

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

"SÍNTESE E REATIVIDADE DE DERIVADOS ISATILIDÊNICOS"

SUZANA DOS SANTOS PIRES

Sob a orientação do professor:
ANGELO DA CUNHA PINTO

Co-orientação do professor:
SILAS V. FRAIZ JÚNIOR

Tese submetida como requisito parcial para a
obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIAS.
Área de concentração em QUÍMICA ORGÂNICA.

Itaguaí, RJ, outubro de 1994.

1

“SÍNTESE E REATIVIDADE DE DERIVADOS ISATILIDÊNICOS”

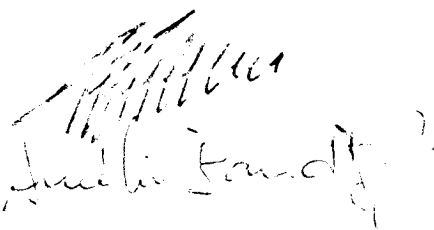
SUZANA DOS SANTOS PIRES

Aprovado em 27 de outubro de 1994.

ANGELO DA CUNHA PINTO - IQ UFRJ

- 

SÉRGIO PINHEIRO - IQ UFF

- 

AURÉLIO B. B. FERREIRA - ICE UFRRJ -

VICTOR M. RUMJANEK - ICE UFRRJ -

suplente

Pires, Suzana dos Santos

síntese e reatividade de derivados isatilidênicos.

[Rio de Janeiro]

1994

Tese: Mestre em Ciências (Química Orgânica)

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Instituto de Ciências Exatas

1 - síntese 3 - reatividade

2 - isatina 4 - indóis

Agradecimentos

- Aos professores Angelo da Cunha Pinto e Silas V. Fraiz Jr. pela orientação e dedicação ao trabalho.
- Ao professor Aurélio B. B. Ferreira, pela amizade conquistada no decorrer do curso, pela dedicação ao trabalho e por suas idéias geniais.
- Ao professor Raimundo Braz Filho, por sua extrema colaboração.
- Ao corpo docente do Curso de Pós-Graduação da UFRRJ.
- Ao Osmar, Aurea, Eli e Pimentel por toda atenção dispensada.
- À todos os companheiros do Curso de Pós-Graduação da UFRRJ.
- Aos companheiros do laboratório 621 da UFRJ, em especial à Teresa, Filipe e Joaquim.
- Ao Marcelo Pillotto e Dari.
- À minha família e aos meus amigos Marcelo, Luisa e Lídia, que tanto me ajudaram.
- À Central Analítica do NPPN/UFRJ, pelos espectros de massa.
- À UFRRJ e UFRJ pela oportunidade de enriquecimento de meus conhecimentos.
- Ao CNPq e a FAPERJ, pelo financiamento desse projeto.
- À todos que de forma indireta colaboraram com esse trabalho.

Sumário

Abreviaturas e símbolos	VI
Índice de espectros	VII
Resumo	X
Abstract	XI
1. Introdução	1
1.1. Considerações gerais	1
1.2. Reações da isatina e derivados com nucleófilos de carbono	2
1.2.1. Com diazoalcanos	2
1.2.2. Condensações envolvendo a carbonila em C-3 da isatina	5
1.2.3. Reatividades de compostos isatilidênicos	6
1.2.3.1. Frente ao diazometano	6
1.2.3.2. Em meio básico (etóxido de sódio)	9
1.2.3.3. Frente a acetofenona	9
1.2.3.4. Frente ao acetoacetato, acetilacetona ou benzoilacetonitrila	11
2. Objetivo	14
3. Resultados e discussão	15
3.1. Obtenção de derivados isatilidênicos	15
3.1.1. Preparação do 2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila (11 b)	15
3.2. Adição de diazometano aos produtos 15 e 11a	19
3.3. Adição de diazometano ao 2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila (11b)	24

4. Conclusão	28
5. Experimental	29
5.1. Materiais e métodos	29
5.2. Reações	32
5.2.1. Preparação de 2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila (11b)	32
5.2.2. Preparação de 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila (29)	35
5.2.3. Preparação de 8-H-2,3,3a,8a-tetraidro-furo[2,3-b]indol, 3,3'-dicarboxilato de dietila (42) a partir de (11b)	37
5.2.4. Preparação de 8-acetil-2,3,3a,8a-tetraidro-furo[2,3-b]-indol,3,3'-dicarboxilato de dietila a partir de (43)	39
5.2.5. Preparação de 2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila (15)	41
5.2.6. Preparação de 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila (24c)	43
5.2.7. Preparação de 9-H-2,3,3a,9a-tetraidro-furo[2,3-b]-indol-2-amino-3-carboxilato de etila-(34)	44
5.2.8. Preparação de 2-oxoindolin-3-ilideno-malononitrila (11a)	46
5.2.9. Preparação de 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno malononitrila (30)	48
5.2.10 Preparação de 41 a partir de 2-oxoindolin-3-ilideno malononitrila	50
6. Referências bibliográficas	52
7. Espectros	56

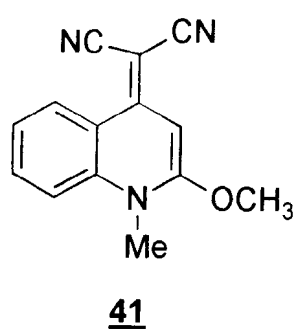
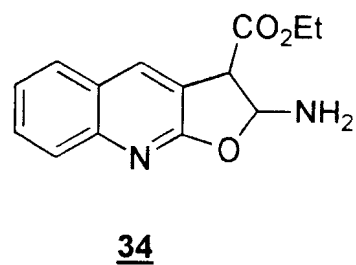
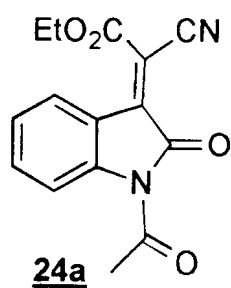
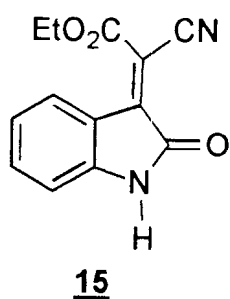
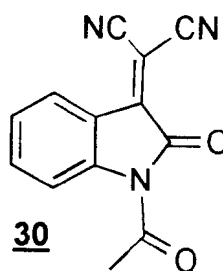
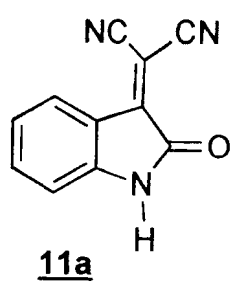
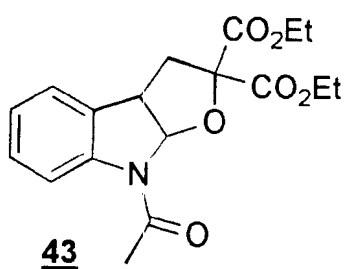
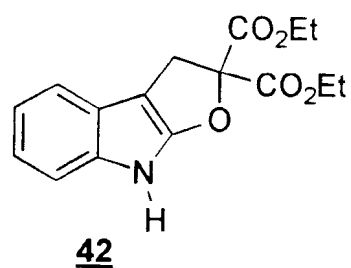
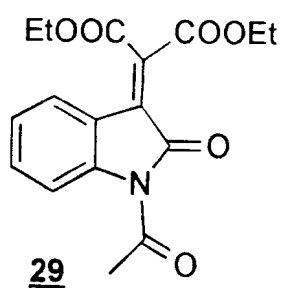
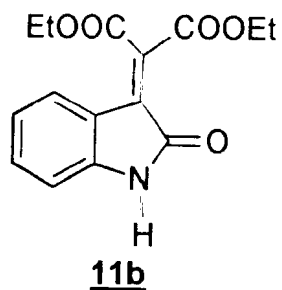
Abreviaturas e símbolos

Ac	Acetila
ccf	Cromatografia em camada fina
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DMSO	Dimetil Sulfóxido
EM	Espectrometria de massa
h	Hora
IV	Infravermelho
Me	Metila
P.F.	Ponto de fusão
q	Quarteto/quadrupletto
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
r.n.f.	Rendimento não fornecido
s	Singleto
t	Tripletto
t.a	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutil amônio
φ	Fenila
δ	Deslocamento químico
Δ	Aquecimento
)))	Ultra som

Índice de espectros:

Espectro	Descrição	
1	IV(11b)	57
2	RMN ¹ H(11b)	58
3	EM (11b)	59
4	IV (29)	60
5	RMN ¹ H (29)	61
6	EM (29)	62
7	IV(42)	63
8	RMN ¹ H (42)	64
9	RMN ¹³ C (42)	65
10	EM (42)	66
11	IV(43)	67
12	RMN ¹ H (43)	68
13	RMN ¹³ C (43)	69
14	EM (43)	70
15	IV (15)	71
16	RMN ¹ H (15)	72
17	RMN ¹ H (24c)	73
18	IV (34)	74
19	RMN ¹ H (34)	75

20	EM (34)	76
21	IV (11 a)	77
22	RMN ¹ H (11 a)	78
23	RMN ¹³ C (11a)	79
24	EM (11 a)	80
25	IV (30)	81
26	RMN ¹ H (30)	82
27	IV (41)	83
28	RMN ¹ H (41)	84
29	EM (41)	85



Resumo

Derivados isatilidênicos foram preparados a partir da reação de condensação de isatina com compostos metilênicos ativos, tais como: malonato de dietila, catalisada por fluoretos, cianoacetato de etila e malononitrila catalisadas por amina secundária, em rendimentos moderados. Estes derivados reagiram com diazometano produzindo derivados furoindólicos, furoquinolínicos e 1,4-diidroquinolinas.

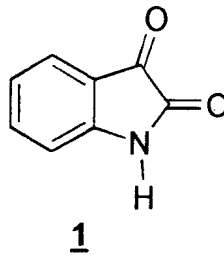
Abstract

Isatilidenic derivatives have been prepared from the condensation reaction with active methylenic groups, such as: diethyl malonate, catalized by fluorides, ethyl cianoacetate and malononitrile catalized by secondary amines in moderate yields. These derivatives react with diazomethane producing furoindolic, furoquinolines and 1,4-dihidroquinoline derivatives.

1 - INTRODUÇÃO:

1.1 - Considerações gerais:

A isatina (1H-indol-2,3-diona) (1) e seus derivados apresentam, entre um grande número de atividades biológicas: ação antiviral, antibacteriana, anti-helmíntica, anticonvulsivante e herbicida^{1,2}.

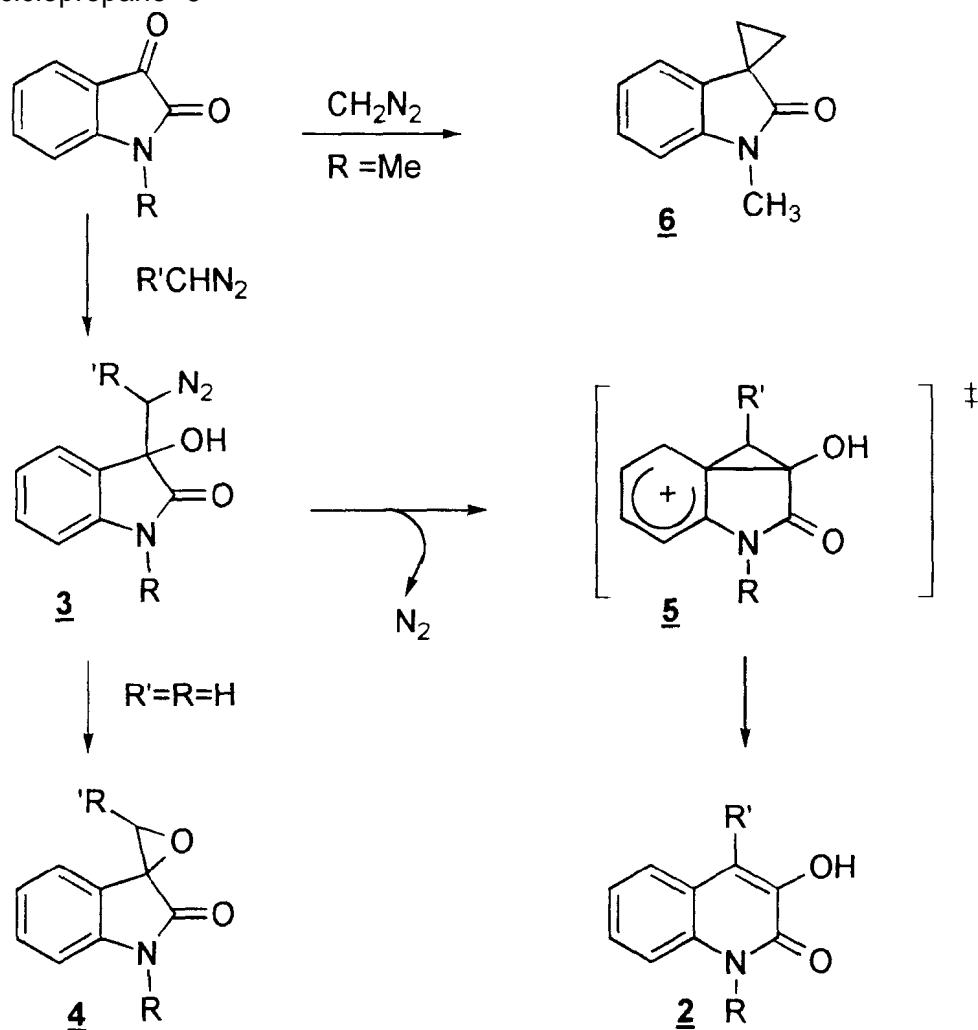


Como substância bifuncional, a isatina apresenta reações características tanto da função cetona como da função amida. Entre as muitas reações características da função cetona, a isatina condensa com muita facilidade com carbânions³.

1.2 - Reações da isatina e derivados com nucleófilos de carbono

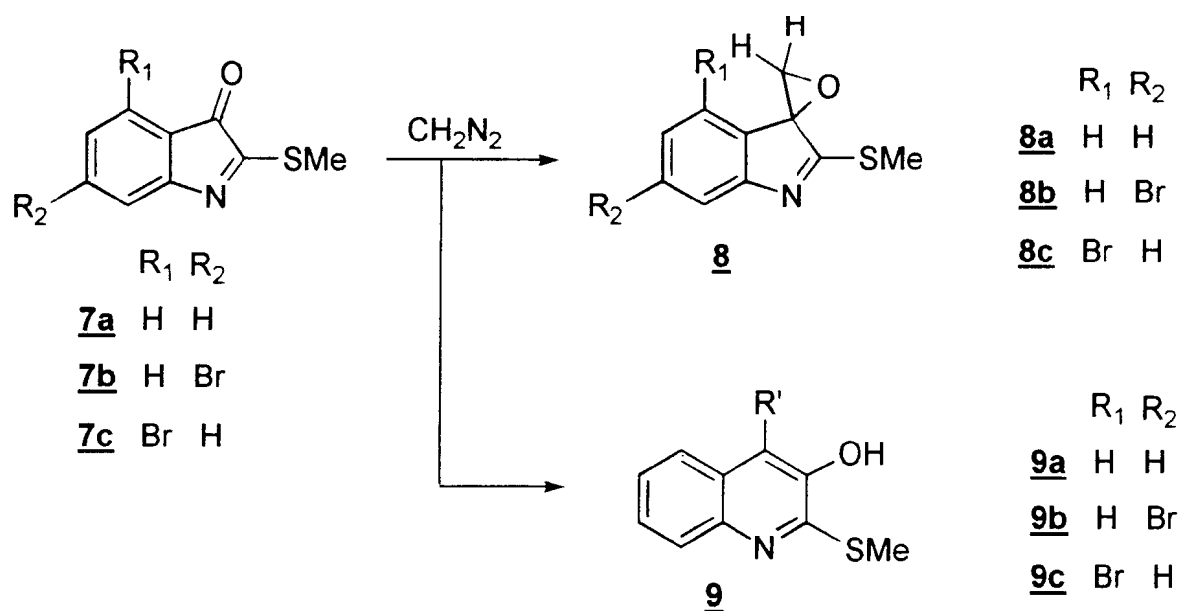
1.2.1 - Reação com diazoalcanos:

A adição de diazometano e outros diazoalcanos à isatina e seus derivados forma, entre outros produtos, a quinolona 2, via expansão do anel heterocíclico. (Esquema 01). A reação ocorre via ataque do diazoalcano à carbonila C-3, formando o carbinol 3 que tanto pode produzir o epóxido 4 como formar a quinolona 2, através do intermediário 5⁴. A N-metilisatina, em presença de diazometano, gera o espirociclopropano 6⁵



Esquema 01

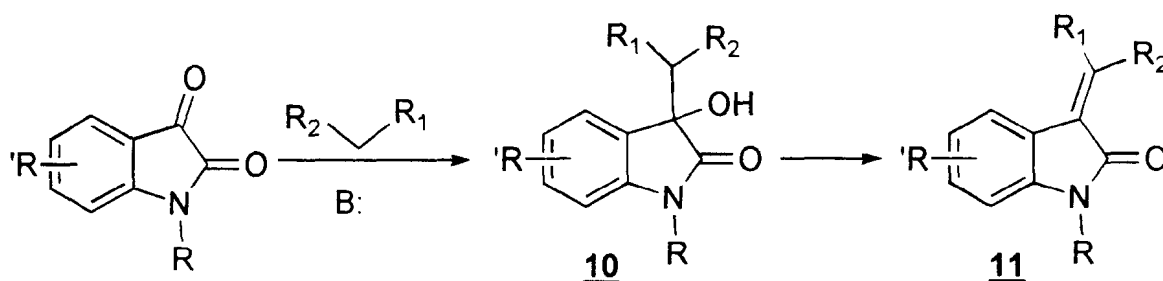
A 2-(metiltio)-3H-indol-3ona (7) reage com diazometano formando 2-(metiltio)-espiro-3H-indol-3,2'-oxirano (8) e 3-hidroxi-2-(metiltio)quinolina (9) como produto predominante⁶. (Esquema 02)



Esquema 02

1.2.2 - Condensações envolvendo a carbonila em C-3 da isatina:

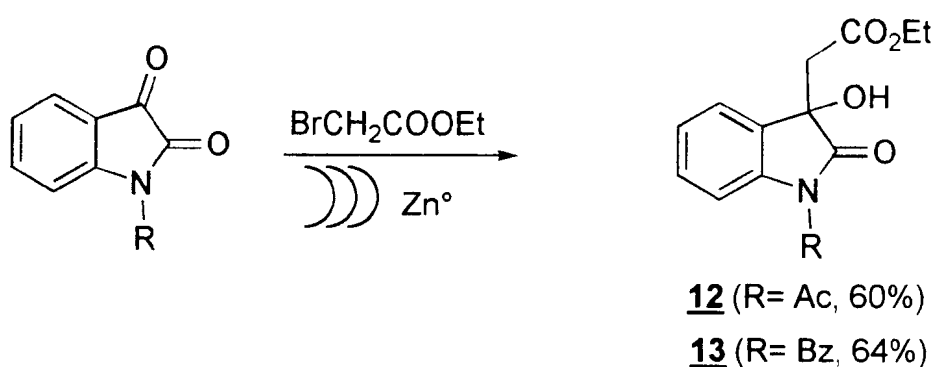
Existem na literatura vários trabalhos de condensações de substâncias apresentando grupos metilênicos ativos com a carbonila em C-3 da isatina. Geralmente são feitos em presença de bases fracas tais como dietilamina e piperidina⁷. Os dioxindóis (10) podem sofrer desidratação formando os oxindóis (11), embora, em alguns casos, estes últimos sejam formados diretamente sem isolamento de (10). (Esquema 03)



R	R'	R ₁	R ₂	10	Base	11	Ref.
Ac	H	CN	CN	-	Piperidina	85%	8
H	H	NO ₂	H	-	-	r.n.f.	9
H	5-F	CO _φ -oF	H	68%	Et ₂ NH	55%	10
H	H	-CO(CH ₂) ₄ -		55%	Et ₂ NH	r.n.f.	11
H	6-OMe	CO ₂ Et	CN	-	Piperidina	55%	12
H	6-OMe	CO ₂ H	CN	-	Et ₃ N	74%	12
H	H	φCH ₂ -	CO ₂ Me	99%	LDA	-	8
H	H	-SCONHCO-		-	AcONa	85%	13
H	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	-	Piperidina	85%	19

Esquema 03

Reagentes de Reformatsky também geram dioxindóis a partir de isatina. Entretanto, a 1-benzilisatina e 1-acetilisatina reagem com 2-bromo-acetato de etila e zinco em baixos rendimentos, o que inviabilizava o uso deste método em síntese orgânica. Byung e colaboradores aumentaram significativamente o rendimento da reação de Reformatsky, com utilização de ondas ultra-sônicas, além de diminuir o tempo da reação⁸. (Esquema 05)

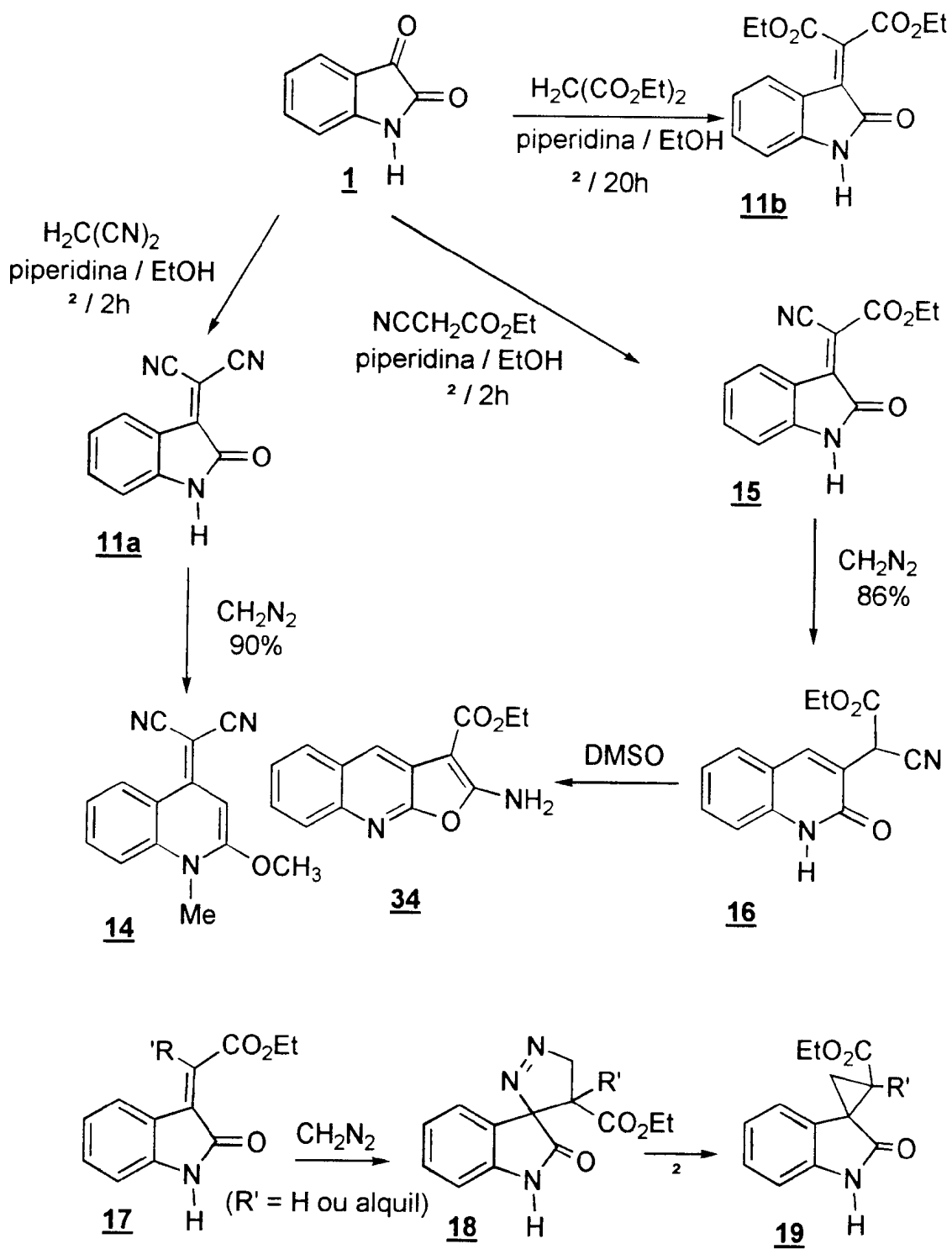


Esquema 05

1.2.3 - Reatividade de compostos isatilidênicos

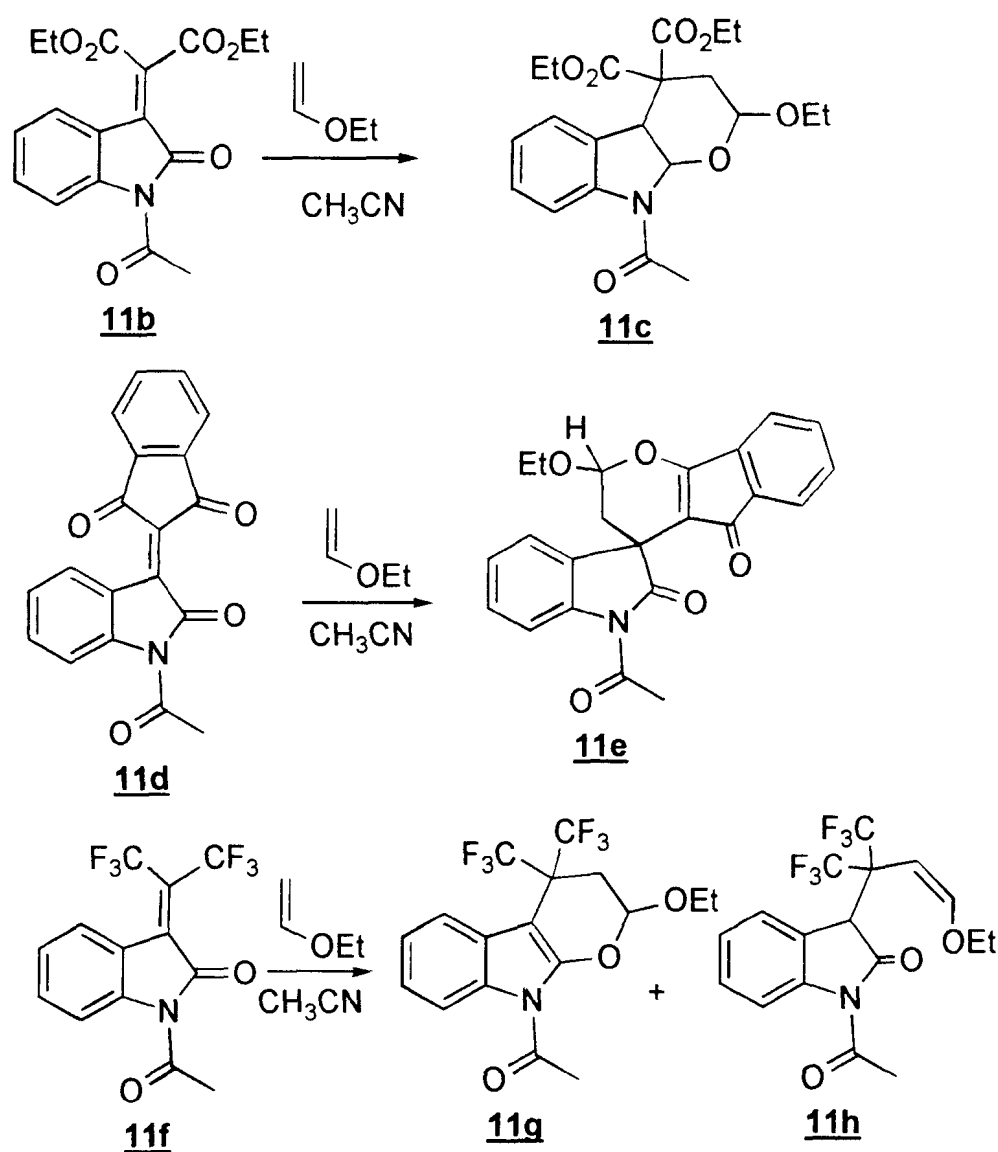
1.2.3.1 - Frente ao Diazometano e éter vinílico

A 2-oxoindolin-3-ilideno malononitrila (11a) forma o produto 14, via ataque do diazometano à carbonila C-2¹⁴. O 2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila (15) gera a quinolona (16) ao sofrer reação com diazometano que, quando tratada com DMSO gera o produto 34. Os acrilatos do tipo 17 geram as pirazolininas 18 que, através de decomposição térmica, formam os espirociclopropanos 19¹⁵. (Esquema 06)



Esquema 06

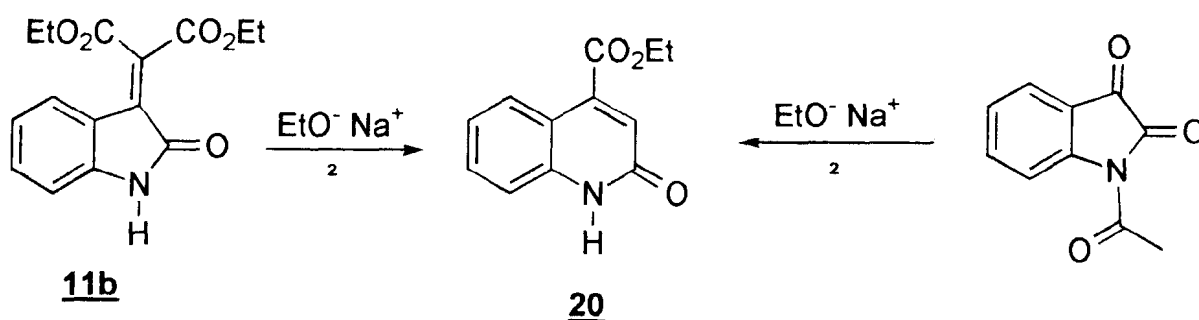
A reatividade química de uma série de derivados de 2-oxoindolin-3-ilidenos tem sido muito estudada por Righetti e colaboradores. Estes autores reagiram estes compostos com diferentes nucleófilos e isolaram e caracterizaram os produtos destas reações. Chegaram a conclusão que a reatividade química dos derivados 2-oxoindolin-3-ilidenos pode ser racionalizada com base nos coeficientes LUMO do heterodieno e no papel que o solvente desempenha sobre os possíveis intermediários de reação²²



Esquema 6a

1.2.3.2 - Em meio básico (Etóxido de sódio):

O derivado isatilidênico 11b pode rearranjar para formar as 4-carboxi-2-quinolonas 20 em meio básico por aquecimento. O mesmo produto é formado quando N-acetil-isatina é aquecido na presença de etóxido de sódio³. (Esquema 07)

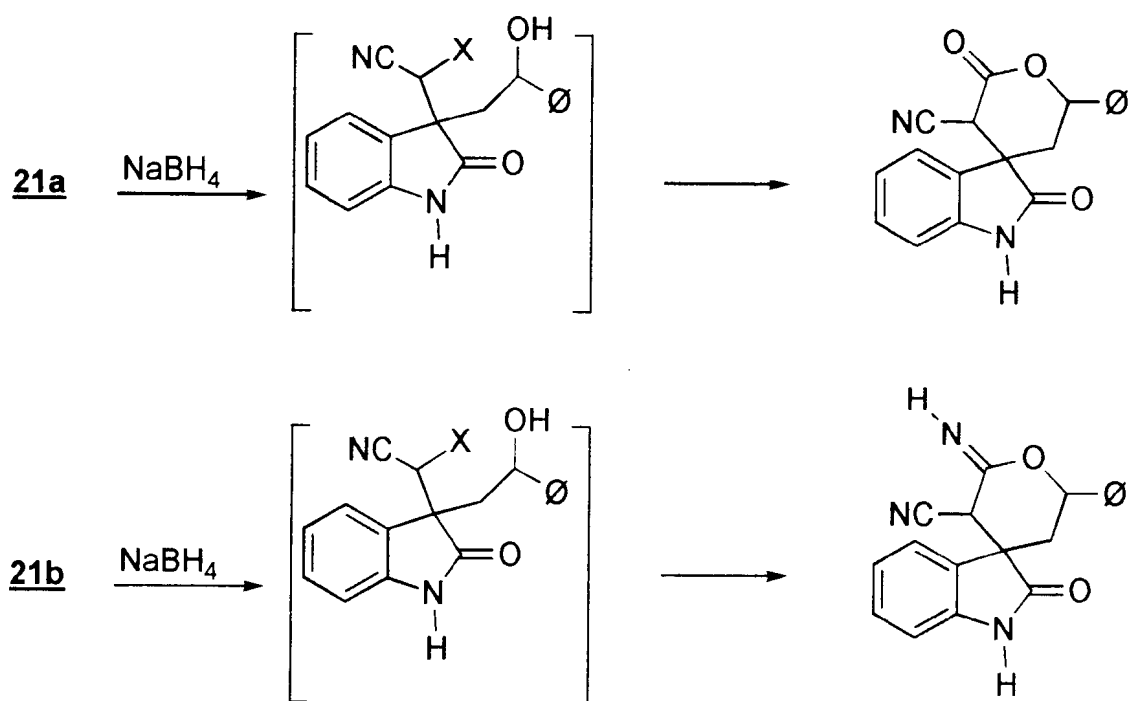
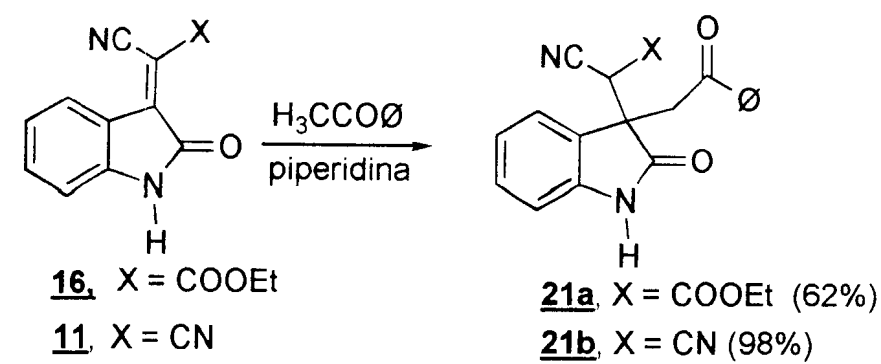


Esquema 07

1.2.3.3 - Frente à Acetofenona em meio básico:

A síntese de compostos espiroeterocíclicos tem sido de grande interesse para estudos farmacológicos.

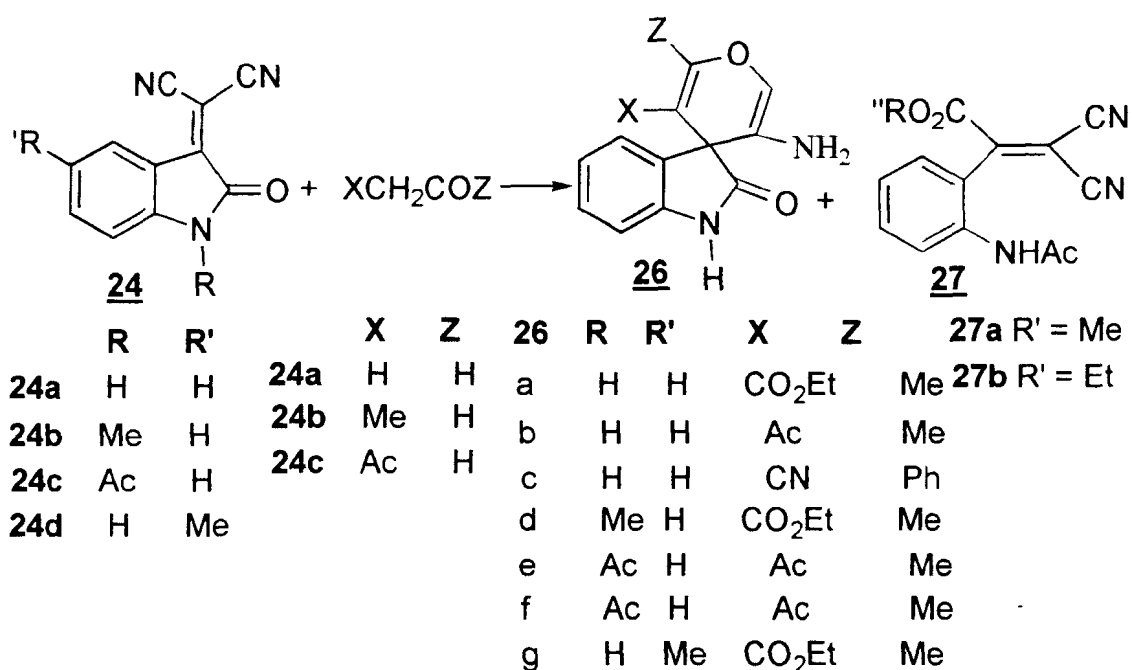
2-oxoindolin-3-ilidenos 11 e 15 reagem com acetofenona, na presença de piperidina, para formar os compostos do tipo 21 que, por sua vez, reagem com NaBH_4 para formar os compostos 22 e 23¹⁶. (Esquema 08)



Esquema 08

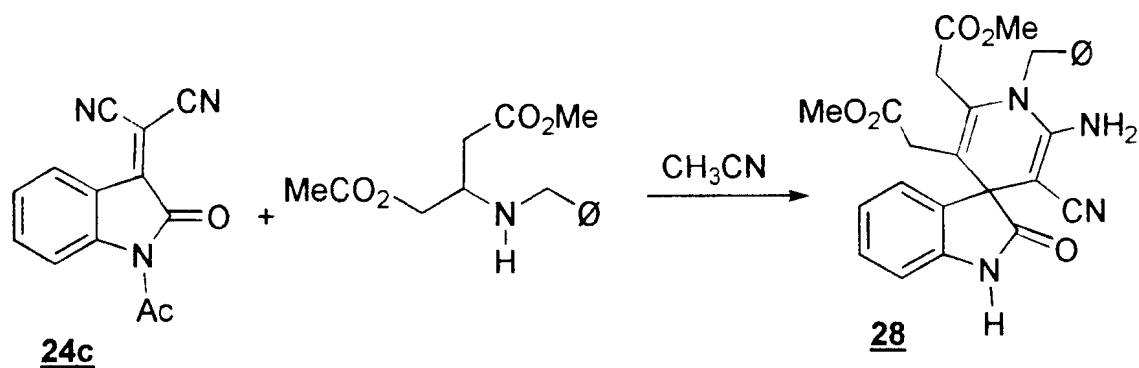
1.2.3.4 - Frente ao acetoacetato de etila, acetilacetona ou benzoilacetonitrila:

Os derivados do espiro[indol-3'-4'-pirano] 2(1H) ona (26), foram gerados a partir do aquecimento de 3-dicianometilenoindóis (24), com acetoacetato de etila (25a), acetilacetona (25b) e/ou benzoilacetonitrila (25c) em etanol, catalisado por piperidina por 24 horas à temperatura ambiente, fornecendo o produto 26 como predominante. O produto 27 foi isolado durante o curso da reação através da adição de álcool à 24¹⁷. (Esquema 09)



Esquema 09

Quando o produto 24c é aquecido com aminoéster em presença de acetonitrila, ocorre a formação do produto 28¹⁷. (Esquema 10)



Esquema 10

2 - OBJETIVO:

Este trabalho tem como objetivo otimizar a obtenção de uma série de derivados isatilidênicos, a partir da condensação da isatina com malonato de dietila, malononitrila e cianoacetato de etila, em diferentes condições de reação. Estes derivados isatilidênicos foram submetidos à ação do diazometano na tentativa de se fornecer, com base na estrutura dos produtos formados, alguns subsídios para compreensão dos mecanismos que governam estas reações.

3 - Resultados e discussão:

3.1 - Obtenção dos derivados Isatilidênicos

3.1.1 - Preparação do 2-oxoindolin3-ilideno-malonato de dietila (11b):

A reação de condensação entre a isatina e o malonato de dietila para a preparação de 11b, descrita na literatura 19, é catalisada por piperidina transcorrendo durante uma semana à temperatura ambiente, e, segundo os autores fornece o produto de condensação desejado com 85% de rendimento. Porém ao repetir-se o método proposto, não se conseguiu obter o produto desejado e decidiu-se então examinar a literatura sobre condensação de Knoevenagel que poderiam ser relacionados a esta preparação. Encontrou-se o método proposto por Sakurai²⁰, onde as reações de Knoevenagel são catalisadas por fluoreto de potássio e TBAF devido a sua eficiência em catalizar condensações aldólicas.

Rand e colaboradores²¹ estudaram o uso de fluoretos de metal alcalino como catalisadores em reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e cicloexanona com malononitrila, cianoacetato de etila e malonato de dietila. Estes autores observarão que o KF foi mais eficiente que o RbF e CsF, enquanto que o LiF e o NaF não apresentaram atividade como catalisador. Diante destes resultados decidiu-se testar alguns fluoretos de metais alcalinos disponíveis no almoxarifado, na reação de condensação de isatina com malonato de dietila, variando-se o tempo de reação a concentração de malonato de dietila e de catalisador. Os resultados obtidos estão sumarizados na tabela 3.1.

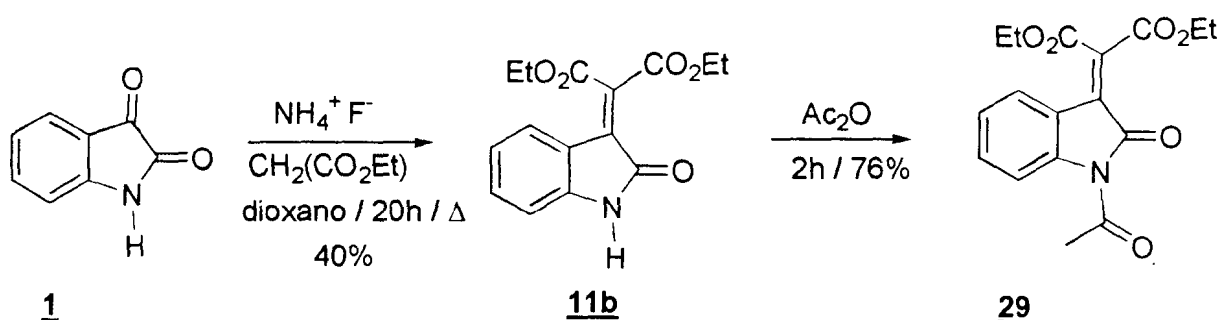
TABELA 3.1

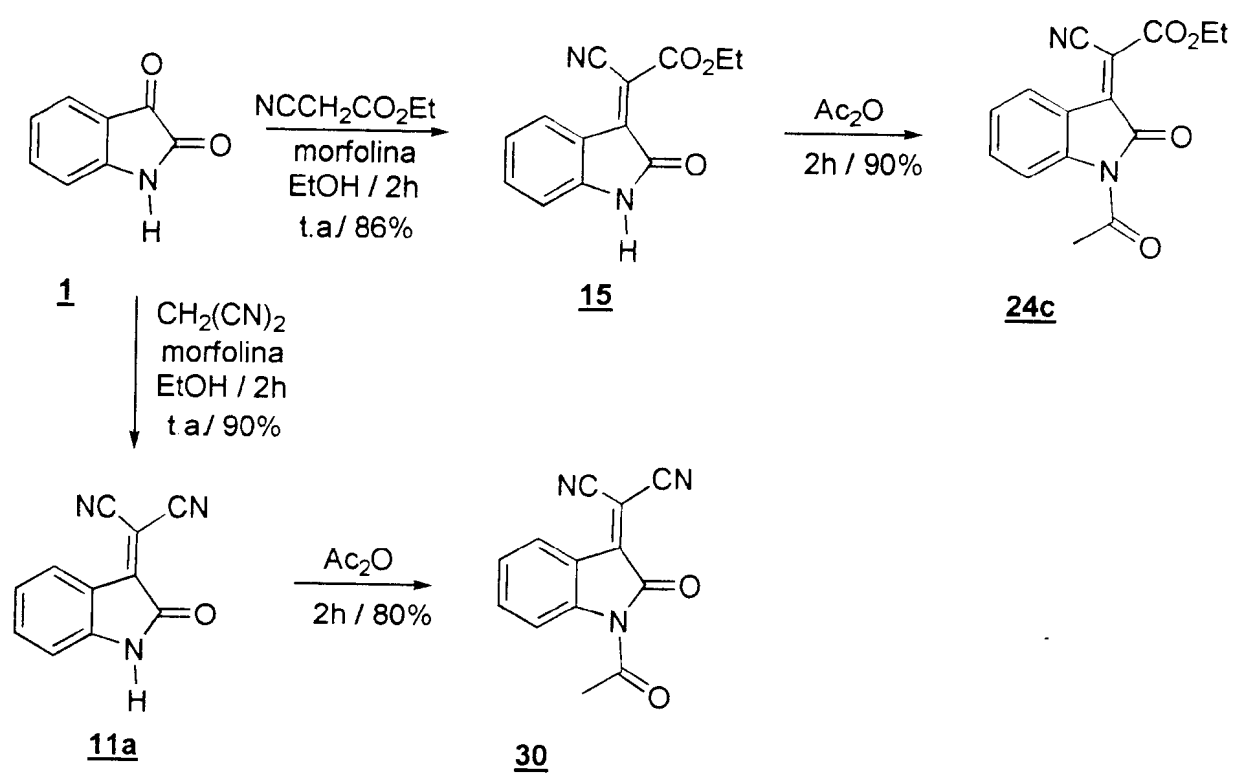
Entrada	Fluoreto	Temp. (°C)	[F]/[subst.]	Tempo	Rend.(%)
01	Na ⁺	ambiente	1:1	1 semana	não reagiu
02	K ⁺	ambiente	1:1	1 semana	não reagiu
03	NH ₄ ⁺	ambiente	1:1	1 semana	não reagiu
04	Na ⁺	120	1:1	08 horas	não reagiu
05	NH ₄ ⁺	120	1.3:1	08 horas	25
06	K ⁺	120	1.3:1	20 horas	21
07	NH ₄ ⁺	120	1.3:1	20 horas	27
08	K ⁺	120	2:1	20 horas	23
09	NH ₄ ⁺	120	2:1	20 horas	40

O solvente escolhido foi o dioxano, visto que este é um solvente aprótico com boa solubilização dos reagentes. Como pode ser observado, os melhores resultados foram obtidos com fluoreto de amônio. Provavelmente isso se deve ao fato do fluoreto de amônio apresentar maior solubilidade em relação aos outros fluoretos.

Os dados espectrais e constantes físicas do produto de condensação estão de acordo com os descritos na literatura. Este, foi acetilado com anidrido acético, fornecendo o acetil derivado 29 em 76% de rendimento (esquema 11).

Nas condensações de isatina com malononitrila e cianoacetato de etila seguiu-se os métodos descritos na literatura², que utilizam aminas secundárias como catalisador. Em ambos os casos, os produtos de condensação foram acetilados com anidrido acético. Os rendimentos e as condições de reação estão apresentados no esquema 12.



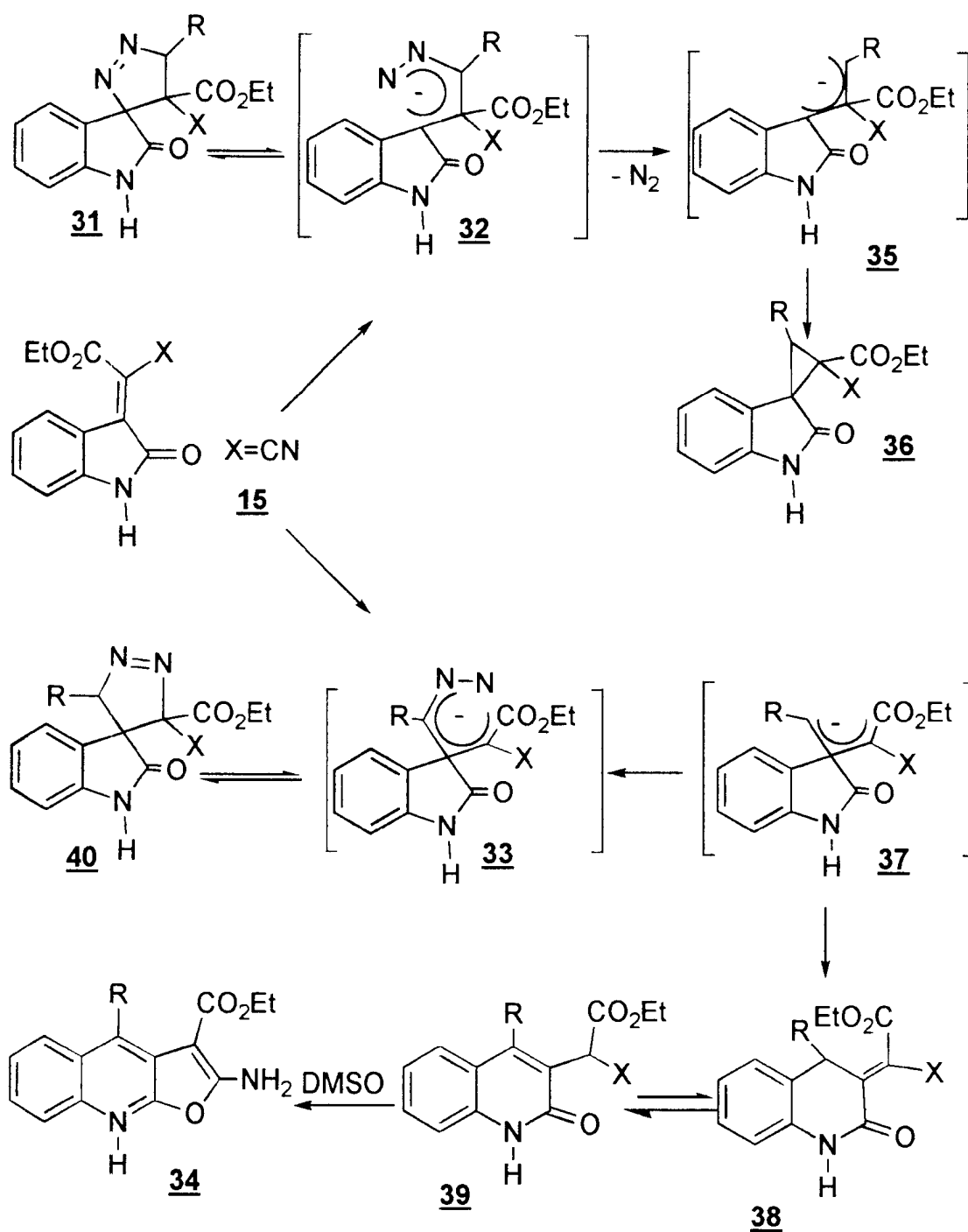


3.2 - Adição de Diazometano aos produtos 15 e 11

Bennett e colaboradores¹⁵ ao reagirem o composto 15 com diazometano observaram a formação da quinolona 39, que após tratamento com DMSO enolizou para o derivado furoquinolínico 34.

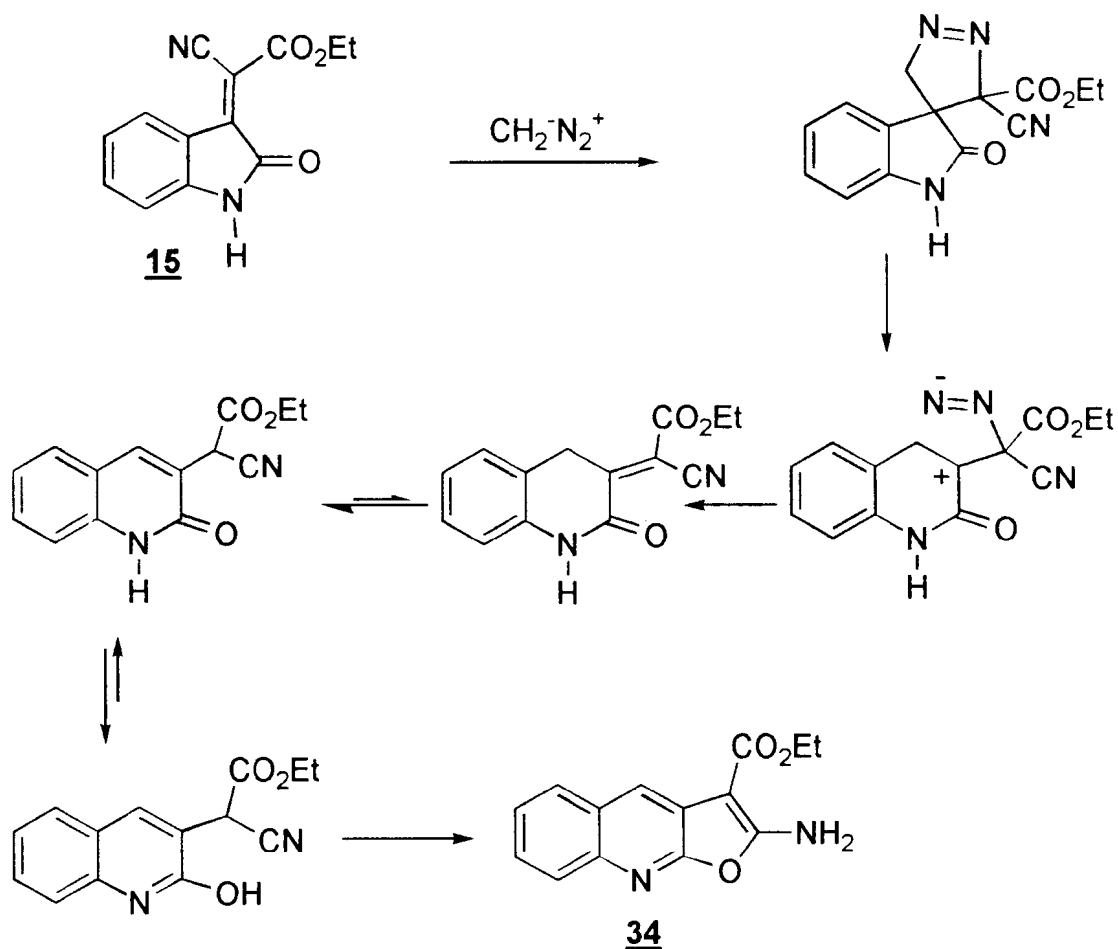
Efeitos eletrônicos como a polarização da ligação dupla C-C e efeitos estéricos como carbonos secundários e terciários são suficientes para que ocorra a adição 1-3 dipolar ao diazometano, a ao grupo ester com a reação procedendo via intermediário 32 e não para 33 Quando a pirazolina 31a (X = H) é aquecida sobre refluxo com xileno ocorre a perda de N₂ para formar o espirociclopropano 36 (X= H).

Quando o produto 15 é tratado com diazometano não fornece as pirazolinas 31 e 40 nem o espirociclopropano 36, um rearranjo do intermediário resulta na perda de N₂, 37, e isomerização resulta na conjugação da dupla exocíclica com ciano ester. A adição do grupo ciano reverte a polarização da ligação dupla C-C enquanto equilibra o efeito estérico da substituição de modo que a adição de diazometano agora envolve a formação de ligação C-C inicial b ao grupamento ester 15.



Esquema 13

Concluimos que a reação ocorre devido a decomposição da pirazolina como mostra o mecanismo proposto abaixo.

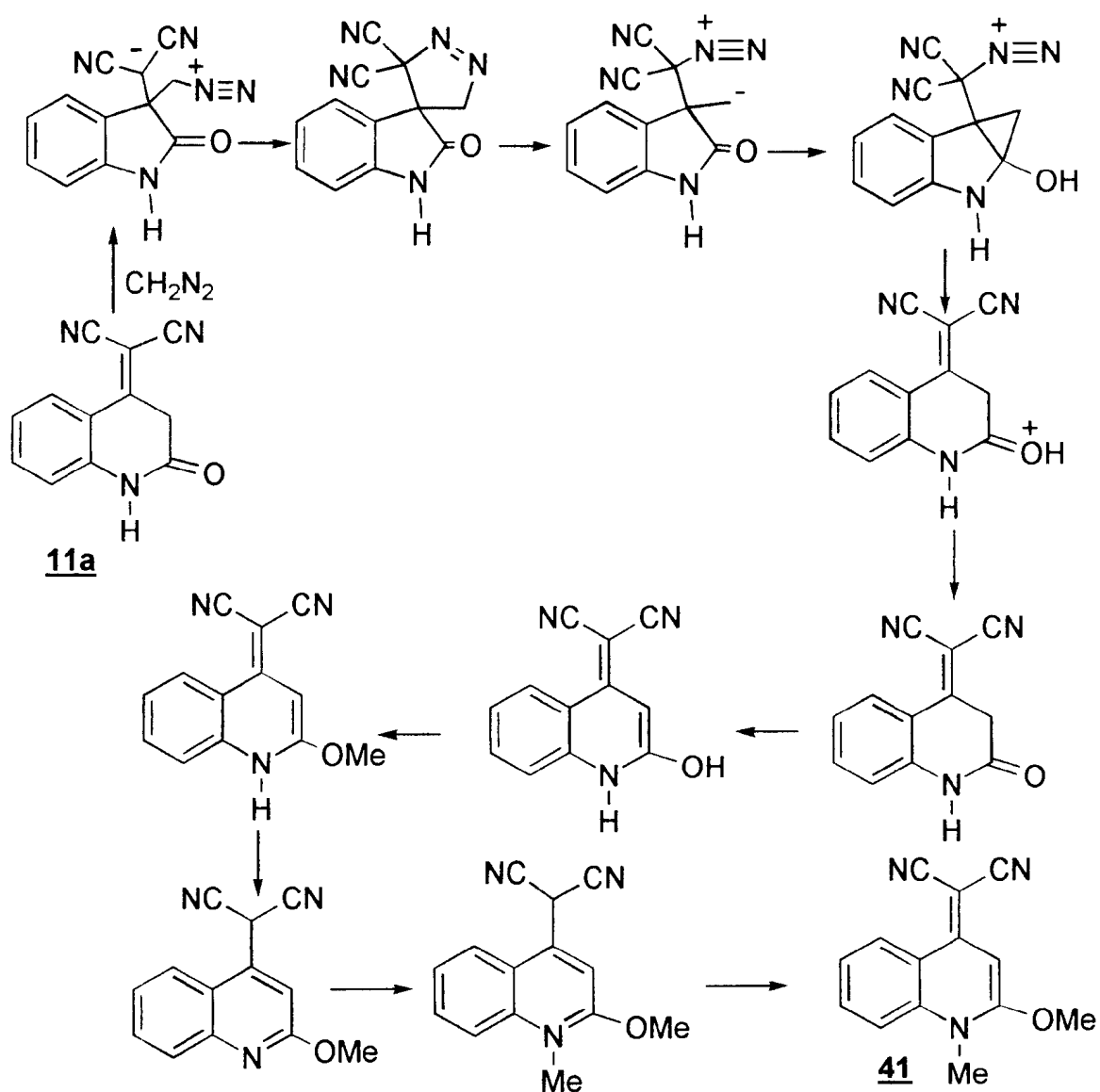


Esquema 14

O composto **34**, foi obtido após tratamento de 2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila **15** com solução etérea de diazometano, conforme o método proposto pela literatura¹⁵. O produto foi confirmado por dados espectroscópicos de

RMN¹H, IV e Massas.

Resolveu-se então repetir o método proposto por Capuano e colaboradores, que tratava o composto 11a com diazometano. Observou-se a formação de um derivado 1,4-dihidroquinolínico (41). A formação do produto também ocorre através da decomposição da pirazolina como mostra o mecanismo proposto abaixo. (Esquema 15)



Esquema 15

3.3 - Cicloadição de diazometano ao 2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila (11b):

A adição de diazometano ao produto 11b forneceu um único produto com rendimento quantitativo. Os dados de espectroscopia nos levaram a propor a estrutura 42. O espectro de IV apresentou uma absorção de 1725 e 1742 cm^{-1} para as funções carbonílicas, típicas de éster malônico além da banda característica da ligação C-O-C em 1205 cm^{-1} . No espectro de RMN¹³C, notou-se a presença de três grupos metilênicos através da técnica DEPT, dois característicos do éster e um característico do CH₂ geminal. O espectro de RMN¹H, além dos prótons aromáticos e os do éster malônico, mostrou um sistema AB de prótons geminais característicos de CH₂. O espectro de massa apresentou íon molecular 303 e M⁺ 129.

O produto acetilado a partir de 11b, o 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila após tratamento com o diazometano forneceu o produto 43 com as mesmas características do produto 42 aparecendo a adição da metila, também apresentando rendimento quantitativo.

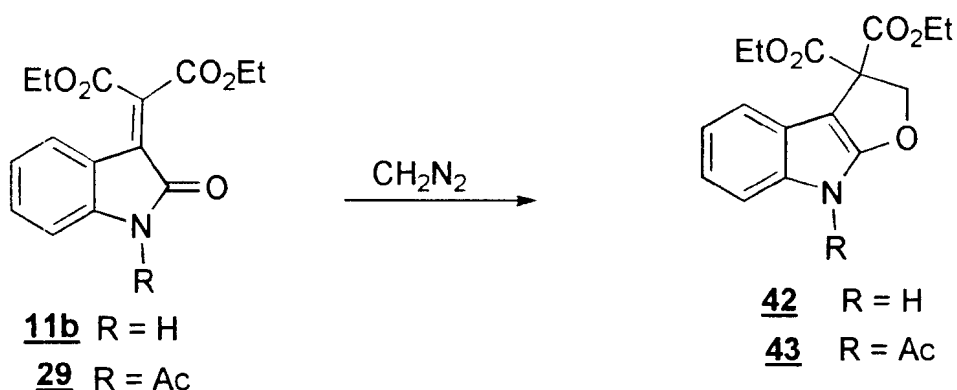
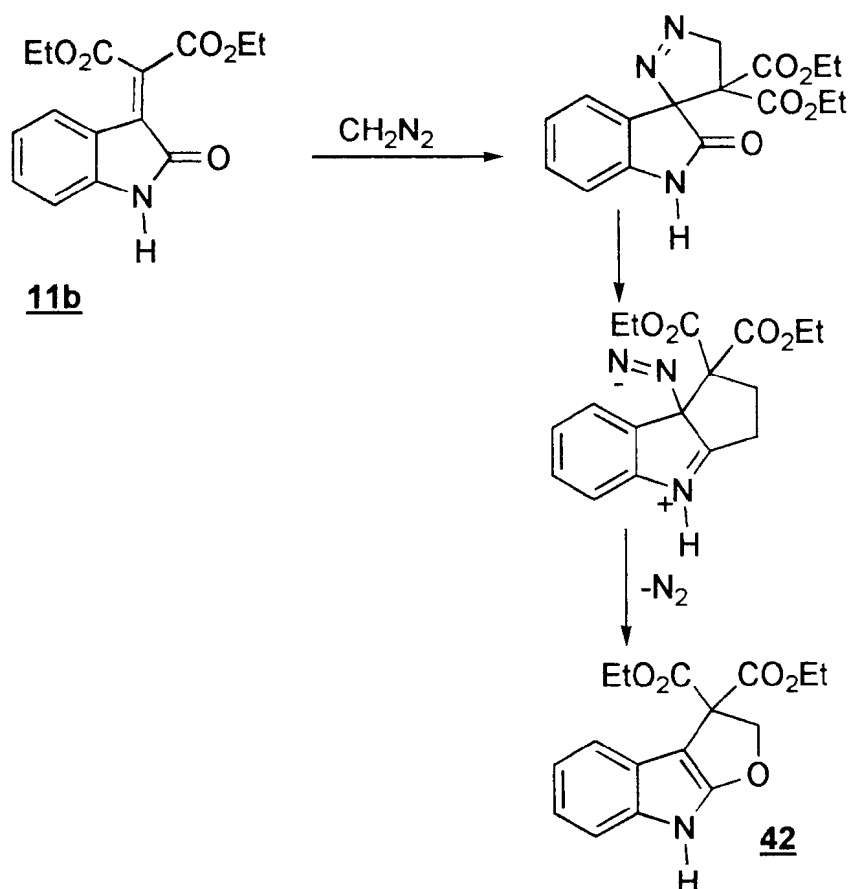


Tabela 3.2

Comparação dos dados de RMN de 42 e 43

	δC	δC	δH	δH
C	43	42	43	42
2	170,03	171,51		
3	98,02	99,11		
4	131,64	131,02	8,25(dd, J=8,1)	7,4 - 7,3
5	124,00	123,00	7,33(dt)	7,1 - 6,9
6		125,24	7,60(d,t)	7,1 - 6,9
7		110,90	7,06(dd)	7,1 - 6,9
8	141,56	142,80		
9		123,36		
10	63,12	63,84		
11	82,98	83,40	5,66(d, J=18,1)	5,55(d, J=17,9)
			5,10(d, J=18,1)	5,18(d, J=17,9)
14	63,14	62,75	4,2 - 3,9	4,3 - 4,0
15	13,50	13,66	1,07(t)	1,1
17	62,87	62,57	4,2 - 3,9	
18	13,50	13,54	0,99(t)	1,2
N-H				8,8(sl)
Ac	166,76		2,54(s)	

O mecanismo de formação dessa substância ocorre de forma diferente dos demais anteriormente discutidos. O possível mecanismo envolvido seria uma cicloadição 1,3 dipolar à ligação dupla do isatilideno, sendo que a pirazolina formada seria **44**. Dessa forma, o ataque 1-3 dipolo se daria inicialmente sobre a dupla ligação etilênica. Essa pirazolina intermediária sofreria decomposição por ataque nucleofílico da carbonila em C-2 ao carbono pirazolínico e posterior perda de N_2 , formando o furanoindol. O derivado acetilado quando tratado nas mesmas condições com diazometano forneceu o 8-acetil-2,3,3a,8a-tetraidro-furo[2,3-b],3,3'-dicarboxilato de dietila (**43**).



Esquema 16

4 - Conclusão:

As isatinas sofrem reação de condensação com compostos metilênicos ativos, como o cianoacetato de etila e a malononitrila, catalisadas por aminas secundárias, com bons rendimentos.

A reação da isatina com maanolato de etila foi investigada utilizando diferentes fluoretos inorgânicos. O melhor resultado que se obteve com fluoreto de amônio apresentando entretanto baixo rendimento (40%).

Os derivados 2-oxoindolin-3-ilideno de malonato de dietila, malononitrila e cianoacetato de etila reagem com diazometano através de um mecanismo de cicloadição 1,3 dipolar, formando um intermediário pirazolínico. Entretanto, este intermediário decompõe-se, levando a diferentes estruturas heterocíclicas dependendo do substituinte em C-3 do derivado 2-oxoindolin-3-ilideno.

5 - Experimental

5.1 - Materiais e métodos:

Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em placa aquecedora de Koffler e não foram corrigidos.

Os espectros de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (E.M.) foram obtidos à 70 eV em aparelho VG-AUTOSPEC, com representação automática por computador. Os fragmentos foram descritos como relação entre unidades de massa atômica (u.m.a) e a carga dos mesmos (m/Z) e a abundância relativa expressa, para cada fragmento, em percentagem.

Os espectros de absorção na região do infravermelho (I.V.) foram obtidos em espectrofotômetro Nicolet 740 FT-IR e em espectrofotômetro Perkin-Elmer 1600 de varredura simples, usando pastilhas comprimidas em KBr anidro ou filmes em células de NaCl. Os valores para absorção foram referidos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) foram obtidos a 200 MHz em aparelho Bruker. Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidades adimensionais δ , representando partes por milhão (ppm) da frequência aplicada. As áreas relativas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e as suas multiplicidades descritas do seguinte modo:
s = singleto d = dubleto t = tripleto q = quarteto m = multipletto
sl = sinal largo dd = duplo dublete

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN¹³C) foram obtidos a 50 MHz em aparelho Bruker. Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidades adimensionais δ , em ppm.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (C.C.F.) e os produtos, após isolamento, purificados por cromatografia em coluna de adsorção ou cristalização.

Nos procedimentos de cromatografia por adsorção em coluna utilizou-se gel de sílica 60, granulação de 0,063 a 0,200 mm, 70-230 mesh ASTM(E-Merck, Dormstadt).

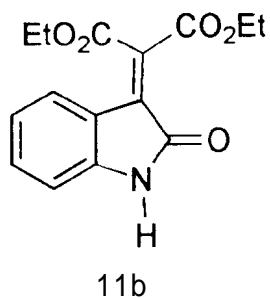
Nos procedimentos de C.C.F. foram utilizados cromatoplasmas Merck F254 (E. Merck, Dormstadt). A visualização das substâncias foi feita com luz ultravioleta (254 nm).

A eliminação dos solventes foi feita sob pressão reduzida (trompa d'água), em evaporador rotatório, ou, quando necessário, em sistema de médio vácuo (bomba de óleo), com a pressão de 1,0 torr. Como fonte de aquecimento foi utilizado banho térmico à temperatura controlada.

Os solventes e reagentes empregados foram utilizados conforme recebidos ou, quando necessário, tratados segundo a metodologia clássica.

5.2 - Reações

5.2.1 - Preparação de 2-oxoindolin-3-ilideno-malonato de dietila. (11b):



Em um balão de fundo redondo adaptado a condensador de refluxo adicionou-se isatina, malonato de dietila, fluoreto correspondente e solvente (vide tabela). O meio reacional foi aquecido sob refluxo, com agitação magnética por período de tempo determinado (vide tabela). Adicionou-se 100 ml de água e extraíu-se com clorofórmio (3x60ml). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada em papel de filtro (filtração rápida), e evaporado em evaporador rotatório. Obteve-se um óleo avermelhado. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de 2cm de diâmetro e 35 cm de altura, empacotado com gel de sílica. Foi usado como solvente hexano: AcOEt na proporção inicial de 9,5:05 e final 8,0:2,0. Obteve-se cristais vermelhos em forma agulhas.

Tabela 5.1

TEMPERATURA EM °C	MALONATO DE DIETILA	FLUORETO	SOLVENTE	TEMPO (h) E TEMP. DA REAÇÃO(°C)	RENDIMENTO
0,60g (4,08 mmoles)	0,70g (4,37mmoles)	KF 0,253g 5,27mmoles	30ml dioxano	20 / 120	0,20 18%
0,60g (4,08 mmoles)	0,805g (4,88mmoles) excesso de 15%	KF 0,253g 5,27mmoles	30ml dioxano	20 / 120	0,23 21%
0,60g (4,08 mmoles)	0,805g (4,88mmoles)	KF 0,415g 8,76mmoles	30ml dioxano	20 / 120	0,25% 23%
0,60g (4,08 mmoles)	0,70g (4,37mmoles)	NH ₄ ⁺ F ⁻ 0,194g 5,27mmoles	30ml dioxano	8 / 120	0,28 25%
0,60g (4,08 mmoles)	0,70g (4,37mmoles)	NH ₄ ⁺ F ⁻ 0,194g 5,27mmoles	30ml dioxano	20 / 120	0,30 27%
0,60g (4,08 mmoles)	0,805g (4,88mmoles)	NH ₄ ⁺ F ⁻ 0,194g 5,27mmoles	30ml dioxano	20 / 120	0,32 29%
0,60g (4,08 mmoles)	0,805g (4,88mmoles)	NH ₄ ⁺ F ⁻ 0,324g 8,76mmoles	30ml dioxano	20 / 120	0,44 40%

Os rendimentos foram calculados após a purificação do produto por filtração através de coluna de adsorção de gel de sílica.

Os fluoretos de K⁺ e NH₄⁺ não reagem a temperatura ambiente.

O fluoreto de Na⁺ não reage a temperatura ambiente e aquecimento.

PF = 118°C

KBr

IV $\gamma_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) (espectro n° 01, pág. 57)

1710; 1720; 1730; 3250

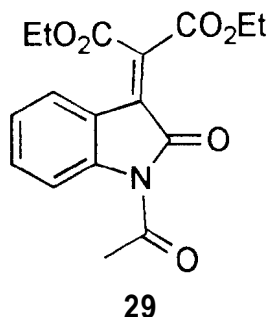
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) (espectro n° 02, pág. 58)

8,33 (d, 1H) $J=7,7$ e $1,1\text{Hz}$; 7,30 (dt, 1H) $J=7,7$ e $1,2\text{Hz}$; 6,99 (d, 1H) $J=7,7$ e $1,1\text{Hz}$;
6,79 (d, 1H) $J=7,7\text{Hz}$; 4,41 (q, 2H) $J=7,1\text{Hz}$; 4,35 (q, 2H) $J=7,1\text{Hz}$; 1,38 (t, 3H)
 $J=7,1\text{Hz}$; 1,35 (t, 3H) $J=7,1\text{Hz}$

E.M. (70 eV) m/z (%) (espectro n° 03, pág. 59)

63(6); 89(17); 116(44); 145(28); 159(14); 172(59); 188(13); 199(22); 217(34);
244(70); 289 (100)

5.2.2 - Preparação do 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno-malonato de dietila (29):



Em um balão de fundo redondo adaptado a condensador de refluxo adicionou-se 0,15g de 2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila (0,52 mmoles) e 15ml de anidrido acético recém destilado. O meio reacional foi aquecido sob refluxo, com agitação magnética, por 4 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, quando adicionou-se 100 ml de água e quantidade suficiente de bicarbonato de sódio para neutralização (uma ponta de espátula) do meio reacional. A extração foi feita com 180 ml (3x60) de clorofórmio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada em papel de filtro (filtração rápida) e evaporada em evaporador rotativo. Obteve-se cristais amarelos. A recristalização foi feita em hexano : AcOEt na proporção de 7,0 : 3,0. O rendimento foi de 76% (0,13g), após recristalização.

PF - 98°C

IV_γ^{KBr} max (cm⁻¹) (espectro nº 04, pág. 60)

1710; 1720; 1730; 1750

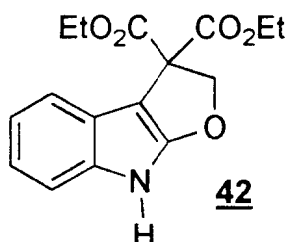
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) (espectro nº 05, pág. 61)

8,40 (d, 1H) J=7,7Hz; 8,25 (d, 1H) J=7,7Hz; 7,39 (t, 1H) J=7,7Hz; 7,16 (t, 1H) J=7,7Hz; 4,32 (dt, 4H) J=7,1Hz; 2,66 (s, 1H); 1,25 (dq, 6H) J=7,1Hz

E.M.(70 e V) m/z (%) (espectro nº 06, pág. 62)

116 (27); 143 (51); 170 (38); 199 (13); 217 (23); 244 (43); 289 (100); 331 (21)

5.2.3 - Preparação de 8H-2,3,3a,8a-tetraidro-furo[2,3-b]indol, 3,3'-dicarboxilato de dietila 42 a partir de 2-oxoindolin-3-ilideno-malonato de dietila (11b):



Em um balão de fundo redondo bitubulado, adicionou-se 0,15g (0,52 mmoles) de 11b e 15 ml de THF. O meio reacional foi resfriado à -2°C, quando adicionou-se 20 ml de uma solução éterea contendo 7,6 mmoles de diazometano*. A reação foi então mantida sob refrigeração por 24 horas. Evaporou-se o excesso de solvente em evaporador rotativo. Obteve-se o produto sob a forma de óleo branco, com rendimento quantitativo.

*Dissolveu-se 2,14g de p-tolilsulfonilmetil-nitrosamida em 30 ml de éter, resfriou-se à -2°C, quando adicionou-se uma solução de 0,4g de hidróxido de potássio em 10 ml de EtOH à 96%

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (espectro nº 07, pág. 63)

1725; 1742; 1205; 3375

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) (espectro nº 08, pág. 64)

8,8 (si); 7,4 - 7,3 (dd) $J=8,1\text{Hz}$; 7,1 6,9 (dt); 5,55 (d) $J=17,9\text{Hz}$; 5,18 (d) $J=17,9\text{Hz}$; 4,3 -4,0 (m); 1,1 (m);

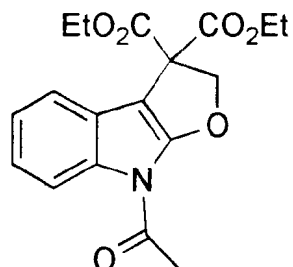
RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) (espectro nº 09, pág. 65)

13,54; 62,57; 13,66; 62,75; 83,40; 63,84; 63,84; 123,36; 142,80; 110,90; 125,24; 123; 131,02; 99,11; 171,51

EM.(70 eV) m/z (%) (espectro nº 10, pág 66)

63 (42); 77 (49); 89 (43); 102 (79); 117 (48); 129 (100); 145 (25); 157 (85); 172 (25); 185 (17); 202 (6); 212 (11); 230 (10); 244 (4); 257 (6); 271 (1); 303 (3)

5.2.4 - Preparação de 8-acetil-2,3,3a,8a-tetraidro-furo[2,3-b]indol,3,3'-dicarboxilato de dietila (43) a partir de 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilidenomalonato de dietila:



Em um balão de fundo redondo bitubulado adicionou-se 0,15g (0,45 mmol) de 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno malonato de dietila e 15 ml de THF. O meio reacional foi resfriado à -2°C, quando adicionou-se 20 ml de uma solução etérea contendo 7,6 mmoles de diazometano*. A reação foi então mantida sob refrigeração por 24 horas. Evaporou-se o excesso de solvente em evaporador rotativo. Obteve-se o produto sob forma de cristais brancos agulhas, com rendimento quantitativo.

* Procedimento descrito no item 5.2.3, pág. 37

IV $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) (espectro nº 11, pág. 67)
1725; 1745; 1760; 1193; 3000

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) (espectro nº 12, pág. 68)

8,34(dd, 1H) J=8,1Hz; 7,44(dt, 1H) J=7,7Hz; 7,16(dt,1H) J=7,7Hz; 7,00(dd, 1H) J=8,1Hz; 5,67(d = 1H) J=18,1Hz; 5,14(d,1H) J=18,1Hz; 3,9(m); 4,2(m); 2,61(s,3H); 1,01(t-2H) J=7,1Hz

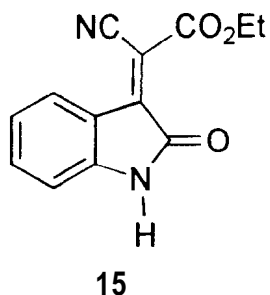
RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) (espectro nº13, pág. 69)

13,50; 62,87; 63,14; 65,12; 82,98; 98,02; 131,64; 141,56; 166,76; 170,03

E.M.(70 eV) m/z (%) (espectro nº 14, pág. 70)

77 (7); 102 (13); 116 (9); 129 (30); 148 (25); 157 (49); 176 (20); 185 (45); 202 (11); 212 (38); 230 (80); 244 (8); 257 (100); 272 (16); 303 (59); 345 (48);

5.2.5 - Preparação de 2-oxoindolin-3-ilideno ciano-acetato de etila (15) (Abdel-Latif, F.F., 1989):



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 1,47g (0,01 mol) de isatina, 1,13 g (0,01 mol) de ciano-acetato de etila, 70 ml de etanol e gotas de morfolina. A reação se processou, com agitação magnética, por 2 horas à temperatura ambiente.

Ao término da reação adicionou-se 100 ml de água e algumas gotas de HCl para retirar o excesso de morfolina e extraiu-se com 180 ml (3x60) de clorofórmio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada em papel de filtro (filtração rápida) e evaporada em evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo vermelho. Após recristalização em etanol à 96%, obteve-se cristais do produto desejado. O rendimento foi de 86%.

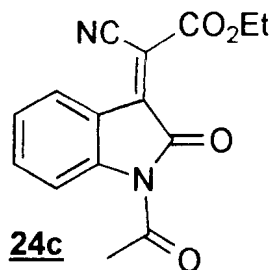
PF = 197°C

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) (espectro n° 15, pág. 71)

1710; 1720; 2250; 3250

RMN ¹H (200MHz, DMSO) (espectro n° 16, pág. 72)

8,31 (d,1H) J=7,9Hz; 7,95 (sl, 1H); 7,41 (t, 1H) J=7,9Hz; 7,03 (t, 1H) J=7,9Hz; 6,86 (d, 1H) J=7,9Hz; 4,42 (q, 3H) J=7,1Hz; 1,42 (t, 2H) J=7,1Hz

5.2.6 - Preparação de 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila (24c):

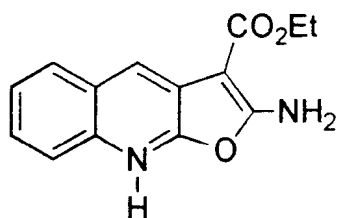
Em um balão de fundo redondo adicionou-se (0,8 mmol) de 2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila, 21,6 g (210 mmoles) de anidrido acético recém-destilado. O meio reacional foi aquecido sob refluxo, com agitação magnética, por 3 horas. O excesso de anidrido acético foi removido em bomba de alto vácuo. Após recristalização em acetato de etila, obteve-se cristais sob a forma de agulhas. O rendimento foi de 90%.

PF = 176°C

$\text{IV}_{\gamma}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) (espectro nº 17, pág. 73)
max

1263; 1348; 1482; 1746; 3500.

5.2.7 - Preparação de 9-H-2,3,3a,9a-tetraidro-furo[2,3-b]-indol-2-amino-3-carboxilato de etila-(34) a partir de 2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila (Bennett et alli, 1978):



Em um balão de fundo redondo bitubulado adicionou-se, 0,15g (0,81 mmol) de 2-oxoindolin-3-ilideno cianoacetato de etila e 15 ml de THF. O meio reacional foi resfriado a -2°C , quando adicionou-se 20 ml de uma solução etérea contendo 7,6 mmoles de diazometano*. A reação foi então mantida sob refrigeração por 24 horas. Evaporou-se o excesso de solvente em evaporador rotativo. Obteve-se cristais brancos, com rendimento de 80%.

PF = 172°C

$\text{IV}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) (espectro nº 18, pág. 74)

1688;3380;3500.

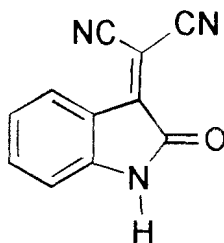
RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) (espectro nº 19, pág. 75)

8,15 (s, 1H); 7,95 (d, 1H) $J=7,7\text{Hz}$; 7,83 (d, 1H) $J=7,7\text{Hz}$; 7,43 (dt, 2H) $J=7,7$ e $1,2\text{Hz}$; 6,43 (sl, 1H); 4,35 (q,3H) $J=7,1\text{Hz}$; 1,42(t,2H) $J=7,1\text{Hz}$

EM (70 eV) m/Z % (espectro nº 20, pág. 76)

57 (14); 83 (25); 127 (15); 139 (6); 154 (30); 210 (95); 256 (100)

5.2.8 - Preparação de 2-oxoindolin-3-ilideno malononitrila (11a) (Abdel-Latif F.F.; 1989):



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 1,47g (0,01 mol) de isatina, (0,01 mol) de malononitrila, 70 ml de etanol e gotas de morfolina. A reação se processou, com agitação magnética, por 2 horas à temperatura ambiente. Ao término da reação adicionou-se 100 ml de água e algumas gotas de HCl para retirar o excesso de morfolina e extraiu-se com 180 ml (3x60) de clorofórmio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada em papel de filtro (filtração rápida) e evaporada em evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo vermelho. O produto foi recristalizado em etanol à 95%. Obteve-se cristais do produto desejado. O rendimento foi de 9%.

PF = 228°C

IV $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) (espectro nº 21, pág. 77)

1710; 2240; 3250

RMN ¹H (200MHz, DMSO) (espectro nº 22, pág. 78)

6,89 (d, 1H) J=7,9Hz; 7,09 (ddd, 1H); 7,48 (ddd, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,09 (d, 1H) J=7,8Hz

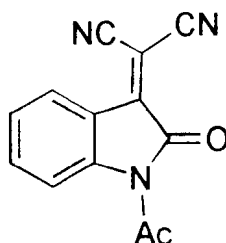
RMN ¹³C (200MHz, DMSO) (espectro nº 23, pág. 79)

38,2; 80,5; 111,4; 112,9; 118,5; 122,8; 125,7; 137,8; 146,4; 150,5; 163,6

E.M.(70 eV) m/z (%) (espectro nº 24, pág. 80)

76(6); 87 (11); 113 (22); 140 (34); 168 (47); 195 (100).

5.2.9 - Preparação de 1-acetil-2-oxoindolin-3-ilideno malononitrila (30):



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 200mg (0,01 mol) de oxoindolin-3-ilideno malonatonitrila, 21,6g (210 mmoles) de anidrido acético recém destilado. O meio reacional foi aquecido sob refluxo, com agitação magnética, por 3 horas. O excesso de anidrido acético foi removido em bomba de alto vácuo. Após recristalização em acetato de etila, obteve-se cristais sob a forma de agulhas. O rendimento foi de 90%.

PF = 212 °C

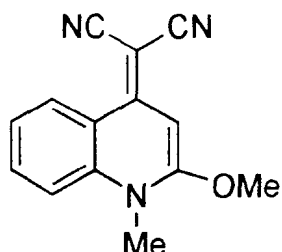
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) (espectro n° 25, pág. 81)

1710;2240;3250

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) (espectro n° 26, pág. 82)

2,75 (s,3H); 7,33 (t, 1H); 7,65 (t,1H); 8,28 (dt, 1H)

5.2.10 - Preparação de 41 a partir de 2-oxoindolin-3-ilideno malononitrila (Capuano et alii, 1972):



Em um balão de fundo redondo bitubulado, adicionou-se 0,20g (0,001 mol) de 2-oxoindolin-3-ilideno malononitrila e 20 ml de THF. O meio reacional foi resfriado à -2°C quando adicionou-se 20 ml de solução etérea contendo 7,6 mmoles de diazometano*. A reação foi então mantida sob refrigeração por 24 horas. Evaporou-se o excesso de solvente em evaporador rotativo. Obteve-se um resíduo amarelo que foi então purificado em uma pequena coluna cromatográfica, empacotada com sílica gel. Foi usado como eluente hexano:AcOEt na proporção inicial 9:5:0,5 e final 8,0:2,0. O produto foi recristalizado em etanol à 95% obtendo-se cristais amarelos, com rendimento de 70%.

PF = 263°C

ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} (espectro nº 27, pág. 83)

2208; 2188

RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) (espectro nº 28, pág. 84)

4,10 (s, 3H); 6,36 (s, 1H); 7,35 (dt, 2H) $J=7,7$ e $1,2\text{Hz}$; 7,49 (d, 1H) $J=7,7\text{Hz}$; 7,68 (dt, 2H) $J=7,7$ e $1,2\text{Hz}$; 9,04 (dd, 1H) $J=7,8\text{Hz}$

EM (70 e V) m/z (%) (espectro nº 29, pág. 85)

71 (63); 85 (43); 97 (25); 111 (16); 128 (17); 149 (55); 223 (80); 237 (47)

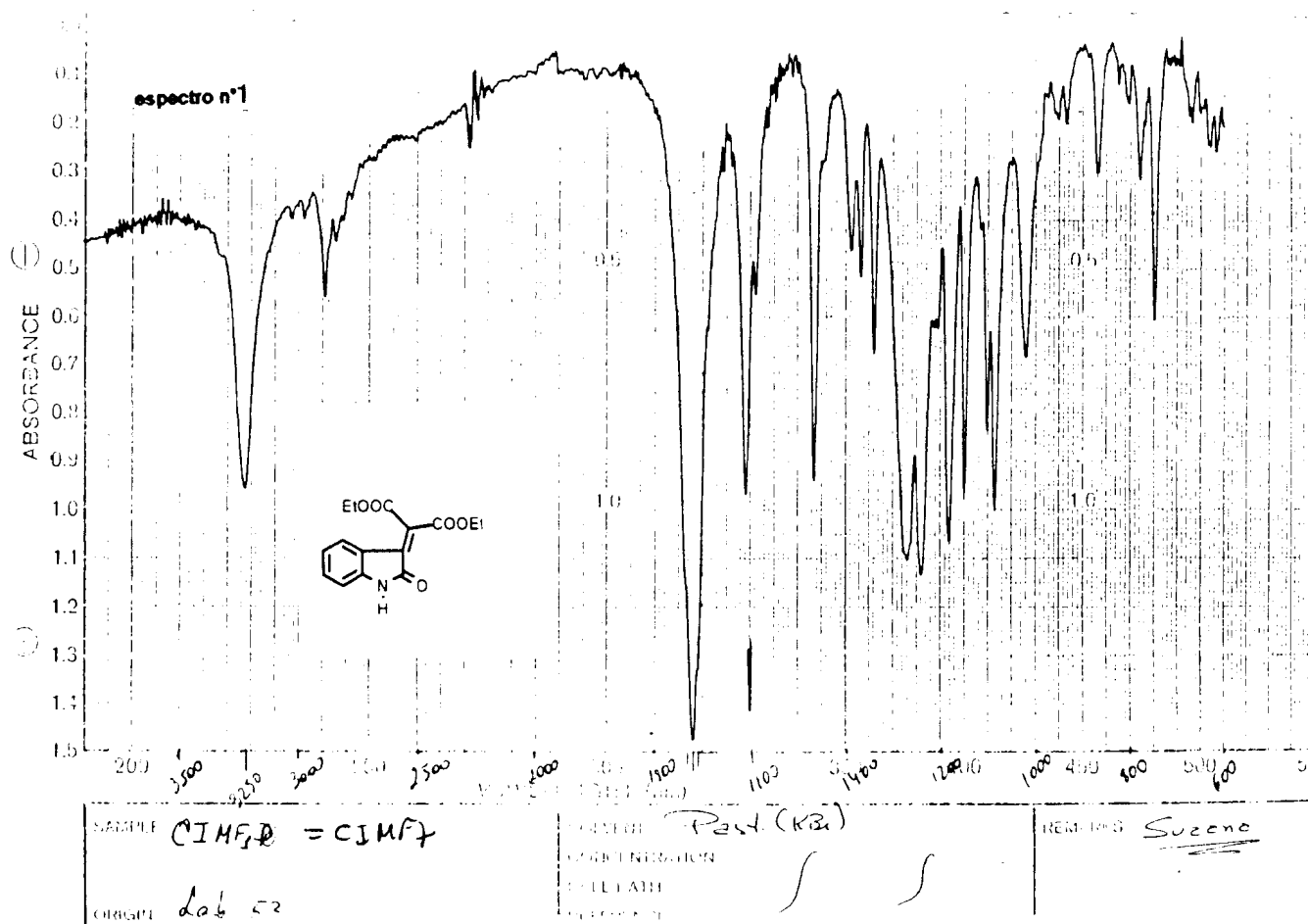
6 - Referências bibliográficas:

1. ROTH, H. J. e KLEEMAN, A. (1988). **Pharmaceutical Chemistry Vol. 1: Drug Synthesis**. Ellis Horwood Ltda., Chichester, 407pp.
2. ABDEL - LATIF F. F. ; MOHAMED Y. S. e AHMED Kh. E. (1989). **Heterocycles synthesis through reaction of indolin-2-one derivatives with amino and active methylene reagents**. Afinidad XLVI, 420.
3. POPP F.D. (1975). **The Chemistry of Isatin**. Adv. Heterocyclic. chem. 18,1.
4. MODERHACK, D. e PREU, L. (1988). **Rearrangement of 4(5)-Azido-u -Triazolide to 5-(Diazomethyl) Tetrazolide**. J.C.S. Chem. Commun. 1144-5.
5. EBERLE, M.K.; KAHLE, G.G.; SHAPIRO, M.J. (1982). **Preparation of Spiro[cyclopropane-1,3'-[3H] indolones] from Isatin in a Novel One - Step Process. A Study of Long Range Chiral Recognition** . J. Org. chem. , 47(11), 2210-2.
6. BAKER, J.T. e DUKE, C.C.(1976). **The Chemistry of the Indoleninones III, Reactions of 2-(methylthio) indoleninones with Diazomethane**. Aust. J. Chem. 29, 1023-30.
7. BROWN. R.K. e REMERS, W. A. (1972). **The Chemistry of Heterocyclic Compounds**. New York, John Wiley.
8. SILVA, J. F. M. (1993). **Reatividade de 1-acetilisatina frente a nucleófilos: Alcoois e tióis**. Tese de mestrado - Univ. Fed. Rio de Janeiro, Inst. de Química.
9. OTOMASU, H. e SHIGERU, O. (1975). **Spiroimidazolidine-4,3'-2,5,2'-triones**. Japan Kokkai 75, 137, 976, 01 nov. 1975, 4 p.p. (CA 85: 21357s).

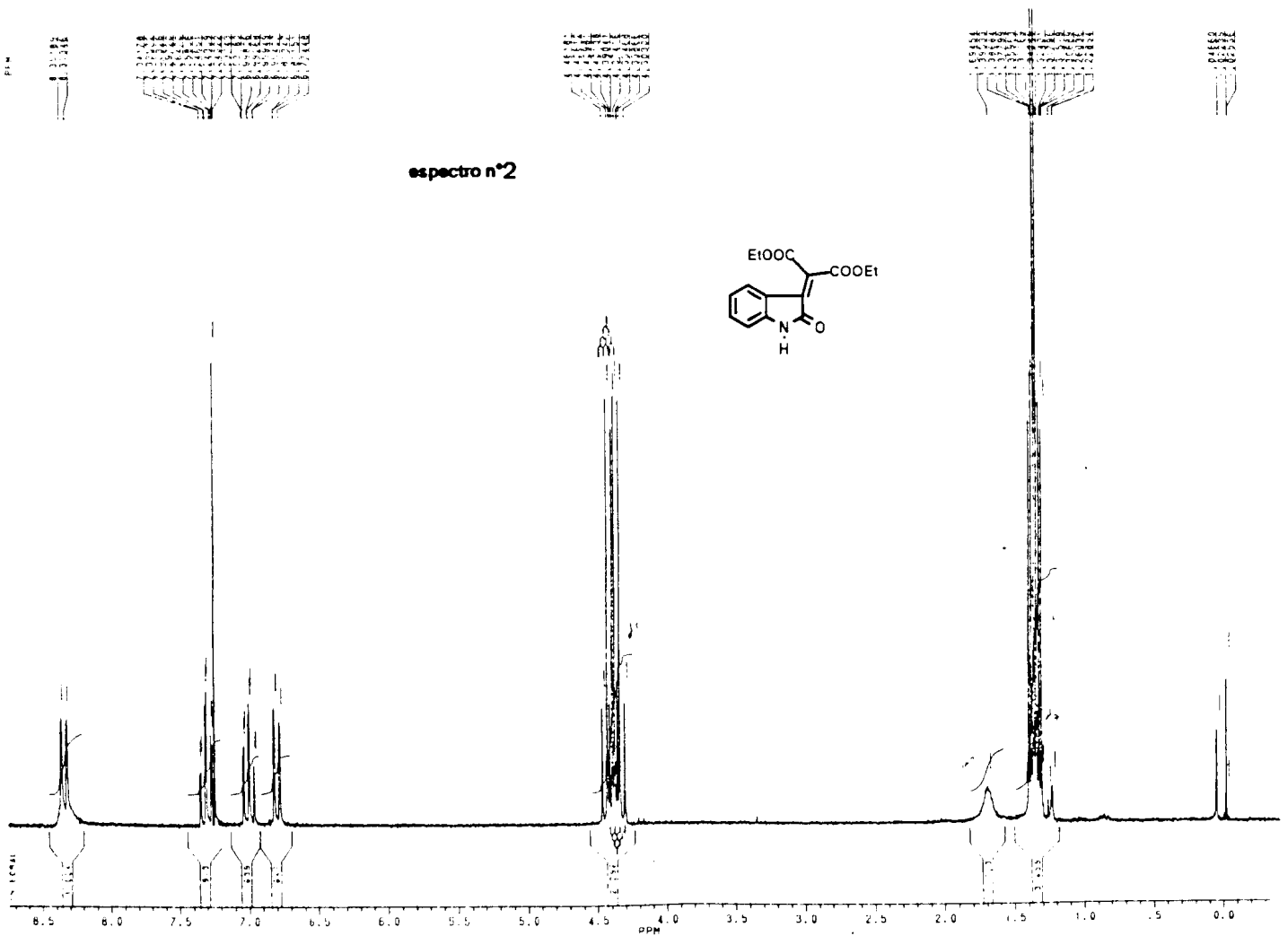
10. JOSHI, K. C.; JAIN, R. ; GARG, S. (1985). **Studies on spiroheterocycles. Part.4** Pharmazie, 40 (1) , 21-2.
11. PAJOUHESH, H.; PARSON, R.; POPP, F. D. (1983). **Potencial Anticonvulsants VI . Condensation of Isatin with Cyclohexanone and other Cyclic Ketones.** J. Pharm. Sci., 72(3), 318-21.
12. DAISLEY, R.W. e WALKER, J. (1979). **Substituted Oxindolis Pt. VII Oxindole Analogues of Tryptamine and its Derivatives.** Emp. J. Med. Chem. - Chim. Ter., 14(1), 47-52.
13. ESHBA, N. H. e SALANA, H. M. (1985). **5-(2oxo-3indolinylidene)-thiazolidine-2,4-dione-1,3,di-Mannich Base Derivatives Synthesis and Evoluaction for Antileukemic Activity.** Pharmazie, 40 (5) 320-2.
14. CAPUANO, L.; DIEHL, V; EBNER, W. (1972). **Das 2-Hydroxy-1,4-Dihydrochinolinsystem.** Chem. Ber. 105, 3407-12.
15. BENNETT, G. B.; MASON, R. B.; SHAPIRO, M. J. (1978). **Reactivity of Oxindole- $\Delta^{3,\alpha}$ - Acrylates Toward Diazoalkanes: An Unusual Ring Expansion.** J. Org. Chem. 43,(22), 4383-5.
16. HIGASHYAMA, K. e OTOMASU, H. (1980). **Spiro Heterocyclic Compounds IV. Synthesis of Spiro[oxindole-3,4'-(2',3'-dihydropyridine)] Compound.** Chem. Pharm. Bull 28(5), 1540-45.
17. EL-AHE, A. A.; AFEEFY, e METWALLY, M. A. (1994). **Synthesis of SpiroIndolin-2-one Derivatives.** J. Chem. Research(s), 14-15.
18. HAFEZ, A. A. E.; GALIL, A. M. F.; SHERIF, M. S. e ELNAGDI, H. M. (1986). **Nitriles in Heterocyclic Synthesis. A Novel Synthesis of Spiropyran-4-ylindolidene Derivatives.** J. Heterocyclic Chem. 23,1375.

19. JONES, G.; RAE, J. W. (1966). **Reactions with some Cyclic Ketones**, Tetrahedron, **22**, 3021.
20. SAKURAI, A. (1959). **Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. (Jpn)**, **53**, 250. ; hem. Abstr., **54**, 19478 (1960).
21. CLARK, J. H. (1980). **Fluoride Ion as a Base in Organic Synthesis**. Chem. Rev. **80**, 429-452.
22. RIGHETTI, PP; GAMBA, A.; TACCONI, G. e DERSIMONI, G. (1981). **Heterodienes**

Espectro 01

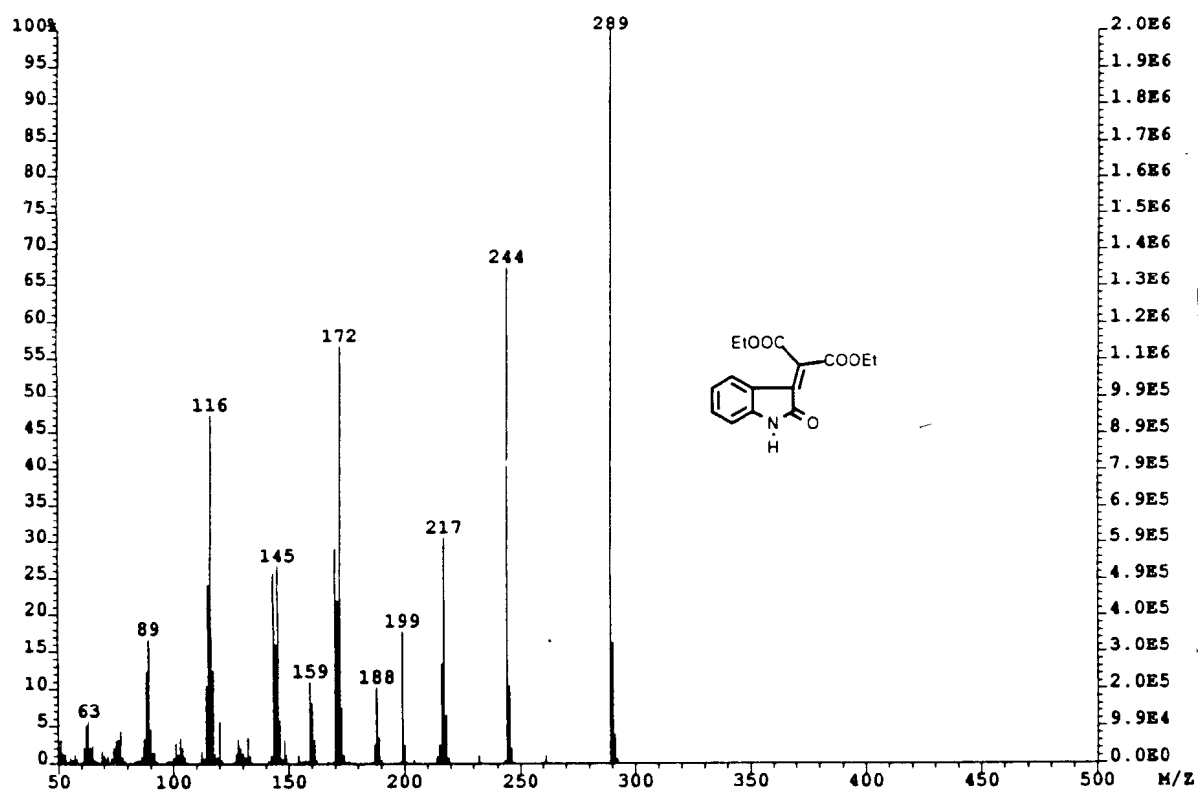


Espectro 02

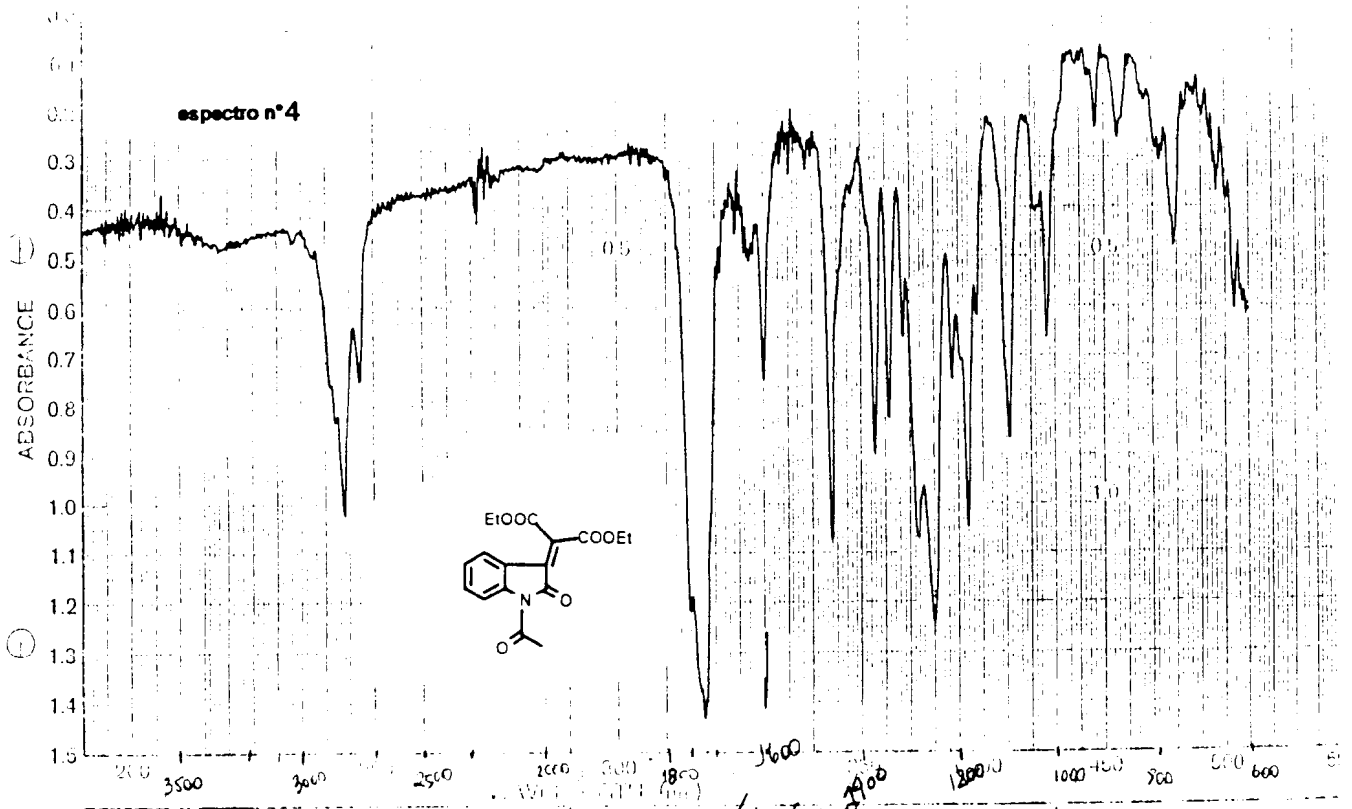


Espectro 03

File:CRIS6 Ident:562-554 Win 100PPM Acq:15-JUN-1993 09:54:18 Cal:PFK1506
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:289 BpI:1979904 TIC:14999228 Flags:HALL

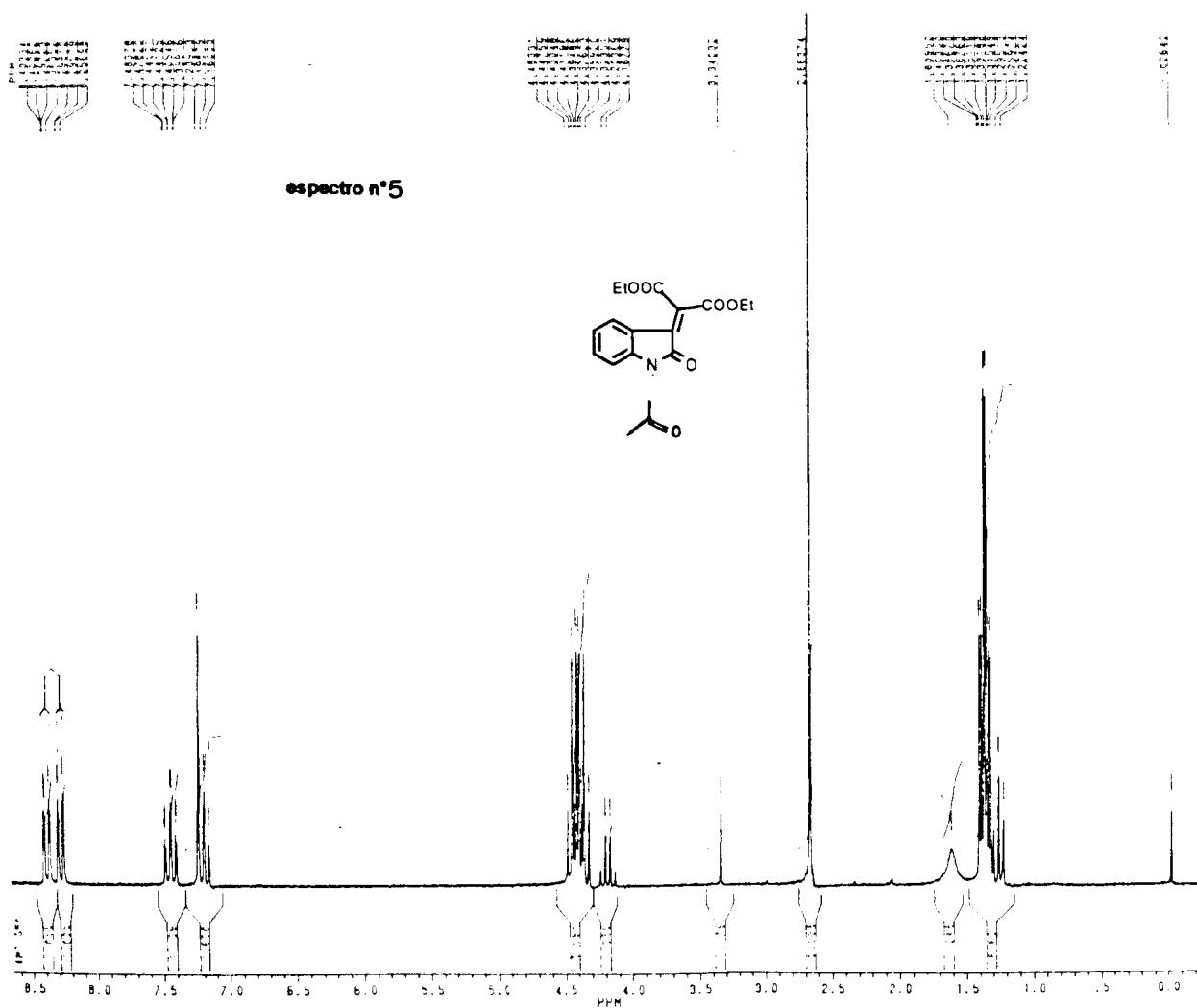


Espectro 04



SAMPLE	ACIMF3D	ANALYST	Almeida	SERIES	Suzana/53
ORIGIN	Lab. 53	CONCENTRATION	/		
		CELL PATH	/		
		TEMPERATURE			

Espectro 05



UFRJ.063
DATE 15-1-93

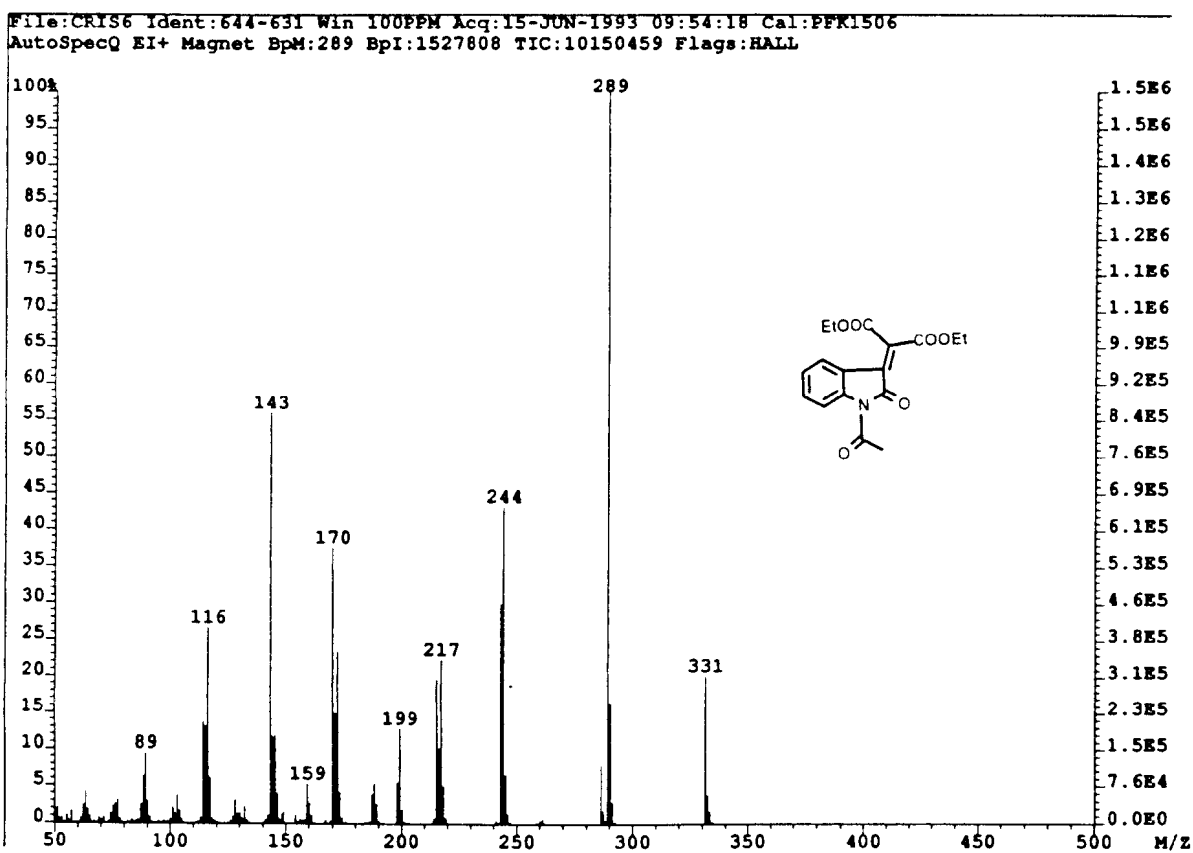
SF 200.132
ST 60.1300000
Q1 3100.000
S1 16384
TD 8600
SW 2024.291
HZ/PT .247

PW 2.0
RD 0.0
AQ 1.976
RG 4.0
NS 16
TL 297

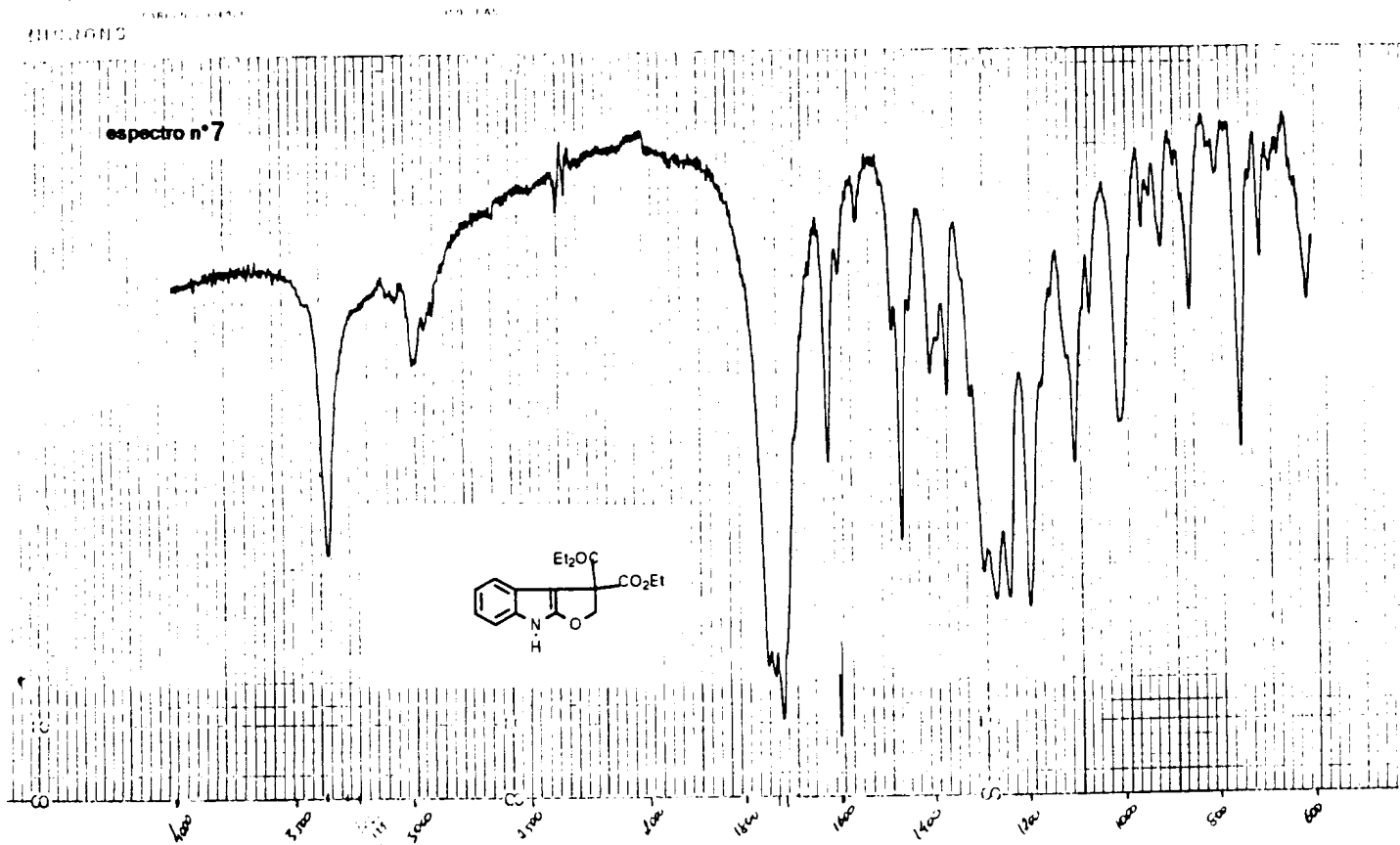
IW 2600
DS 1570.000
DP 63. PD

LB 0.0
GB 0.0
CX 35.00
CY 0.0
F1 8.662P
F2 -295F
HZ/CM 51.222
PPM/CM .256
SR 2345.16

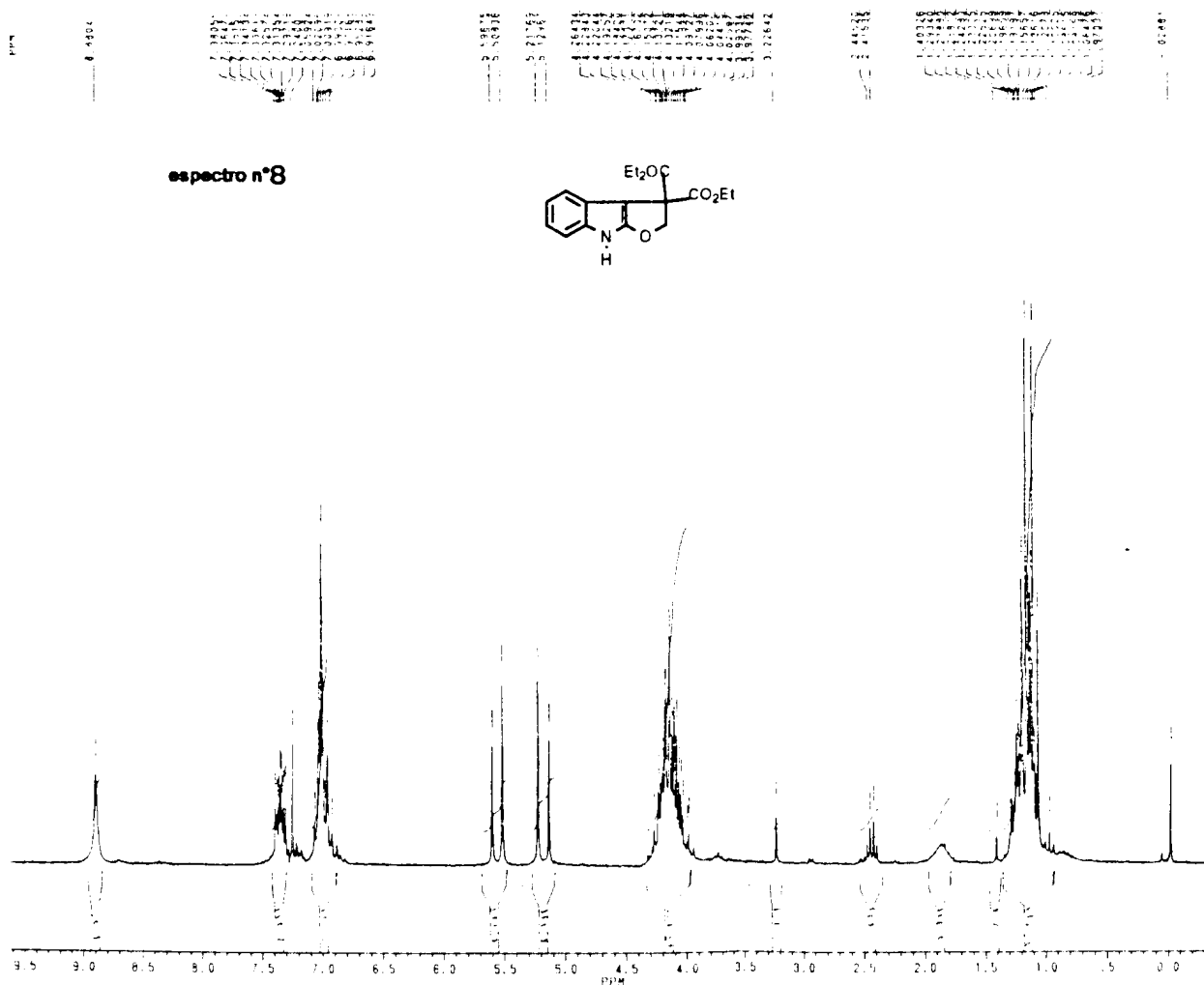
Espectro 06



Espectro 07



Espectro 08



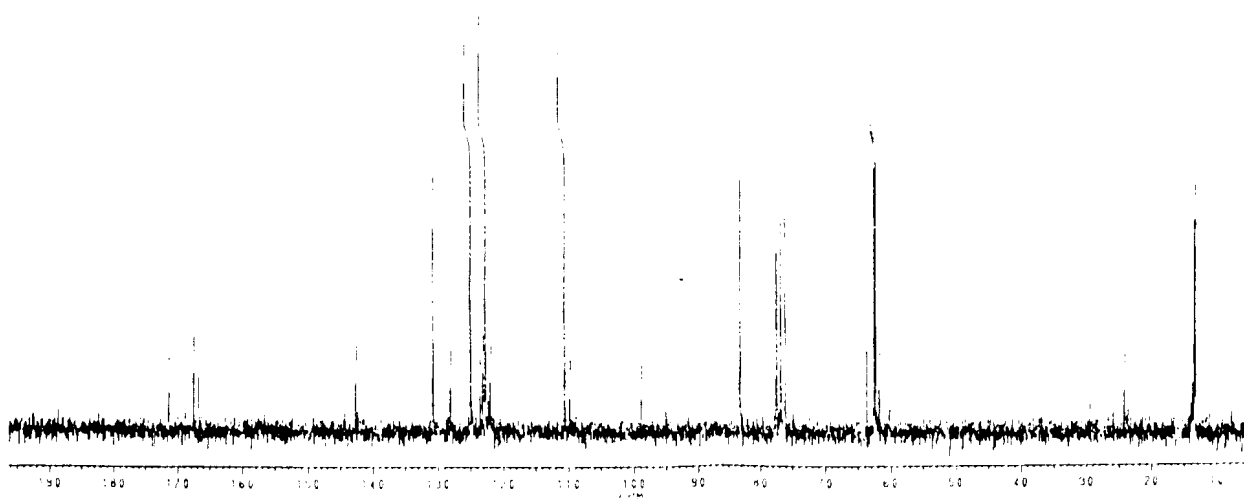
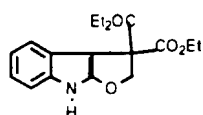
CP000 684
DATE 1-10-93


CF	200.132
SY	80.1300000
U1	3800.000
SI	16384
TO	8000
SW	3333.333
HZ/PT	.407
FW	2.0
HQ	0.0
AG	1.200
HC	16
NS	H
TE	297
FW	4200
OZ	1570.000
DP	63L P0
LB	0.0
GB	0.0
CX	35.00
CT	0.0
FT	9.6180
FZ	-388
FZ/CM	57.222
PPM/CM	.286
SR	2344.94

Espectro 09

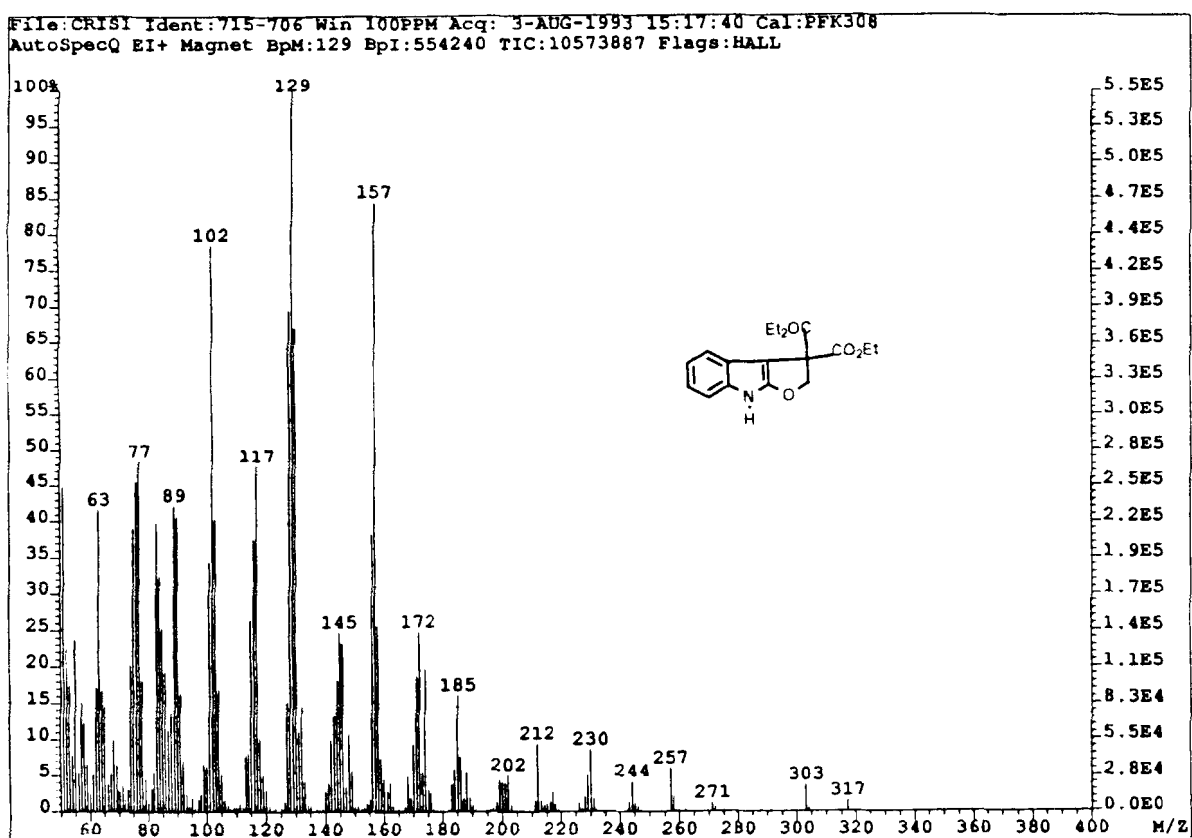
Chemical Shift (ppm)	Integration	Assignment
170.0	1.00	CO ₂ Et
165.0	1.00	CO ₂ Et
155.0	1.00	CO ₂ Et
150.0	1.00	CO ₂ Et
145.0	1.00	CO ₂ Et
140.0	1.00	CO ₂ Et
135.0	1.00	CO ₂ Et
130.0	1.00	CO ₂ Et
125.0	1.00	CO ₂ Et
120.0	1.00	CO ₂ Et
115.0	1.00	CO ₂ Et
110.0	1.00	CO ₂ Et
105.0	1.00	CO ₂ Et
100.0	1.00	CO ₂ Et
95.0	1.00	CO ₂ Et
90.0	1.00	CO ₂ Et
85.0	1.00	CO ₂ Et
80.0	1.00	CO ₂ Et
75.0	1.00	CO ₂ Et
70.0	1.00	CO ₂ Et
65.0	1.00	CO ₂ Et
60.0	1.00	CO ₂ Et
55.0	1.00	CO ₂ Et
50.0	1.00	CO ₂ Et
45.0	1.00	CO ₂ Et
40.0	1.00	CO ₂ Et
35.0	1.00	CO ₂ Et
30.0	1.00	CO ₂ Et
25.0	1.00	CO ₂ Et
20.0	1.00	CO ₂ Et
15.0	1.00	CO ₂ Et

espectro n°9

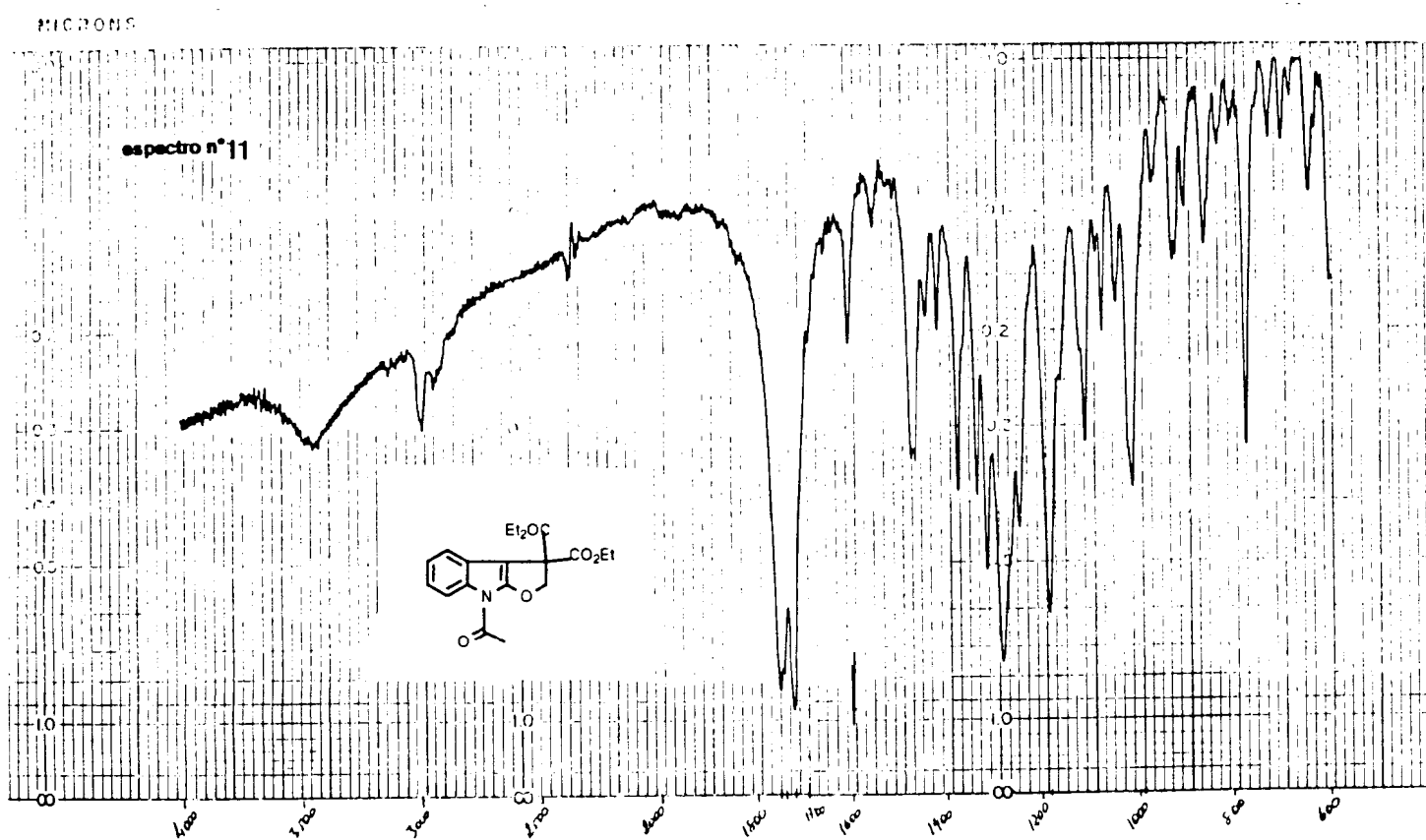



 URMJ .015
 AU PH00
 F0W013L AU
 DATE 29-6-93
 SI 50.320
 ST 50.3270000
 Q1 1600.000
 S1 16084
 TD 16084
 CW 12500.000
 FZPH 1.528
 HW 3.5
 HZ 2.2
 AU 655
 HC 200
 NS 4530
 TL 297
 FW 15700
 DZ 1570.000
 DP 200.00
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 Y1 156.3765
 Y2 1.2894
 FZCM 216.483
 FPMZCM 5.488
 SH 13640.12

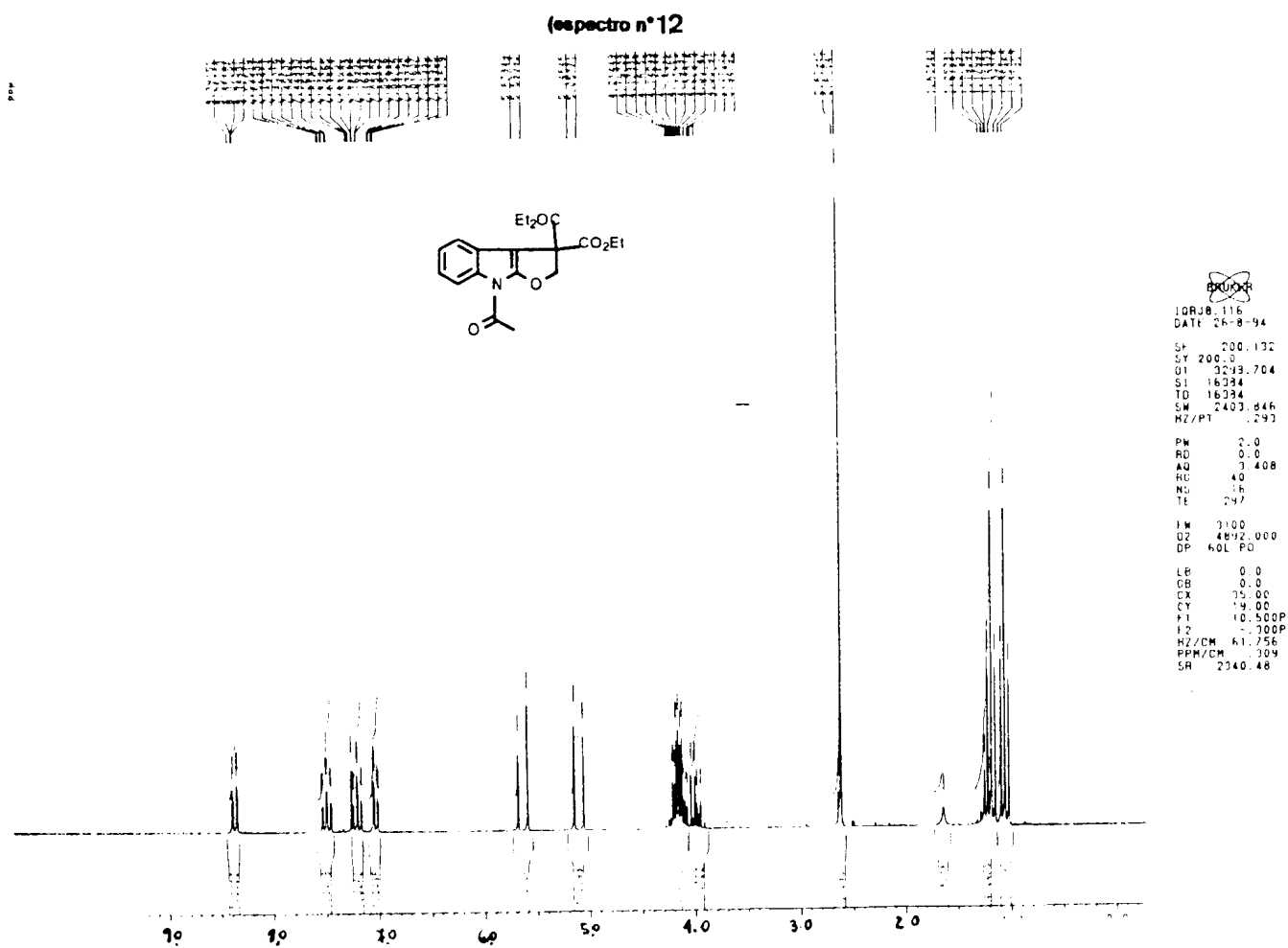
Espectro 10



Espectro 11



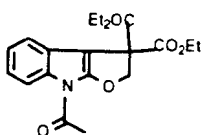
Espectro 12



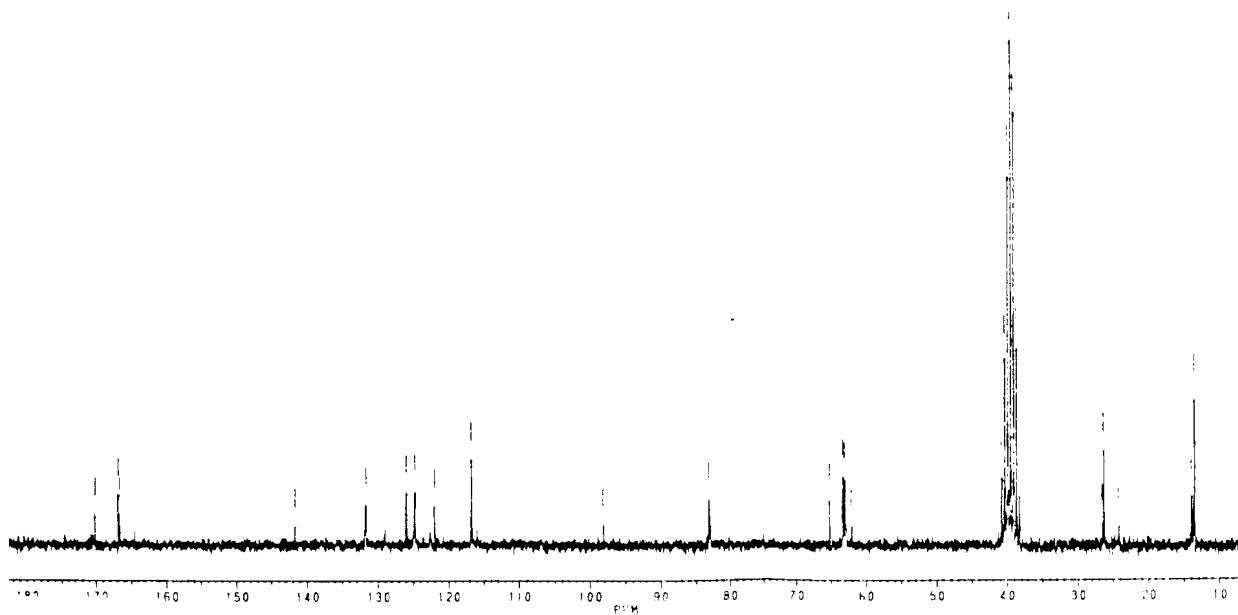
Espectro 13



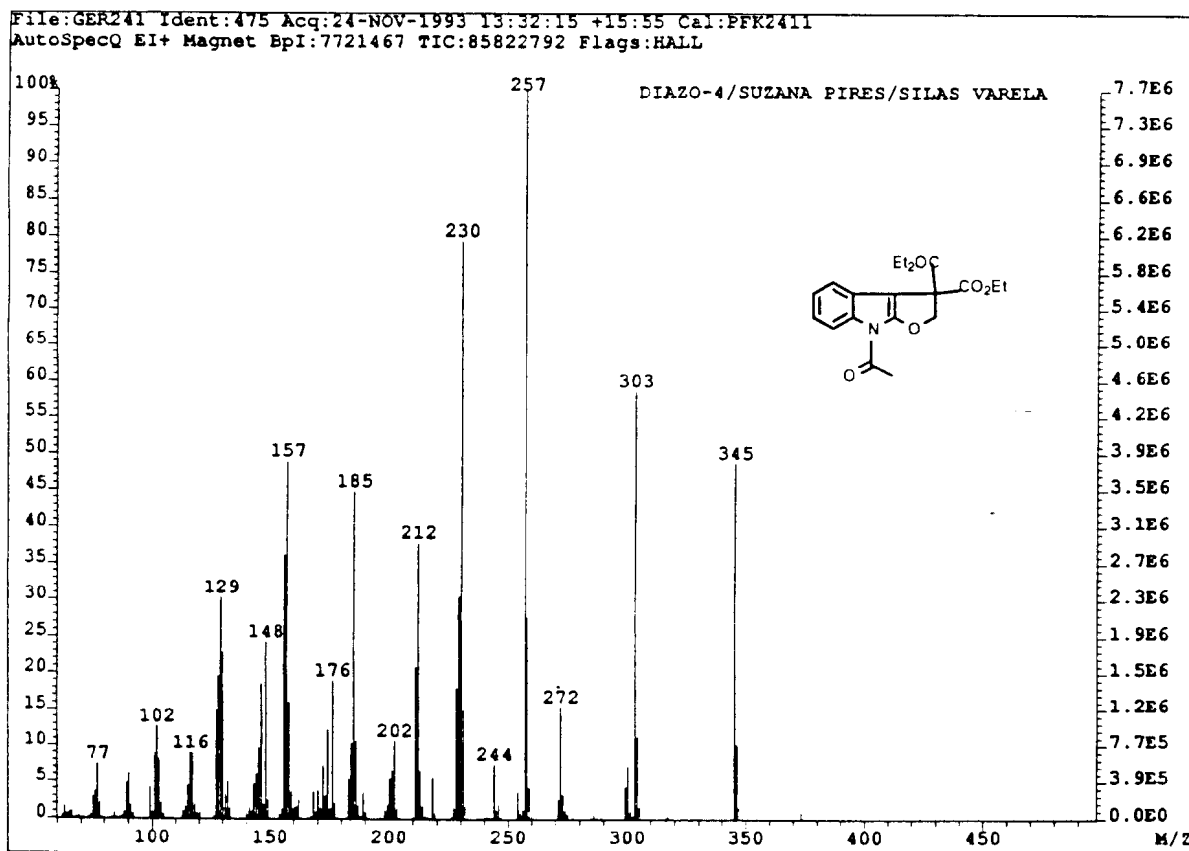
espectro n°13



CP600.556
 AU PROG:
 POWDISC.AU
 DATE 14-9-93
 SF 50.374
 SY 50.3270000
 Q1 100.000
 S1 16384
 TD 16384
 SW 12500.000
 FZ/P1 1.576
 PW 5.5
 RD 0.0
 AQ .655
 RG 200
 NS 5002
 TE 297
 LW 15700
 OZ 1570.000
 DP 20H P0
 LB 0 0
 CH 0 0
 CX 35 00
 CY 0 0
 F1 183.739F
 F2 6.207F
 FZ/CM 255.258
 PPM/CM 5.072
 SR -3427.22

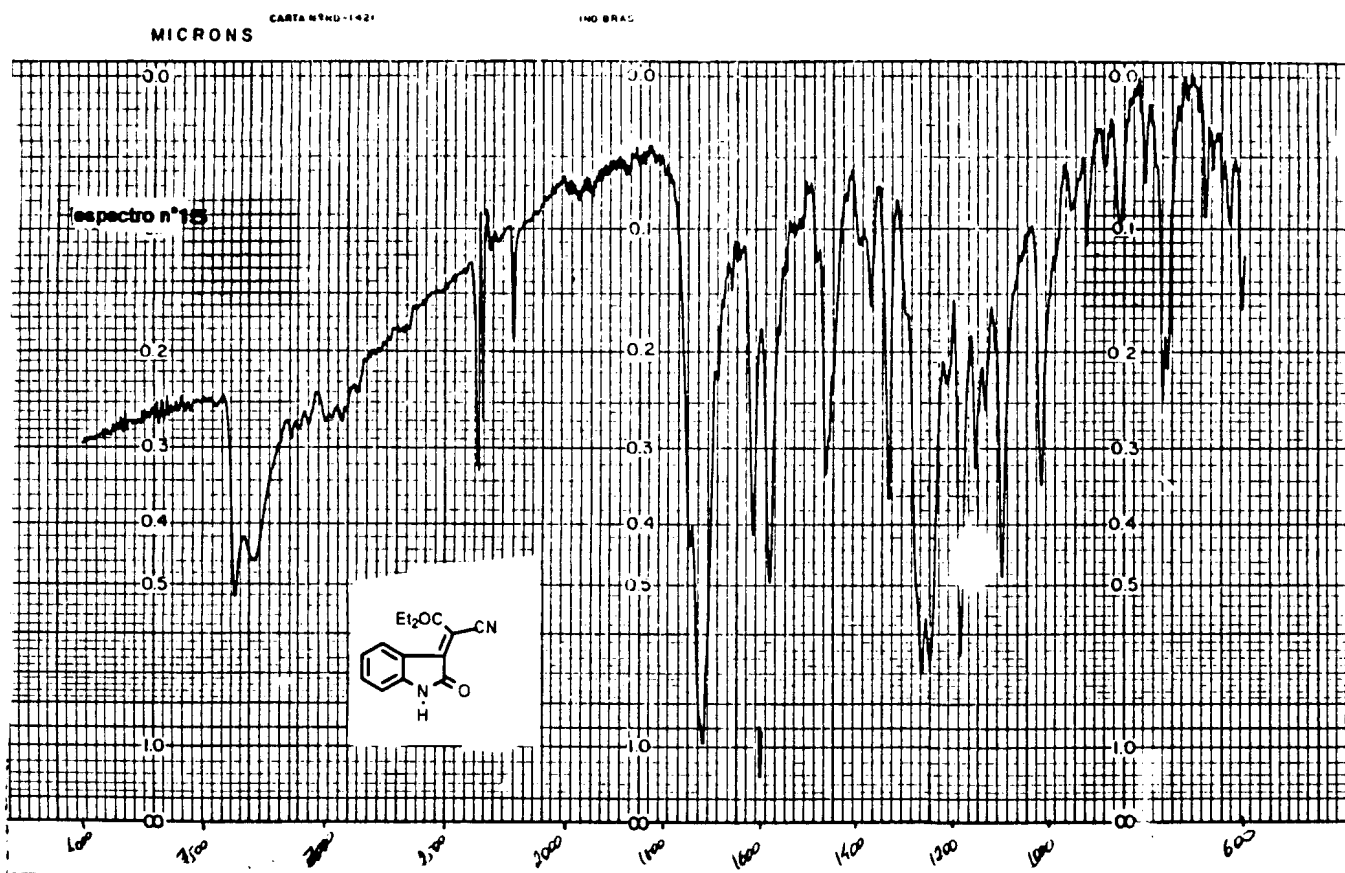


Espectro 14



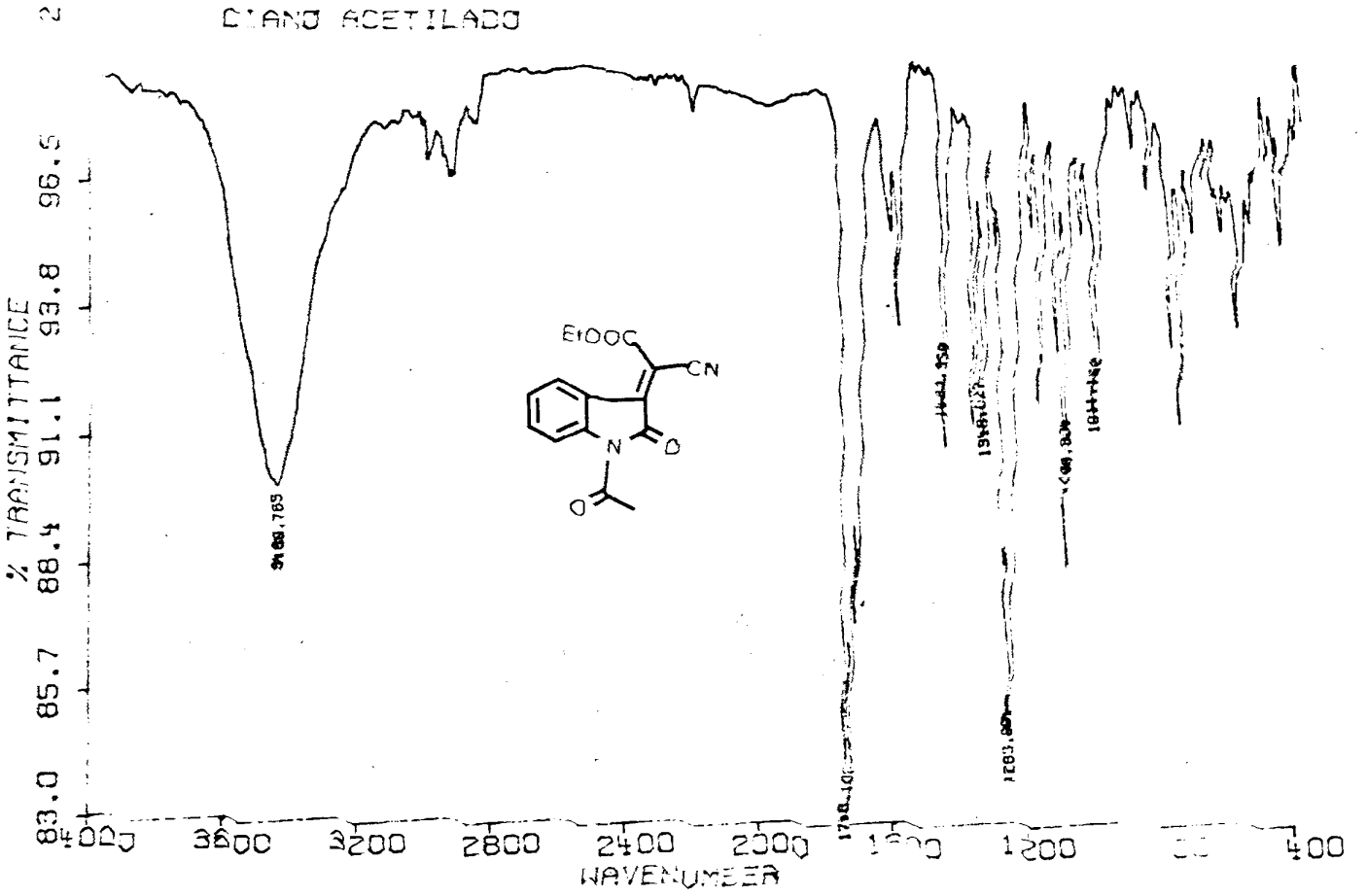
.espectro n°14

Espectro 15

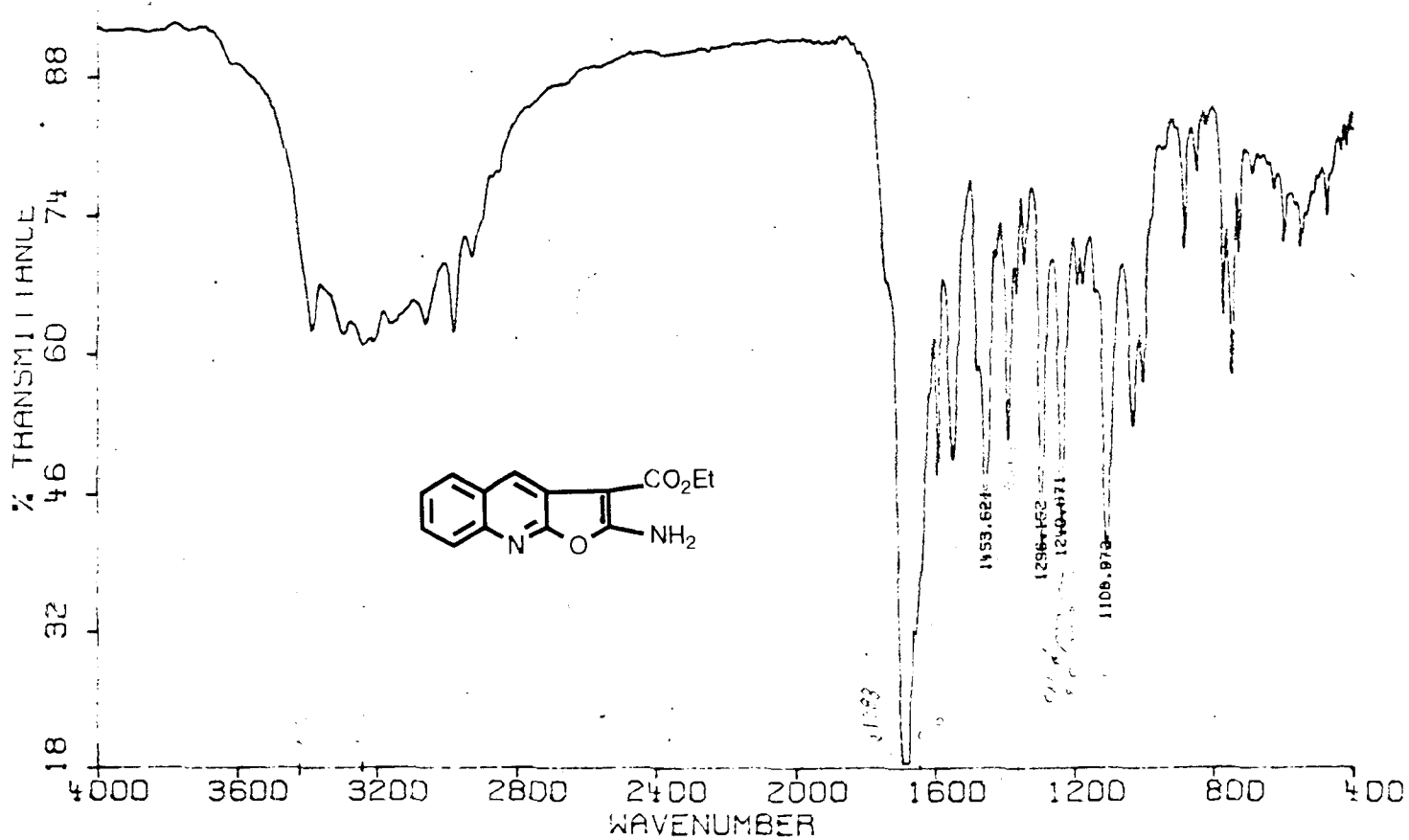


Espectro IR

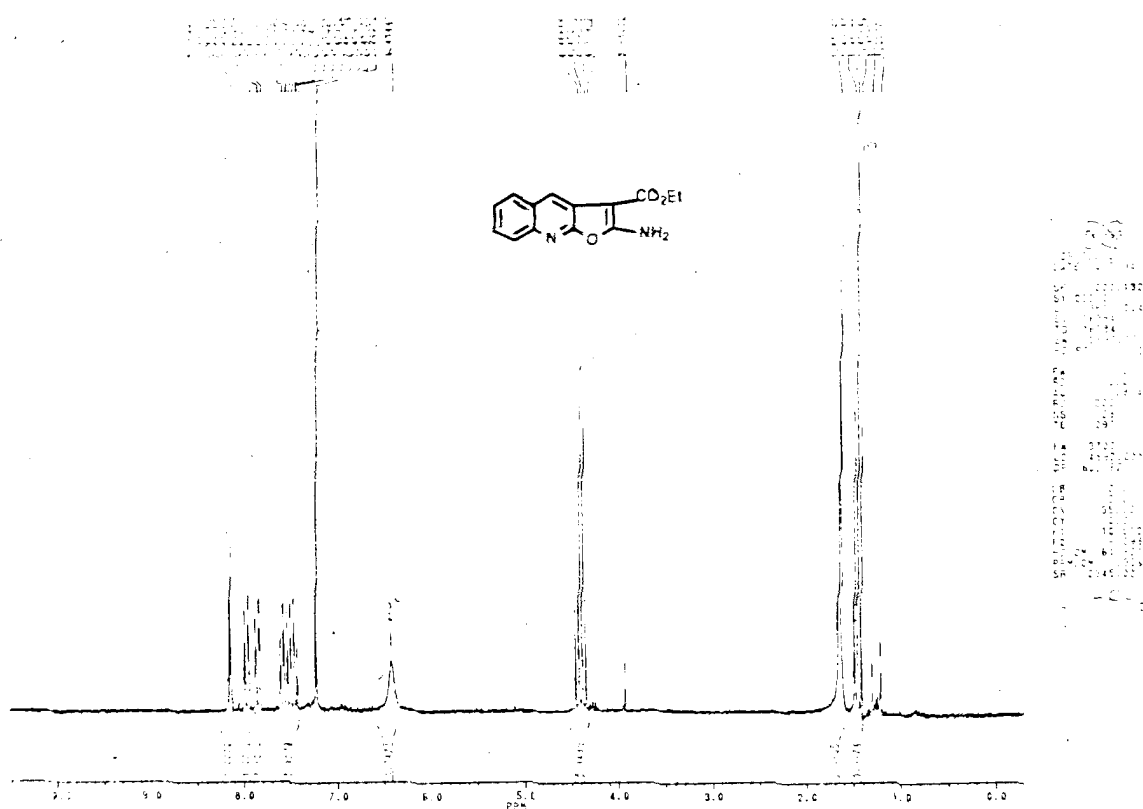
CIANO ACETILADO



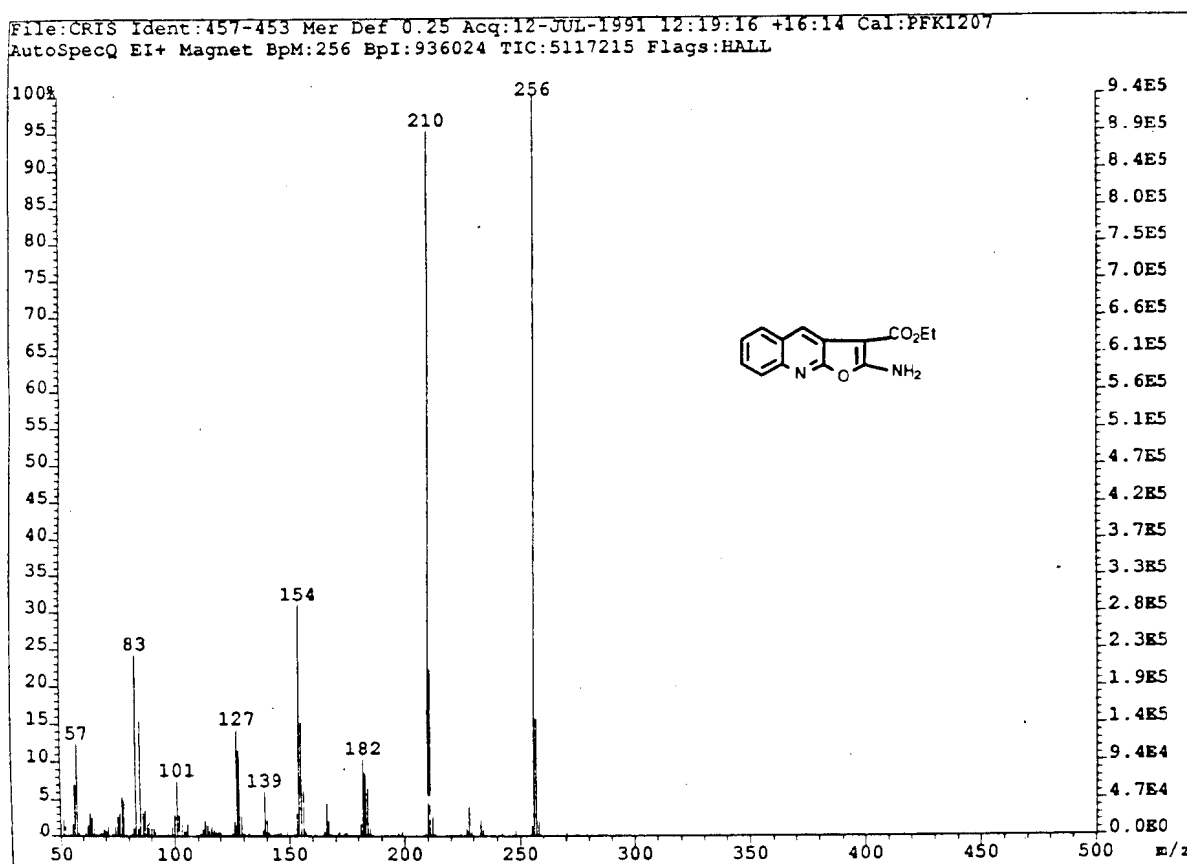
Espectro 18



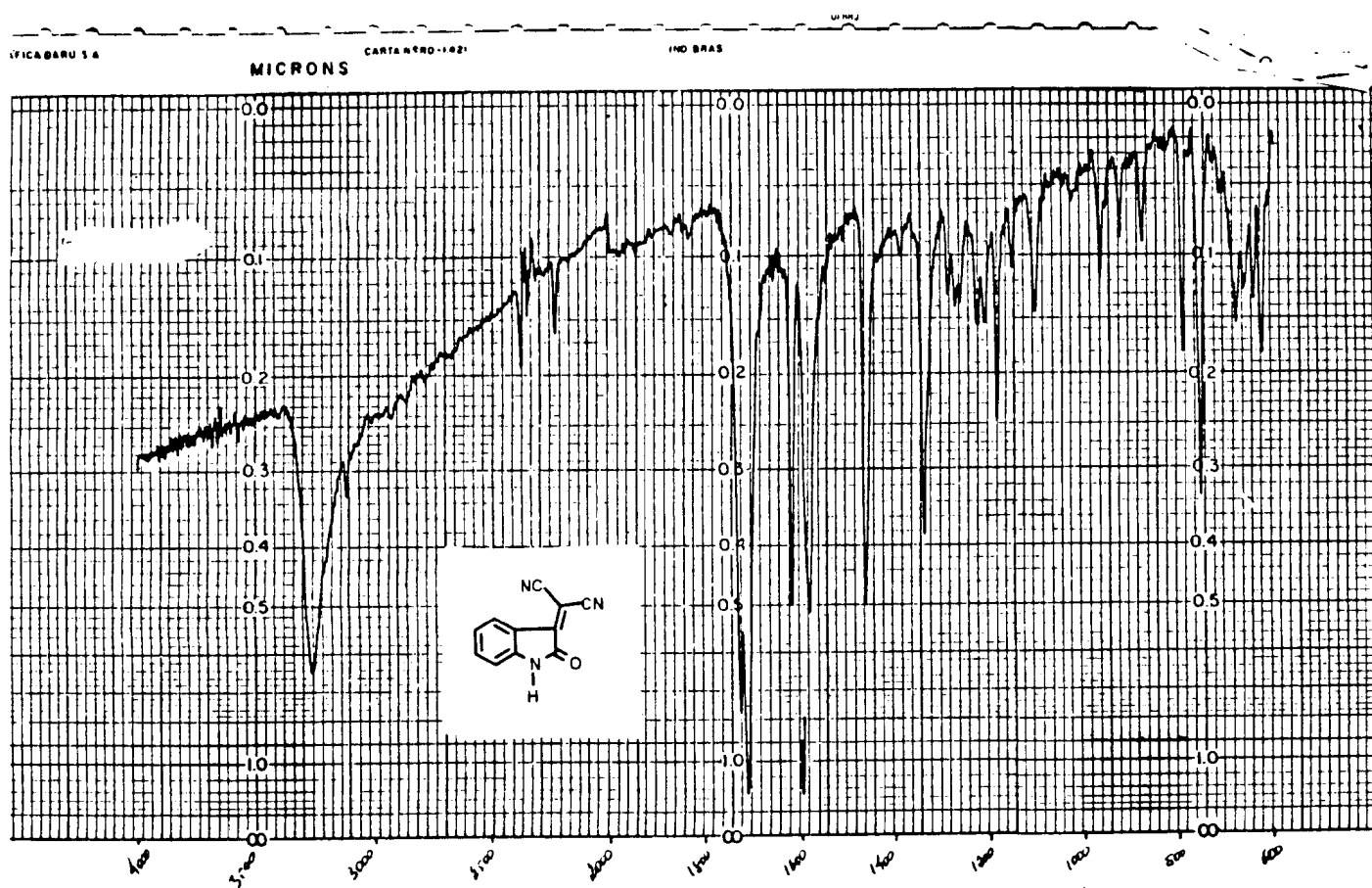
Espectro 19



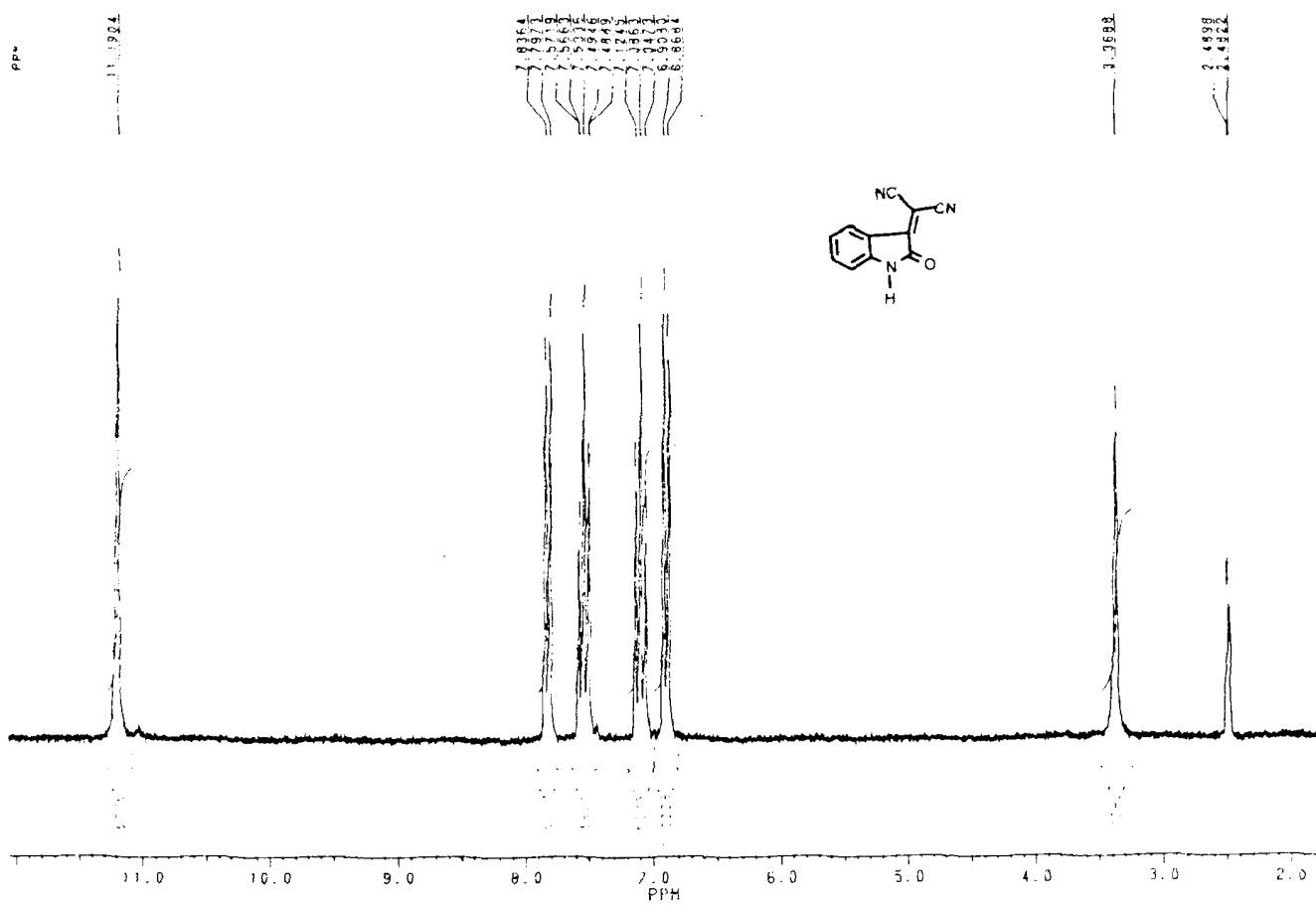
Espectro 20



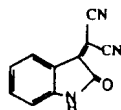
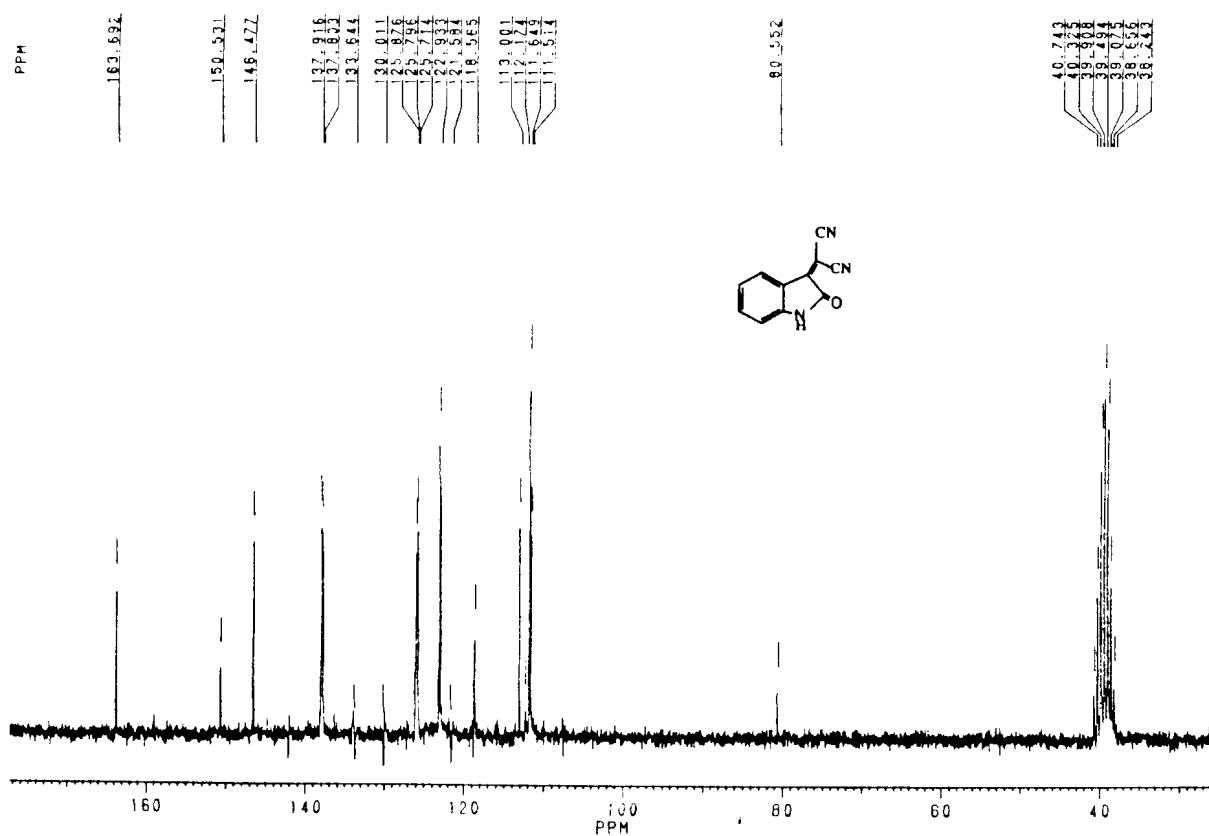
Espectro 21



Espectro 22



Espectro 23



CPCQ0.652
 AU PROC:
 POWCD|SC.AU
 DATE 20-6-94

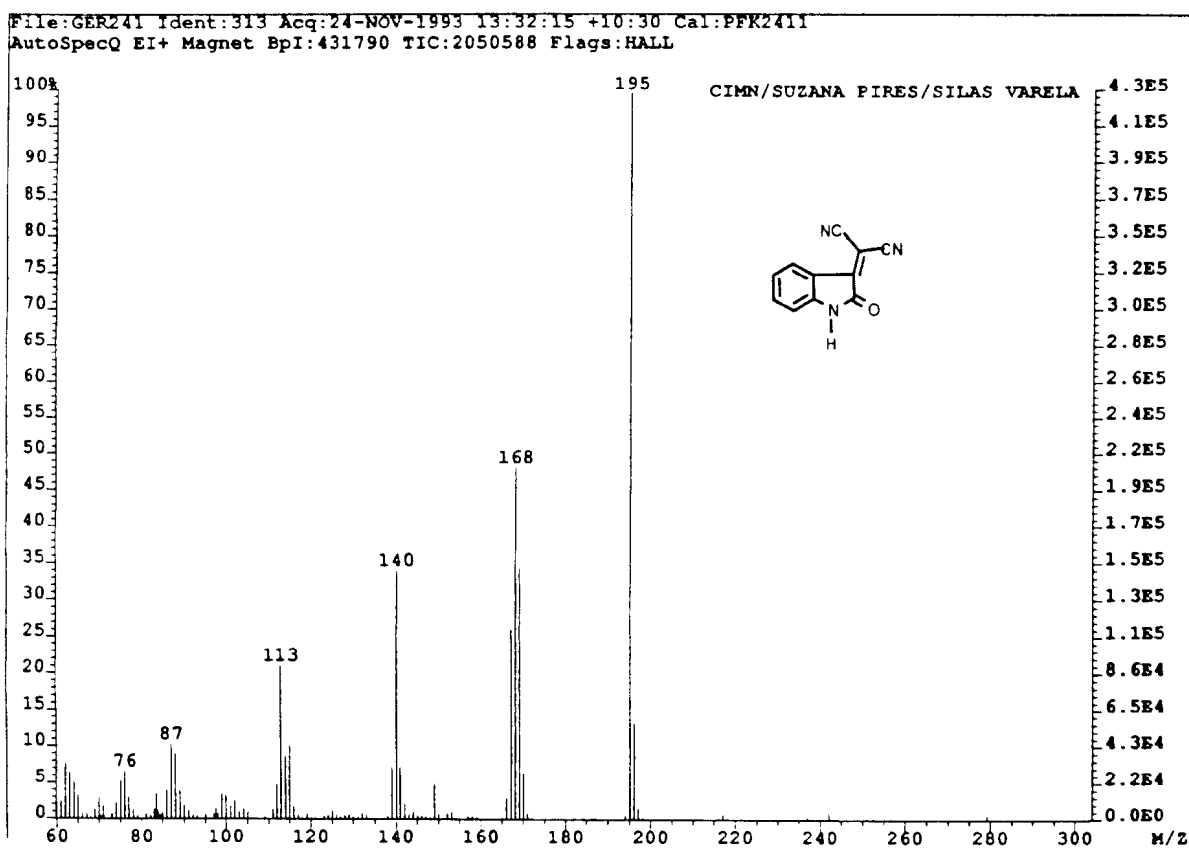
SF 50.324
 SY 50.327000
 OI 1800.000
 SI 16384
 TD 16384
 SW 12500.000
 HZ/PT 1.526

PW 5.5
 RD 0.0
 AQ .655
 RC 200
 NS 3341
 TE 297

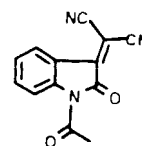
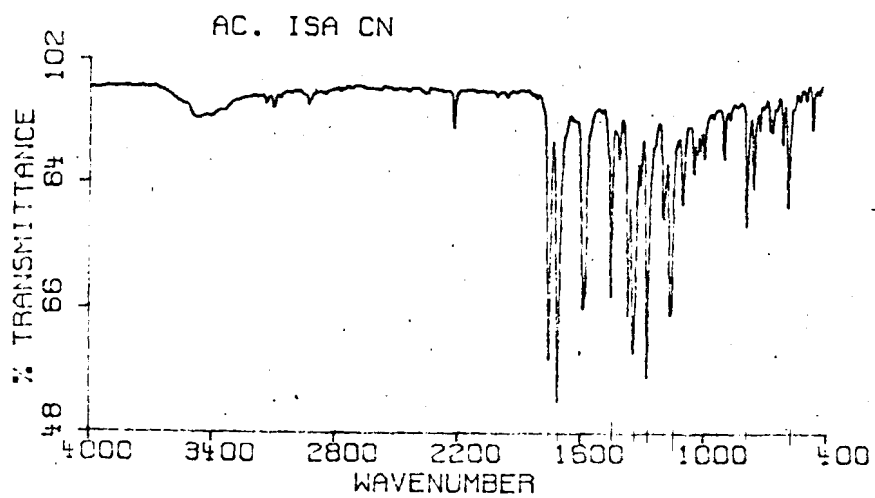
FW 15700
 O2 1570.000
 DP 20H PO

LB 0.0
 CB 0.0
 CX 25.00
 CY 7.00
 F1 177.311
 F2 25.006
 HZ/CM 306.580
 PPM/CM 6.092
 SR -3422.64

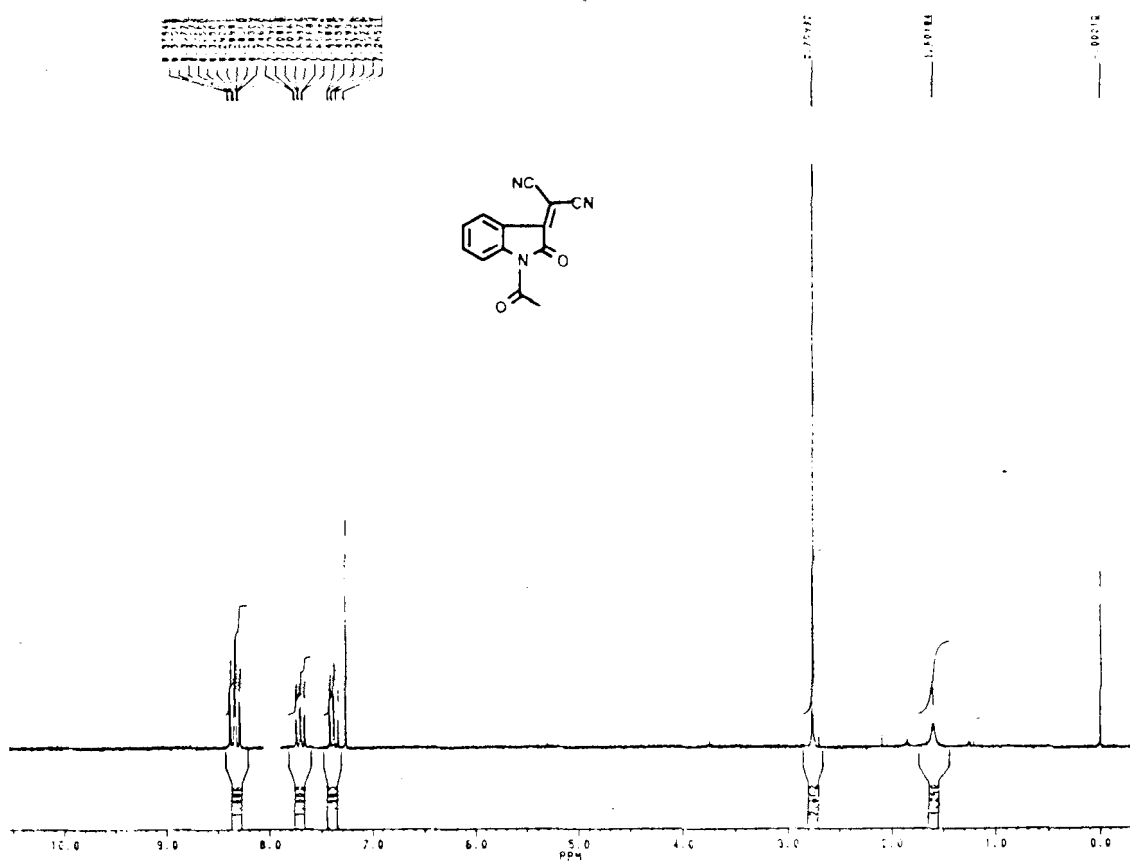
Espectro 24



Espectro 25



Espectro 26



UFRJ4.372
DATE 15-4-94

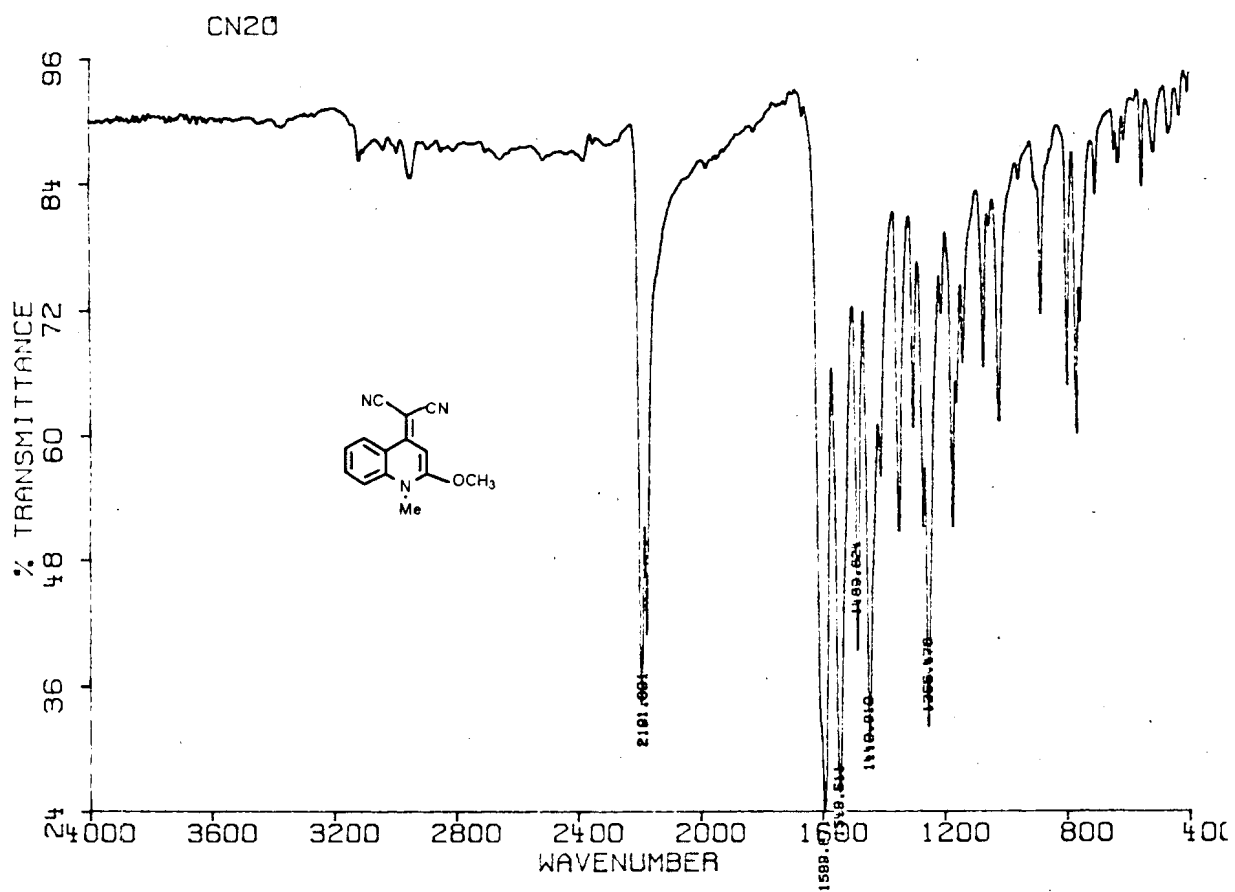
SF 200.132
SY 200.0
D1 3344.480
S1 16364
F0 16364
SW 2339.449
-Z/P1 .285

PW 2.0
RD 0.0
LD 3.52L
RC 200
VS 16
TE 297

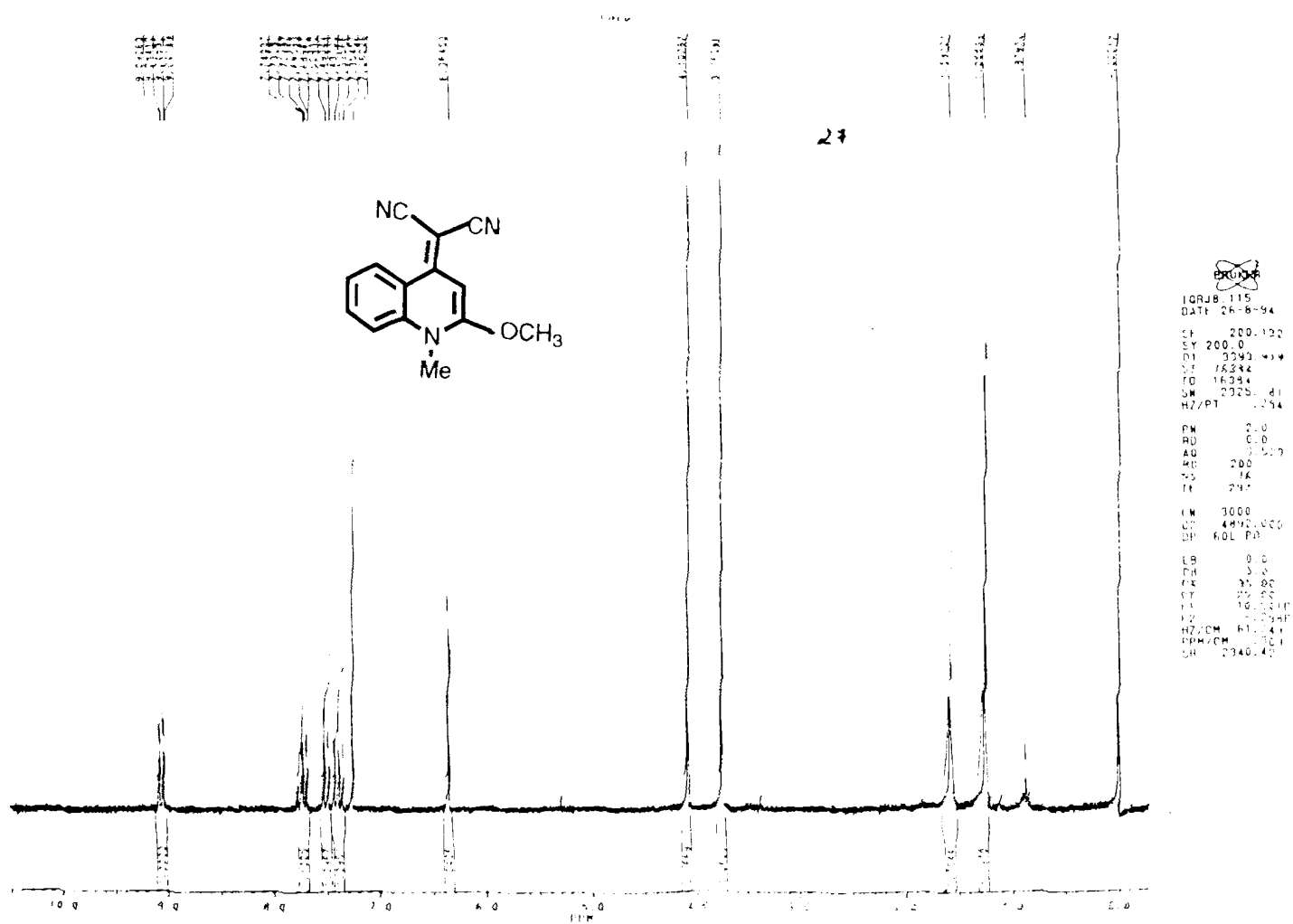
IN 3000
CZ 4892.000
DP 60L PD

LB 0.0
GB 0.0
CM 35.00
CT 18.00
F1 10.526P
F2 -1.352P
F3 CM 62.315
PP4/CM .311
SR 2339.68

Espectro 27



Espectro 28



Espectro 29

File:GER1 Ident:65-48 Mer Def 0.25 Acq:22-SEP-1991 13:10:33 +2:20 Cal:PFK2209
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:57 BpI:368364 TIC:6847642 Flags:HALL

