOVSKAYA, T. L.; RED'KIN, R. G.; YAREMENKO, F. G.; SHISHKINA, S. V.; SHISHKIN, O. V.; MUSATOV, V. I.; LIPSON, V. V. Synthesis and chemical properties of new derivatives of 3a',6a'-dihydro-2'H-spiro-[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-trione. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.), v. 49, n. 6, p. 882-896, 2013.
- PELLEGRINI, C.; STRAESSLER, C.; WEBER, M.; BORSCHBERG, H.-J. Synthesis of the oxindole alkaloid (-)-horsfiline. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 5, n. 10, p. 1979-92, 1994.
- PELLEGRINI, C.; WEBER, M.; BORSCHBERG, H.-J. Total synthesis of (+)-elacomine and (-)isoelacomine, two hitherto unnamed oxindole alkaloids from Elaeagnus commutata. **Helv. Chim. Acta,** v. 79, n. 1, p. 151-68, 1996.
- PONCET, J.; JOUIN, P.; CASTRO, B.; NICOLAS, L.; BOUTAR, M.; GAUDEMER, A. Tetramic acid chemistry. Part 1. Reinvestigation of racemization during the synthesis of tetramic acids via Dieckmann cyclization. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, n. 3, p. 611-16, 1990.
- PRESSET, M.; MOHANAN, K.; HAMANN, M.; COQUEREL, Y.; RODRIGUEZ, J. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Hydrazones with α-Oxo-ketenes: A Three-Component Stereoselective Entry to Pyrazolidinones and an Original Class of Spirooxindoles. **Org. Lett.**, v. 13, n. 15, p. 4124-4127, 2011.
- QIAN, D.; ZHANG, J. Catalytic oxidation/C-H functionalization of N-arylpropiolamides by means of gold carbenoids: concise route to 3-acyloxindoles. Chem. Commun. (Cambridge, U. K.), v. 48, n. 56, p. 7082-7084, 2012.

REGITZ, M. Transfer of diazo groups. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., v. 6, n. 9, p. 733-49, 1967.

\_\_\_\_\_. Recent synthetic methods in diazo chemistry. Synthesis, n. 7, p. 351-73, 1972.

\_\_\_\_\_. Diazoalkanes: Properties and Synthesis. Georg Thieme, 1977. 340 pp.

- REGITZ, M.; MAAS, G. Chapter 4 Photochemistry of Aliphatic Diazo Compounds. In: MAAS, M. R. (Ed.). Diazo Compounds: Academic Press, 1986. p.166-198. ISBN 978-0-12-585840-3.
- RIANELLI, R. D. S.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F. Mild Diazo Transfer Reaction Catalyzed by Modified Clays. **Synth. Commun.**, v. 34, p. 951-959, 2004.

- RIBEIRO, C. J. A.; PRAVEEN KUMAR, S.; MOREIRA, R.; SANTOS, M. M. M. Efficient synthesis of spiroisoxazoline oxindoles. **Tetrahedron Lett.**, v. 53, n. 3, p. 281-284, 2012.
- ROBERTSON, J.; STEVENS, K. Pyrrolizidine alkaloids. Nat. Prod. Rep., v. 31, n. 12, p. 1721-1788, 2014.
- ROBINSON, R. P.; REITER, L. A.; BARTH, W. E.; CAMPETA, A. M.; COOPER, K.; CRONIN, B. J.; DESTITO, R.; DONAHUE, K. M.; FALKNER, F. C.; ET, A. Discovery of the Hemifumarate and (α-L-Alanyloxy)methyl Ether as Prodrugs of an Antirheumatic Oxindole: Prodrugs for the Enolic OH Group. J. Med. Chem., v. 39, n. 1, p. 10-18, 1996.
- ROEDER, E. Medicinal plant in China containing pyrrolizidine alkaloids. **Pharmazie**, v. 55, n. 10, p. 711-726, 2000.
- ROSENBERGER, M.; YATES, P. Preparation of α-diazo carbonyl compounds. **Tetrahedron** Lett., n. 33, p. 2285-9, 1964.
- ROTTMANN, M.; MCNAMARA, C.; YEUNG, B. K. S.; LEE, M. C. S.; ZOU, B.; RUSSELL, B.; SEITZ, P.; PLOUFFE, D. M.; DHARIA, N. V.; TAN, J.; COHEN, S. B.; SPENCER, K. R.; GONZALEZ-PAEZ, G. E.; LAKSHMINARAYANA, S. B.; GOH, A.; SUWANARUSK, R.; JEGLA, T.; SCHMITT, E. K.; BECK, H.-P.; BRUN, R.; NOSTEN, F.; RENIA, L.; DARTOIS, V.; KELLER, T. H.; FIDOCK, D. A.; WINZELER, E. A.; DIAGANA, T. T. Spiroindolones, a Potent Compound Class for the Treatment of Malaria. Science (Washington, DC, U. S.), v. 329, n. 5996, p. 1175-1180, 2010.
- SANTOS, M. M. M. Recent advances in the synthesis of biologically active spirooxindoles. **Tetrahedron,** v. 70, n. 52, p. 9735-9757, 2014.
- SANTOS, V. G.; GODOI, M. N.; REGIANI, T.; GAMA, F. H. S.; COELHO, M. B.; DE SOUZA, R.; EBERLIN, M. N.; GARDEN, S. J. The Multicomponent Hantzsch Reaction: Comprehensive Mass Spectrometry Monitoring Using Charge-Tagged Reagents. Chem.-Eur. J., v. 20, n. 40, p. 12808-12816, 2014.
- SATO, M.; KANUMA, N.; KATO, T. Synthesis of n-acylacetoacetamide using 2,2,6-trimethyl-1,3dioxin-4-one. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 30, n. 4, p. 1315-1321, 1982.
- SAWADA, Y.; OKU, A. Carbon Carbon Bond-Forming Reaction of Cyclic Sulfonium Ylides Stabilized by a Carbonyl Group. J. Org. Chem., v. 69, p. 2899-2901, 2004.
- SECHI, M.; SANNIA, L.; CARTA, F.; PALOMBA, M.; DALLOCCHIO, R.; DESSI, A.; DERUDAS, M.; ZAWAHIR, Z.; NEAMATI, N. Design of novel bioisosteres of β-diketo acid inhibitors of HIV-1 integrase. Antiviral Chem. Chemother., v. 16, n. 1, p. 41-61, 2005.
- SHAABANI, A.; SEYYEDHAMZEH, M.; MALEKI, A.; HAJISHAABANHA, F. Diketene as an alternative substrate for a new Biginelli-like multicomponent reaction: one-pot synthesis of 5carboxamide substituted 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)ones. **Tetrahedron**, v. 66, n. 23, p. 4040-4042, 2010.
- SHI, F.; TAO, Z.-L.; LUO, S.-W.; TU, S.-J.; GONG, L.-Z. Scaffold-Inspired Enantioselective Synthesis of Biologically Important Spiro[pyrrolidin-3,2'-oxindoles] with Structural Diversity

through Catalytic Isatin-Derived 1,3-Dipolar Cycloadditions. Chem. - Eur. J., v. 18, n. 22, p. 6885-6894, 2012.

- SHUMWAY, W.; HAM, S.; MOER, J.; WHITTLESEY, B. R.; BIRNEY, D. M. Felkin-anh stereoselectivity in cycloadditions of acetylketene: Evidence for a concerted, pseudopericyclic pathway. J. Org. Chem., v. 65, n. 23, p. 7731-7739, 2000.
- SILBERRAD, O.; ROY, C. S. Gradual decomposition of the Diazoacetic esters. J. Chem. Soc. London, v. 89, p. 179-82, 1906.
- SIMS, J. W.; SCHMIDT, E. W. Thioesterase-Like Role for Fungal PKS-NRPS Hybrid Reductive Domains. J. Am. Chem. Soc., v. 130, n. 33, p. 11149-11155, 2008.
- SNYDER, J. P.; PADWA, A.; STENGEL, T.; ARDUENGO, A. J., III; JOCKISCH, A.; KIM, H.-J. A Stable Dirhodium Tetracarboxylate Carbenoid: Crystal Structure, Bonding Analysis, and Catalysis. J. Am. Chem. Soc., v. 123, n. 45, p. 11318-11319, 2001.
- SRIDHARAN, V.; RUIZ, M.; MENENDEZ, J. C. Mild and High-Yielding Synthesis of beta-Keto Esters and beta-Ketoamides. **Synthesis-Stuttgart**, n. 6, p. 1053-1057, 2010.
- STAUDINGER, H. ketene. Ber. Dtsch. Chem. Ges., v. 38, 1905.
- STORK, G.; NAKATANI, K. Regiocontrol by electron withdrawing groups in the rhodiumcatalyzed carbon-hydrogen insertion of  $\alpha$ -diazo ketones. **Tetrahedron Lett.**, v. 29, n. 19, p. 2283-6, 1988.
- TABER, D. F.; HENNESSY, M. J.; LOUEY, J. P. Rhodium-mediated cyclopentane construction can compete with β-hydride elimination: synthesis of (±)-tochuinyl acetate. **J. Org. Chem.,** v. 57, n. 2, p. 436-41, 1992.
- TABER, D. F.; PETTY, E. H. General route to highly functionalized cyclopentane derivatives by intramolecular C-H insertion. J. Org. Chem., v. 47, n. 24, p. 4808-9, 1982.
- TABER, D. F.; PETTY, E. H.; RAMAN, K. Enantioselective ring construction: synthesis of (+)-αcuparenone. J. Am. Chem. Soc., v. 107, n. 1, p. 196-9, 1985.
- TABER, D. F.; RUCKLE, R. E., JR. Cyclopentane construction by dirhodium tetraacetate-mediated intramolecular C-H insertion: steric and electronic effects. J. Am. Chem. Soc., v. 108, n. 24, p. 7686-93, 1986.
- TABER, D. F.; RUCKLE, R. E., JR.; HENNESSY, M. J. Mesyl azide: a superior reagent for diazo transfer. J. Org. Chem., v. 51, n. 21, p. 4077-8, 1986.
- TABER, D. F.; YOU, K. K.; RHEINGOLD, A. L. Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C-H Insertion. J. Am. Chem. Soc., v. 118, n. 3, p. 547-56, 1996.
- TIDWELL, T. T. The first century of ketenes (1905-2005): the birth of a versatile family of reactive intermediates. **Angew Chem Int Ed Engl**, v. 44, n. 36, p. 5778-85, 2005.
- TOMIOKA, H.; KONDO, M.; IZAWA, Y. Substituent effects on the product distribution in diazo amide photochemistry. Role of ground-state conformational populations. J. Org. Chem., v. 46, n. 6, p. 1090-1094, 1981.

- TRUONG, P. M.; ZAVALIJ, P. Y.; DOYLE, M. P. Highly enantioselective carbonyl-ene reactions of 2,3-diketoesters: Efficient and atom-economical process to functionalized chiral ??-hydroxy-??-ketoesters. Angew. Chem., Int. Ed., v. 53, p. 6468-6472, 2014.
- VIRSODIA, V.; PISSURLENKAR, R. R. S.; MANVAR, D.; DHOLAKIA, C.; ADLAKHA, P.; SHAH, A.; COUTINHO, E. C. Synthesis, screening for antitubercular activity and 3D-QSAR studies of substituted N-phenyl-6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5carboxa mides. Eur. J. Med. Chem., v. 43, n. 10, p. 2103-2115, 2008.
- VON NUSSBAUM, F.; DANISHEFSKY, S. J. A rapid total synthesis of spirotryprostatin B: proof of its relative and absolute stereochemistry. Angew. Chem., Int. Ed., v. 39, n. 12, p. 2175-2178, // 2000.
- WAN, J.-P.; LIU, Y. Synthesis of dihydropyrimidinones and thiones by multicomponent reactions. Strategies beyond the classical Biginelli reaction. **Synthesis**, n. 23, p. 3943-3953, 2010.
- WANG, H.-L.; LI, Z.; WANG, G.-W.; YANG, S.-D. Silver catalyzed intramolecular cyclization for synthesis of 3-alkylideneoxindoles via C-H functionalization. Chem. Commun. (Cambridge, U. K.), v. 47, n. 40, p. 11336-11338, 2011.
- WANG, L.-L.; PENG, L.; BAI, J.-F.; HUANG, Q.-C.; XU, X.-Y.; WANG, L.-X. Highly organocatalytic asymmetric Michael-ketone aldol-dehydration domino reaction: straightforward approach to construct six-membered spirocyclic oxindoles. Chem. Commun. (Cambridge, U. K.), v. 46, n. 42, p. 8064-8066, 2010.
- WATSON, R. T.; GORE, V. K.; CHANDUPATLA, K. R.; DIETER, R. K.; SNYDER, J. P. Synthesis of (-)-(R)-Pyrrolam A and Studies on Its Stability: A Caveat on Computational Methods. J. Org. Chem., v. 69, n. 18, p. 6105-6114, 2004.
- WIEDENFELD, H.; ANDRADE-CETTO, A. Pyrrolizidine alkaloids from Ageratum houstonianum Mill. **Phytochemistry**, v. 57, n. 8, p. 1269-1271, 2001.
- WILSMORE, N. T. M. Ketene. J. Chem. Soc., Trans., v. 91, p. 1938-41, 1907.
- WITZEMAN, J. S.; NOTTINGHAM, W. D. Transacetoacetylation with tert-butyl acetoacetate synthetic applications. J. Org. Chem., v. 56, n. 5, p. 1713-1718, 1991.
- WOLFF, L. Diazo anhydride (1,2,3-oxydiazoles or diazooxides) and diazo ketones. Justus Liebigs Ann. Chem., v. 394, p. 23-108, 1912.
- WOMMACK, A. J.; MOEBIUS, D. C.; TRAVIS, A. L.; KINGSBURY, J. S. Diverse Alkanones by Catalytic Carbon Insertion into the Formyl C-H Bond. Concise Access to the Natural Precursor of Achyrofuran. **Org. Lett.**, v. 11, n. 15, p. 3202-3205, 2009.
- WOODWARD, P. R. Synthetic Applications of beta-Ketothioesters. 1988. No pp. (Copyright (C) 2015 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.).
- WU, Q.; WU, Z.; QU, X.; LIU, W. Insights into pyrroindomycin biosynthesis reveal a uniform paradigm for tetramate/tetronate formation. J. Am. Chem. Soc., v. 134, n. 42, p. 17342-5, 2012.

- WULFMAN, D. S. Metal salt-catalyzed carbenoids. XII. General considerations. **Tetrahedron**, v. 32, n. 11, p. 1231-40, 1976.
- WULFMAN, D. S.; PEACE, B. W.; MCDANIEL, R. S., JR. Metal salt-catalyzed carbenoids. XIV. The mechanisms of carbene dimer formation from diazoacetic ester and dimethyl diazomalonate in the presence of some soluble copper catalysts. **Tetrahedron**, v. 32, n. 11, p. 1251-5, 1976.
- XIA, M.; MA, R.-Z. Recent Progress on Routes to Spirooxindole Systems Derived from Isatin. J. Heterocycl. Chem., v. 51, n. 3, p. 539-554, 2014.
- XIA, Q.; MA, L.; HE, X.; CAI, L.; FU, P. P. 7-Glutathione Pyrrole Adduct: A Potential DNA Reactive Metabolite of Pyrrolizidine Alkaloids. **Chem. Res. Toxicol.,** v. 28, n. 4, p. 615-620, 2015.
- XIAO, J.-A.; ZHANG, H.-G.; LIANG, S.; REN, J.-W.; YANG, H.; CHEN, X.-Q. Synthesis of Pyrrolo(spiro-[2.3']-oxindole)-spiro-[4.3"]-oxindole via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with 3-Acetonylideneoxindole. J. Org. Chem., v. 78, n. 22, p. 11577-11583, 2013.
- XU, X.; DENG, Y.; YIM, D. N.; ZAVALIJ, P. Y.; DOYLE, M. P. Enantioselective cis-β-lactam synthesis by intramolecular C–H functionalization from enoldiazoacetamides and derivative donor–acceptor cyclopropenes. **Chem. Sci.**, v. 6, p. 2196-2201, 2015.
- YATES, P. The copper-catalyzed decomposition of diazo ketones. J. Am. Chem. Soc., v. 74, p. 5376-81, 1952.
- YATES, P.; DANISHEFSKY, S. A novel type of alkyl shift. J. Am. Chem. Soc., v. 84, p. 879-80, 1962.
- YE, T.; MCKERVEY, M. A. Organic Synthesis with α-Diazo Carbonyl Compounds. Chem. Rev. (Washington, D. C.), v. 94, n. 4, p. 1091-160, 1994.
- YOON, C. H.; NAGLE, A.; CHEN, C.; GANDHI, D.; JUNG, K. W. γ-Lactam Synthesis via C-H Insertion: Elaboration of N-Benzyl Protecting Groups for High Regioselectivity toward the Total Synthesis of Rolipram. Org. Lett., v. 5, n. 13, p. 2259-2262, 2003.
- YU, B.; YU, D. Q.; LIU, H. M. Spirooxindoles: Promising scaffolds for anticancer agents. Eur. J. Med. Chem., 2014.
- YU, Z.; MA, L.; YU, W. Ag2O-mediated intramolecular oxidative coupling of acetoacetanilides for the synthesis of 3-acetyloxindoles. **Synlett**, n. 17, p. 2607-2610, 2010.
- ZARAGOZA, F.; PETERSEN, S. V. Generation of rhodium carbenoids on a polystyrene support and their OH-insertion reaction with alcohols. **Tetrahedron**, v. 52, n. 16, p. 5000-6002, 1996.
- ZHANG, L.; RANA, T. M. Solid-Phase Synthesis of α-(2-(Benzylthio)-1,4-dihydro-6-methyl-4-ptolylpyrimidine-5-carboxamido) Acids: A New Strategy To Create Diversity in Heterocyclic Scaffolds. **J. Comb. Chem.**, v. 6, n. 4, p. 457-459, 2004.
- ZHANG, Y.; WANG, J. Recent Developments in Pd-Catalyzed Reactions of Diazo Compounds. Eur. J. Org. Chem., v. 2011, n. 6, p. 1015-1026, 2011.

- ZHANG, Z.; LIU, Y.; LING, L.; LI, Y.; DONG, Y.; GONG, M.; ZHAO, X.; ZHANG, Y.; WANG, J. Pd-Catalyzed Carbonylation of Diazo Compounds at Atmospheric Pressure: A Catalytic Approach to Ketenes. J. Am. Chem. Soc., v. 133, n. Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p. 4330-4341, 2011.
- ZHANG, Z.; WANG, J. Recent studies on the reactions of  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds. **Tetrahedron**, v. 64, n. 28, p. 6577-6605, 2008.
- ZHAO, H.-W.; LI, B.; TIAN, T.; MENG, W.; YANG, Z.; SONG, X.-Q.; CHEN, X.-Q.; PANG, H.-L. Highly Enantioselective Synthesis of Chiral Pyranonaphthoquinone-Fused Spirooxindoles through Organocatalytic Three-Component Cascade Reactions. Eur. J. Org. Chem., v. 15, p. 3320 - 3326, 2015.
- ZHAO, Y.; WANG, S.; XIA, Q.; GAMBOA DA COSTA, G.; DOERGE, D. R.; CAI, L.; FU, P. P. Reaction of Dehydropyrrolizidine Alkaloids with Valine and Hemoglobin. Chem. Res. Toxicol., v. 27, n. 10, p. 1720-1731, 2014.
- ZHOU, L.; YANG, J.-S.; WU, X.; ZOU, J.-H.; XU, X.-D.; TU, G.-Z. Two new cycloartane triterpene glycosides and a new alkaloid from Souliea vaginata. **Heterocycles**, v. 65, n. 6, p. 1409-1414, 2005.
- ZOHREH, N.; ALIZADEH, A. Uncatalyzed one-pot synthesis of highly substituted pyridazines and pyrazoline-spirooxindoles via domino SN/condensation/aza-ene addition cyclization reaction sequence. **ACS Comb Sci**, v. 15, n. 6, p. 278-86, 2013.

## **CADERNO DE ESPECTROS**

## LISTA DE ESPECTROS

ESPECTRO 1: RMN <sup>1</sup> H (3-OXOBUTANOIL)-L-TRIPTOFANO 31A	12
ESPECTRO 2: RMN <sup>13</sup> C (3-OXOBUTANOIL)-L-TRIPTOFANO 31A	12
ESPECTRO 3: INFRAVERMELHO (3-OXOBUTANOIL)-L-TRIPTOFANO 31A	13
ESPECTRO 4: HRMS (3-OXOBUTANOIL)-L-TRIPTOFANO 31A	13
ESPECTRO 5: <sup>1</sup> H RMN DE (3-0X0BUTANOIL)-L-LEUCINA 31B	14
ESPECTRO 6: 13C RMN DE (3-OXOBUTANOIL)-L-LEUCINA 31B	14
FSPECTRO 7. INFRAVERMETHO DE (3-020RUTANOU) - LE FUCINA 31R	15
ESTECTING 7. HAI MAY ENGINEERING DE (5 OKODOTINIOTE) E ELOCIVITOTE "	15
ESPECTRO 0. HRMB DE $(3 \circ OXODOTANOIL)$ E LEOCINA STD	16
ESPECTRO 9. 1 RIMIN DE (S-OXODUTANOIL) L'VALINA SIC	10
ESPECTRU TU: TSU RMIN DE (S-UNUBUTANUL)-L-VALINA STU	10
ESPECTRO 11: INFRAVERMELHO DE (3-OXOBUTANOIL)-L-VALINA 31C	17
ESPECTRO 12: HRMS DE (3-OXOBUTANOIL)-L-VALINA 31C	17
ESPECTRO 13: <sup>1</sup> H RMN DE (3-OXOBUTANOIL)-L-METIONINA 31D	18
ESPECTRO 14: <sup>13</sup> C RMN DE (3-0X0BUTANOIL)-L-METIONINA 31D	18
ESPECTRO 15: INFRAVERMELHO DE (3-OXOBUTANOIL)-L-METIONINA 31D	19
ESPECTRO 16: HRMS DE (3-OXOBUTANOIL)-L-METIONINA 31D	19
ESPECTRO 17: <sup>1</sup> H RMN DE (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILALANINA 31E	20
ESPECTRO 18: <sup>13</sup> C RMN DE (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILALANINA 31E	20
ESPECTRO 19: INFRAVERMELHO DE (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILALANINA 31E	21
FSPECTRO 20' HRMS DE (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILALANINA 31E	21
FSPECTRO 21: 1H RMN DE (3-OYORUTANOU )-L-FENILCI ICINA 31E	22
ESTECTINO 21. II RUM DE $(3 \text{ OVODUTANOIL})$ E FENILOLICINA 51F	
ESFECTRO 22. <sup>10</sup> C RMIN DE (5-0RODO FANOLE)-E-FENILGEIGINA 51F	
ESPECTRO 24. HDMC DE (2. OVODUTANOLI) L. FENH CLICINA 21E	
ESPECTRO 24: HRMS DE (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILGLICINA 31F	
ESPECTRO 25: <sup>1</sup> H RMN DE (3-0X0BUTANOIL)-L-TIROSINA 31K	24
ESPECTRO 26: <sup>13</sup> C RMN DE (3-OXOBUTANOIL)-L-TIROSINA 31K	24
ESPECTRO 27: INFRAVERMELHO DE (3-OXOBUTANOIL)-L-TIROSINA 31K	25
ESPECTRO 28: HRMS DE (3-OXOBUTANOIL)-L-TIROSINA 31K	25
ESPECTRO 29: 1H RMN DE (3-OXOBUTANOIL)-L-CISTEÍNA 31M	26
ESPECTRO 30: <sup>13</sup> C RMN DE (3-OXOBUTANOIL)-L-CISTEÍNA 31M	26
ESPECTRO 31: INFRAVERMELHO DE (3-OXOBUTANOIL)-L-CISTEÍNA 31M	27
ESPECTRO 32: HRMS DE (3-OXOBUTANOIL)-L-CISTEÍNÁ 31M	27
ESPECTRO 33: <sup>1</sup> H RMN DE ÉSTER METÍLICO DO (3-OXOBUTANOIL)-L-TRIPTOFANO 31N	
ESPECTRO 34· <sup>13</sup> C RMN DE ÉSTER METÍLICO DO (3-0X0BUTANOIL)-L-TRIPTOFANO 31N	28
FSPECTRO 35: INFRAVERMELHO DE ÉSTER METÍLICO DO (3-OXOBUTANOIL)-L-TRIPTOFANO 31N	29
ESPECTRO 35. HAI MAVERMEENO DE ESTER METHEO DO (3-0X0D0 HAIOE)-E-HAI FOLINO SIN " ESDECTRO 36. HRMS DE ÉSTER METÍLICO DO (3-0X0D0 HAIOE)-E-HAI FOLINO SIN "	
ESTECTINO 30. TIRMO DE ESTER METILICO DO $(5^{-0} \text{AUDUTANOIL})$ L'ERNI ALANINA 210	20
ESPECTRO 57: "IT RMIN DE ESTER METILICO DO (3-OXODUTANOIL) E FENILALANINA 510	
ESPECTRU 38: <sup>13</sup> U RMN DE ESTER METILICU DU (3-UXUBUTANUL)-L-FENILALANINA 310	30
ESPECTRO 39: INFRAVERMELHO DE ESTER METILICO DO (3-0X0BUTANOIL)-L-FENILALANINA 310	31
ESPECTRO 40: HRMS DE ESTER METILICO DO (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILALANINA 310	31
ESPECTRO 41: <sup>1</sup> H RMN DE ESTER METILICO DO (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILGLICINA 31P	32
ESPECTRO 42: <sup>13</sup> C RMN DE ÉSTER METÍLICO DO (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILGLICINA 31P	32
ESPECTRO 43: INFRAVERMELHO DE ÉSTER METÍLICO DO (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILGLICINA 31P	33
ESPECTRO 44: HRMS DE ÉSTER METÍLICO DO (3-OXOBUTANOIL)-L-FENILGLICINA 31P	33
ESPECTRO 45: INFRAVERMELHO DE (3-OXOBÙTANOIL)-L-ÁCIDÓ PIPECOLÍNICO 314	34
FSPECTRO 46. INFRAVERMELHO DE (S)-2-(3-OXORUTANOU.)-2.3.4.9-TETRAHIDRO-1H-PIRIDO[3.4-R]INDOL-3.	_
CARROVII ATO DE METILA 210	31
ΕΧΩΡΟΛΙΔΑΙΟ ΔΕ ΜΕΤΙΔΑ ΣΤΟ ΕΧΩΡΩΛΙΔΑΙΟ ΔΕ ΜΕΤΙΔΑ ΣΤΟ	
TDIDTOEANO 21D	25
ESPECTRO 48: INFRAVERMELHO DE ESTER METILICO DO N-(4-METOXIBENZIL)-N-(3-OXOBOTANOIL)-L-	o =
FENILGLICINA 31S	35
ESPECTRO 49: 1H RMN DE (4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)	)-L-
TRIPTOFANO 215A	36
ESPECTRO 50: <sup>13</sup> C RMN DE (4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)	)-L-
TRIPTOFANO 215A	36
ESPECTRO 51: INFRAVERMELHO DE (4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-	
CARBONIL)-L-TRIPTOFANO 215A	37
ESPECTRO 52: HRMS DE (4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)-L	
TRIPTOFANO 215A	37

ESPECTRO 53: <sup>1</sup> H RMN DE (4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)- L TRUDTOFANO 215P
ESPECTRO 54: <sup>13</sup> C RMN DE (4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)-
L-TRIPTOFANO 215B
CARBONIL)-L-TRIPTOFANO 215B
TRIPTOFANO 215B
LEUCINA 215C
ESPECTRO 59: INFRAVERMELHO DE (4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-
ESPECTRO 60: <sup>1</sup> H RMN DE (4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)-
E-LEOCINA 213D ESPECTRO 61: 13C RMN DE (4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARPONIL) L ELICINA 215D
ESPECTRO 62: INFRAVERMELHO DE (4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L-LEUCINA 215D
ESPECTRO 63: HRMS DE (4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)-L- LEUCINA 215D
ESPECTRO 64: <sup>1</sup> H RMN DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- LEUCINA 215E
ESPECTRO 65: 13C RMN DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- LEUCINA 215E
ESPECTRO 66: INFRAVERMELHO DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4- TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)-L- LEUCINA 215E 45
ESPECTRO 67: HRMS DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- LEUCINA 215E
ESPECTRO 68: <sup>1</sup> H RMN DE 2-(4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)- L-FENILGLICINA 215F
ESPECTRO 69: 13C RMN DE 2-(4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215F
ESPECTRO 70: HRMS DE 2-(4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)-L- FENILGLICINA 215F
ESPECTRO 71: <sup>1</sup> H RMN DE 2-(4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPYRIMIDINA- 5-CARBONIL)-L- FENILGLICINA 215G
ESPECTRO 72: <sup>13</sup> C RMN DE 2-(4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPYRIMIDINA- 5-CARBONIL)-L- FENILGLICINA 215G 48
ESPECTRO 73: HRMS DE 2-(4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPYRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- FENILGLICINA 215G 49
FSPECTRO 74: 1H RMN DE 2. (4. (4. METÓXIFENIL).6. METU 2.0X0.1234. TETRAHIDROPIRIMIDINA.5.
CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H 50
CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H
CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H50ESPECTRO 75: <sup>13</sup> C RMN DE 2-(4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H50ESPECTRO 76: INFRAVERMELHO DE 2-(4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H51ESPECTRO 77: HRMS DE 2-(4-(4-METÓXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H51ESPECTRO 78: <sup>1</sup> H RMN DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- FENILALANINA 215I52ESPECTRO 79: <sup>13</sup> C RMN DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- FENILALANINA 215I52ESPECTRO 80: HRMS DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- FENILALANINA 215I52ESPECTRO 80: HRMS DE (4-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5- CARBONIL)-L- FENILALANINA 215I52
CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H
CARBONIL)-L-FENILGLICINA 215H

ESPECTRO 83: INFRAVERMELHO DE (4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-	-
CARBONIL)-L-FENILALANINA 215J	55
ESPECTRO 84: HRMS DE (4-(4-CIANOFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONIL)	-L-
FENILALANINA 215J	55
ESPECTRO 85: <sup>1</sup> H RMN DE (4-(4-HIDROXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBO	NIL)-
L-FENILALANINA 215K	56
ESPECTRO 86: <sup>13</sup> C RMN DE (4-(4-HIDROXIFENIL)-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBO	NIL)-
L-FENILALANINA 215K	56
ESPECTRO 87: HRMS DE (4-(4-HIDROXIFENIL)-6-METIL-2-0X0-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBONI	L)-L-
FENILALANINA Z15K	57
ESPECTRO 88: <sup>1</sup> H RMN DE (Z) -1-METIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-INDOLINONA 171A	59
ESPECTRO 89: <sup>13</sup> C RMN DE (Z)-1-METIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-Z-INDOLINONA 171A	59
ESPECTRO 90: INFRAVERMELHO DE (Z)-1-METIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-INDOLINONA 1/1A	60
ESPECTRO 91: HKMS DE (Z)-1-METIL-3-(1-HIDKOXIETILIDENO)-2-INDOLINONA 1/1A	60
ESPECTRO 92: $^{1}$ R MIN DE (Z) 1 ETIL 3 (1 HIDROXIETILIDENO) 2 INDOLINONA 171D	01
ESPECTRO 93: $^{10}$ C KMN DE (Z)-1-ETIL-3-(1-HIDKOXIETILIDENO)-2-INDOLINONA 171B	01
ESPECTRO 94: INFRAVERMELHO DE $(Z)$ - 1-ETIL-5-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-INDOLINONA 171D	02
ESPECTRO 95: REM3 DE $(2)$ -1-ETIL-5- $(1$ -RIDKOALETILIDENO $(2$ -INDOLINONA 1/1D	02
ESPECTRO 90: "IT RMIN DE 2-DIAZO-N-DENZIL-3-OAO-N-FENILDUTANAMIDA 102C	03
ESPECTRO 97 C RMN DE 2-DIAZO-N-DENZIL-S-OXO-N-FENILDO FANAMIDA 1020	03 64
ESPECTRO 90. INFRAVERMELITO DE 2-DIAZO-N-DENZIE-S-OXO-N-TENIEDO TANAMIDA 1020	04 64
ESPECTRO 100. 1H RMN DE (7).1. REN7IL -2. (1. HIDROXIETILIDENO).2. INDOLINONA 171C	07
ESPECTRO 100 II RMN DE (Z)-1-DENZIE-5-(1-HIDROXIETIEIDENO)-2-INDOLINONA 171C	05
FSPECTRO 101: •C RIM DE (2)-1-DENZIE-5-(1-HIDROXIETIEIDENO)-2-INDOLINONA 171C	66
FSPECTRO 102: HRMS DF (7)-1-BENZIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-HODEINONA 171C	66
ESPECTRO 104: <sup>1</sup> H RMN DE <i>N</i> -BENZIL-2-DIAZO- <i>N</i> -(2-IODO-4-METILFENIL)-3-OXOBUTANAMIDA 162D	67
ESPECTRO 105: <sup>13</sup> C RMN DE <i>N</i> -BENZIL-2-DIAZO- <i>N</i> -(2-IODO-4-METILFENIL)-3-OXOBUTANAMIDA 162D	67
ESPECTRO 106: INFRAVERMELHO DE <i>N</i> -BENZIL-2-DIAZO- <i>N</i> -(2-IODO-4-METILFENIL)-3-OXOBUTANAMIDA 16	2D
ESPECTRO 107: HRMS DE N-BENZIL-2-DIAZO-N-(2-IODO-4-METILFENIL)-3-OXOBUTANAMIDA 162D	68
ESPECTRO 108: <sup>1</sup> H RMN DE (Z)-1-BENZIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-7-IODO-5-METIL-2-INDOLINONA 171D	69
ESPECTRO 109: 13C RMN DE (Z)-1-BENZIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-7-IODO-5-METIL-2-INDOLINONA 171D	69
ESPECTRO 110: INFRAVERMELHO DE (Z)-1-BENZIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-7-IODO-5-METIL-2-INDOLINO	NA
171D	70
ESPECTRO 111: HRMS DE (Z)-1-BENZIL-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-7-IODO-5-METIL-2-INDOLINONA 171D	70
ESPECTRO 112: <sup>1</sup> H RMN DE N-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-2-DIAZO-3-OXO-N-(P-TOLIL)BUTANAMIDA	ł
162E	71
ESPECTRO 113: <sup>13</sup> C RMN DE N-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-2-DIAZO-3-OXO-N-(P-TOLIL)BUTANAMID.	A
162E	71
ESPECTRO 114: INFRAVERMELHO DE N-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-2-DIAZO-3-OXO-N-(P-	
TOLIL)BUTANAMIDA 162E	72
ESPECTRO 115: HRMS DE N-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-2-DIAZO-3-OXO-N-(P-TOLIL)BUTANAMIDA 1	62E
	72
ESPECTRO 116: <sup>1</sup> H RMN DE (Z)-1-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-5-METIL-2-	70
INDULINUNA 1/1E	73
ESPECTRO 117: <sup>13</sup> C RMN DE (Z)-1-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-3-(1-HIDROXIETILIDENOJ-5-METIL-2-	70
INDULINUNA 1/1E	/3
ESPECTRO 118: INFRAVERMELHO DE (Z)-1-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL]-3-(1-HIDROXIETILIDENOJ-5-	
METIL-2-INDULINUNA 1/IE	/4
ESPECTRO 119: HRMS DE [Z]-1-(BENZU[D][1,3]DIOXUL-5-ILMETIL]-3-(1-HIDROXIETILIDENU]-5-METIL-2-	74
INDULINUNA 171E	/4
ESPECTRO 120: "IT RMIN DE N-(DENZO[D][1,5]DIOXOL-5-ILMETIL)-2-DIAZO-5-UAO-N-FENILDUTANAMIDA 10 ECDECTRO 121, 13C DMN DE N (DENZO[D][1,2]DIOXOL É UMETIL) 2 DIAZO 2 OXO N EENILDUTANAMIDA 14	2F/3
ESTECTIVO 121O KMIN DE N-(DENZO[D][1,3]DIOAOE-3-ILMETIEJ-2-DIAZO-3-OAO-N-FEMILBUTANAMIDA 10	יבר 75
FSPFCTRO 122. INFRAVERMELHO DE N-(RENZO[D][1 3]DIOYOI -5-IJ METU )-2-DIAZO-2-OYO-N	75
FFNIL RITANAMIDA 162F	76
ESPECTRO 123. HRMS DE N-(RENZO[D][1 3]DIOYOL-5-II METIL)-2-DIA70-2-OYO-N-FENII RIITANAMIDA 1621	70 7 76
ESPECTRO 124: <sup>1</sup> H RMN DE (7)-1-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-INDOLINO	)NA
171F	

ESPECTRO 125: 13C RMN DE (Z)-1-(BENZO[D][1.3]DIOXOL-5-ILMETIL)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-INDOLIN	ONA
171F	77
ESPECTRO 126: INFRAVERMELHO DE (Z)-1-(BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-ILMETIL)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-	
	78
ESPECTRO 127' HRMS DE (Z)-1-(BENZO[D][1 3]DIOXOL-5-ILMETIL)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-2-INDOLINON	A
171F	78
ESPECTRO 128 <sup>,</sup> <sup>1</sup> H RMN DE 2-DIAZO- <i>N</i> -(4-(DIMETILAMINO)BENZIL)-3-OXO- <i>N</i> -( <i>P</i> -TOLIL)-BUTANAMIDA 162G	79
FSPECTRO 129: 13C RMN DE 2-DIAZO-N-(4-(DIMETLIAMINO)DENZIE) 5 600 N (1 10011) DOTINIMINDI 1020	G 79
ESPECTRO 120: INFRAVERMETHO DE 2 DIAZO $N$ (1 (DIMETRIANICO)DENZIE) 5 ONO $N$ (1 TOELE) DOTINIMIENTO 2 ESPECTRO 130: INFRAVERMETHO DE 2 DIAZO $N$ (4.(DIMETILAMINO)RENZIE) - 2.0X0 $N$ (2-TOELE) DOTINIMIENTO 2	
	80
FSPECTRO 131. HRMS DE 2-DIAZO-N-(A-(DIMETU AMINO)BENZU )-3-OXO-N-(P-TOLU)-BUTANAMIDA 162C	
ESPECTRO 131. INMS DE 2-DIAZO-W-(+ (DIMETILAMINO)DENZIE)-5-0X0-W-(I -10EE)-DOTMANINDA 1020 FSDFCTRO 132-1H RMN DF (7)-1-(A_(DIMETILAMINO)BENZIE)-2-0X0-W-(I -10EE)-DOTMANINDA 1020	00
ESPECTIO 152. II MMI DE $(L)$ -1- $(4-(DIMETILAMINO)DENLIL)$ -5- $(1-IIIDKOMETILIDENO)$ -5-METIL-2- INDOLINONA 171C	Q1
EXDECTED 122, 13C DANI DE $(7)$ 1 (A (DIMETTI AMINO)DENTIL) 2 (1 UIDDOVIETII IDENO) E METTI 2	01
ESPECTRO 155: "C RMIN DE (Z)-1-(4-(DIMETILAMINO)DENZIL)-5-(1-HIDROXIETILIDENO)-5-METIL-2- INDOLINONA 171C	01
ECDECTDO 124, INEDAVEDMEI HO DE (7) 1 (4 (DIMETII AMINO)DEN7II ) 2 (1 HIDDOVIETII IDENO) E METII	01 ว
ESPECINO 154: INFRAVERMELHO DE (ZJ-1-(4-(DIMETILAMINO)DENZILJ-5-(1-HIDROXIETILIDENOJ-5-METIL- INDOLINONA 171C	-2- 02
INDULINUNA 17 IG	0Z
ESPECTRO 155: IRMS DE (Z)-1-(4-(DIMETILAMINOJDENZIL)-5-(1-IIDROXIETILIDENOJ-5-METIL-2-INDOLING	
1/1U	82
ESPECTRO 130: <sup>1</sup> H KMIN DE 2-DIAZO-N-(NAFTALEN-1-IL)-3-OXO-N-FENILBUTANAMIDA 162H	83
ESPECTRO 137: <sup>13</sup> UKMN DE 2-DIAZO-N-(NAFTALEN-1-ILJ-3-UXU-N-FENILBUTANAMIDA 162H	83
ESPECTRO 138: INFRAVERMELHO DE 2-DIAZO-N-(NAFTALEN-1-IL)-3-UXU-N-FENILBUTANAMIDA 162H	84
ESPECTRO 139: HRMS DE 2-DIAZO-N-(NAFTALEN-1-IL)-3-OXO-N-FENILBUTANAMIDA 162H	84
ESPECTRO 140: <sup>1</sup> H RMN DE MISTURA DE ISOMEROS 171H 60:40	85
ESPECTRO 141: <sup>13</sup> C RMN DE MISTURA DE ISOMEROS 171H 60:40	85
ESPECTRO 142: INFRAVERMELHO DE MISTURA DE ISOMEROS 171H 60:40	86
ESPECTRO 143: HRMS DE MISTURA DE ISOMEROS 171H 60:40	86
ESPECTRO 144: <sup>1</sup> H RMN DE 2-DIAZO- <i>N</i> -(2-NAFTALENIL)-3-OXO- <i>N</i> -FENILBUTANAMIDA 162I	87
ESPECTRO 145: <sup>13</sup> C RMN DE 2-DIAZO- <i>N</i> -(2-NAFTALENIL)-3-OXO- <i>N</i> -FENILBUTANAMIDA 1621	87
ESPECTRO 146: INFRAVERMELHO DE 2-DIAZO-N-(2-NAFTALENIL)-3-OXO-N-FENILBUTANAMIDA 1621	88
ESPECTRO 147: HRMS DE 2-DIAZO-N-(2-NAFTALENIL)-3-OXO-N-FENILBUTANAMIDA 162I	88
ESPECTRO 148: <sup>1</sup> H RMN DE MISTURA DE ISÔMEROS 171I 85:15	89
ESPECTRO 149: <sup>13</sup> C RMN DE MISTURA DE ISÔMEROS 171I 85:15	89
ESPECTRO 150: INFRAVERMELHO DE MISTURA DE ISÔMEROS 171I 85:15	90
ESPECTRO 151: HRMS DE MISTURA DE ISÔMEROS 171I 85:15	90
ESPECTRO 152: <sup>1</sup> H RMN DE 2-DIAZO-1-(3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-BUTANO-1,3-DIONA 162J	91
ESPECTRO 153: <sup>13</sup> C RMN DE 2-DIAZO-1-(3,4-DIHIDROOUINOLIN-1(2H)-IL)-BUTANO-1,3-DIONA 162J	91
ESPECTRO 154: INFRAVERMELHO DE 2-DIAZO-1-(3.4-DIHIDROOUINOLIN-1(2H)-IL)-BUTANO-1.3-DIONA 162	192
ESPECTRO 155: HRMS DE 2-DIAZO-1-(3.4-DIHIDROOUINOLIN-1(2H)-IL)-BUTANO-1.3-DIONA 162I	92
ESPECTRO 156: <sup>1</sup> H RMN DE (Z)-1-(1-HIDROXIETILIDENO)-5.6-DIHIDRO-4H-PIRROLO[3,2,1-II]OUINOLIN-2(1H	Ŋ-
ONA 171I	, 93
ESPECTRO 157 <sup>, 13</sup> C RMN DE (Z)-1-(1-HIDROXIETILIDENO)-5 6-DIHIDRO-4H-PIRROLO[3 2 1-II]OUINOLIN-2(1)	4)-
ONA 1711	, 93
FSPFCTRO 158: INFRAVERMELHO DE (7)-1-(1-HIDROXIETILIDENO)-5 6-DIHIDRO-4H-PIRROLO[3 2 1-	
II]OIIINOLIN-2(1H)-ONA 171I	94
FSPFCTRO 159. HRMS DF (7)-1.(1-HIDROXIFTII IDFNO)-5 6-DIHIDRO-4H-PIRROI O[3 2 1-II]OIIINOI IN-2(1H)-	.ON 4
171I	Q/
171 μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ μ	
ESPECTRO 100. TRAMIN DE 2-DIAZO-N-(4-METOXIDENZIL)-N-(NAFTALEN-1-IL)-3-OXODUTANAMIDA 102 $\chi$	95
ESPECTRO 161: <sup>13</sup> C RMN DE 2-DIAZO- $N$ -(4-METOXIBENZIL)- $N$ -(NAFTALEN-1-IL)-3-OXOBUTANAMIDA 162 $\mathcal{Z}$	95
ESPECTRO 162: INFRAVERMELHO DE 2-DIAZO-N-(4-METOXIBENZIL)-N-(NAFTALEN-1-IL)-3-OXOBUTANAMIL	)A
162.4	96
ESPECTRO 163: HRMS DE 2-DIAZO-N-(4-METÓXIBENZIL)-N-(NAFTALEN-1-IL)-3-OXOBUTANAMIDA 1622	96
ESPECTRO 164: <sup>1</sup> H RMN DE (Z)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-1-(4-METÓXIBENZIL)-1,3-DIHIDRO-2H-BENZO	)[G]-
2-INDOLONA 171∠	97
ESPECTRO 165: <sup>13</sup> C RMN DE (Z)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-1-(4-METÓXIBENZIL)-1,3-DIHIDRO-2H-BENZOF	G]-
2-INDOLONA 1712	
ESPECTRO 166. INFRAVERMELHO DE (Z)-3-(1-HIDROXIETII IDENO)-1-(4-METÓXIRENZII )-1 3-DIHIDRO-24	
BENZOIGI-2-INDOLONA 1714	- 98
ESDECTRO 167. HEMS DE $(7)$ 3 (1 HIDROVIETII IDENIO) 1 (4 METÓVIDENIZII ) 1 2 DIUIDDO 211 DENIZOICI	1.2
EST BUTNO 107. IN MUS DE ( $L$ )-3-(1-IIIDROALETILIDENO)-1-(4-METOALDENZIL)-1,3-DITIDRO-2 $\Pi$ -DENZO[O] INDOLONIA 171 $A$	00
ΠΥΡΟΕΟΙΥΛ Ι / Ιζ	
ESECTIVO 100; "ELIMIN DE Z-DIAZO-N-14-METUAIDENZILJ-N-INAFTALEN-Z-ILJ-3-UAUBUTANAMIDA 162M -	

ESPECTRO 169: <sup>13</sup> C RMN DE 2-DIAZO- <i>N</i> -(4-METÓXIBENZIL)- <i>N</i> -(NAFTALEN-2-IL)-3-OXOBUTANAMIDA 162M	99
162M	
ESPECTRO 171: HRMS DE 2-DIAZO- <i>N</i> -(4-METÓXIBENZIL)- <i>N</i> -(NAFTALEN-2-IL)-3-OXOBUTANAMIDA 162M ESPECTRO 172: <sup>1</sup> H RMN DE (Z)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-1-(4-METÓXIBENZIL)-1,3-DIHIDRO-2H-BENZO[G]-2 INDOLONA 171M	100 2- 101
ESPECTRO 173: <sup>13</sup> C RMN DE (Z)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-1-(4-METÓXIBENZIL)-1,3-DIHIDRO-2H-BENZO[G]- INDOLONA 171M	2- 102
ESPECTRO 174: INFRAVERMELHO DE (Z)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-1-(4-METÓXIBENZIL)-1,3-DIHIDRO-2H- BENZO[G]-2-INDOLONA 171M	103
ESPECTRO 175: HRMS DE (Z)-3-(1-HIDROXIETILIDENO)-1-(4-METÓXIBENZIL)-1,3-DIHIDRO-2H-BENZO[G]-2-	
INDOLONA 171M	103
ESPECTRO 176: <sup>1</sup> H RMN DE 2-DIAZO-1-(INDOLIN-1-IL)BUTANO-1,3-DIONA 162K	104
ESPECTRO 177: <sup>13</sup> C RMN DE 2-DIAZO-1-(INDOLIN-1-IL)BUTANO-1,3-DIONA 162K	104
ESPECTRO 178: INFRAVERMELHO DE 2-DIAZO-1-(INDOLIN-1-IL)BUTANO-1,3-DIONA 162K	105
ESPECTRO 179: HRMS DE 2-DIAZO-1-(INDOLIN-1-IL)BUTANO-1,3-DIONA 162K	105
ESPECTRO 180: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-	
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217A	107
ESPECTRO 181: 13C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217A	107
ESPECTRO 182: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3	3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217A	108
ESPECTRO 183: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3'.4'- DICARBOXILATO 217A	108
ESPECTRO 184: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-	
OXOSPIRO[INDOLINA- 3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218A	109
ESPECTRO 185: 13C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2- OXOSPIROLINDOLINA - 2 2' PIRPOLIDINAL 2'4' DICARBOYLLATO 2184	100
ESPECTRO 186: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-	10)
METIL-2-OXOSPIKO[INDOLINA- 3,2'-PIKROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218A	110
ESPECTRU 187: HRMS DE DI-METIL (3R,3 3,4 R,5 R)-5 -BENZIL-1 -(2-DIAZU-3-UAUBUTANUILJ-1-METIL-2- OVOCDIDOLINIO UNA 2 2' DIDDOLIDINAL 2' 4' DICADDOVILATO 210A	110
ECDECTDO 188-1H DMN DE DI METII (1'D 2'S 2D 6'S 7'S 7'A'D) 6' ACETII 1 METII 2 5' DIOXO 7' EENII	1 1 0
1' 2' 5' 6' 7' 7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA_3 3'-PIRROLIZINA]-1' 2'-DI-CARBOXILATO 238A	111
ESPECTRO 189: 13C RMN DE DI-METIL (1'R 2'S 3R 6'S 7'S 7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2 5'-DIOXO-7'-FENIL-	
1' 2' 5' 6' 7' 7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3 3'-PIRROLIZINA]-1' 2'-DI-CARBOXILATO 238A	111
ESPECTRO 190: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (1'R.2'S.3R.6'S.7'S.7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2.5'-DIOXO-7'-FF	INIL-
1'.2'.5'.6'.7'.7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3.3'-PIRROLIZINA]-1'.2'-DI-CARBOXILATO 238A	
ESPECTRO 191: HRMS DE DI-METIL (1'R.2'S.3R.6'S.7'S.7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2.5'-DIOXO-7'-FENIL-	
1'.2'.5'.6'.7'.7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3.3'-PIRROLIZINA]-1'.2'-DI-CARBOXILATO 238A	112
ESPECTRO 192: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-	112
FIRROLIDINAJ-5, $4^{\circ}$ DICARDONILATO 217 D ESPECTRO 103, 130 RMN DE DI-METIL (3P 3'S $\Lambda$ 'S 5'P)-5'-REN7IL -1-METIL -2-OYOSDIRO[INDOLINA_2 2'-	
PIRROLIDINAL-3' 4'- DICARBOXILATO 217B	113
ESPECTRO 194: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R.3'S.4'S.5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3	3.2'-
PIRROLIDINA]-3'.4'- DICARBOXILATO 217B	114
ESPECTRO 195: HRMS DE DI-METIL (3R.3'S.4'S.5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3.2'-	
PIRROLIDINA]-3'.4'- DICARBOXILATO 217B	114
ESPECTRO 196: 1H RMN DE DI-METIL (3R.3'S.4'S.5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-	
OXOSPIRO[INDOLINA- 3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218B	115
ESPECTRO 197: 13C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-	
OXOSPIRO[INDOLINA- 3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218B	115
ESPECTRO 198: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1- METIL 2 OXOSDIROUNDOLINA 2 2' DIRPOLIDINAL 2'4' DICAPROVILATO 218P	116
METIL-2-UAUSPIRU[INDULINA- $3,2$ -PIRRULIDINA]-3,4 -DIUARDUAILATU 210D ECDECTDO 100, HDMS DE DI METIL (2 2'S 4'S 5'D) 5' RENZIL 1' (2 DIVZO 2 OVORUTANOIL) 1 METIL 2	1 1 0
LOT LOT TO T 77. ΠΛΙΝΟ DE DEMETIE (SN, S 3, $4$ 3, $5$ N) - $5$ - DEMELLET - ( $2$ -DIALO-3-OAODOTAINOIL)-1-METIL-2- ΟΥΛΟΣΙΙΩΠΙΝΠΛΙ ΙΝΔ. 2.2' - DIRROTINNA]-2' $\lambda'_{-}$ DICARROYII ΑΤΟ 219R	116
FSPFCTRO 200· 1H RMN DF DI-MFTII. (1'S 2'S 3R 6'S 7'S 7Δ'R)-6'-ΔCFTII -1-MFTII -2 5'-DIOX0-7'-FFNII -	
1' 2' 5' 6' 7' 7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3 3'-PIRROLIZINA]-1' 2'-DICARROXILATO 238R	117
FSPFCTRO 201· 13C RMN DF DLMFTIL (1'S 2'S 2R 6'S 75'S 7Δ'R)-6'_ΔCFTIL -1_MFTIL -2 5'_DIOYO_7' FFNII	
1' 2' 5' 6' 7' 7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3 3'-PIRROLIZINA]-1' 2'-DICARROXILATO 238R	117
ESPECTRO 202: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (1'S.2'S.3R.6'S.7'S.7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2.5'-DIOXO-7'-FE	NIL-
1' 2' 5' 6' 7' 7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3 3'-PIRROLIZINA]-1' 2'-DICARBOXILATO 238B	118

ESPECTRO 203: HRMS DE DI-METIL (T 5,2'5,3K,6'5,7'5,7'A KJ-6'ACETIL-T-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-
1',2',5',6',7',7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238B118
ESPECTRO 204: <sup>1</sup> H RMN DE METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-FENILESPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3'- CARBOXILATO 217C1
ESPECTRO 205: <sup>13</sup> C RMN DE METIL (3R.3'S.4'R.5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-FENILESPIRO[INDOLINA-3.2'-
PIRROLIDINAI-3'- CARBOXILATO 217C1
ESPECTRO 206- INED AVERMELHO DE METUL (2P.2'S A'P.5'P.5', RENZIL -1-METUL -2-OYO.4'-
ESTICATION CONTRACT STREAM ST
FENELEST INO[INDOLINA-0,2] $+$ INVOLIDINA] $-5 - CARDONLETO 21701$
ESPECTRO 207: HRMS DE METIL (3R,3 5,4 R,5 R)-5 -BENZIL-1-METIL-2-0A0-4 -FENILESPIRO[INDOLINA-3,2 -
PIRROLIDINA-3 - CARBOXILATO 21/C1
ESPECTRO 208: <sup>1</sup> H RMN DE METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-4
FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218C1
ESPECTRO 209: <sup>13</sup> C RMN DE METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-4'-
FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218C1
ESPECTRO 210: INFRAVERMELHO DE METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-
2-OXO-4'- FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218C1
ESPECTRO 211: HRMS DE METIL (3R.3'S.4'R.5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-4'-
FENILSPIRO[INDOLINA-3.2'-PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218C1
FSPECTRO 212: <sup>1</sup> H RMN DE METIL (1'R 2'S 3R 6'S 7'S 7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2 5'-DIOXO-1' 7'-DIFENIL-
1'2'5'6'7'7A'- HEXAHIDROSPIROLINDOLINA_3'3'-PIRROLI7INAL-2'-CARROXILATO 238C 123
FCDECTDO 212, 13C DMN DE METH (1'D 2'S 2D 6'S 7'S 7Λ'D) 6' ΛCETH 1 ΜΕΤΗ 25'S ΠΟΥΟ 1'7' DIEENH
$\frac{1}{2} = \frac{1}{2} = \frac{1}$
1, 2, 3, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7,
ESPECTRU 214: INFRAVERMELHU DE METIL (1 K,2 S,3K,6 S,7 S,7 A K)-0 -ACETIL-1-METIL-2,5 -DIUXU-1,7 -
DIFENIL-1',2',5',6',7',7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-2'-CARBOXILATO 238C
ESPECTRO 215: HRMS DE METIL (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-1',7'-DIFENIL-
1',2',5',6',7',7A'- HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-2'-CARBOXILATO 238C
ESPECTRO 216: <sup>1</sup> H RMN DE METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3'- CARBOXILATO 217C2
ESPECTRO 217: <sup>13</sup> C RMN DE METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3'- CARBOXILATO 217C2
ESPECTRO 218: INFRAVERMELHO DE METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-
FENILSPIRO[INDOLINA-3.2'-PIRROLIDINA]-3'- CARBOXILATO 217C2
FSPECTRO 219 HRMS DE METIL (3R 3'S 4'R 5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-FENILSPIRO[INDOLINA-3 2'-
PIRROLIDINAL3'- CARROXILATO 217C2
FIRE CONDITING STORED AND FIRE STORE STOR
ESI ECIRO 220II RIMIN DE METIE (5R,5 5,4 R,5 5)-5 -DENZIE-1 -(2-DIAZO-5-OKODOTANOIE)-1-METIE-2-OKO-4 - EENII SDIDO[INDOLINA 2.2' DIDDOLIDINA] 2' CADDOVILATO 21902
FENILSFIRV[INDULINA-3,2] + FIRRULIDINA] - 3 - CARDUAILATU 210C2
ESPECTRO 221: <sup>10</sup> C RMIN DE METIL (SK,S S,4 K,S S)-5 -DENZIL-1 - (2-DIAZO-5-UAUDUTANUL)-1-METIL-2-UAU-4 -
FENILSPIKU[INDULINA-3,2 -PIKKULIDINA]-3 -CARBUXILATU 218C2
ESPECTRO 222: INFRAVERMELHO DE METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-
2-OXO-4'- FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218C2
ESPECTRO 223: HRMS DE METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-4'-
FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218C2128
ESPECTRO 224: <sup>1</sup> H RMN DE (3R,3'S,4'R,5'R)-3'-BENZOIL-5'-BENZIL-1-METIL-4'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDIN-2-ONA 217D
ESPECTRO 225: <sup>13</sup> C RMN DE (3R,3'S,4'R,5'R)-3'-BENZOIL-5'-BENZIL-1-METIL-4'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDIN-2-ONA 217D
ESPECTRO 226: INFRAVERMELHO DE (3R.3'S.4'R.5'R)-3'-BENZOIL-5'-BENZIL-1-METIL-4'-FENILSPIRO[INDOLINA-
3.2'-PIRROLIDIN-2-ONA 217D
FSPECTRO 227, HRMS DE (3R 3'S 4'R 5'R)-3'-RENZOIL-5'-RENZU-1-METU-4'-FENU SPIRO[INDOLINA-3 2'-
PIRROLIDIN_2_ONA 217D
FSDECTRO 228. 1H RMN DE 1-((2P 2'S $A'P$ 5'P)-2'-REN7OII -5'-REN7II -1-METII -2-OYO- $A'$ -EENII SDIRO[INDOI INA-
22011  KMIN DE 1-((3K, 5.5, 4K, 5K) - 5 - DENZOIL-3 - DENZIL-1-METIL-2-0K0-4 - FEMILSFIKO[INDOLINA-2.2] $-2000000000000000000000000000000000000$
5,2 -PIRKULIUINJ- 1 -ILJ-2-DIALUDUIANE-1,3-DIUNA 216D
ESPECTRU 229: <sup>13</sup> U RMN DE 1-[[3K,3 S,4 K,5 K]-3 -BENZUIL-5 -BENZIL-1-METIL-2-UXU-4 -
FENILSPIKU[INDULINA-3,2'-PIKKULIDIN]-1'-ILJ-2-DIAZUBUTANE-1,3-DIUNA 218D
ESPECTRO 230: INFRAVERMELHO DE 1-((3R,3'S,4'R,5'R)-3'-BENZOIL-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-
FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDIN]- 1'-IL)-2-DIAZOBUTANE-1,3-DIONA 218D
ESPECTRO 231: HRMS DE 1-((3R,3'S,4'R,5'R)-3'-BENZOIL-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-4'-FENILSPIRO[INDOLINA-
3,2'-PIRROLIDIN]- 1'-IL)-2-DIAZOBUTANE-1,3-DIONA 218D
ESPECTRO 232: <sup>1</sup> H RMN DE (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7A'S)-6'-ACETIL-2'-BENZOIL-1-METIL-1',7'-DIFENIL-1',6',7',7A'-
TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-2,5'(2'H)-DIONA 238D133

TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-2,5'(2'H)-DIONA 238D133
ESPECTRO 234: INFRAVERMELHO DE (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7A'S)-6'-ACETIL-2'-BENZOIL-1-METIL-1',7'-DIFENIL-
1',6',7',7A'- TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-2,5'(2'H)-DIONA 238D
ESPECTRO 235: HRMS DE (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7A'S)-6'-ACETIL-2'-BENZOIL-1-METIL-1',7'-DIFENIL-1',6',7',7A'-
TETRAHIDROSPIROIINDOLINA-3.3'-PIRROLIZINAI-2.5'(2'H)-DIONA 238D
FSPECTRO 236· 1H RMN DE (3R 3'R 3A'R 6A'S)-3'-BENZIL-1-METIL-5'-FENIL-2' 3' 3A' 6A'-TETRAHIDRO-4'H-
SDIRO[INDOI INA_2 1'_ DIRROI O[2 $A_{-}$ C]DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C'[DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C'[DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C']DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C'[DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C']DIRROI 1_2 A'_{-}C']DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C']DIRROI 1_2 A'_{-}C']DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C']DIRROI 1_2 $A'_{-}$ C']DIR
SI INCINDUMA-3, 1 - I INCOLO[3, $T \in []$ INCOL $[-2, T \in []$ INCOL $[-2, T \in []$ INCOL $T \in []$ INCOLT INCOLT IN INCOL INTERVIEWED INTERVIEW
ESPECTRU 257: 150 RMIN DE (SR,5 R,5A R,0A S)-5 -DEINZIE-1-METIE-5 -FENIE-2,5,5A,0A -TETRAHIDRU-4 H-
SPIRO[INDOLINA-3,1 - PIRROLO[3,4-C]PIRROL]-2,4 ,6 (5 H)-1 RIONA 21 / E
ESPECTRO 238: INFRAVERMELHO DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-3'-BENZIL-1-METIL-5'-FENIL-2',3',3A',6A'-TETRAHIDRO
4'H-SPIRO[INDOLINA-3,1'- PIRROL0[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 217E
ESPECTRO 239: 1H RMN DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-3'-BENZIL-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-FENIL-
2',3',3A',6A'- TETRAHIDRO-4'H-SPIRO[INDOLINA-3,1'-PIRROL0[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 218E137
ESPECTRO 240: 13C RMN DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-3'-BENZIL-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-FENIL-
2'.3'.3A'.6A'- TETRAHIDRO-4'H-SPIRO[INDOLINA-3.1'-PIRROL0[3.4-C]PIRROL]-2.4'.6'(5'H)-TRIONA 218E137
FSPECTRO 241. INFRAVERMELHO DE (3R 3'R 3A'R 6A'S)-3'-BENZIL-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-
FFNIL-2' 3' 34' 64'- TFTRAHIDRO-4'H-SPIRO[INDO] INA-3 1'-PIRROI O[3 4-C]PIRROI 1-2 4' 6'(5'H)-TRIONA
ESPECTRO 242: HRMS DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-3'-BENZIL-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-FENIL-
2',3',3A',6A'- TETRAHIDRO-4'H-SPIRO[INDOLINA-3,1'-PIRROLO[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 218E138
ESPECTRO 243: 1H RMN DE (3R,3A'S,7'S,8'S,8A'R,8B'R)-7'-ACETIL-1-METIL-2',8'-DIFENIL-7',8',8A',8B'-
TETRAHIDRO-1'H- SPIRO[INDOLINA-3,4'-PIRROLO[3,4-A]PIRROLIZINA]-1',2,3',6'(2'H,3A'H)-TETRAONA
238E
ESPECTRO 244: 13C RMN DE (3R,3A'S,7'S,8'S,8A'R,8B'R)-7'-ACETIL-1-METIL-2',8'-DIFENIL-7',8',8A',8B'-
TETRAHIDRO-1'H- SPIROIINDOLINA-3 4'-PIRROLO[3 4-A]PIRROLIZINA]-1' 2 3' 6'(2'H 3A'H)-TETRAONA
238E 130
ESDECTRO 245, INERAVERMETHO DE (3P. 34'S 7'S 8'S 84'P. 8B'P)-7'-4CETH -1-METH -2' 8'-DIFENIL -7' 8' 84' 8B'-
TETD A UIDDO 1'U CDIDO[INIO 2'A' DIDDO] O[2'A' A] DIDDO] I7[1A] 1'2'2'A'U) TETD AONA
$\frac{1}{2}$
ESPECTRO 246: HRMS DE (3R,3A'S,7'S,8'S,8A'R,8B'R)-7'-ACETIL-1-METIL-2',8'-DIFENIL-7',8',8A',8B'-
TETRAHIDRO-1'H- SPIRO[INDOLINA-3,4'-PIRROLO[3,4-A]PIRROLIZINA]-1',2,3',6'(2'H,3A'H)-TETRAONA
238E140
ESPECTRO 247: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F
ESPECTRO 248: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLI-3'.4'- DICARBOXILATO 217F
ESPECTRO 249: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S 5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1' 5'-
DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3 2'-PIRROL]-3' 4'- DICARBOXILATO 217F
DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F       142         ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F       142         ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F       143         ESPECTRO 252: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F       143         ESPECTRO 252: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F       143         ESPECTRO 252: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F       143
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> </ul>
DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: 1H PMN DE DI METIL (3S,6'S 7'S 7A'P) 6' ACETIL 1 METIL 2.5' DIOXO 7' EENIL 5' 6' 7' 7A'</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAUPDOSIDIOUNDOL NA 2, 2' NDROU J'A'-DICARBOXILATO 218F</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROL]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>1</sup>3C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROL]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 257: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>142</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 257: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> </ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>142</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>14</sup> RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>14</sup> RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICAR</li></ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>142</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 217F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>14</sup>R RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 257: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-T</li></ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>142</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>1</sup>H RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROL]ZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 257: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 257: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6'</li></ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>142</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>14</sup>R RMD DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 257: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>ESPECTRO 258:</li></ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>142</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>14</sup>RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 257: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-</li></ul>
<ul> <li>DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'- DICARBOXILATO 217F</li> <li>142</li> <li>ESPECTRO 250: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 251: 1H RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 252: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 253: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 254: HRMS DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>14</sup>RMN DE DI-METIL (3S,5'R)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-1',5'-DIHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROL]-3',4'-DICARBOXILATO 218F</li> <li>144</li> <li>ESPECTRO 255: <sup>14</sup>RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>145</li> <li>ESPECTRO 256: <sup>13</sup>C RMN DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 258: HRMS DE DI-METIL (3S,6'S,7'S,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-5',6',7',7A'-TETRAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'-PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238F</li> <li>146</li> <li>ESPECTRO 259: <sup>14</sup>RMN DE ETIL (3R,3'S,5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 2</li></ul>

ESPECTRO 261: INFRAVERMELHO DE ETIL (3R,3'S,5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 217G148
ESPECTRO 262: HRMS DE ETIL (3R,3'S,5'S)-5'-BENZIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3'-
CARBOXILATO 217G
ESPECTRO 263: <sup>1</sup> H RMN DE ETIL (3R,3'S,5'S)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3.2'- PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218G
ESPECTRO 264 <sup>, 13</sup> C RMN DE ETIL (3R 3'S 5'S)-5'-BENZIL-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3 2'- PIRROLIDINA]-3'-CARBOXILATO 218G
FSPECTRO 265, INFRAVERMELHO DE ETUL (3R 3'S 5'S)-5'-RENZUL-1'-(2-DIAZO-2-OYOBUTANOU)-1-METUL-2-
OYOSDIRO[INDOL INA_2 2'- DIRPOL IDINA]_2'-CARROYILATO 218G
CACOMICATO 2100
$\frac{1}{2} = \frac{1}{2} = \frac{1}$
UAUSPIRU[INDULINA-5,2 - PIRRULIDINA]-5 - UARDUAILATU 216U
ESPECTRU 207: "IT RMIN DE ETIL (2 5,3K,0 5,7 5,7 A 5)-0 -ACETIL-1-METIL-2,5 -DIUAU-7 -FENIL-1,2,5,0,7,7A - MEYAMDDOCDIDOLINDOLINA = 22   DIDDOLIZINAL 22   CADDOVILATO 220C = 151
HEXAHIDKOSPIKU[INDULINA- 3,3"-PIKKULIZINA]-Z"-CAKBUXILATU 238G
ESPECTRO 268: <sup>13</sup> C RMN DE ETIL (2'S,3R,6'S,7'S,7A'S)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-1',2',5',6',7',7A'-
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA- 3,3'-PIRROLIZINA]-Z'-CARBOXILATO 238G
ESPECTRO 269: INFRAVERMELHO DE ETIL (2'S,3R,6'S,7'S,7A'S)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-
1',2',5',6',7',7A'-HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA- 3,3'-PIRROLIZINA]-2'-CARBOXILATO 238G152
ESPECTRO 270: HRMS DE ETIL (2'S,3R,6'S,7'S,7A'S)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-7'-FENIL-1',2',5',6',7',7A'-
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA- 3,3'-PIRROLIZINA]-2'-CARBOXILATO 238G
ESPECTRO 271: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-
3',4'-DICARBOXILATO 217H
ESPECTRO 272: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-
3',4'-DICARBOXILATO 217H
ESPECTRO 273: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217H
ESPECTRO 274: HRMS DE DI-METIL (3R.3'S.4'R.5'R)-1.5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3.2'-PIRROLIDINA]-
3'.4'-DICARBOXILATO 217H
ESPECTRO 275: 1H RMN DE DI-METIL (3R.3'S.4'R.5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1.5'-DIMETIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3 2'- PIRROLIDINA]-3' 4'-DICARBOXILATO 218H
FSPFCTRO 276: <sup>13</sup> C RMN DF DL-MFTIL (3R 3'S 4'R 5'R)-1'-(2-DIA7O-3-OXOBUTANOIL)-1 5'-DIMFTIL -2-
$\frac{1}{2} = \frac{1}{2} = \frac{1}$
$ = \frac{1}{2} = \frac$
$\frac{1}{2}$
UAUSTIKU[INDULINA-3,2 - FIRRULIDINA] - 3,4 - DICARDUAILATU 210FI
ESPECTRO 270: TRMS DE DI-METIL (SK, S, S, 4 K, S K)-1 - ( $2$ -DIALO-S-UXUDUTANULLJ-1, S-DIMETIL-2- OVOCDIDOLINIA 2.2, DIDDOLIDINAL 2, 4, DICADDOVILATO 2191
UXUSPIKU[INDULINA-3,2 - PIKKULIDINA]-3,4 -DIUAKBUXILATU 218H
ESPECTRO 2/9: TH RMN DE DI-METIL (TR, 2'S, 3K, /A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2, 5'-DIOXO-1', 2', 5', 6', /', /A -
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'- PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238H
ESPECTRO 280: 13C RMN DEDI-METIL (1'R,2'S,3R,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-1',2',5',6',7',7A'-
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'- PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238H
ESPECTRO 281: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (1'R,2'S,3R,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-1',2',5',6',7',7A'-
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'- PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238H
ESPECTRO 282: HRMS DE DI-METIL (1'R,2'S,3R,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-1',2',5',6',7',7A'-
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'- PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238H
ESPECTRO 283: 1H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'S)-1,5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-
DICARBOXILATO 217I
ESPECTRO 284: 13C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'S)-1,5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-
3',4'-DICARBOXILATO 217I
ESPECTRO 285: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'S)-1,5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINAI-3'.4'-DICARBOXILATO 217I
ESPECTRO 286' HRMS DE DI-METIL (3R 3'S 4'S)-1 5'-DIMETIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3 2'-PIRROLIDINA]-3' 4'-
DICARROXILATO 217I
FSPECTRO 287: 1H RMN DE DI-METII (3R 3'S 4'S 5'R)-1'-(2-DIA7O-3-OXORUTANOU )-1 5'-DIMETII -2-
OXOSPIRO[INDOLINA: 2.3.2] PIRRO[INDNA]: 2' 4'-DICARROYII ATO 218I 112' 1.3' DIMETIC'' 1.4' DICARROYII ATO 218I 14'
$101$ FCDFCTRΩ 288-13C RMN DE DLMETII (22 2'ς $\lambda$ 'ς 5'D) 1' (2 ΩΛ/Ω 2 ΩΛ/ΩΠΤΛΝΩΙΙ) 1 5' $10^{-3}$
UNUSTINUJINUULINA-3,2 - FIRKULIUINAJ-3,4-UIUAKBUAILATU 2181
ESTEUTRU 207: INFRAVERMELTIU DE DI-METIL (3K,3 S,4 S,5 KJ-1 - (2-DIAZU-3-UXUBUTANUILJ-1,5 - DIMETIL-2-
UXUSPIKU[INDULINA-3,2 - PIKKULIDINA]-5,4 -DILAKBUXILATU 2181
ESPECTRO 290: HRMS DE DI-METIL (3K, 3'S, 4'S, 5'K)-T-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1, 5'-DIMETIL-2-
UXUSPIKU[INDULINA-3,2' - PIKKULIDINA]-3',4' -DICARBUXILATU 2181

ESPECTRO 291: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (1'S,2'S,3R,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-1',2',5',6',7',7A'-
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'- PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238I
ESPECTRO 292: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (1'S,2'S,3R,7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2,5'-DIOXO-1',2',5',6',7',7A'-
HEXAHIDROSPIRO[INDOLINA-3,3'- PIRROLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238I
ESPECTRO 293: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (1'S.2'S.3R.7A'R)-6'-ACETIL-1-METIL-2.5'-DIOXO-1'.2'.5'.6'.7'.7A'-
HEXAHIDROSPIROUNDOLINA-3 3'- PIRROLIZINAI-1' 2'-DICARBOXILATO 2381
$FSDECTED 294 \cdot HEMS DE DI-METTI (1'S 2'S 2E 7A'E)-6'-ACETIL-1-METTI-2 5'-DIOYO-1' 2' 5' 6' 7' 7A'-$
164
TEAATIDKUSPIKU[INDULINA-3,3 - PIKKULIZINA]-1,2 -DICAKDUAILATU 2381
ESPECTRO 295: 14 RMN DE DI-METIL (3R,3 S,4 R,5 R)-5 -ISOBUTIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2 -
PIRROLIDINAJ-3',4'-DICARBOXILATO 217J165
ESPECTRO 296: 13C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-ISOBUTIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217J165
ESPECTRO 297: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-ISOBUTIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-
3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217J
ESPECTRO 298: HRMS DE DI-METIL (3R.3'S.4'R.5'R)-5'-ISOBUTIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3.2'-
PIRROLIDINA1-3' 4'-DICARBOXILATO 2171
FSPECTRO 299-1H RMN DE DI-METIL (3R 3'S 4'R 5'R).1'-(2-DIAZO-3-OXORUTANOU).5'-ISORUTU.1-METIL -2-
CARDA 200, 120 DEMARA 3,2 *FIRROLDINA 73 ; * *DICARDONILATO 2163
ESPECTRO 300: 47 KMN DE DI-METIL (3R,3 S,4 R,5 K)-1 -(Z-DIAZO-3-OXOBOTANOIL)-5 -ISOBOTIL-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218J
ESPECTRO 301: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-5'-ISOBUTIL-1-
METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218J
ESPECTRO 302: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-5'-ISOBUTIL-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218J
ESPECTRO 303: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (1'R.2'S.3R.6'S.8A'R)-6'-ACETIL-1.7'.7'-TRIMETIL-2.5'-DIOXO-
1' 5' 6' 7' 8' 8A'-HEXAHIDRO-2'H- SPIROUNDOLINA-3 3'-INDOLIZINAI-1' 2'-DICARBOXILATO 2381 169
$FSPECTRO 304 \cdot 13C RMN DE DI-METH (1'R 2'S 3R 6'S 84'R)-6'-4CETH -1 7' 7'-TRIMETH -2 5'-DIOXO-$
1, 3, 0, 7, 0, 00 -HEARINDROV2 II- SEIROJINDULINA-3, S-HNDULIZINAJ-1, Z-DICARDONILATO 2305
ESPECTRU 305: INFRAVERMELHU DE DI-METIL (1 K,2 S,3K,0 S,8A KJ-0 -AUETIL-1,7 ,7 -TRIMETIL-2,5 -DIUXU-
1',5',6',7',8',8A'-HEXAHIDRO-2'H- SPIRO[INDOLINA-3,3'-INDOLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238J
ESPECTRO 306: HRMS DE DI-METTL(1'R,2'S,3R,6'S,8A'R)-6'-ACETTL-1,7',7'-TRIMETTL-2,5'-DIOXO-1',5',6',7',8',8A'-
HEXAHIDRO-2'H- SPIRO[INDOLINA-3,3'-INDOLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238J
ESPECTRO 307: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'R,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZOACETIL)-5'-ISOBUTIL-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218J1
ESPECTRO 308: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'R,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZOACETIL)-5'-ISOBUTIL-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3.2'- PIRROLIDINA]-3'.4'-DICARBOXILATO 218J1
ESPECTRO 309·1H RMN DE DI-METIL (1'R 2'R 3R 8A'S)-1 7' 7'-TRIMETIL-2 5'-DIOXO-1' 5' 6' 7' 8' 8A'-HEXAHIDRO-
2'H- SPIRO[INDOLINA-3 3'-INDOLIZINA]-1' 2'-DICARBOXILATO 23811
ESPECTRO 210, 13C RMN DE DI-METIL (1'R 2'R 3R 8A'S)-1 7' 7' TRIMETIL -2 5'-DIOYO-1' 5' 6' 7' 8' 8A'-
$ \begin{array}{c} \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \text{ESFECTIVE 510.} & \text{CRIMETILE (1 K,2 K,5K,6K S)-1,7 } \\ \ ESFE$
HEAAHIDKU-2 H- SPIKU[INDULINA-3,3 -INDULIZINA]-1,2 -DIUAKBUAILATU 238JI
ESPECTRO 311: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (1'K,2'K,3K,8A'S)-1,7',7'-1 RIMETIL-2,5'-DIOXO-1',5',6',7',8',8A'-
HEXAHIDRO-2'H- SPIRO[INDOLINA-3,3'-INDOLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238J1
ESPECTRO 312: HRMS DE DI-METIL (1'R,2'R,3R,8A'S)-1,7',7'-TRIMETIL-2,5'-DIOXO-1',5',6',7',8',8A'-HEXAHIDRO-
2'H- SPIRO[INDOLINA-3,3'-INDOLIZINA]-1',2'-DICARBOXILATO 238J1
ESPECTRO 313: 1H RMN DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'-FENIL-2',3',3A',6A'-TETRAHIDRO-4'H-
SPIRO[INDOLINA-3,1'- PIRROLO[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 217K
ESPECTRO 314: <sup>13</sup> C RMN DE (3R.3'R.3A'R.6A'S)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'-FENIL-2'.3'.3A'.6A'-TETRAHIDRO-4'H-
SPIROUNDOLINA-3 1'- PIRROLO[3 4-C]PIRROL]-2 4' 6'(5'H)-TRIONA 217K 174
FSDFCTDO 215. INFDAVEDMETHO DE (2P. 2'P. 2A'P. A'S). 2', ISORITIL -1-METIL -5', FENIL -2', 2', 6A'.
TETRALINDOA VIL CHINALLINO LI LUKA 2.1' DIDOLO I 2.4 CINIDDOL 1.2 AL CULTURA VIL CHINA 2.1' DIDOLO I 2.4 CINIDDOL 1.2 AL CULTURA VIL CHINA 2.1' DIDOLO I 2.4 CINIDDOL 1.2 AL CULTURA VIL C
EEERATIDKO-4 T-5FIKO[INDOLINA-5] = FIKKOLO[5,4+C]FIKKOL[-2,4+0] (5 T] - FIKOLO[-2,4+0] (5
ESPECTRO 310: HRMS DE (3R,3 R,3A R,3A S)-3 - ISOBUTIL-1-METIL-3 -FENIL-2 ,3 ,3A ,0A -TETRAHIDRO-4 H-
SPIRU[INDULINA-3,1'- PIRRULU[3,4-C]PIRRUL]-2,4',6'(5'H)-TRIUNA 21/K
ESPECTRO 317: <sup>1</sup> H RMN DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOI)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'-FENIL-
2',3',3A',6A'-TETRAHIDRO-4'H- SPIRO[INDOLINA-3,1'-PIRROLO[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 218K176
ESPECTRO 318: 13C RMN DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOI)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'-FENIL-
2'.3'.3A'.6A'-TETRAHIDRO-4'H- SPIRO[INDOLINA-3.1'-PIRROLO[3.4-C]PIRROL]-2.4'.6'(5'H)-TRIONA 218K 176
ESPECTRO 319: INFRAVERMELHO DE (3R,3'R.3A'R.6A'S)-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOI)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'-
ESPECTRO 319: INFRAVERMELHO DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOI)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'- FENIL-2'.3'.3A'.6A'-TETRAHIDRO-4'H- SPIRO[INDOLINA-3.1'-PIRROLO[3 4-C]PIRROL1-2 4' 6'(5'H)-TRIONA
ESPECTRO 319: INFRAVERMELHO DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOI)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'- FENIL-2',3',3A',6A'-TETRAHIDRO-4'H- SPIRO[INDOLINA-3,1'-PIRROLO[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 218K
ESPECTRO 319: INFRAVERMELHO DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOI)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'- FENIL-2',3',3A',6A'-TETRAHIDRO-4'H- SPIRO[INDOLINA-3,1'-PIRROLO[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 218K
ESPECTRO 319: INFRAVERMELHO DE (3R,3'R,3A'R,6A'S)-2'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOI)-3'-ISOBUTIL-1-METIL-5'- FENIL-2',3',3A',6A'-TETRAHIDRO-4'H- SPIRO[INDOLINA-3,1'-PIRROLO[3,4-C]PIRROL]-2,4',6'(5'H)-TRIONA 218K

ESPECTRO 321: 1H RMN DE (3R,3A'S,7'S,8'R,8A'R,8B'R)-7'-ACETIL-8'-ISOPROPIL-1-METIL-2'-FENIL-7',8',8A',8B'-
TETRAHIDRO-1'H- SPIRO[INDOLINA-3,4'-PIRROL0[3,4-A]PIRROLIZINA]-1',2,3',6'(2'H,3A'H)-TETRAONA
238KESPECTRO 322: <sup>13</sup> C RMN DE (3R,3A'S,7'S,8'R,8A'R,8B'R)-7'-ACETIL-8'-ISOPROPIL-1-METIL-2'-FENIL-
7',8',8A',8B'-TETRAHIDRO-1'H- SPIRO[INDOLINA-3,4'-PIRROLO[3,4-A]PIRROLIZINA]-1',2,3',6'(2'H,3A'H)-
TETRAONA 238K
ESPECTRO 323: INFRAVERMELHO DE (3R,3A'S,7'S,8'R,8A'R,8B'R)-7'-ACETIL-8'-ISOPROPIL-1-METIL-2'-FENIL-
7',8',8A',8B'-TETRAHIDRO-1'H- SPIRO[INDOLINA-3,4'-PIRROLO[3,4-A]PIRROLIZINA]-1',2,3',6'(2'H,3A'H)-
TETRAONA 238K
ESPECTRO 324: HRMS DE (3R,3A'S,7'S,8'R,8A'R,8B'R)-7'-ACETIL-8'-ISOPROPIL-1-METIL-2'-FENIL-7',8',8A',8B'-
TETRAHIDRO-1'H- SPIRO[INDOLINA-3,4'-PIRROLO[3,4-A]PIRROLIZINA]-1',2,3',6'(2'H,3A'H)-TETRAONA
238K
ESPECTRO 325: <sup>1</sup> H RMN DE DIMETIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-ISOPROPIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 2172
ESPECTRO 326: 13C RMN DE DIMETIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-ISOPROPIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3'.4'- DICARBOXILATO 217∠
ESPECTRO 327: INFRAVERMELHO DE DIMETIL (3R 3'S 4'R 5'R)-5'-ISOPROPIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-
3 2'-PIRROLIDINA]-3' 4'- DICARROXILATO 217/
5,2 THROUDING 5,1 DIGREDORIDATO 21,2
$\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}$
FIRROLIDINAJ = 5, 5 = DICARDONILATO 21/2
ESPECTRO 329: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3K, 5 S, 4 K, 5 K)-1 - (2-DIAZO-3-UXUBUTANUIL)-5 - ISUPROPIL-1-METIL-2-
UXUSPIRU[INDULINA-3,2'- PIRRULIDINA]-3',4'-DICARBUXILATU 2182ESPECTRU 330: 13'L RMN DE DI-METIL
(3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-5'-ISOPROPIL-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINAJ-3',4'-DICARBOXILATO 2182
ESPECTRO 331: 1H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-(TERC-BUTIL)-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217M
ESPECTRO 332: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-(TERC-BUTIL)-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217M
ESPECTRO 333: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-(TERC-BUTIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217M
ESPECTRO 334: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-(TERC-BUTIL)-1-METIL-2-OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217M
ESPECTRO 335: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1-METIL-5'-(2-(METILTIO)-ETIL)-2-OXOSPIRO[INDOLINA-
3,2'-PIRROLIDINA]- 3',4'-DICARBOXILATO 217N
ESPECTRO 336: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1-METIL-5'-(2-(METILTIO)-ETIL)-2-OXOSPIRO[INDOLINA-
3,2'-PIRROLIDINA]- 3',4'-DICARBOXILATO 217N
ESPECTRO 337: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1-METIL-5'-(2-(METILTIO)-ETIL)-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]- 3',4'-DICARBOXILATO 217N
ESPECTRO 338: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1-METIL-5'-(2-(METILTIO)-ETIL)-2-OXOSPIRO[INDOLINA-
3,2'-PIRROLIDINA]- 3',4'-DICARBOXILATO 217N
ESPECTRO 339: 1H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-(2-(METILTIO)-
ETIL)-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218N
ESPECTRO 340: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-(2-(METILTIO)-
ETIL)-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218N
ESPECTRO 341: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-(2-
(METILTIO)-ETIL)-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218N
ESPECTRO 342: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-5'-(2-(METILTIO)-
ETIL)-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218N
ESPECTRO 343: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (8'S,9'R,9A'R)-4'-ACETIL-1,4'-DIMETIL-2,5'-DIOXO-1',4',5',8',9',9A'-
HEXAHIDRO-2'H- SPIRO[INDOLINA-3,7'-PIRROLO[1,2-D][1,4]TIAZEPINA]-8',9'-DICARBOXILATO 238N 189
ESPECTRO 344: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (8'S,9'R,9A'R)-4'-ACETIL-1,4'-DIMETIL-2,5'-DIOXO-1',4',5',8',9',9A'-
HEXAHIDRO-2'H- SPIRO[INDOLINA-3,7'-PIRROLO[1,2-D][1,4]TIAZEPINA]-8',9'-DICARBOXILATO 238N 189
ESPECTRO 345: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (8'S,9'R,9A'R)-4'-ACETIL-1,4'-DIMETIL-2,5'-DIOXO-
1',4',5',8',9',9A'-HEXAHIDRO-2'H- SPIRO[INDOLINA-3,7'-PIRROLO[1,2-D][1,4]TIAZEPINA]-8',9'-
DICARBOXILATO 238N
ESPECTRO 346: HRMS DE DI-METIL (8'S,9'R,9A'R)-4'-ACETIL-1,4'-DIMETIL-2,5'-DIOXO-1',4',5',8',9',9A'-
HEXAHIDRO-2'H- SPIRO[INDOLINA-3,7'-PIRROLO[1,2-D][1,4]TIAZEPINA]-8',9'-DICARBOXILATO 238N 190
ESPECTRO 347: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1-METIL-2-OXO-5'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 2170
ESPECTRO 348: 13C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1-METIL-2-OXO-5'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 2170191

ESPECTRO 349: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1-METIL-2-OXO-5'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
ESPECTRO 350: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1-METIL-2-OXO-5'-FENILSPIRO[INDOLINA-3,2'-
PIRROLIDINA]-3',4'- DICARBOXILATO 217O192
ESPECTRO 351: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-5'-
FENILSPIKU[INDULINA- 3,2 -PIKKULIDINA]-3,4 -DILAKBUXILATU 2180
ESPECTRO 352: <sup>10</sup> C RMIN DE DI-METIL (3K,3 5,4 K,5 5)-1 -(2-DIALO-3-OAOBOTANOIL)-1-METIL-2-OAO-5 -
FEMILSPIRU[INDULINA- 3,2 -PIRRULIDINA]-3,4 -DICARDOAILATU 2160
ESPECTRO 555: INFRAVERMELITO DE DI-METIL (5K,5 5,4 K,5 5)-1 -(2-DIALO-5-OAODOTANOIL)-1-METIL-2-OAO- E' EENIL CDIDOLINDOLINA -2 2' DIDDOLIDINA] 2' 4' DICADDOVILATO 2100
5 - FENILSPIRU[INDULINA - 5,2 - PIRRULIDINA] - 5,4 - DICARDUAILATU 2180
ESPECTRO 554: INFRAVERMELITO DE DI-METIL (SR, 5 S, 4 R, 5 S)-1 - $(2 - DIAZO - 3 - OXODO TANOIL) - 1 - METIL - 2 - OXO - 5' FENIL CDIDO [INDOLINA - 2 2' DIDDOLIDINA] 2' 4' DICADROVILATO 2180 - 104$
5 + ENEST RO[INDOLINA-3,2] + IRROBININA-3,4 + DICARDORILATO 2180
PIRROI IDINAL2' 4'- DICARROYII ATO 217P 195
ESPECTRO 356 <sup>-13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R 3'S 4'R 5'S)-1-METIL -2-OXO-5'-FENIL SPIRO[INDOLINA-3 2'-
PIRROLIDINAI-3' 4'- DICARBOXILATO 217P
ESPECTRO 357' INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R 3'S 4'R 5'S)-1-METIL-2-OXO-5'-FENILSPIRO[INDOLINA-3.2'-
PIRROLIDINA]-3'.4'- DICARBOXILATO 217P
ESPECTRO 358: HRMS DE DI-METIL (3R.3'S.4'R.5'S)-1-METIL-2-OXO-5'-FENILSPIRO[INDOLINA-3.2'-
PIRROLIDINAI-3'.4'- DICARBOXILATO 217P
ESPECTRO 359: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-5'-
FENILSPIRO[INDOLINA- 3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218P
ESPECTRO 360: 13C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-5'-
FENILSPIRO[INDOLINA- 3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218P
ESPECTRO 361: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-
5'-FENILSPIRO[INDOLINA- 3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218P
ESPECTRO 362: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-1-METIL-2-OXO-5'-
FENILSPIRO[INDOLINA- 3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218P
ESPECTRO 363: 1H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-INDOL-3-IL)METIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217Q
ESPECTRO 364: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-INDOL-3-IL)METIL)-1-METIL-2-
UXUSPIRU[INDULINA-3,2'- PIRKULIDINA]-3',4'-DICARBUXILATU 21/Q
ESPECTRO 365: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3K,3 S,4 K,5 KJ-5 -((1H-INDUL-3-ILJMETIL)-1-METIL-2-
CAUSPIRU[INDULINA-5,2 - PIRRULIDINA]-5,4 - DICARDUALLATU 21/Q
$\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}$
FSPFCTRO 367·1H RMN DF DL-MFTIL (3R 3'S 4'R 5'R)-5'-((1H-INDOL-3-IL))MFTIL)-1'-(2-DIA7O-3-
OXOBUTANOIL)-1-METIL-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3.2'-PIRROLIDINA]-3'.4'-DICARBOXILATO 2180
ESPECTRO 368: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R.3'S.4'R.5'R)-5'-((1H-INDOL-3-IL)METIL)-1'-(2-DIAZO-3-
OXOBUTANOIL)-1-METIL-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3.2'-PIRROLIDINA]-3'.4'-DICARBOXILATO 2180
ESPECTRO 369: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-INDOL-3-IL)METIL)-1'-(2-DIAZO-3-OXOBUTANOIL)-
1-METIL-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218Q
ESPECTRO 370: <sup>1</sup> H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-IMIDAZOL-4-IL)METIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217R
ESPECTRO 371: <sup>13</sup> C RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-IMIDAZOL-4-IL)METIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217R
ESPECTRO 372: INFRAVERMELHO DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-IMIDAZOL-4-IL)METIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217R
ESPECTRO 373: HRMS DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-IMIDAZOL-4-IL)METIL)-1-METIL-2-
OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'- PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 217R
ESPECTRO 374: 1H RMN DE DI-METIL (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-IMIDAZOL-4-IL)METIL)-1'-(2-DIAZO-3-
UXUBUTANUILJ-1-METIL-2- UXUSPIKU[INDULINA-3,Z'-PIRKULIDINA]-3',4'-DICARBUXILATU 218R
ESPECTRU 375: **U KMIN DE DI-METIL (3K, 3 S, 4 K, 5 K, 5 K, 5 · ((1H-IMIDAZUL-4-IL)METIL)-1 · (2-DIAZU-3- OVODUTANOU.) 1 METIL 2 OVOCDIDOLINIA 2.22 DIDDOLIDINIA 2.44 DICADDOVU ATO 2100
UAUDU I AINUIL J- 1-METIL-2- UAUSPIKU[INUULINA-3,2 -PIKKULIUINA]-3,4 -UIUAKBUAILATU 218K
ESTECTING 570: INTRAVERMELING DE DI-METIL (SK, 5, 5, 4 K, 5 K, 5 K, 5 - $((1H-IMIDALOL-4-IL)METIL)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANOIL)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANO)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANOIL)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANO)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANOILA)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANOILA)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANOILA)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANOILA)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANOILA)^{-1} - (2-DIALO-3-OYORUTANO)^{-1} - (2-DIAL$
ESPECTRO 377' HRMS DE DI-METIL (3R 3'S 4'R 5'R)-5'-((1H-IMIDAZOI4-IL)METIL)-1'-(2-DIAZO-3-
OXOBUTANOIL)-1-METIL-2- OXOSPIRO[INDOLINA-3,2'-PIRROLIDINA]-3',4'-DICARBOXILATO 218R




Espectro 3: Infravermelho (3-oxobutanoil)-L-triptofano31a



Espectro 4: HRMS (3-oxobutanoil)-L-triptofano 31a





Espectro 7: Infravermelho de (3-oxobutanoil)-L-leucina 31b











Espectro 12: HRMS de (3-oxobutanoil)-L-valina 31c





Espectro 15: Infravermelho de (3-oxobutanoil)-L-metionina 31d



19





Espectro 19: Infravermelho de (3-oxobutanoil)-L-fenilalanina 31e



Espectro 20: HRMS de (3-oxobutanoil)-L-fenilalanina 31e





Espectro 23: Infravermelho de (3-oxobutanoil)-L-fenilglicina 31f



Espectro 24: HRMS de (3-oxobutanoil)-L-fenilglicina 31f





Espectro 27: Infravermelho de (3-oxobutanoil)-L-tirosina 31k



Espectro 28: HRMS de (3-oxobutanoil)-L-tirosina 31k









Espectro 32: HRMS de (3-oxobutanoil)-L-cisteína 31m



Espectro 34: <sup>13</sup>C RMN de éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-triptofano 31n



Espectro 35: Infravermelho de éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-triptofano 31n



Espectro 36: HRMS de éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-triptofano 31n



Espectro 38: <sup>13</sup>C RMN de éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-fenilalanina 310



Espectro 39: Infravermelho de éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-fenilalanina 310







Espectro 42: <sup>13</sup>C RMN de éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-fenilglicina 31p



Espectro 43: Infravermelho de éster metílico do (3-oxobutanoil)-L-fenilglicina 31p







Espectro 45: Infravermelho de (3-oxobutanoil)-L-ácido pipecolínico 31ℓ



Espectro 46: Infravermelho de (S)-2-(3-oxobutanoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metila 31q



Espectro 47: Infravermelho de éster metílico do N-(4-metóxibenzil)-N-(3-oxobutanoil)-L-triptofano 31r



Espectro 48: Infravermelho de éster metílico do N-(4-metóxibenzil)-N-(3-oxobutanoil)-L-fenilglicina 31s



Espectro 50: <sup>13</sup>C RMN de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-triptofano 215a



Espectro 51: Infravermelho de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L-triptofano 215a



Espectro 52: HRMS de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-triptofano 215a



Espectro 54: <sup>13</sup>C RMN de (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-Ltriptofano 215b



Espectro 55: Infravermelho de (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L-triptofano 215b



Espectro 56: HRMS de (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-Ltriptofano 215b



Espectro 57: <sup>1</sup>H RMN de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-Lleucina 215c



Espectro 58: <sup>13</sup>C RMN de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-Lleucina 215c



Espectro 59: Infravermelho de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L-leucina 215c



Espectro 60: <sup>1</sup>H RMN de (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-Lleucina 215d



Espectro 61: 13C RMN de (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-Lleucina 215d



Espectro 62: Infravermelho de (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L-leucina 215d



Espectro 63: HRMS de (4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-Lleucina 215d



Espectro 65: 13C RMN de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L- leucina 215e



Espectro 66: Infravermelho de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L- leucina 215e



Espectro 67: HRMS de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L- leucina 215e



Espectro 68: <sup>1</sup>H RMN de 2-(4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilglicina 215f



Espectro 69: 13C RMN de 2-(4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilglicina 215f



Espectro 70: HRMS de 2-(4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilglicina 215f


Espectro 71: <sup>1</sup>H RMN de 2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropyrimidina-5-carbonil)-L- fenilglicina 215g



Espectro 72: <sup>13</sup>C RMN de 2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropyrimidina-5-carbonil)-L- fenilglicina 215g



Espectro 73: HRMS de 2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropyrimidina-5carbonil)-L- fenilglicina 215g



Espectro 74: <sup>1</sup>H RMN de 2-(4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilglicina 215h



L-fenilglicina 215h



Espectro 76: Infravermelho de 2-(4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L-fenilglicina 215h

Source Type ESI   Focus Not a   Scan Begin 50 m.   Scan End 896 m.	nctive /z m/z	lon Polarity Set Capillary Set End Plate Offset	Positive 3000 V -500 V	Set Nebulizer Set Dry Heater Set Dry Gas Set Divert Valve	0.4 Bar 180 °C 5.0 l/min Waste
Intens.: x105					+MS, 0.1-1.0min #3-57
4-3-2-		418(1392		$\begin{bmatrix} & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & $	1N3NaO5+ 8,1373
1 162.054	267,0740 9 301,140	360.3237 07	508,1086	· · · · · · · · · · ·	

Espectro 77: HRMS de 2-(4-(4-metóxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilglicina 215h



Espectro 78: <sup>1</sup>H RMN de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L- fenilalanina 215i



Espectro 79: <sup>13</sup>C RMN de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L- fenilalanina 215i



Espectro 80: HRMS de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L- fenilalanina 215i



Espectro 81: <sup>1</sup>H RMN de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilalanina 215j



fenilalanina 215j



Espectro 83: Infravermelho de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5carbonil)-L-fenilalanina 215j



Espectro 84: HRMS de (4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilalanina 215j



Espectro 85: <sup>1</sup>H RMN de (4-(4-hidróxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilalanina 215k



Espectro 86: <sup>13</sup>C RMN de (4-(4-hidróxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilalanina 215k



Espectro 87: HRMS de (4-(4-hidróxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonil)-L-fenilalanina 215k

Derivados de Diazoacetoacetamidas/ oxoindol



100 90 f1 (ppm) Espectro 89: <sup>13</sup>C RMN de (Z)-1-metil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171a

-10000



Espectro 90: Infravermelho de (Z)-1-metil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171a



Cmpd 2, 2.46 min

Espectro 91: HRMS de (Z)-1-metil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171a



Espectro 92: <sup>1</sup>H RMN de (Z)-1-etil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171b



Espectro 93: <sup>13</sup>C RMN de (Z)-1-etil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171b



Espectro 94: Infravermelho de (Z)-1-etil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171b





Espectro 95: HRMS de (Z)-1-etil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171b



Espectro 97: <sup>13</sup>C RMN de 2-diazo-N-benzil-3-oxo-N-fenilbutanamida 162c



Espectro 98: Infravermelho de 2-diazo-N-benzil-3-oxo-N-fenilbutanamida 162c





Espectro 99: HRMS de 2-diazo-N-benzil-3-oxo-N-fenilbutanamida 162c



Espectro 100: <sup>1</sup>H RMN de (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171c



Espectro 101: <sup>13</sup>C RMN de (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171c



Espectro 102: Infravermelho de (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171c



## Cmpd 2, 2.99 min





Espectro 105: <sup>13</sup>C RMN de N-benzil-2-diazo-N-(2-iodo-4-metilfenil)-3-oxobutanamida 162d



Espectro 106: Infravermelho de N-benzil-2-diazo-N-(2-iodo-4-metilfenil)-3-oxobutanamida 162d



Espectro 107: HRMS de N-benzil-2-diazo-N-(2-iodo-4-metilfenil)-3-oxobutanamida 162d



Espectro 108: <sup>1</sup>H RMN de (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-7-iodo-5-metil-2-indolinona 171d



Espectro 109: 13C RMN de (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-7-iodo-5-metil-2-indolinona 171d



Espectro 110: Infravermelho de (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-7-iodo-5-metil-2-indolinona 171d



Espectro 111: HRMS de (Z)-1-benzil-3-(1-hidroxietilideno)-7-iodo-5-metil-2-indolinona 171d







Espectro 114: Infravermelho de *N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-*N*-(p-tolil)butanamida 162e





Espectro 115: HRMS de N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-N-(p-tolil)butanamida 162e







Espectro 118: Infravermelho de (Z)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2indolinona 171e



Espectro 119: HRMS de (Z)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2indolinona 171e



Espectro 120: <sup>1</sup>H RMN de *N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-*N*-fenilbutanamida 162f



Espectro 121: <sup>13</sup>C RMN de *N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-*N*-fenilbutanamida 162f



Espectro 122: Infravermelho de N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-N-fenilbutanamida 162f



Espectro 123: HRMS de N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-diazo-3-oxo-N-fenilbutanamida 162f



171f



Espectro 125: 13C RMN de (Z)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171f



Espectro 126: Infravermelho de (Z)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-hidroxietilideno)-2indolinona 171f



Espectro 127: HRMS de (Z)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-hidroxietilideno)-2-indolinona 171f



Espectro 128: <sup>1</sup>H RMN de 2-diazo-N-(4-(dimetilamino)benzil)-3-oxo-N-(p-tolil)-butanamida 162g



Espectro 129: 13C RMN de 2-diazo-N-(4-(dimetilamino)benzil)-3-oxo-N-(p-tolil)-butanamida 162g



Espectro 130: Infravermelho de 2-diazo-*N*-(4-(dimetilamino)benzil)-3-oxo-*N*-(*p*-tolil)-butanamida 162g



Espectro 131: HRMS de 2-diazo-N-(4-(dimetilamino)benzil)-3-oxo-N-(p-tolil)-butanamida 162g



Espectro 132: <sup>1</sup>H RMN de (Z)-1-(4-(dimetilamino)benzil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2-indolinona 171g



Espectro 133: <sup>13</sup>C RMN de (Z)-1-(4-(dimetilamino)benzil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2-indolinona



Espectro 134: Infravermelho de (Z)-1-(4-(dimetilamino)benzil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2indolinona 171g



Espectro 135: HRMS de (Z)-1-(4-(dimetilamino)benzil)-3-(1-hidroxietilideno)-5-metil-2-indolinona 171g



Espectro 137: <sup>13</sup>C RMN de 2-diazo-N-(naftalen-1-il)-3-oxo-N-fenilbutanamida 162h


Espectro 138: Infravermelho de 2-diazo-N-(naftalen-1-il)-3-oxo-N-fenilbutanamida 162h



Cmpd 2, 1.14 min

Espectro 139: HRMS de 2-diazo-N-(naftalen-1-il)-3-oxo-N-fenilbutanamida 162h



Espectro 141: <sup>13</sup>C RMN de Mistura de isômeros 171h 60:40



Espectro 142: Infravermelho de Mistura de isômeros 171h 60:40







Espectro 145: <sup>13</sup>C RMN de 2-diazo-*N*-(2-naftalenil)-3-oxo-*N*-fenilbutanamida 162i



Espectro 146: Infravermelho de 2-diazo-N-(2-naftalenil)-3-oxo-N-fenilbutanamida 162i



Espectro 147: HRMS de 2-diazo-N-(2-naftalenil)-3-oxo-N-fenilbutanamida 162i

Cmpd 2, 1.09 min



Espectro 149: <sup>13</sup>C RMN de Mistura de isômeros 171i 85:15



Espectro 150: Infravermelho de Mistura de isômeros 171i 85:15





Espectro 151: HRMS de Mistura de isômeros 171i 85:15



Espectro 153: <sup>13</sup>C RMN de 2-diazo-1-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-butano-1,3-diona 162j



Espectro 154: Infravermelho de 2-diazo-1-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-butano-1,3-diona 162j





Espectro 155: HRMS de 2-diazo-1-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-butano-1,3-diona 162j





Espectro 157: <sup>13</sup>C RMN de (Z)-1-(1-hidroxietilideno)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)ona 171j



Espectro 158: Infravermelho de (Z)-1-(1-hidroxietilideno)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-ona 171j



Cmpd 2, 2.05 min

Espectro 159: HRMS de (Z)-1-(1-hidroxietilideno)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-ona 171j



Espectro 161: <sup>13</sup>C RMN de 2-diazo-N-(4-metóxibenzil)-N-(naftalen-1-il)-3-oxobutanamida 162ℓ



Espectro 162: Infravermelho de 2-diazo-N-(4-metóxibenzil)-N-(naftalen-1-il)-3-oxobutanamida 162ℓ



## Cmpd 3, 1.12 min

Espectro 163: HRMS de 2-diazo-N-(4-metóxibenzil)-N-(naftalen-1-il)-3-oxobutanamida 162ℓ



Espectro 165: <sup>13</sup>C RMN de (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2H-benzo[g]-2indolona 171*e* 



Espectro 166: Infravermelho de (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2Hbenzo[g]-2-indolona 171*ℓ* 



Cmpd 2, 1.15 min

Espectro 167: HRMS de (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2H-benzo[g]-2indolona 171*ℓ* 



Espectro 169: <sup>13</sup>C RMN de 2-diazo-N-(4-metóxibenzil)-N-(naftalen-2-il)-3-oxobutanamida 162m



Espectro 170: Infravermelho de 2-diazo-*N*-(4-metóxibenzil)-*N*-(naftalen-2-il)-3-oxobutanamida 162m



Cmpd 2, 1.10 min

Espectro 171: HRMS de 2-diazo-N-(4-metóxibenzil)-N-(naftalen-2-il)-3-oxobutanamida 162m



Espectro 172: <sup>1</sup>H RMN de (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2H-benzo[g]-2indolona 171m



Espectro 173: <sup>13</sup>C RMN de (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2H-benzo[g]-2indolona 171m



Espectro 174: Infravermelho de (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2Hbenzo[g]-2-indolona 171m



### Cmpd 2, 1.15 min

Espectro 175: HRMS de (Z)-3-(1-hidroxietilideno)-1-(4-metóxibenzil)-1,3-dihidro-2H-benzo[g]-2indolona 171m





Espectro 178: Infravermelho de 2-diazo-1-(indolin-1-il)butano-1,3-diona 162k





Espectro 179: HRMS de 2-diazo-1-(indolin-1-il)butano-1,3-diona 162k

Derivados de espiro-[pirrolidin-3,2'-oxindol]



Espectro 180: <sup>1</sup>H RMN de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217a



Espectro 181: 13C RMN de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 217a



Espectro 182: Infravermelho de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 217a



Espectro 183: HRMS de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217a



Espectro 184: <sup>1</sup>H RMN de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218a



Espectro 185: 13C RMN de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218a



Espectro 186: Infravermelho de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218a

#### Cmpd 2, 1.04 min



Espectro 187: HRMS de di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218a



Espectro 188: 1H RMN de di-metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-di-carboxilato 238a



Espectro 189: 13C RMN de di-metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'- hexahidrospiro[indolina-3,3'-pIRrolizina]-1',2'-di-carboxilato 238a



Espectro 190: Infravermelho de di-metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'- hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-di-carboxilato 238a



Espectro 191: HRMS de di-metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-di-carboxilato 238a

#### Cmpd 2, 1.02 min



Espectro 192: <sup>1</sup>H RMN de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217b



Espectro 193: <sup>13</sup>C RMN de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 217b



Espectro 194: Infravermelho de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 217b



Espectro 195: HRMS de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 217b

#### +MS, 0.95min #57



Espectro 196: 1H RMN de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218b



Espectro 197: 13C RMN de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218b



Espectro 198: Infravermelho de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218b



# Cmpd 2, 1.04 min

Espectro 199: HRMS de di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina- 3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218b



Espectro 201: <sup>13</sup>C RMN de di-metil (1'S,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238b



Espectro 202: Infravermelho de di-metil (1'S,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'- hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238b

## Cmpd 2, 1.00 min



Espectro 203: HRMS de di-metil (1'S,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238b



Espectro 204: <sup>1</sup>H RMN de metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilespiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3'- carboxilato 217c1



pirrolidina]-3'- carboxilato 217c1


Espectro 206: Infravermelho de metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilespiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3'- carboxilato 217c1



Cmpd 2, 1.12 min

Espectro 207: HRMS de metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilespiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'- carboxilato 217c1



Espectro 208: <sup>1</sup>H RMN de metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 218c1







Espectro 210: Infravermelho de metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 218c1



# Cmpd 2, 1.05 min

Espectro 211: HRMS de metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 218c1



Espectro 212: <sup>1</sup>H RMN de metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',7'-difenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato 238c



Espectro 213: <sup>13</sup>C RMN de metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',7'-difenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato 238c



Espectro 214: Infravermelho de metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',7'-difenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato 238c



## Cmpd 2, 1.05 min

Espectro 215: HRMS de metil (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',7'-difenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato 238c



Espectro 216: <sup>1</sup>H RMN de metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'carboxilato 217c2



carboxilato 217c2



Espectro 218: Infravermelho de metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'carboxilato 217c2

## Cmpd 2, 1.14 min



Espectro 219: HRMS de metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'carboxilato 217c2



Espectro 220: <sup>1</sup>H RMN de metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'- fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 218c2



Espectro 221: <sup>13</sup>C RMN de metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 218c2



Espectro 222: Infravermelho de metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 218c2



# Cmpd 2, 1.09 min

Espectro 223: HRMS de metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-4'- fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 218c2



Espectro 224: <sup>1</sup>H RMN de (3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin-2-ona 217d



Espectro 225: <sup>13</sup>C RMN de (3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin-2-ona 217d



Espectro 226: Infravermelho de (3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin-2-ona 217d



## +MS, 1.07min #64

Espectro 227: HRMS de (3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin-2-ona 217d



Espectro 228: <sup>1</sup>H RMN de 1-((3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin]- 1'il)-2-diazobutane-1,3-diona 218d



Espectro 229: <sup>13</sup>C RMN de 1-((3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin]- 1'il)-2-diazobutane-1,3-diona 218d



Espectro 230: Infravermelho de 1-((3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'pirrolidin]- 1'-il)-2-diazobutane-1,3-diona 218d



## Cmpd 3, 1.19 min

Espectro 231: HRMS de 1-((3R,3'S,4'R,5'R)-3'-benzoil-5'-benzil-1-metil-2-oxo-4'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidin]- 1'-il)-2-diazobutane-1,3-diona 218d



Espectro 232: <sup>1</sup>H RMN de (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-2'-benzoil-1-metil-1',7'-difenil-1',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2,5'(2'H)-diona 238d



Espectro 233: <sup>13</sup>C RMN de (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-2'-benzoil-1-metil-1',7'-difenil-1',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2,5'(2'H)-diona 238d



Espectro 234: Infravermelho de (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-2'-benzoil-1-metil-1',7'-difenil-1',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2,5'(2'H)-diona 238d





Espectro 235: HRMS de (1'R,2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-2'-benzoil-1-metil-1',7'-difenil-1',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-2,5'(2'H)-diona 238d



Espectro 237: 13C RMN de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'h)-triona 217e



Espectro 238: Infravermelho de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'h)-triona 217e



Espectro 239: 1H RMN de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-2'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'- tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218e



Espectro 240: 13C RMN de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-2'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'- tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218e



Espectro 241: Infravermelho de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-2'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218e

## Cmpd 3, 1.02 min



Espectro 242: HRMS de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-benzil-2'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'- tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218e



Espectro 244: 13C RMN de (3R,3a'S,7'S,8'S,8a'R,8b'R)-7'-acetil-1-metil-2',8'-difenil-7',8',8a',8b'-tetrahidro-1'H-spiro[indolina-3,4'-pirrolo[3,4-a]pirrolizina]-1',2,3',6'(2'H,3a'H)-tetraona 238e



Espectro 245: Infravermelho de (3R,3a'S,7'S,8'S,8a'R,8b'R)-7'-acetil-1-metil-2',8'-difenil-7',8',8a',8b'-tetrahidro-1'H-spiro[indolina-3,4'-pirrolo[3,4-a]pirrolizina]-1',2,3',6'(2'H,3a'H)-tetraona 238e

## Cmpd 2, 1.02 min













Espectro 249: Infravermelho de di-metil (3S,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-1',5'-dihidrospiro[indolina-3,2'-pirrol]-3',4'dicarboxilato 217f



#### Cmpd 2, 1.02 min

Espectro 250: HRMS de di-metil (3S,5'R)-5'-benzil-1-metil-2-oxo-1',5'-dihidrospiro[indolina-3,2'-pirrol]-3',4'dicarboxilato 217f



Espectro 252: <sup>13</sup>C RMN de di-metil (3S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-1',5'dihidrospiro[indolina-3,2'-pirrol]-3',4'-dicarboxilato 218f



Espectro 253: Infravermelho de di-metil (3S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-1',5'dihidrospiro[indolina-3,2'-pirrol]-3',4'-dicarboxilato 218f



## Cmpd 2, 1.02 min

Espectro 254: HRMS de di-metil (3S,5'R)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-1',5'- dihidrospiro[indolina-3,2'-pirrol]-3',4'-dicarboxilato 218f



Espectro 255: <sup>1</sup>H RMN de di-metil (3S,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-5',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238f



Espectro 256: <sup>13</sup>C RMN de di-metil (3S,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-5',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238f



Espectro 257: Infravermelho de di-metil (3S,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-5',6',7',7a'tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238f





Espectro 258: HRMS de di-metil (3S,6'S,7'S,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-5',6',7',7a'- tetrahidrospiro[indolina-3,3'-pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238f



Espectro 259: <sup>1</sup>H RMN de etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 217g



Espectro 260: <sup>13</sup>C RMN de etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 217g



Espectro 261: Infravermelho de etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 217g



## Cmpd 2, 1.09 min

Espectro 262: HRMS de etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3'-carboxilato 217g



Espectro 263: <sup>1</sup>H RMN de Etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3'-carboxilato 218g



pirrolidina]-3'-carboxilato 218g



Espectro 265: Infravermelho de Etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3'-carboxilato 218g



## Cmpd 2, 1.05 min

Espectro 266: HRMS de Etil (3R,3'S,5'S)-5'-benzil-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3'-carboxilato 218g



Espectro 268: <sup>13</sup>C RMN de Etil (2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina- 3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato 238g



Espectro 269: Infravermelho de Etil (2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina- 3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato 238g



## Cmpd 2, 1.02 min

Espectro 270: HRMS de Etil (2'S,3R,6'S,7'S,7a'S)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-7'-fenil-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina- 3,3'-pirrolizina]-2'-carboxilato 238g



Espectro 271: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217h



Espectro 272: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217h



Espectro 273: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217h



Espectro 274: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217h



Espectro 276: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218h


Espectro 277: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218h



Espectro 278: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218h



Espectro 279: 1H RMN de Di-metil (1'R,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'- pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238h



Espectro 280: 13C RMN deDi-metil (1'R,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'- pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238h



Espectro 281: Infravermelho de Di-metil (1'R,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'- pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238h





Espectro 282: HRMS de Di-metil (1'R,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'- pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238h



Espectro 284: 13C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'S)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217i



Espectro 285: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'S)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217i



Espectro 286: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'S)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217i



Espectro 287: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218i



Espectro 288: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218i



Espectro 289: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218i



Espectro 290: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'S,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1,5'-dimetil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218i



Espectro 291: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (1'S,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'- pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238i



Espectro 292: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (1'S,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'- pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238i



Espectro 293: Infravermelho de Di-metil (1'S,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'hexahidrospiro[indolina-3,3'- pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238i



Espectro 294: HRMS de Di-metil (1'S,2'S,3R,7a'R)-6'-acetil-1-metil-2,5'-dioxo-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro[indolina-3,3'pirrolizina]-1',2'-dicarboxilato 238i





Espectro 296: 13C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217j



Espectro 297: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217j



Espectro 298: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217j



Espectro 299: 1H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218j



Espectro 300: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218j



Espectro 301: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-5'-isobutil-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218j



Espectro 302: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218j



Espectro 304: 13C RMN de Di-metil (1'R,2'S,3R,6'S,8a'R)-6'-acetil-1,7',7'-trimetil-2,5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'-hexahidro-2'H- spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxilato 238j



Espectro 305: Infravermelho de Di-metil (1'R,2'S,3R,6'S,8a'R)-6'-acetil-1,7',7'-trimetil-2,5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'hexahidro-2'H- spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxilato 238j



## Cmpd 2, 0.99 min

Espectro 306: HRMS de Di-metil(1'R,2'S,3R,6'S,8a'R)-6'-acetil-1,7',7'-trimetil-2,5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'-hexahidro-2'H-spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxilato 238j



Espectro 307: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'R,4'R,5'R)-1'-(2-diazoacetil)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218j1



Espectro 308: Infravermelho de Di-metil (3R,3'R,4'R,5'R)-1'-(2-diazoacetil)-5'-isobutil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218j1





Espectro 310: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (1'R,2'R,3R,8a'S)-1,7',7'-trimetil-2,5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'-hexahidro-2'H-spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxilato 238j1



Espectro 311: Infravermelho de Di-metil (1'R,2'R,3R,8a'S)-1,7',7'-trimetil-2,5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'-hexahidro-2'H-spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxilato 238j1





Espectro 312: HRMS de Di-metil (1'R,2'R,3R,8a'S)-1,7',7'-trimetil-2,5'-dioxo-1',5',6',7',8',8a'-hexahidro-2'H-spiro[indolina-3,3'-indolizina]-1',2'-dicarboxilato 238j1



Espectro 313: 1H RMN de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'pIRrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 217k



Espectro 314: <sup>13</sup>C RMN de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'pIRrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 217k



Espectro 315: Infravermelho de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'- pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 217k



Espectro 316: HRMS de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H-spiro[indolina-3,1'pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 217k



Espectro 317: <sup>1</sup>H RMN de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-2'-(2-diazo-3-oxobutanoi)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H- spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218k



Espectro 318: 13C RMN de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-2'-(2-diazo-3-oxobutanoi)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H- spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218k



Espectro 319: Infravermelho de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-2'-(2-diazo-3-oxobutanoi)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'tetrahidro-4'H- spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218k



Espectro 320: HRMS de (3R,3'R,3a'R,6a'S)-2'-(2-diazo-3-oxobutanoi)-3'-isobutil-1-metil-5'-fenil-2',3',3a',6a'-tetrahidro-4'H- spiro[indolina-3,1'-pirrolo[3,4-c]pirrol]-2,4',6'(5'H)-triona 218k



Espectro 322: <sup>13</sup>C RMN de (3R,3a'S,7'S,8'R,8a'R,8b'R)-7'-acetil-8'-isopropil-1-metil-2'-fenil-7',8',8a',8b'-tetrahidro-1'H-spiro[indolina-3,4'-pirrolo[3,4-a]pirrolizina]-1',2,3',6'(2'H,3a'H)-tetraona 238k



Espectro 323: Infravermelho de (3R,3a'S,7'S,8'R,8a'R,8b'R)-7'-acetil-8'-isopropil-1-metil-2'-fenil-7',8',8a',8b'-tetrahidro-1'H- spiro[indolina-3,4'-pirrolo[3,4-a]pirrolizina]-1',2,3',6'(2'H,3a'H)-tetraona 238k



# Espectro 324: HRMS de (3R,3a'S,7'S,8'R,8a'R,8b'R)-7'-acetil-8'-isopropil-1-metil-2'-fenil-7',8',8a',8b'-tetrahidro-1'H-spiro[indolina-3,4'-pirrolo[3,4-a]pirrolizina]-1',2,3',6'(2'H,3a'H)-tetraona 238k



Espectro 325: <sup>1</sup>H RMN de dimetil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-isopropil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217*ℓ* 



Espectro 326: 13C RMN de dimetil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-isopropil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217*l* 



Espectro 327: Infravermelho de dimetil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-isopropil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217*ℓ* 



Espectro 328: HRMS de dimetil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-isopropil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 217*ℓ* 





Espectro 330: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-5'-isopropil-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'- pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218ℓ



Espectro 331: 1H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-(terc-butil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217m



dicarboxilato 217m



Espectro 333: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-(terc-butil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217m



Espectro 334: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-5'-(terc-butil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217m



Espectro 335: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217n



3',4'-dicarboxilato 217n



Espectro 337: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]- 3',4'-dicarboxilato 217n



Espectro 338: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2-oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]- 3',4'dicarboxilato 217n



oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218n



Espectro 340: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218n



Espectro 341: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218n



## Cmpd 3, 1.02 min

Espectro 342: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-5'-(2-(metiltio)-etil)-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218n



Espectro 344: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (8'S,9'R,9a'R)-4'-acetil-1,4'-dimetil-2,5'-dioxo-1',4',5',8',9',9a'-hexahidro-2'H-spiro[indolina-3,7'-pirrolo[1,2-d][1,4]tiazepina]-8',9'-dicarboxilato 238n



Espectro 345: Infravermelho de Di-metil (8'S,9'R,9a'R)-4'-acetil-1,4'-dimetil-2,5'-dioxo-1',4',5',8',9',9a'-hexahidro-2'H-spiro[indolina-3,7'-pirrolo[1,2-d][1,4]tiazepina]-8',9'-dicarboxilato 238n



# Cmpd 3, 1.02 min

Espectro 346: HRMS de Di-metil (8'S,9'R,9a'R)-4'-acetil-1,4'-dimetil-2,5'-dioxo-1',4',5',8',9',9a'-hexahidro-2'H-spiro[indolina-3,7'-pirrolo[1,2-d][1,4]tiazepina]-8',9'-dicarboxilato 238n



Espectro 347: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 2170



dicarboxilato 2170


Espectro 349: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 2170



Espectro 350: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 2170



Espectro 351: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina- 3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 2180



Espectro 352: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina- 3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 2180



Espectro 353: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 2180



## Cmpd 2, 1.00 min

Espectro 354: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 2180



217p



Espectro 357: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'dicarboxilato 217p



Espectro 358: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'- dicarboxilato 217p

eriment Date/Time: 9/8/2014 12:33:27 AM Ionization Mode: ESI+



Espectro 359: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina- 3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218p



Espectro 360: 13C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina- 3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218p



Espectro 361: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218p



## Cmpd 2, 1.00 min

Espectro 362: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'S)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2-oxo-5'-fenilspiro[indolina- 3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218p



Espectro 363: 1H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-indol-3-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217q



pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217q



Espectro 365: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-indol-3-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217q



Espectro 366: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-indol-3-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'- pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217q



Espectro 367: <sup>1</sup>H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-indol-3-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218q



Espectro 368: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-indol-3-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218q

## Cmpd 2, 1.00 min



Espectro 369: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-indol-3-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218q



Espectro 371: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-imidazol-4-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217r



Espectro 372: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-imidazol-4-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217r



Espectro 373: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-imidazol-4-il)metil)-1-metil-2-oxospiro[indolina-3,2'pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 217r



Espectro 374: 1H RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-imidazol-4-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218r



Espectro 375: <sup>13</sup>C RMN de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-imidazol-4-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218r



Espectro 376: Infravermelho de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-imidazol-4-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2- oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218r

## Cmpd 2, 0.95 min



Espectro 377: HRMS de Di-metil (3R,3'S,4'R,5'R)-5'-((1H-imidazol-4-il)metil)-1'-(2-diazo-3-oxobutanoil)-1-metil-2oxospiro[indolina-3,2'-pirrolidina]-3',4'-dicarboxilato 218r