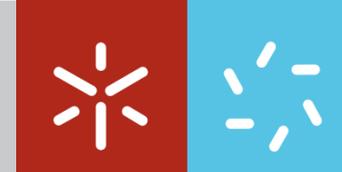




João Henriques de Sousa **SÍNTESE E REACTIVIDADE DE 2 - AZIRINAS**

UMinho | 2006

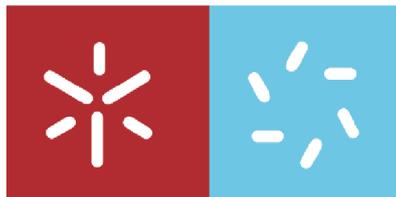


**Universidade do Minho**  
Escola de Ciências

João Henriques de Sousa

## **SÍNTESE E REACTIVIDADE DE 2 *H* - AZIRINAS**

Novembro de 2006



Universidade do Minho  
Escola de Ciências

João Henriques de Sousa

## **SÍNTESE E REACTIVIDADE DE 2H - AZIRINAS**

Dissertação de Doutoramento em Ciências  
Especialização em Química Orgânica

Trabalho efectuado sob a orientação da  
**Professora Doutora Maria José da Chão Alves**

Novembro de 2006

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE,  
APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO  
ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

**João Henriques de Sousa**

**SÍNTESE E REACTIVIDADE**  
**DE**  
***2H-AZIRINAS***

**Universidade do Minho**  
**2007**

**João Henriques de Sousa**

**SÍNTESE E REACTIVIDADE**  
**DE**  
***2H-AZIRINAS***

Dissertação submetida para obtenção  
do grau de Doutor em Ciências  
sob orientação da Professora  
Doutora Maria José da Chão Alves

**Universidade do Minho**  
**2007**

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ser executado sem a participação de outros intervenientes que de forma directa (ou indirecta) contribuíram para o seu êxito. Assim esta tese nunca poderia estar terminada sem os agradecimentos especiais a algumas pessoas.

Em primeiro lugar à minha orientadora Professora Doutora Maria José Alves, primeiro pelo seu saber, a sua perseverança, o incentivo, a paciência demonstrada durante todo o trabalho (mesmo quando as coisas não corriam como o previsto).

Ao Professor Doutor Gil Fortes pelos seus ensinamentos, pela sua ajuda, pela sua disponibilidade a qualquer momento e pelo seu encorajamento.

Ao Professor Doutor Thomas Gilchrist pela sua ajuda e discussões aquando das suas estadias na Universidade do Minho.

A Professora Doutora Flora Costa pelos seus ensinamentos, sua ajuda e opiniões pelo trabalho aqui apresentado.

Aos colegas do laboratório especialmente ao Nuno pelas suas explicações em determinados temas; ao Miguel pelo seu encorajamento em perseguir o trabalho naquelas fases menos boas. A Isa e a Ana pelas suas brincadeiras (particularmente as dos sapinhos) proporcionadas nas alturas em que temos a moral um pouco em baixo. A todos eles uma vez mais pelo excelente ambiente de trabalho proporcionado em todo os momentos durante a execução do trabalho e a amizade criada.

À Dr<sup>a</sup> Elisa Pinto pela simpatia, o profissionalismo demonstrado aos pedidos solicitados para a obtenção das mais variadas análises solicitadas.

A minha esposa Mony, pela sua paciência, dedicação, ajuda e encorajamento nas horas mais difíceis da execução da tese. A minha sogra pela sua dedicação e conselhos portando-se como uma verdadeira mãe. Aos meus filhos e sobrinhos, aos meus cunhados e primos pela ajuda, paciência e disponibilidade demonstrada ao longo desses anos.

Quero aqui também dedicar a título póstumo este trabalho aos meus cunhados Didi e Nelo que infelizmente não puderam ver o final deste trabalho

As Universidades do Minho e Agostinho Neto, a Fundação Ciência e Tecnologia e a AULP que proporcionaram a execução deste trabalho, os meus agradecimentos.

A todos aqueles que de uma forma ou outra deram a sua contribuição para que fosse possível a execução desta tese, o meu muito obrigado.



## RESUMO

O trabalho teve como objectivo primeiro, sintetizar *2H*-azirinas com o grupo sulfinilo na posição 3. O precursor imediato dessas azirinas seria os  $\alpha$ -azidovinilsulfóxido que após pirólise deveriam gerar as azirinas. O interesse de introduzir o grupo sulfóxido na posição 3 das azirinas tem a ver com o conhecimento de que um sistema remotor de electrões conjugado com a função imina das azirinas as torna aptas para reacções de cicloadição em condições suaves. Por outro lado a utilização de sulfóxidos quirais iria permitir a introdução de um centro quiral muito próximo do carbono da imina sendo por isso provável que as suas reacções em especial as de cicloadição fossem selectivas. Não sendo possível alcançar a síntese destas azirinas dos  $\alpha$ -azidovinilsulfóxidos procurou-se introduzir o grupo sulfinilo na posição 2. Foram sintetizadas três dessas azirinas, sendo estudada a reactividade de duas dessas azirinas. Uma delas mostrou não ser reactiva frente a carbodienos nucleofílicos de cadeia linear como o dieno de Danishefky. A outra possuía a função conjugada com o anel heteroaromático que aumentou a sua reactividade como dienófilo permitindo a obtenção de um par de diastereoisómeros (razão 3:1) por reacção com o ciclopentadieno.

Foram também sintetizadas *2H*-azirinas com um grupo cetona na posição 3. Nesse grupo de compostos destaca-se a síntese de uma *2H*-azirina não substituída na posição 2, sendo portanto aquiral, e de várias *2H*-azirinas racémicas. Todas mostraram reagir bem como dienófilos em reacções de Diels-Alder à temperatura ambiente, mesmo na presença de dienos moderadamente reactivos. As (2-alkuil-*2H*-azirin-3-il)aril mostraram além disso reagir bem como electrófilos em reacções de adição nucleofílica, gerando aziridinas

## ABSTRACT

The original thesis was to deliver *2H*-azirines having a sulfinyl group at position 3. The immediate precursor of such azirines would be the  $\alpha$ -azidovinyl sulfoxides that after pyrolysis would generate the azirine compounds. The introduction of the sulfinyl group at C-2 would be interesting since it is known that the conjugated removing group attached to C=N turn the azirines very reactive.

On the other hand the sulfur of the sulfoxide can be made chiral introducing a chiral center close to the three membered ring and that would turn the selectivity of the azirine reactions promising. Nevertheless, the synthesis of the  $\alpha$ -azidovinyl sulfoxides was not possible and the formation of *2H*-azirines having the sulfinyl group at C-2 was the next goal of this thesis.

The first sulfinyl azirines (three) have then been obtained by the Neber method. Reaction with dienes were tried with two of them. One did not reacted with several dienes, including the Danishefky diene, the other reacted with cyclopentadiene giving a 3:1 mixture of diastereomers.

A set of *2H*-azirines having a ketone moiety at C-3 were synthesized. A achiral 2-unsubstituted azirine, and several racemic azirines. They have shown to be excellent dienophiles in Diels-Alder cycloadditions at room temperature. Some nucleophilic addition reactions were also performed giving aziridine adducts.

# ABREVIATURAS

- $\delta$  Desvio químico ( expresso em ppm)
- $\Delta$  Aquecimento
- $\eta$  Rendimento ( expresso em %)
- $\mu$  Micro, factor  $10^{-6}$
- $\nu_{\max}$  Número de onda máximo
- Ac Acetilo
- aq Aquoso
- Ar Aromático
- °C Temperatura em graus centígrados
- conc. Concentração
- $^{13}\text{CRMN}$  Ressonância magnética nuclear de carbono
- d Duplete (em espectros de protão)
- dd Duplete de duplete ( em espectros de protão)
- ddd Dupelto de duplete de duplete ( em espectros de protão)
- $d_1$  Duplete largo
- dt Duplete de triplete
- DA Diels-Alder
- DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DCM Diclorometano
- DEPT Distortionless Enhancement by polarization transfer
- DMAP 4-Dimetilaminopiridina
- DMF N,N'-Dimetilformamida
- DMSO Dimetilsulfóxido
- ee enantiomericamente enriquecido
- eq Equivaletes
- Et Etilo
- f Fraco
- g Grama
- h Hora
- HMBC Heteronuclear Multiple Bond Coherence

- HMQC Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
- <sup>1</sup>HRMN Ressonância magnética nuclear de próton
- Hz Hertz
- iPr Isopropil
- IV Infravermelho
- *J* Constante de acoplamento, expressa em Hz
- L Litro
- LDA Diisopropilamida de lítio
- m Multiplete ou médio (em espectros de próton ou em IV)
- M Molaridade
- *m*-CPBA Ácido *meta*-cloroperóxibenzóico
- Me Metilo
- MeCN Acetonitrilo
- MeLi Metilo lítio
- min. Minuto
- MHz Mega Hertz
- mL Mililitro
- mol Mole
- mmol Milimole
- MS Molecular Sieves (3A ou 4A)
- NCS N-Clorosuccinimida
- NBS N-Bromosuccinimida
- NIS N-Iodosuccinimida
- *o* *orto*
- *p* *para*
- p.f. Ponto de fusão
- Ph Fenil
- PhH Benzeno
- PhMe Tolueno
- ppm Parte por milhão
- Py Piridina
- q Quarteto

- RMN Ressonância magnética nuclear
- s Singleto
- s<sub>l</sub> Singleto largo
- t Tripleto
- t.a. Temperatura ambiente
- *t*-Bu Ter-butilo
- TBDMSO Ter-butildimetilsililoxilo
- TFA Ácido trifluoracético
- TMS Trimetilsilano
- TMSCl Cloreto de trimetilsilano
- TMSO Trimetilsililoxilo
- TFA Ácido tricloroacético
- THF Tetrahidrofurano
- Tol Tolilo
- Tos≡Ts Tosilo ≡ *p*-Toluenosulfonilo (Me-4-Ph)
- TosCl Cloreto de tosilo
- TMSCl Cloreto de trimetilsilano
- TMSN<sub>3</sub> Azido de trimetilsilano
- tlc Thin layer chromatography

# ÍNDICE

Abreviaturas	i
INTRODUÇÃO	
1-Síntese e reactividade de 2 <i>H</i> -azirinas	1
1.1– Síntese de 2 <i>H</i> -azirinas	1
1.1.1-Por reacção de Neber e processos afins	3
1.1.2- Por pirólise e fotólise de vinil azidas	6
1.1.3 – Síntese assimétrica de 2 <i>H</i> -azirinas	15
1.2 – Reactividade de 2 <i>H</i> -azirinas	21
1.2.1 – Decomposição térmica e rearranjos	21
1.2.2 – Reacções fotoquímicas	26
1.2.3 –2 <i>H</i> -Azirinas como nucleófilos	27
1.2.4 –2 <i>H</i> -Azirinas como electrófilos	29
1.2.5 – Reacções de cicloadição de Diels-Alder com dienos nucleofílicos	34
1.2.6 – Reacções de cicloadição de Diels-Alder com furano e seus derivados	35
1.2.7 – Reacções de cicloadição com dienos electrofílicos	39
1.2.8 – Reacções de cicloadição de Diels-Alder assimétricas	40
1.2.9 – Reacções de redução	42
1.2.10 –Reacções de cicloadição 1,3-dipolar	44
1.2.11 – Reacções de adição radicalar intermoleculares	46
DISCUSSÃO DE RESULTADOS	
2 -Síntese de 2 <i>H</i> -azirinas	49
2.1- Tentativas de síntese de 3-sulfinil-2 <i>H</i> -azirinas	49
Método 1: Tentativa de síntese de sulfóxido de $\alpha$ -azido vinilfenilo	50
i) Síntese de 1-fenil-(1,2-dibromoetil)sulfóxido	50
ii) Tentativa de síntese de $\alpha$ -azidofenilvinilsulfóxido	51
Método 2: Tentativa de síntese de aziridinas e sua posterior oxidação	55

2.2 – Síntese de 2-sulfinil-2 <i>H</i> -azirinas (15) portadoras de um grupo aril ou heteroaromático em C-3	57
2.2.1– Síntese de 3-[2-(metilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirin-3-il]quinolina (15a), 3-[ <i>m</i> -nitrofenil-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirina (15b) e 3-fenil-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirina racémica (15c) e quiral (15d)	58
Obtenção de precursores	58
i). (1-Aril-2-sulfinil)etanona oxima (17a, b)	58
ii). 1-( <i>m</i> -Nitrofenil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)etanona oxima (20)	63
iii). Síntese de (1-aril-2-sulfinil)etanona <i>O</i> -tosil oxima (22)	67
2.2.2 - Obtenção de 2-sulfinil-2 <i>H</i> -azirinas	74
Obtenção de 3-fenil-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirina quiral (15d)	81
2.3– Síntese de 3-carbonil-2 <i>H</i> -azirinas (28a-d)	83
2.3.1 -Não substituídas em C-2 (28a)	84
Síntese de (2 <i>H</i> -azirin-3-il)(4-metoxifenil)metanona	84
Obtenção de precursores	85
i) 2,3-Dibromo-1-( <i>p</i> -metoxifenil)propan-1-ona (31)	85
ii) 2-Azido-1-( <i>p</i> -metoxifenil)prop-2-en-1-ona (33)	88
Obtenção de (2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -metoxifenil)metanona (28a)	91
2.3.2 – Síntese de 3-carbonil 2 <i>H</i> -azirinas (28b-d) portadoras de um grupo alquilo em C-2	92
Obtenção de precursores	92
i) 2-Azido-1-( <i>p</i> -bromofenil)etanona (35a)	92
ii) 2-Azido-(3-alquil-1-aril)prop-2-en-1-ona (36b-d)	95
Obtenção de (2-alquil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)arilmetanona (28b-d)	100
3–Reactividade das 2 <i>H</i> -azirinas como dienófilos em reacções de Diels Alder	106
3.1 – Reacções de 3-[2-(metilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirin-3-il]quinolina (15a)	106
i) Com ciclopentadieno	106
ii) Com 1-metoxi-1,3-butadineo (tentativa)	112
iii) Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (tentativa)	113

3.2- Reacções de 3-fenil-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirina (15c) com dienos (tentativas)	113
3.3- Reacções de (2 <i>H</i> -azirin-3-il)arilmetanona (28a-e)	114
3.3.1 - Com carbodienos de cadeia linear	115
3.3.2 - Com ciclopentadieno	133
3.3.3 – Com etil-N-1-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)vinilacetimidato	137
4- Reactividade das (2-alkuil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)aril como electrófilos em adições nucleofílicas	141
4.1 – Reacções de (2-alkuil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)arilmetanona	141
4.1.1- Com tióis	141
4.1.2 – Com nucleófilos heteroaromáticos de azoto	145
CONCLUSÕES	153
DESCRICÇÃO EXPERIMENTAL	
Técnicas e Aspectos Gerais	155
Solventes	155
Reagentes	155
Cromatografia	156
Instrumentação	157
5 -Síntese de 2 <i>H</i> -azirinas	158
5.1– Azirinas portadoras de grupo sulfinilo na posição 2	158
5.1.1 Síntese de 3-fenil-2( <i>p</i> -tolilsulfinil)-2-azirina racémica e quiral	158
Obtenção de precursores	158
i) Síntese de 1-fenil-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)etanona oxima (17b)	158
ii) Síntese de 1-fenil-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)etanona <i>O</i> -tosil oxima (22c)	159
Obtenção de 3-fenil-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirina (15c)	161
5.1.2.- Síntese de 3-( <i>m</i> -nitrofenil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirina	163
Obtenção de precursores	163
i) Síntese de 1-( <i>m</i> -nitrofenil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)etanona oxima (20)	163

ii)	Síntese de 1-( <i>m</i> -nitrofenil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)etanona <i>O</i> -tosil oxima (22b)	165
	Obtenção de 3-(3-nitrofenil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfinil)- -2 <i>H</i> -azirina (15b)	167
5.1.3-	Síntese de 3-[2-(metilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirin-3-il]quinolina	169
	Obtenção de precursores	169
i)	Síntese de 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona oxima (17a)	169
ii)	Síntese de 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona <i>O</i> -tosil oxima (22a)	170
	Obtenção de 3-[2-(metilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirin-3-il]quinolina (15a)	172
5.2	Azirinas portadoras de grupo carbonilo na posição 3	173
5.2.1.-	Síntese de (2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -metoxifenil)metanona (28a)	173
	Obtenção de precursores	173
i)	Síntese de 2,3-dibromo-1-( <i>p</i> -metoxifenil)propan-1-ona (31)	173
ii)	Síntese de 2-azido-1-( <i>p</i> -metoxifenil)prop-2-en-1-ona (33)	174
	Obtenção de (2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -metoxifenil)metanona (28a)	175
5.2.2-	Síntese de (2-metil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -bromofenil)metanona	176
	Obtenção de precursores	176
i)	Síntese de 2-azido-1-( <i>p</i> -bromofenil)etanona (35a)	176
ii)	Síntese de 2-azido-1-( <i>p</i> -bromofenil)but-2-en-1-ona (36c)	177
	Obtenção de (2-metil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -bromofenil)metanona	178
5.2.3-	Síntese de (2-metil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -metoxifenil)metanona	179
	Obtenção de precursores	179
i)	Síntese de 2-azido-1-( <i>p</i> -metoxifenil)(but-2-en-1-ona (36b)	179
	Obtenção de (2-metil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -metoxifenil)metanona (28b)	181
5.2.4 –	Síntese de (2-etil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)fenilmetanona	182
	Obtenção de precursores	182
i)	Síntese de 2-azido-1-fenilpent-2-en-1-ona (36d)	182
	Obtenção de (2-etil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)-1-fenilmetanona	184

6-Reactividade de 2 <i>H</i> -azirinas como dienófilos em reacções de Diels-Alder	185
--	-----

6.1 – Reacção de 3-[2-(metilsulfinil)-2 <i>H</i> -azirin-3-il]quinolina com ciclopentadieno	185
6.2 – Reacções de (2 <i>H</i> -azirin-3-il)arilmetanona com dienos	187
6.2.1- (2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -metoxifenil)metanona (28a)	187
6.2.1.1- Com 1-metoxi-1,3-butadieno	187
6.2.1.2- Com ciclopentadieno	188
6.2.1.3- Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	189
6.2.2- (2-metil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)fenilmetanona (28e)	190
6.2.2.1- Com 1-metoxi-1,3-butadieno	190
6.2.2.2 -Com 2,3-dimetil-1,3-butadieno	191
6.2.2.3 -Com 1,3-pentadieno	192
6.2.2.4 -Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	193
6.2.3 – (2-metil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -bromofenil)metanona	194
6.2.3.1 - Com 1-metoxi-1,3-butadieno	194
6.2.3.2 - Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	196
6.2.3.3 - Com 2,3-dimetil-1,3-butadieno	198
6.2.3.4 – Com 4-etoxi-2-( <i>t</i> -butildimetilsililoxi)-3-aza-1,3 pentadieno	199
7- Reactividade de (2-alkil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)arilmetanona como electrófilos em adições nucleofílicas	201
7.1– Reacções de (2-metil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -bromofenil)metanona	201
7.1.1 – Com tióis	201
7.1.1.1– Com <i>p</i> -clorotiofenol	201
7.1.1.2– Com <i>p</i> -bromotiofenol	203
7.2– Reacções de (2-etil-2 <i>H</i> -azirin-3-il)fenilmetanona (28d)	204
7.2.1– Com 2-formilpirrole	204
7.2.2– Com pirazole	206
7.3– Reacção de (2-metil -2 <i>H</i> -azirin-3-il)( <i>p</i> -metoxifenil)metanona	207
7.3.1 – Com indole	207
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	209

## ANEXOS

Lista de novos compostos	I
Azirinas com grupo sulfinilo em C-2	I
Precusores de azirinas com grupo sulfinilo em C-2	II
3-Carbonil-2 <i>H</i> -azirinas	IV
Precusores de 3-carbonil-2 <i>H</i> -azirinas	V
Adutos	VII

# INTRODUÇÃO

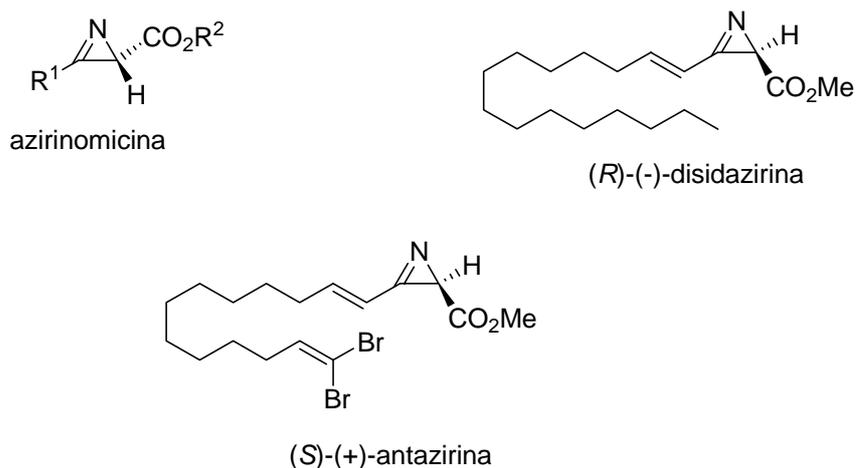
## 1 - Síntese e reactividade de 2*H*-azirinas

### 1.1 – Síntese de 2*H*-azirinas

As 2*H*-azirinas são heterociclos insaturados de três membros que contêm um átomo de azoto. A química destes heterociclos tem conhecido um grande desenvolvimento nos últimos anos particularmente desde meados dos anos 60, sobretudo devido à sua possível aplicação biológica. A polarização da ligação C=N, a tensão do anel de três membros e o par de electrões do azoto explicam a reactividade química e o potencial destes pequenos heterociclos como precursores de moléculas heterocíclicas mais elaboradas [2001EJOC2401].

O anel de 2*H*-azirina está intimamente ligado a produtos naturais tais como o azirinomicina isolado a partir do *Streptomyces aureus* [1971JAN48] e muito mais recentemente da (*R*)-(-) e (*S*)-(+)-disidazirina e a (*S*)-(+)-antazirina isolada de uma esponja marinha a *Disidea fragilis* [1988JOC2103]. O azirinomicina é um antibiótico natural, activo sobre bactérias Gram positivas e Gram negativas. O (*R*)-(-)-disidazirina é um citotóxico que inibe as células L1210 e o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Cândida albicans* e o *Saccaromyces cerevisiae* (figura 1).

## INTRODUÇÃO

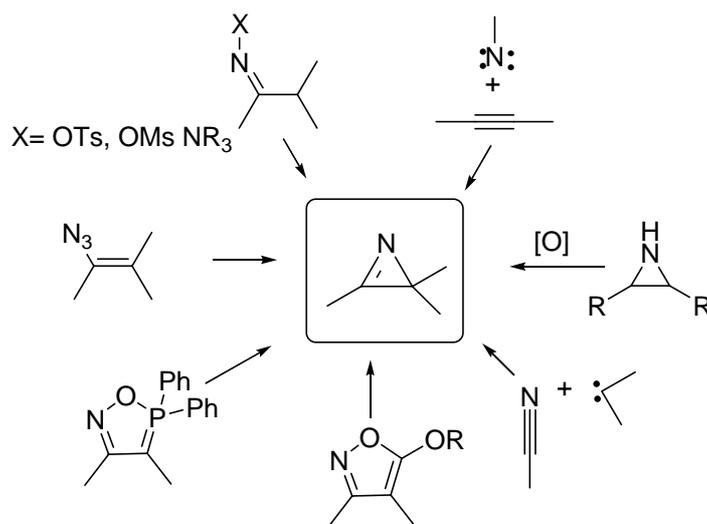


**Figura 1**

As 2*H*-azirinas têm sido obtidas sinteticamente tanto por reacções de tipo intramolecular, a partir de iminas N-funcionalizadas, vinil azidas, aziridinas, isoxazoles, oxazafosfoles, como por reacções intermolecular entre nitrilos e carbenos, e entre nitrenos e acetilenos.

[2001EJOC2401][2003TL6763] [2004OS275]

O esquema seguinte sintetiza os principais métodos de síntese de azirinas:

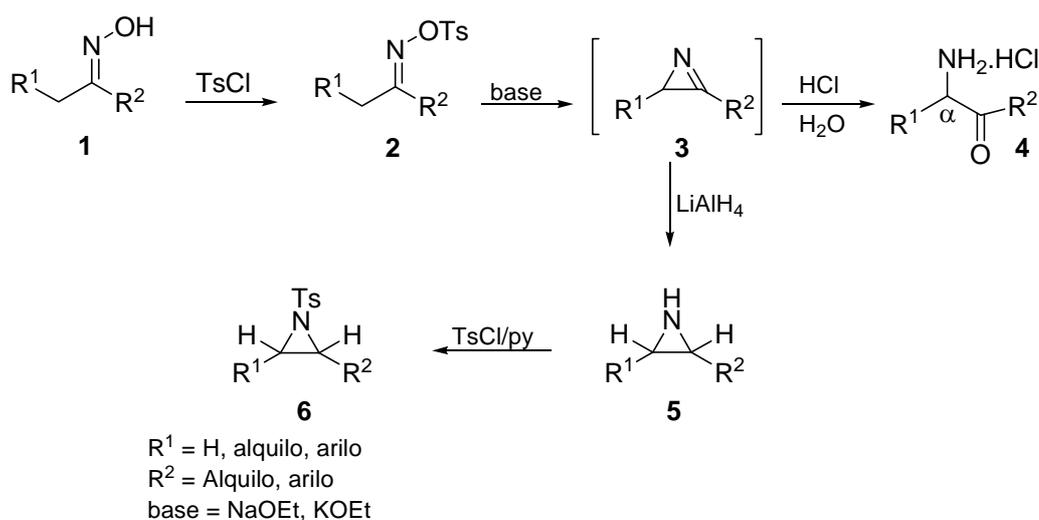


**Esquema 1**

[2004OS275]

### 1.1.1- Por reacção de Neber e processos afins

Em 1932, Neber e colaboradores [B1935MI1] sugeriram pela primeira vez a formação de uma 2*H*-azirina como intermediário na conversão de uma oxima *p*-toluenosulfonato em  $\alpha$ -aminocetona na presença de base. Alguma evidência mais sobre a estrutura de 2*H*-azirina, além da evidência espectroscópica de infravermelho já referida por Neber, foi adicionada por estudo da sua redução com LiAlH<sub>4</sub> com obtenção de um produto que mostrava uma banda NH no infravermelho, com forte probabilidade de ser a aziridina **5** [1953JA38]. Por tratamento com cloreto de tosilo em meio básico foi depois obtida a tosilaaziridina **6** (esquema 2).

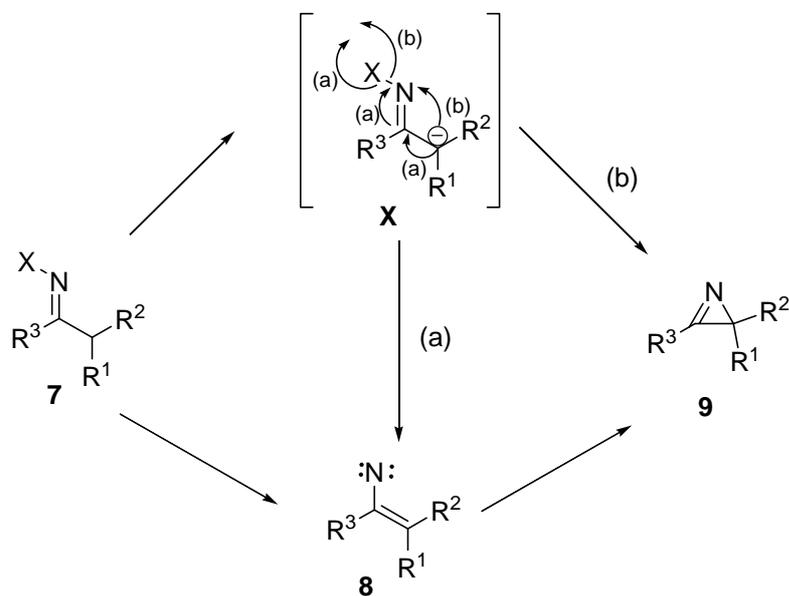


Esquema 2

A presença de um grupo fortemente electro-remotor, ligado ao átomo de azoto da imina (o grupo tosilo), origina um aumento da acidez dos protões metilénicos adjacentes à função tosilo. A síntese de azirina será assim precedida da formação do anião **X** que poderá originar o nitreno **8** (caminho a) ou originar a formação da azirina

9 (directamente) por um processo concertado (caminho b) (esquema 3). [2001EJOC2401]

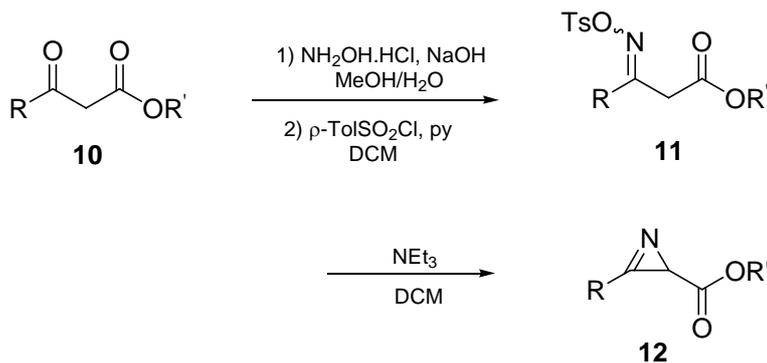
[1965JOC579]



Esquema 3

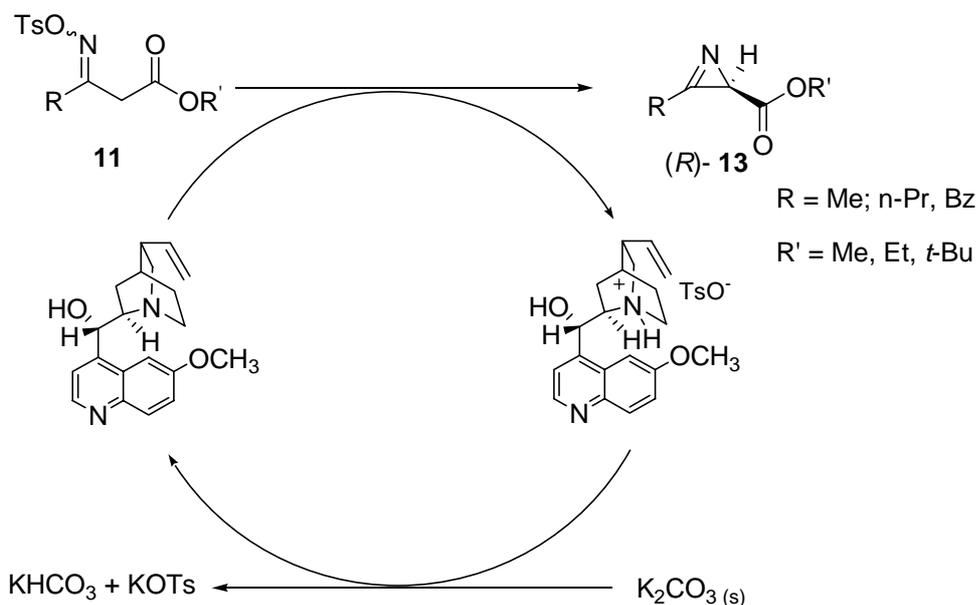
As 2*H*-azirinas portadoras de um grupo oxicarbonilo são potenciais  $\alpha$ -aminoésteres, compostos com natural interesse biológico, especialmente se a sua síntese for *enantio*-selectiva. Zwanenburg e colaboradores [1996JA8491] sintetizaram compostos deste tipo, tanto racémicos como quirais pelo método de Neber. Os esquemas sintéticos seguintes (esquemas 4 e 5) resumem o processo. A síntese *enantio*-selectiva mais eficiente fez uso da quinidina como base, sendo obtidas várias azirinas **13** com rendimentos entre 38 e 85 % e *enantio*-selectividades de moderadas a elevadas.

## INTRODUÇÃO



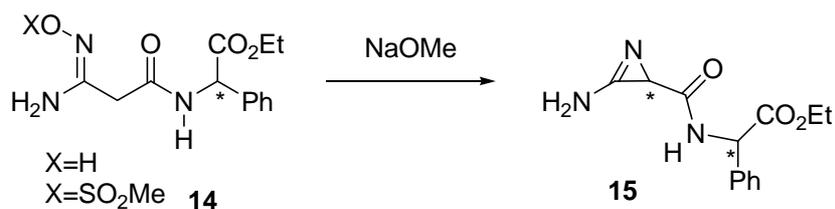
**Esquema 4**

A quinidina ao contrário da trietilamina consegue diferenciar os dois prótons metilénicos duplamente activados no substrato **11**. Os dois prótons são acessíveis de forma diferente à base o que permite a formação preferencial da azirina numa das configurações (esquema 5).



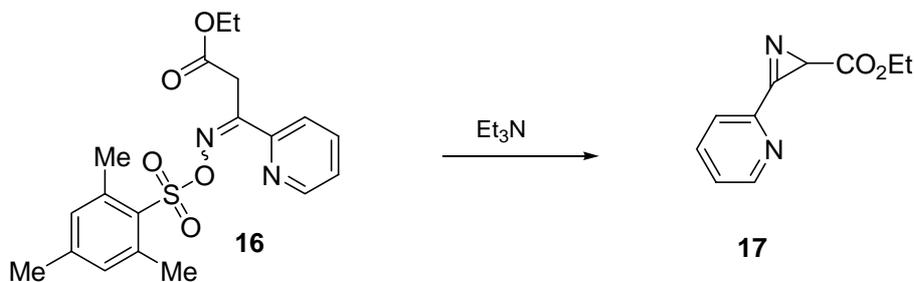
**Esquema 5**

Piskunova e colaboradores dizem também ter obtido azirinas quirais usando a fenilglicina como auxiliar quiral. O método está descrito no esquema 6. [1993T4671]



Esquema 6

Recentemente foi possível introduzir um grupo heteroaromático na posição 3 (2-piridil), utilizando um processo de ciclização do mesmo tipo na presença de trietilamina (esquema 7). [2005S555]

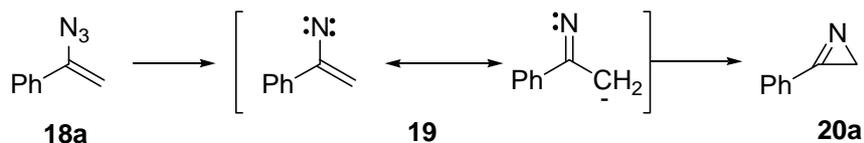


Esquema 7

### 1.1.2 – Por pirólise e fotólise de vinil azidas

O método de síntese mais usado e com maior aplicação prática na síntese de 2H-azirinas tem sido o tratamento térmico ou fotoquímico de vinil azidas. Este método foi usado pela primeira vez por Smolinsky, em 1961, por pirólise de  $\alpha$ -azido estireno **18a** em fase de vapor na obtenção de 2H-azirina **20a** (esquema 8). [1961JA4483] As azirinas **20b** e **20c** foram também obtidas a partir dos respectivos  $\alpha$ -azido estirenos.

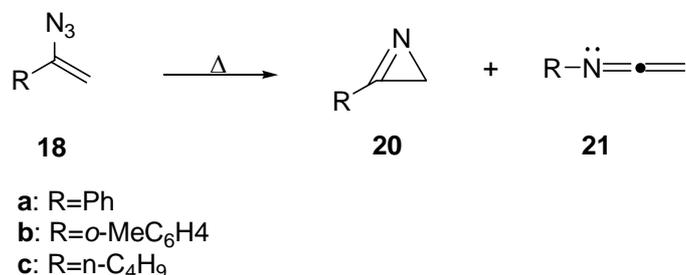
## INTRODUÇÃO



**Esquema 8**

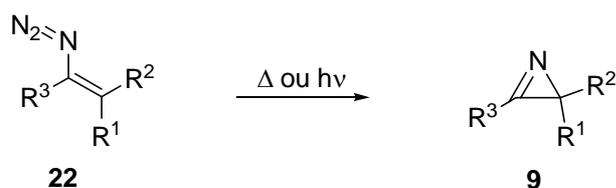
Os rendimentos das reacções foram moderados (50-60%) sendo o produto obtido com pequenas quantidades de impurezas de cetenimina **21** (cerca de 5%) (esquema 9).

[1962JOC3557] [B-1983MI3]



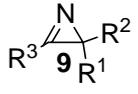
**Esquema 9**

A pirólise de vinil azidas pode ser estendida à obtenção de 2*H*-azirinas com grupos funcionais amina, alcóxido, aldeído, carbonilo, éster carboxílico, fosforilo e halogéneo. Em muitos casos existem dificuldades no isolamento do produto por razões de instabilidade dos próprios produtos. Uma forma de minimizar esse problema é a utilização de processos fotoquímicos que ocorrem geralmente a baixas temperaturas (esquema 10). A tabela 1 exemplifica algumas das possibilidades mencionadas na literatura. [2001EJOC2401]



**Esquema 10**

Tabela 1- 2H-Azirinas obtidas por pirólise (ou por fotólise) de vinil azidas

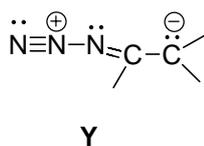
 Entradas	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Condições reaccionais
1	H	P(O)Ph <sub>2</sub>	Me	Δ
2	Ph	Cl	Ph	Δ
3	Me	H	COPh	Δ
4	H	H	CO <sub>2</sub> t- Bu	Δ
5	Me	Me	CH <sub>2</sub> P(O)(OEt) <sub>2</sub>	hν
6	Me	Cl	Et	hν
7	Ph	Bzl	Ph	hν

[2001EJOC2401]

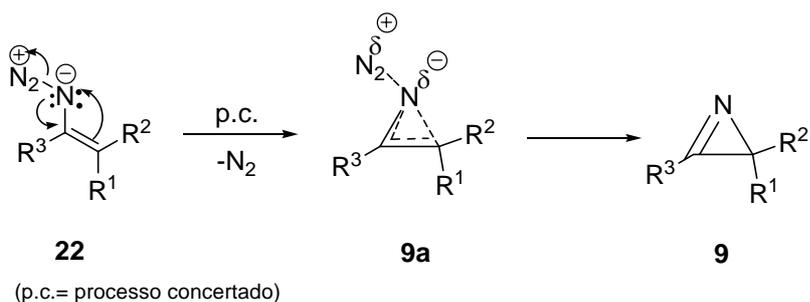
Embora a pirólise e a fotólise de vinil azidas **22** para a obtenção de azirinas seja um processo simples e bem estabelecido não acontece o mesmo com o seu mecanismo que é habitualmente visto como perda de N<sub>2</sub> e formação de um nitreno ou como a decomposição simultânea do grupo azido e fecho do anel de três membros. L'abbé e Mathys [1974JOC1778] efectuaram um estudo mecanístico de decomposição térmica de vinil azidas a diferentes temperaturas, tendo observado energias de activação moderadamente baixas assim como também entropias de activação condizentes com o mecanismo de Curtius. Por outro lado, sabe-se que a densidade electrónica do carbono β de vinil azidas é quase da mesma ordem de grandeza da de uma função amina em

## INTRODUÇÃO

enaminas, o que leva a crer que a estrutura **Y** contribui apreciavelmente para o híbrido de ressonância da azida, resultando daí que a ligação  $N_2 - N$  quebra facilmente tal como acontece com arilazidas em que a pirólise procede via nitreno. Smolinsky apresenta ainda um terceiro mecanismo via uma isotriazola instável. Assim são possíveis três mecanismos a), b) e c) para a decomposição térmica de vinil azidas em ordem à síntese de azirinas:

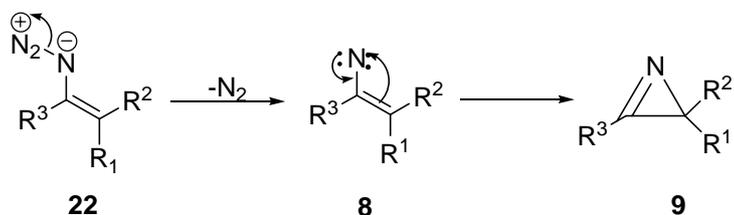


a) Processo concertado: perda do  $N_2$  simultanea com formação do anel (esquema 11);



**Esquema 11**

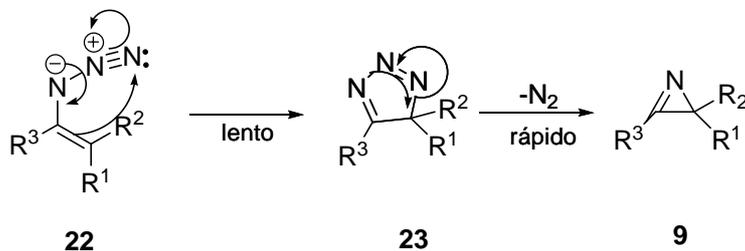
b) Formação de vinilnetro **8**, e sua posterior ciclização (esquema 12);



**Esquema 12**

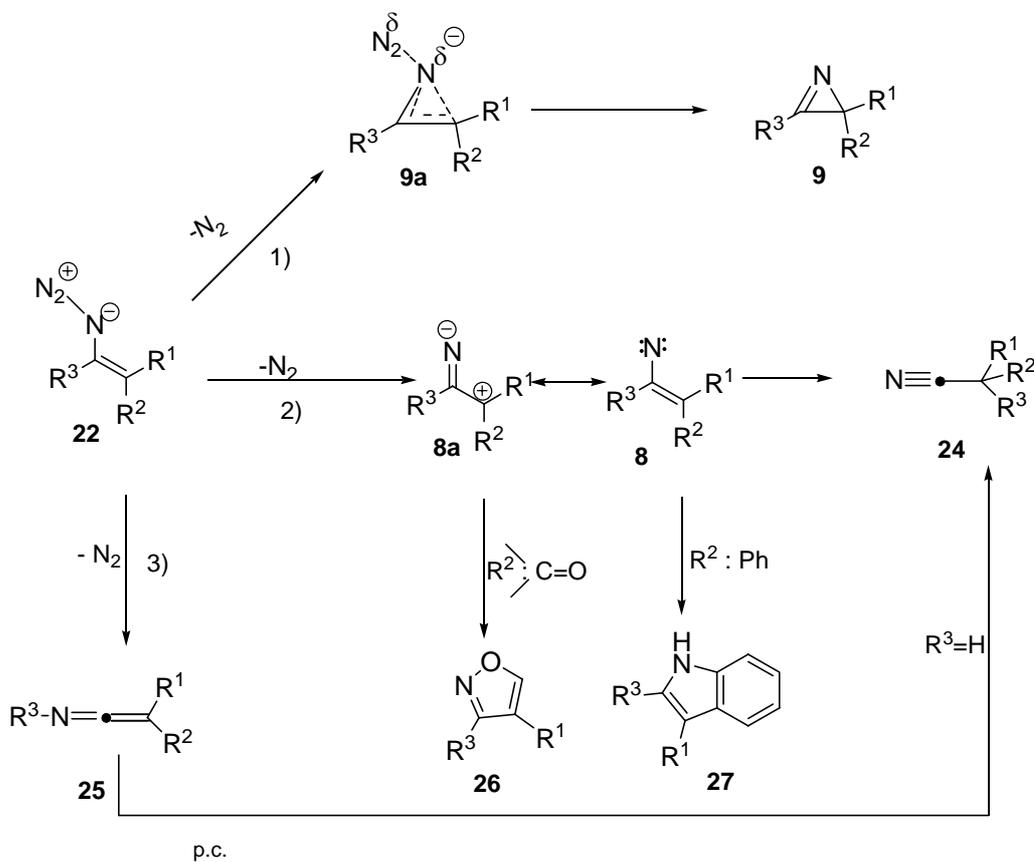
- c) Decomposição lenta via triazole **23** por ciclização da vinil azida, seguida de perda da molécula de azoto  $N_2$ , e consequente formação do anel (esquema 13).

[1975AG(E)775]



Esquema 13

Posteriormente aos trabalhos realizado por L'abbé e Mathys, Hassner e colaboradores [1986JOC3176] mostraram que a termólise de vinil azidas pode conduzir à síntese de azirinas, nitrilos, indóis e isoxazoles (esquema 14).



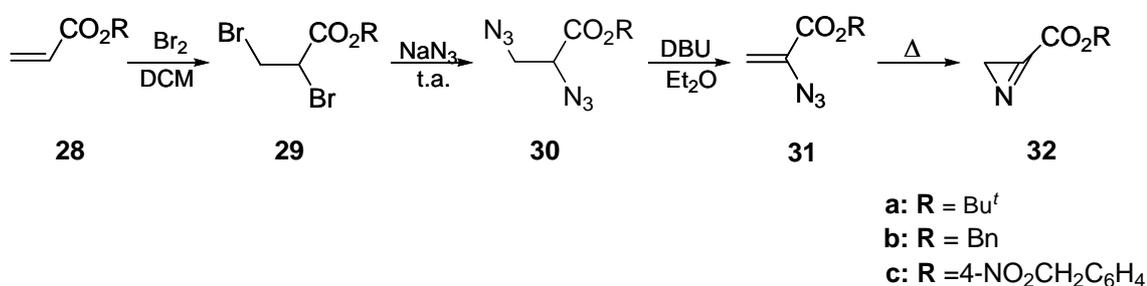
Esquema 14

## INTRODUÇÃO

O esquema 14 mostra uma síntese desses produtos, a partir de vinil azidas:

- 1) Os produtos de reacção são *2H*-azirinas quando o substituinte  $R^3$  é um grupo estabilizador de carga positiva, caso de grupos alquilo, arilo, alcoxilo, amino ou flúor;
- 2) As azirinas raramente são isoladas quando  $R^3$  é um próton, um grupo carbonilo, ou grupo desestabilizador de carga positiva. Neste caso ocorrem polimerizações e rearranjos com formação de nitrilos **24**, ou heterociclos tais como isoxazole **26** e o indole **27**;
- 3) A partir de vinil azidas cíclicas raramente se isolam azirinas, embora seja possível isolar aziridinas derivadas da reacção de álcoois com as azirinas que se formam como intermediários;
- 4) Formam-se isoxazoles **26** quando  $R^2$  é um grupo carbonilo.

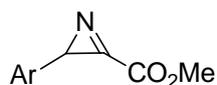
As *2H*-azirinas-3-carboxilato de alquilo podem ser geradas em poucos passos a partir de acrilatos. O esquema seguinte (esquema 15) mostra a sequência de sínteses para a sua obtenção. As *2H*-azirinas não substituídas em C-2 são particularmente reactivas e mostraram ser ferramentas bastantes úteis como dienófilos em reacções Diels-Alder como componentes aquirais. [1998TL7579] [2000SL1843]



Esquema 15

## INTRODUÇÃO

As 2-aryl-2*H*-azirinas-3-carboxilato de metilo são obtidas como misturas racémicas, usando a mesma metodologia (esquema 15). [1998JCS (P1) 299]



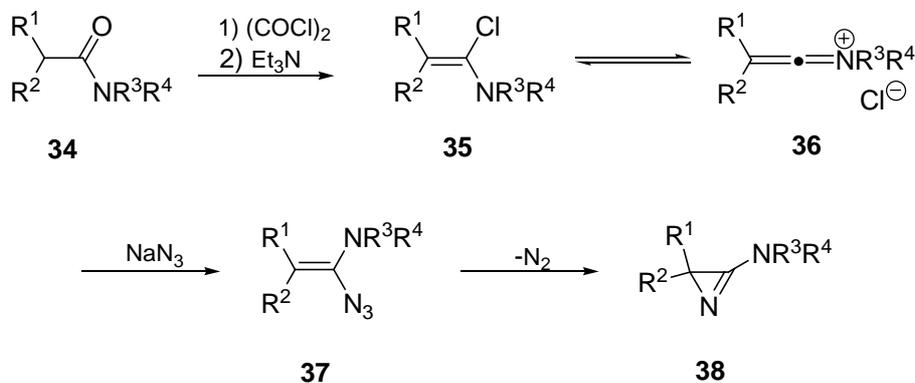
**33a:** Ar = 2,6-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**33b:** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**33c:** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Figura 2**

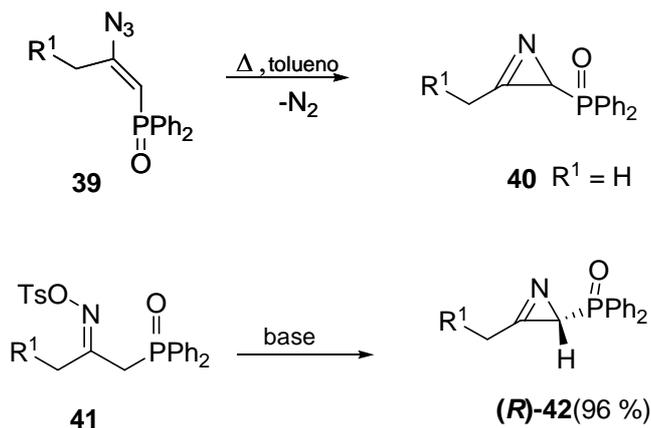
As 3-amino-2*H*-azirinas podem ser obtidas a partir de amidas dissustituídas **34** por tratamento com fosgênio na presença de base. Obtém-se as  $\alpha$ -cloroenaminas **35** como intermediárias que reagindo com azida de sódio via sal de cetenímínio geram as  $\alpha$ -azidoenaminas **37**. Por eliminação de uma molécula de azoto, por aquecimento, obtêm-se finalmente as respectivas 2*H*-azirinas **38** (esquema 16). [1991AG(E)238]



**Esquema 16**

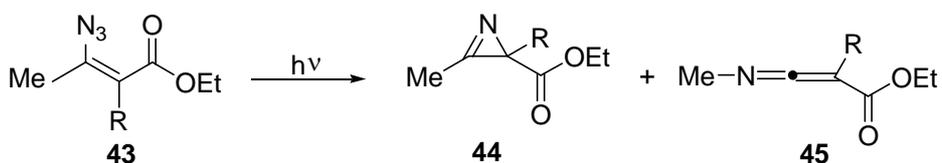
Algumas azirinas foram obtidas tanto por reacção de Neber a partir de tosil oximas como por pirólise de vinil azidas. É o caso das 2*H*-azirinas **40** e **42**, derivadas de óxidos de fosfina (esquema 17). [2000JOC3213]

## INTRODUÇÃO



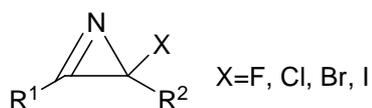
**Esquema 17**

A preparação de 2*H*-azirinas **44** foi realizada por Harvey e Ratts a partir de β-azidocrotonatos **43** (esquema 18). [B1983MI3] O β-azidocrotonato de etilo foi obtido por adição de azida de sódio em THF-H<sub>2</sub>O ao respectivo éster alénico. Neste ensaio foi obtida também uma pequena quantidade de cetenimina como impureza do mesmo tipo que foi encontrada por Smolisnky na pirólise do α-azidoestireno.



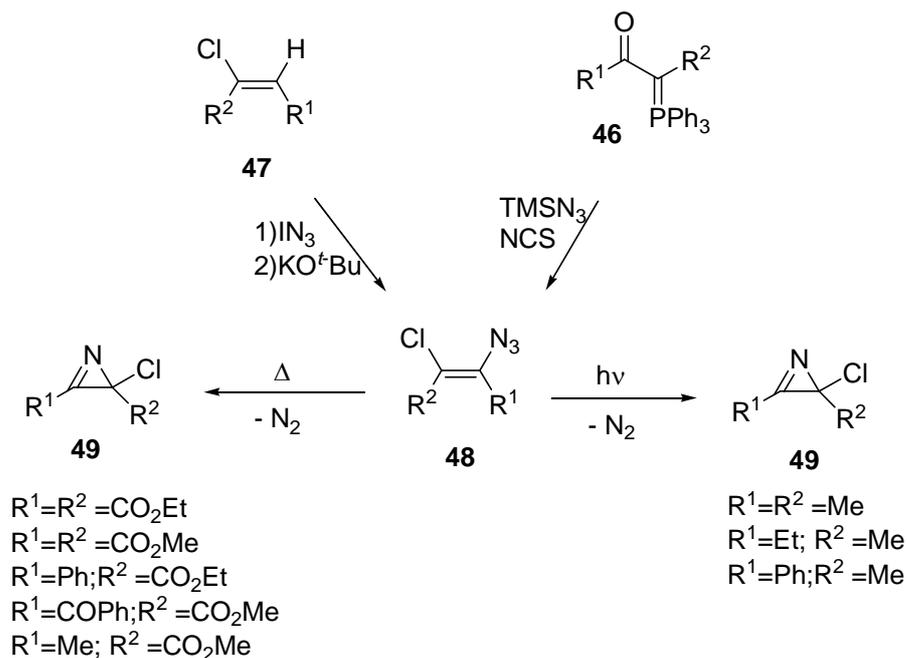
**Esquema 18**

As 2-halo-2*H*-azirinas foram obtidas por Pinho e Melo e colaboradores [2004OS275] sintetizaram tanto por pirólise como por fotólise a partir de vinil azidas (figura 3) (esquema 19).



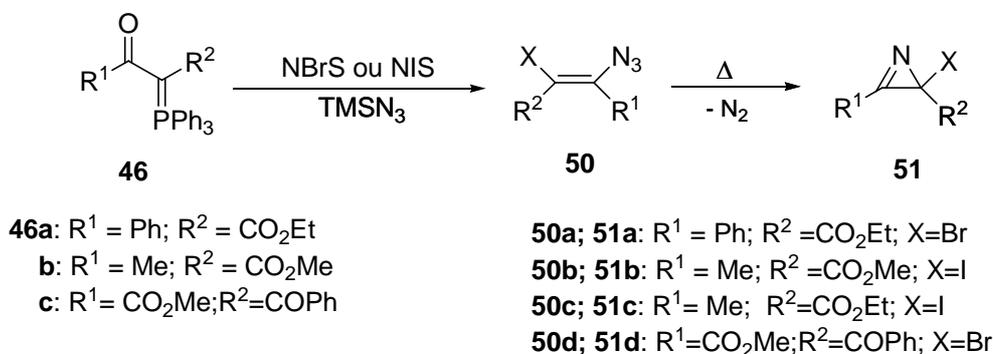
**Figura 3**

INTRODUÇÃO



Esquema 19

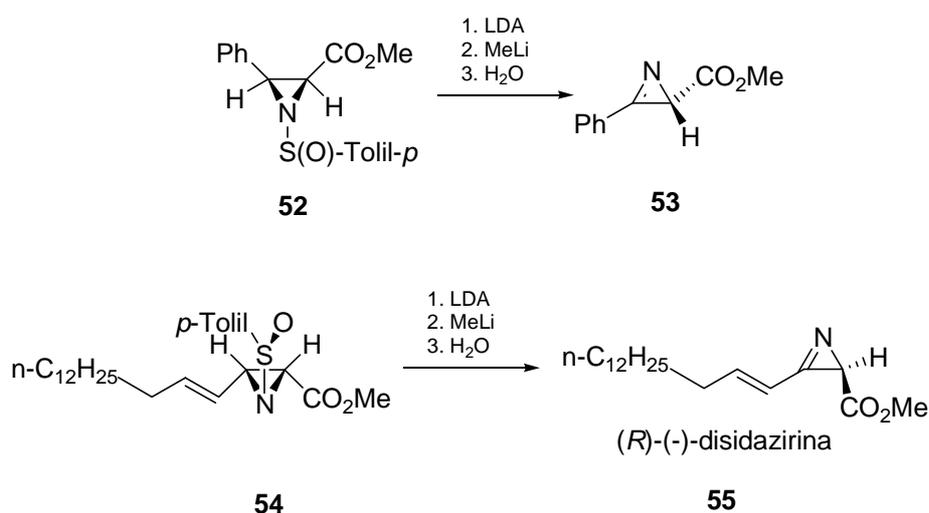
Os  $\alpha$ -azido- $\beta$ -cloroacrilatos **48** são precursores de algumas 2-halo-2H-azirinas, que são obtidas por decomposição térmica ou fotoquímica desses precursores (esquema 19). Os compostos **48** podem ser obtidos por sua vez ou a partir de ileto de fósforo **46** ou a partir de cloreto de vinilo **47** [2004OS275]. Os  $\alpha$ -azido- $\beta$ -bromo e os  $\alpha$ -azido- $\beta$ -iodo **50**, podem também ser obtidos a partir de ileto de fósforo e originar as respectivas azirinas **51** por pirólise (esquema 20). [2000TL7217]



Esquema 20

### 1.1.3- Síntese assimétrica de 2*H*-azirinas

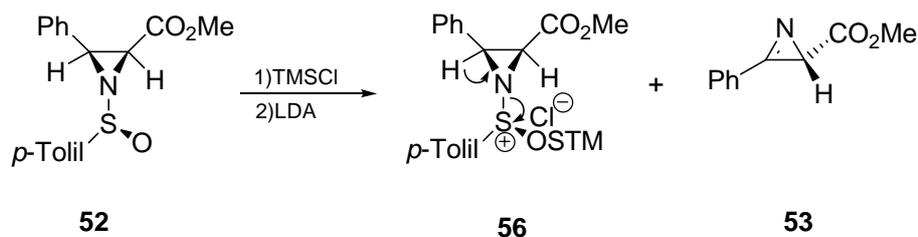
Em 1995 foi descrita a primeira síntese de (*R*)-(-)-disidazirina, [1995JA3651] obtida a partir de carboxilato de *cis*-*N*-sulfinilaziridina de metilo **54** por tratamento com LDA/MeI. O produto foi obtido com 42 % de rendimento. Os autores referem a aplicação do mesmo método a outras azirinas o que permite classificá-lo como um método geral de síntese *enantio*-selectiva de ésteres de 2*H*-azirina-2-carboxilato, em que o composto **55** é um caso representativo (esquema 21).



Esquema 21

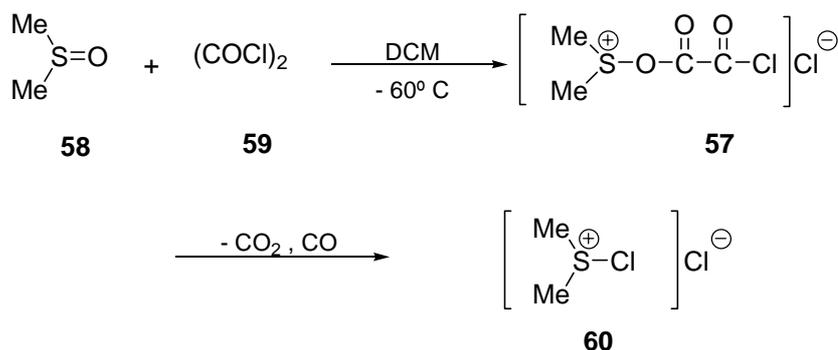
O rendimento das azirinas **53** a partir de *N*-sulfinilaziridina **52** podem ser melhoradas quando estas forem tratadas primeiramente com TMSCl e depois LDA - 95° C. Se a temperatura de adição for -78°C o rendimento não melhora relativamente ao primeiro rendimento publicado por Franklin A. Davis [1995JA3651]. O efeito do cloreto de trimetilsililoxi está relacionado com a formação da ligação silício-oxigénio segundo a espécie **56** (esquema 22).

## INTRODUÇÃO



**Esquema 22**

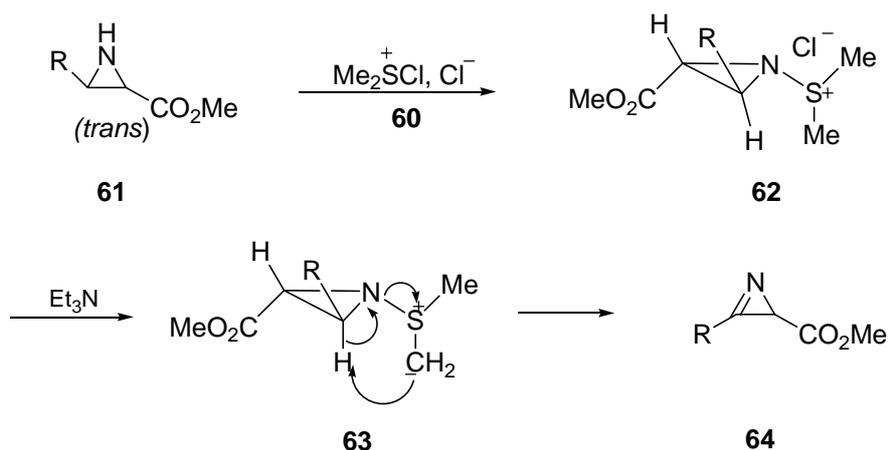
Zwanenburg e colaboradores contribuíram para a simplificação da síntese destas azirinas fazendo a oxidação pelo método de Swern. [1995TL4665] Este método baseia-se na reacção entre o cloreto oxalilo e dimetilsulfóxido a baixas temperatura com a formação de uma espécie reactiva **60** (esquema 23). [1981S165]



**Esquema 23**

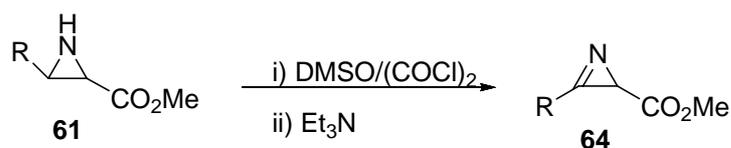
Inicialmente o azoto da aziridina ataca o ião **60**, formando-se a espécie **62** que evolui para um ileto de sulfónio **63** e finalmente para a 2*H*-azirina **64**. Os esquemas 24 e 25 explicam o mecanismo da oxidação de Swern a partir de aziridinas *trans* **61** e *cis* **65**, respectivamente [1995TL4665].

INTRODUÇÃO



Esquema 24

Tabela 2- Resultados obtidos na oxidação de *trans*-2-carboxilato aziridina de metilo pelo método de Swern



R	Config.	e.e. (%)	conversão %	$\eta$ (%)	$\alpha_{\text{D}}^{20}$ (em $\text{CHCl}_3$ )
$\text{n-C}_3\text{H}_7$	<i>2R,3S</i>	89	86	72	-76,0 (c=0.7)
$\text{n-C}_7\text{H}_{15}$	<i>2S,3R</i>	nd	91	86	+55,5 (c=1.1)
$\text{n-C}_8\text{H}_{17}$	<i>2R,3S</i>	95	85	83	-30 (c=0.6)
Ph	<i>2S,3R</i>	100	96	84	+274 (c=0,6)
Ph	<i>2R,3S</i>	100	96	86	-290 (c=1,1)

nd – não determinada

INTRODUÇÃO

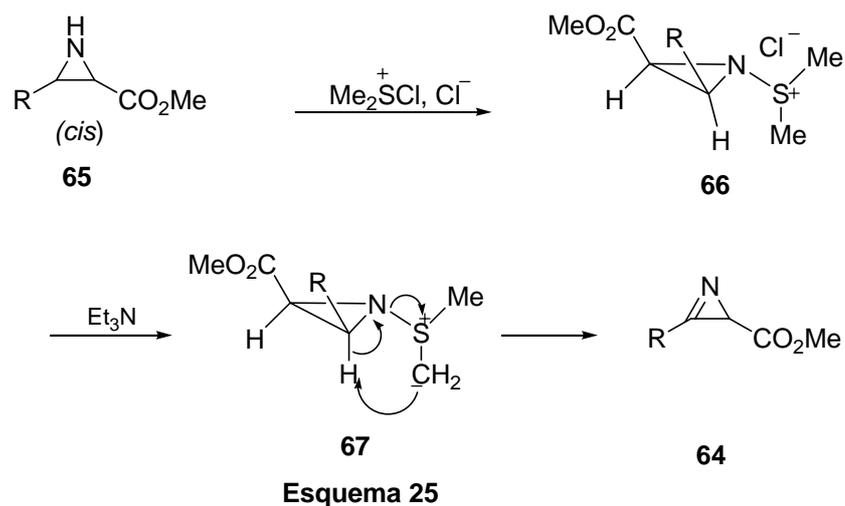
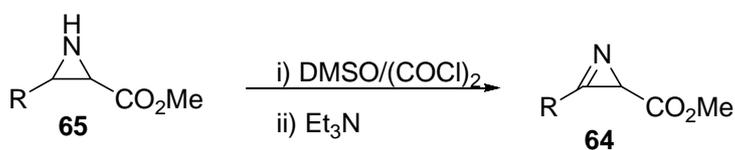


Tabela 3- Resultados obtidos da oxidação de *cis*-2-carboxilato aziridina de metilo pelo método de Swern



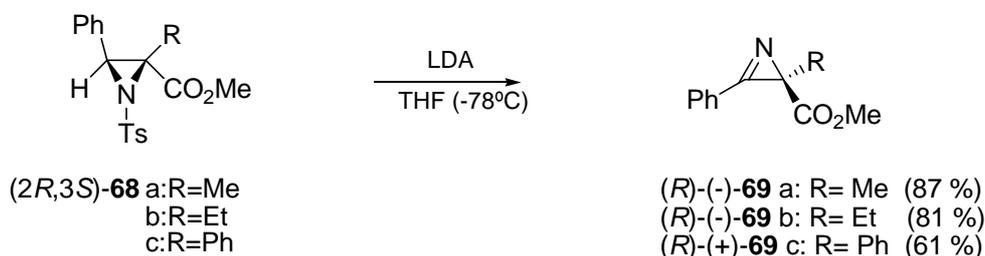
R	Config.	e.e. (%)	conversão %	$\eta$ (%)	$\alpha_D^{20}$ (em $\text{CHCl}_3$ )
PhCH <sub>2</sub>	2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>	nd	100	70	+58,3 (c=0.6)
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>	nd	77	63	-66,9 (c=0,2)
Me	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	100	100	54	-98,9 (c=0.5)
Ph	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>	100	70	60	+281 (c=0,5)

nd. - não determinada

Franklin e colaboradores [1999JOC8929] desenvolveram um método de síntese assimétrica para as (*R*)-(+)-2-metoxicarbonil-3-fenil-2*H*-azirina **69** por tratamento com

## INTRODUÇÃO

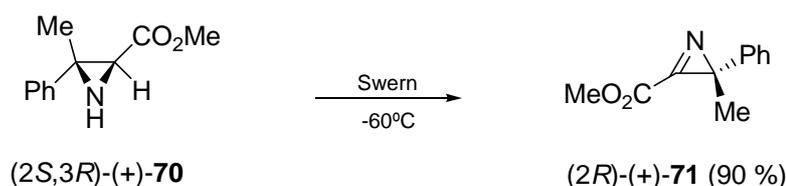
LDA e eliminação de ácido tosílico das (2*R*,3*S*)-(+)-*N*-(*p*-toluenosulfinil)-2-metoxicarbonil-3-fenilaziridina **68** (esquema 26).



**Esquema 26**

Esta metodologia foi aplicada também na obtenção da primeira síntese assimétrica dos dois isómeros (*R*) e (*S*) da disidazirina. [1999JOC8929]

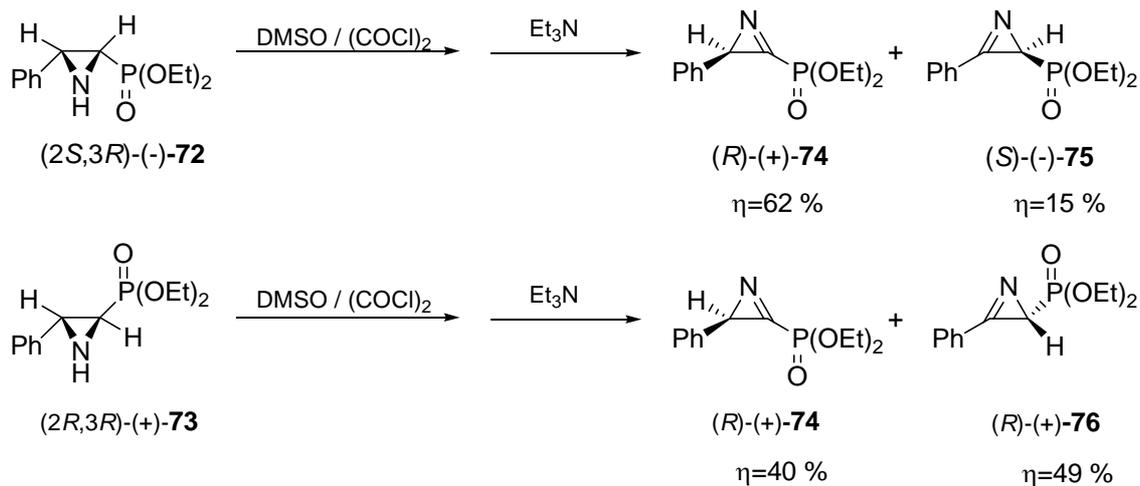
A síntese do enantiómero (2*R*)-(+)-3-metoxicarbonil-2-metil-2-fenil-2*H*-azirina **71** também foi obtida pelo mesmo método (oxidação de Swern) a partir da (2*S*,3*R*)-(+)-3-metil-3-fenilaziridinacarboxilato de metilo **70** a -60° C com rendimento de 90%. Foi a primeira síntese enantiomericamente selectiva de uma azirina com o grupo carboxilo conjugado com a ligação C=N do anel (esquema 27). [1999JOC8929]



**Esquema 27**

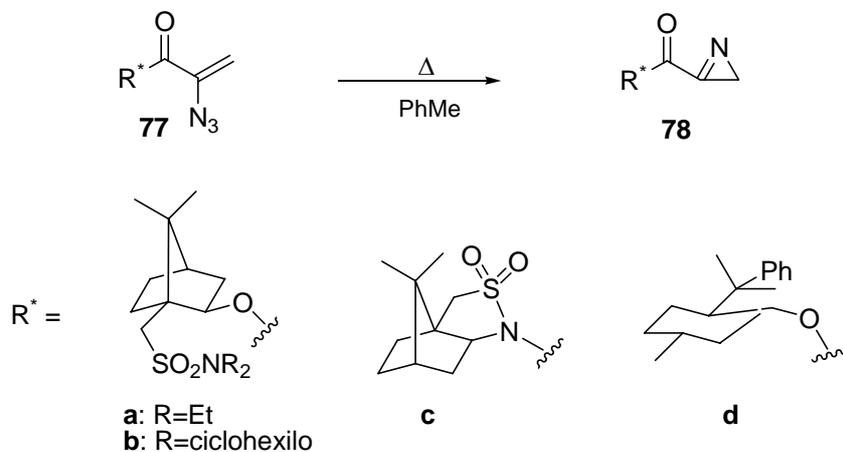
As 3-fosfonato-2*H*-azirinas quirais foram também sintetizadas por oxidação de Swern a partir de aziridinas [1999TL249]. Os produtos apresentam-se no entanto sempre contaminados com o *regio*-isómero de fosfonato de azirínio **75** / **76** (esquema 28).

## INTRODUÇÃO



**Esquema 28**

Um outro grupo de *2H*-azirinas quirais **78**, obtidas na literatura incorporam um auxiliar quiral na função éster/amida da azirina, sendo obtidas com bons rendimentos (80-100%) por termólise dos  $\alpha$ -acrilatos correspondentes (esquema 29).



**Esquema 29**

O centro quiral desta azirina encontra-se longe do sítio reactivo sendo por isso moderada a sua *diastereo*-selectividade em reacções de cicloadição de Diels-Alder com vários dienos (ciclopentadieno, 1-metoxi-1,3-butadieno, 3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno,

etc). [2002JCS(P1)1911][1999JCS(P1)1399] No entanto a *diastereo*-selectividade é fortemente aumentada pelo uso de catalisadores metálicos. [2003JOC9958]

## 1.2- Reactividade de 2H-azirinas

As 2H-azirinas comportam-se como iminas, mas estão sujeitas a uma elevada tensão do anel. Muito da sua química foi descoberta como resultado de inúmeras investigações realizadas durante os anos 1960-1970 [B-2001MI7]. A tensão de anel, a reactividade da ligação  $\pi$ , o par de electrões livre no átomo de azoto e a capacidade de sofrer abertura do anel através de calor ou por excitação fotoquímica, dando produtos reactivos como vinil nitrenos, iminocarbenos e iletos nitrilos, fazem dele um excelente reagente na sínteses de heterociclos [2001EJOC2401]. Estes pequenos heterociclos podem comportar-se como nucleófilos ou como electrófilos. O par de electrões livres do átomo de azoto permite que reaja primeiramente como um nucleófilo, embora a disponibilidade electrónica seja muito mais baixa do que a de uma simples amina alifática. Por hidrólise ácida as azirinas originam  $\alpha$ -amino cetonas. Por outro lado a polarização da dupla ligação C=N é responsável pelo carácter electrofílico da azirina. Estudos efectuados revelam que a energia relacionada com a tensão do anel da 2H-azirina tem valores superiores a  $170 \text{ KJ.mol}^{-1}$ , muito superiores aos de aziridinas em que essa energia cai para valores próximos de  $109 \text{ KJ.mol}^{-1}$  [2002JOC66].

### 1.2.1- Decomposição térmica e rearranjos

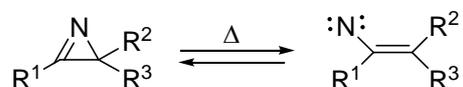
As decomposições térmicas e fotoquímicas das 2H-azirinas envolvem abertura *regio*-selectiva do anel de três membros por quebra da ligação C-N obtendo-se produtos

## INTRODUÇÃO

instáveis como nitrenos e iletos nitrilos. Esses intermediários por sua vez podem reagir novamente em reacções de cicloadição, através de rearranjos ou por outros processos.

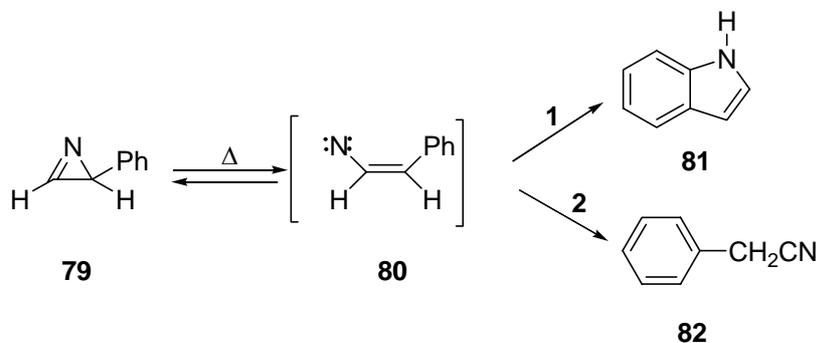
[2001EJOC2401]

As reacções químicas de *2H*-azirinas envolvendo temperaturas elevadas originam rupturas de ligações, fundamentalmente as ligações C(2)-N ou C-C. Por ruptura da ligação mais fraca C(2)-N, obtém-se normalmente como produto, o vinil nitreno (esquema 30).



Esquema30

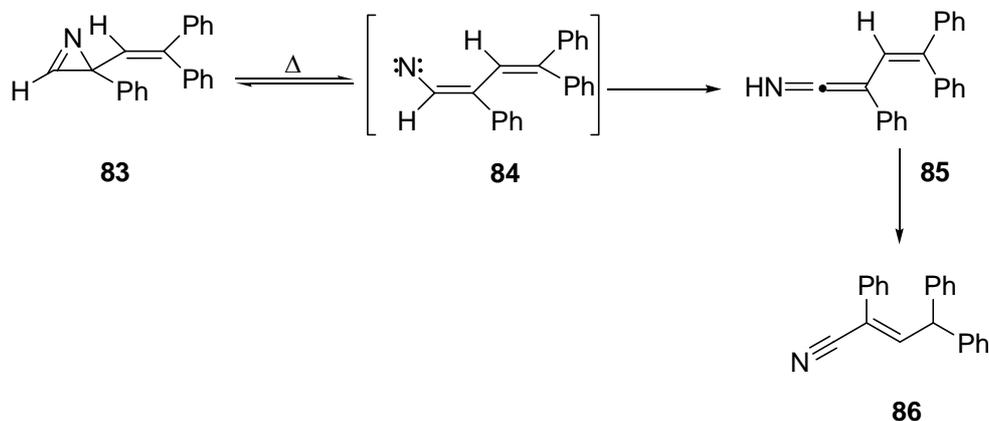
Isomura, Kobayashi e Taniguchi [1968TL3499] referiram que por decomposição térmica a 2-fenil-2*H*-azirina **79** (refluxo em hexadecano) originou uma mistura 1:1 de indole e fenilacetoneitrilo. Um mecanismo provável para a formação destes produtos envolve a ruptura da ligação C(2)-N gerando o vinil nitreno **80**. Este intermediário pode sofrer inserção no anel aromático e originar o indole **81** (caminho 1) ou então rearranjar (caminho 2) obtendo-se o fenilacetoneitrilo **82** (esquema 31).



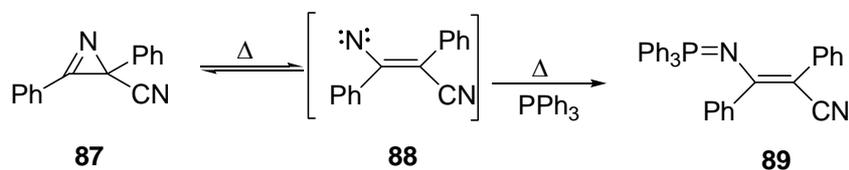
Esquema 31

## INTRODUÇÃO

Um outro rearranjo térmico descrito ocorre a partir da 2*H*-azirina **83** com formação do vinilnitreno **84** (um intermediário) e formação final do nitrilo **86** (esquema 32) [B-1983MI3].

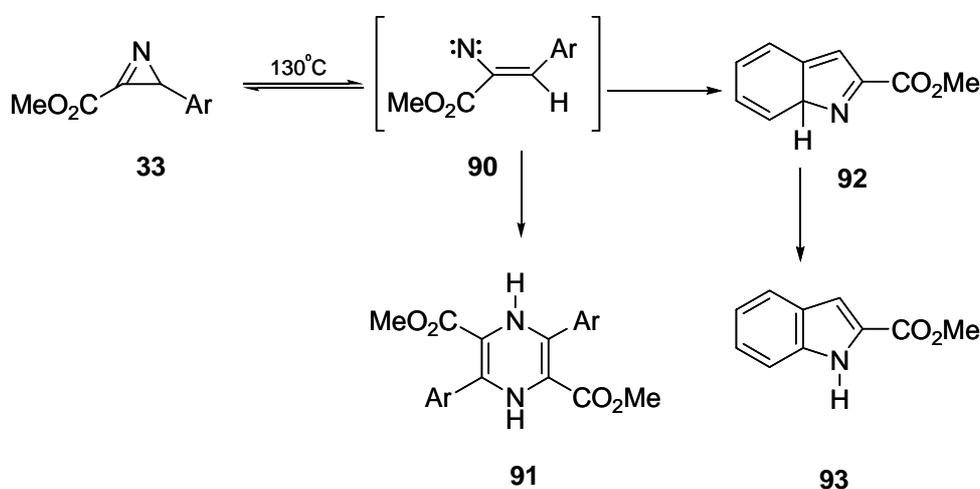


Uma evidência da presença de vinilnitrenos na termólise de azirinas foi obtida por Kanomata e Nakata ao realizar o aquecimento da 2,3-difenil-2-ciano-2*H*-azirina **87** na presença de trifetilfosfina. Foram obtidos N-vinilfosfazenos **89** (esquema 33). [1998H2551] Este tipo de compostos tem utilidade na síntese de heterociclos tais como 1,3-oxazinas e derivados de piridina, em compostos bicíclicos e policíclicos, na preparação de produtos naturais biologicamente activos e na preparação de alcalóides farmacologicamente activos. [2001EJOC2401][1999JOC6239]



## INTRODUÇÃO

Rearranjos térmicos com grupos insaturados na posição C(2) do anel de *2H*-azirina, geralmente fornecem heterociclos de azoto com anéis de cinco e seis membros. O mecanismo de formação desses heterociclos mostra o envolvimento de intermediários do tipo vinilnitreno. Por exemplo a termólise de *2H*-azirina com um grupo arilo em C-2 resulta na formação de indole **93** e a formação de dihidropirazina **91**. O surgimento destes compostos poderá ser explicado através de um processo de dimerização do nitreno **90** (esquema 34). [1985S186]

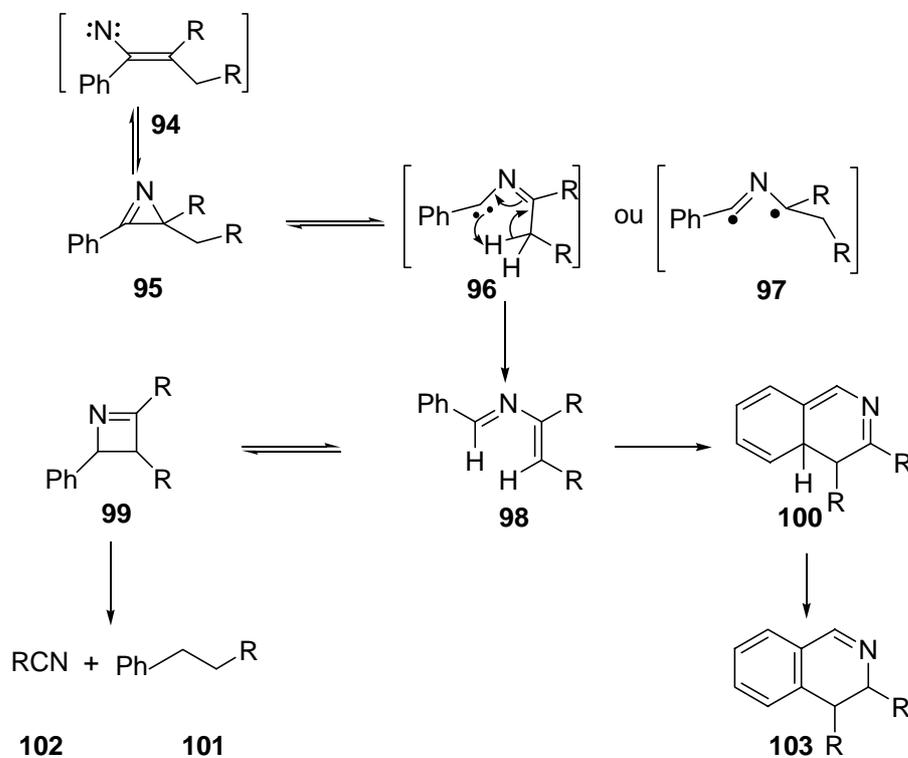


Esquema 34

A ruptura de ligações C–C das *2H*-azirinas são menos comuns do que as rupturas C(2)-N e requerem temperaturas substancialmente elevadas. Excelente evidência para a observação desse tipo de ruptura pode ser observada através da pirólise na fase vapor de algumas *2H*-azirinas reportadas por Bergman e Wendling. [B-1983MI3] Eles estudaram a pirólise de 2-metil-3-fenil-*2H*-azirina a 565 ° C. Os produtos de reação obtidos foram o estireno (56 %), o benzonitrilo (2 %) e resíduos de material polimérico. A 2-etil-3-fenil-*2H*-azirina origina resultados comparáveis. A pirólise da 2,2-dimetil-3-fenil-*2H*-azirina a 472° C originou o estireno (10 %), benzonitrilo (6 %), acetonitrilo (pequenas

## INTRODUÇÃO

quantidades), polímero (20 %) e um azadieno (24 %). Quando a pirólise foi realizada a 545° C, essa mesma azirina deu os seguintes produtos: estireno (56 %), benzonitrilo (4 %), 3-metildihidroisoquinolina (5 %) e polímero (32 %). Com essas experiências Bergman e Wendling, propuseram que a ruptura da ligação C–C produzia um vinil carbeno **96** ou uma espécie 1,3-di-radicalar **97** como produtos intermediários. A abstracção do hidrogénio pelo carbeno (ou da espécie di-radicalar) resultava na formação do intermediário chave nesta reacção, que é o azabutadieno **98**. Uma electrociclização ( $4\pi$  electrões) endotérmica poderá então gerar uma pequena quantidade de azetina **99**, que após fragmentação produz os nitrilos e estirenos observados conforme descrito nos resultados anteriores. Por outro lado a electrociclização do azabutadieno **98** envolvendo  $6\pi$  electrões, produz a espécie **100**, que por rearranjo 1,5 sigmatrópico do H na posição 4a origina a dihidroisoquinolina **103** (esquema 35). [B1983 MI3]



Esquema 35

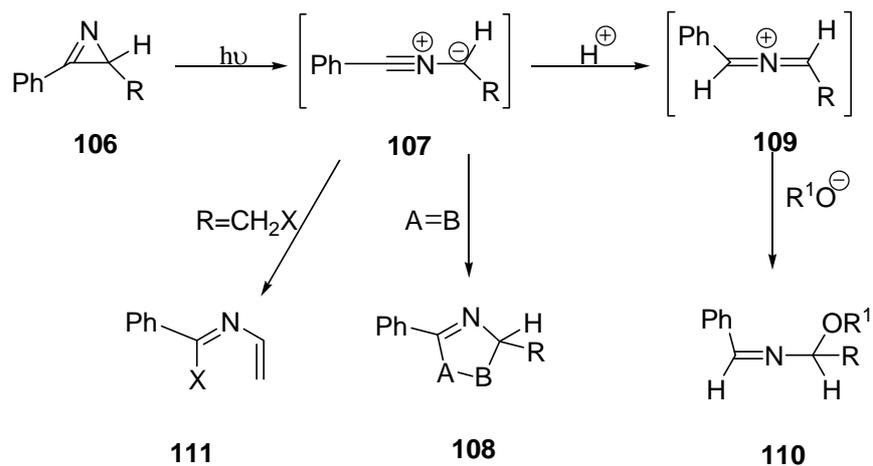
A ligação C–C de 3-amino-2*H*-azirinas **104** pode também sofrer ruptura por aquecimento a 340-400° C [1983HCA262]. Formam-se os 2-azabuta-1,3-dienos **105** que são compostos úteis como heterodienos em reacções de Diels-Alder (esquema 36).



Esquema 36

### 1.2.2- Reacções fotoquímicas

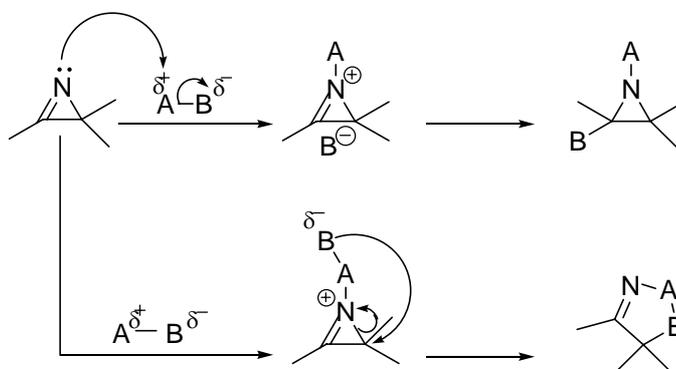
As 2*H*-azirinas são substâncias fotoquimicamente bastante reactivas. Por irradiação com luz, a ligação C–C rompe selectivamente formando-se iletos nitrilo. Estas espécies são dipolos 1,3, úteis na síntese de compostos cíclicos e acíclicos [1998CR863]. Quando uma solução de 3-fenil-2*H*-azirina **106** em acetonitrilo ou etanol é irradiada com luz de laser forma-se o ileto fenilnitrilo **107**. Na presença de olefinas electro-deficientes (A=B) o intermediário, ileto fenilnitrilo **107**, reage como componente em reacções de cicloadição 1,3-dipolares obtendo-se heterociclos de azoto de cinco membros **108**. Neste caso, é necessário excluir a presença de etanol. Se o etanol for utilizado como solvente na fotólise, os iletos de nitrilo são protonados sendo obtido cationes azulénio **109** que por reacção de adição nucleofílica formam  $\alpha$ -alcoximinas **110** [1992JCS(P2)1985]. O ileto fenilnitrilo **107**, quando R=CH<sub>2</sub>X, sendo X um bom grupo abandonante, isomeriza formando-se 2-azadieno **111** (esquema 37).



Esquema 37

### 1.2.3- 2H-Azirinas como nucleófilos

Embora a basicidade do átomo de azoto do anel de 2H-azirina seja menor do que uma amina alifática, ela pode funcionar como um reagente nucleofílico. Estes substratos reagem com compostos eletrofílicos obtendo-se derivados de azoto com anéis de três ou cinco membros. O primeiro passo consiste num ataque nucleofílico da azirina envolvendo o par de electrões do azoto ao reagente eletrofílico com formação de um sal de aziridínio. Em seguida ocorre o ataque nucleofílico inter ou intramolecular com formação do heterociclo (esquema 38). [2001EJOC2401]

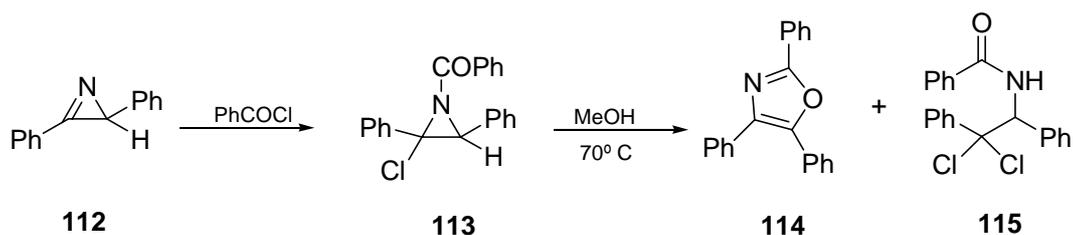


Esquema 38

## INTRODUÇÃO

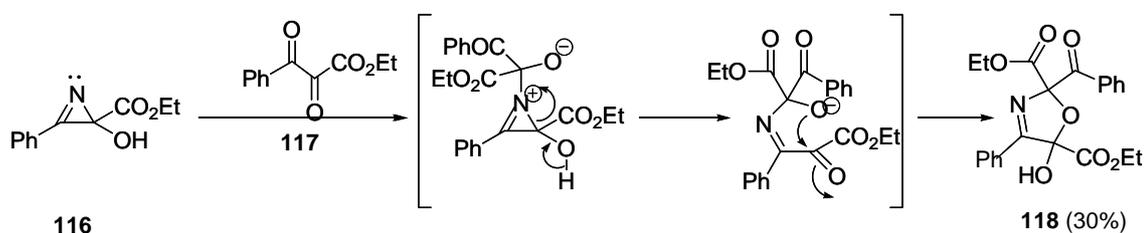
As 2*H*-azirinas reagem por exemplo com agentes acilantes fortes tais como os cloretos de acilo. O grupo acilo é adicionado ao átomo de azoto e o íon cloreto é adicionado à dupla ligação C=N. Formam-se N-acilo-2-cloroaziridina do tipo **114** com excelente rendimento. Se a acilaziridina for dissolvida em solventes polares e aquecida, é convertida numa mistura de oxazole **114** e de dicloroamida **115** (esquema 39).

[1981HCA1515]



**Esquema 39**

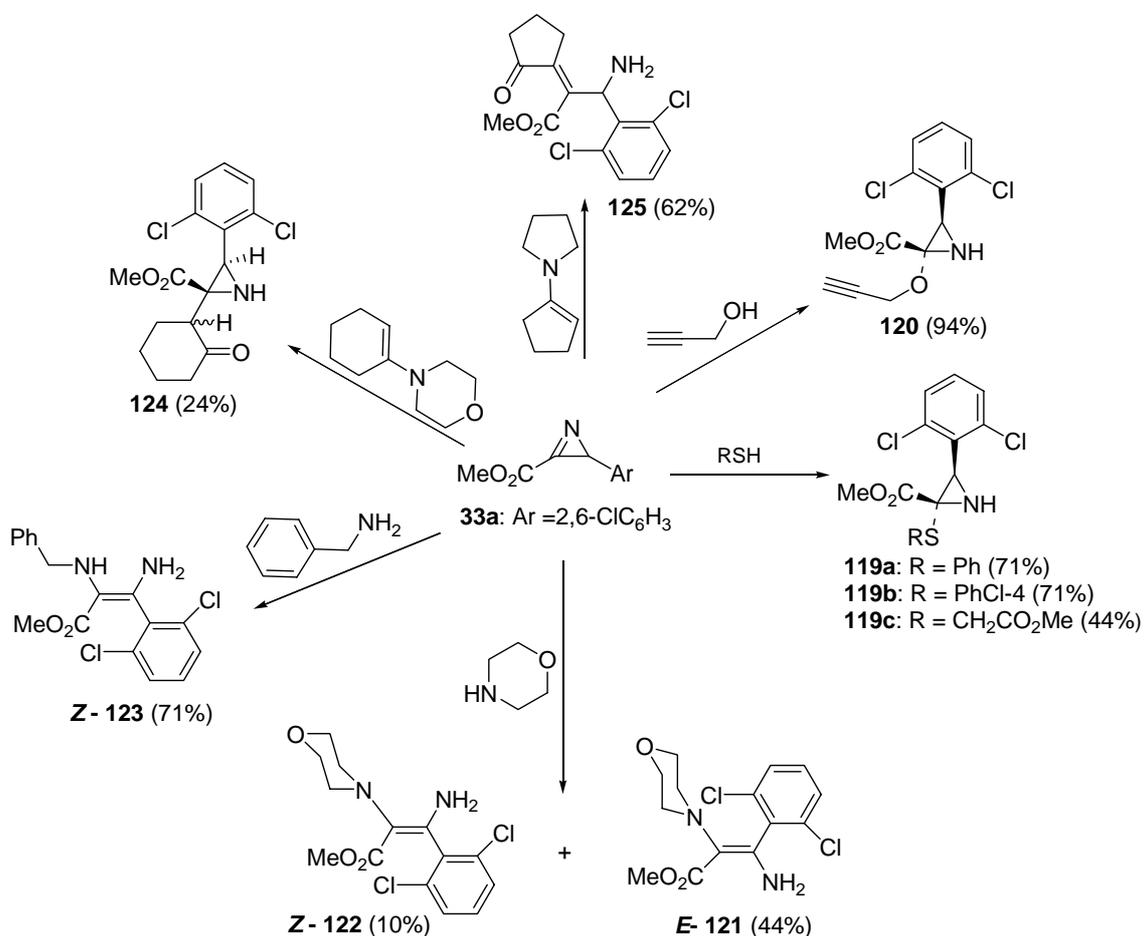
As 2*H*-azirinas substituídas na posição 2 reagem com compostos carbonílicos obtendo-se produtos com expansão do anel. Por exemplo o esquema 40 descreve uma síntese de derivados de oxazolina funcionalizados. A reacção provavelmente começa com um ataque nucleofílico intermolecular da azirina ao carbonilo seguido da abertura do anel de três membros e uma adição nucleofílica com formação de um heterociclo de cinco membros (esquema 40). [2000TL7217] [2001EJOC 2401] [2002JOC66]



**Esquema 40**

1.2.4 - 2*H*-Azirinas como electrófilos

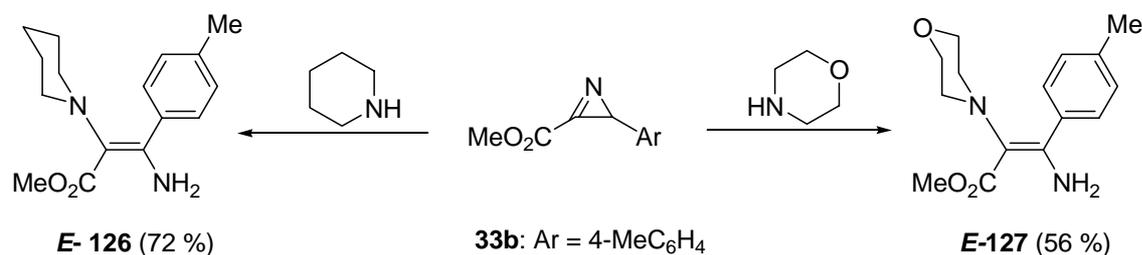
As 2*H*-azirinas podem comportar-se como electrófilos em adições nucleofílicas. A polarização da dupla ligação C=N é responsável pelo carácter electrofílico do carbono C-3 do anel da azirina (e também pelo carácter nucleofílico do átomo de azoto). São conhecidos muitos exemplos de adição de nucleófilos à ligação C=N de 2*H*-azirinas (esquema 41). [1999JCS (P1) 1305]



Esquema 41

## INTRODUÇÃO

Os esquemas 41 e 42 mostram as reacções de duas 2-aryl-2*H*-azirina-3-carboxilatos de metilo **33a** e **33b** com nucleófilos de vários tipos. Com tióis formam-se aziridinas **119a-c**. Com álcool propargílico obtém-se a aziridina **120**. Com aminas alifáticas secundárias, forma-se uma mistura de 3-aminoacrilatos **121** e **122** (forma *E* e *Z*) no caso da azirina **33a**, e apenas um isómero no caso da azirina **33b** (compostos *E*-**126** e *E*-**127**). Com a benzilamina forma-se o composto **123**, na forma *Z*, como produto exclusivo. Com enaminas obtém-se os produtos de adição **124** e **125**. Parece provável que todas estas reacções se iniciem com a formação de produtos de adição como acontece nas reacções com tióis e álcool propargílico sendo que depois ocorra isomerização com abertura do anel de três membros. No caso da reacção com aminas formam-se aminoacrilatos nas duas formas isoméricas, *E* e *Z*, mas a proporção de formação destes isómeros não está bem estabelecida. [1999JCS(P1)1305]



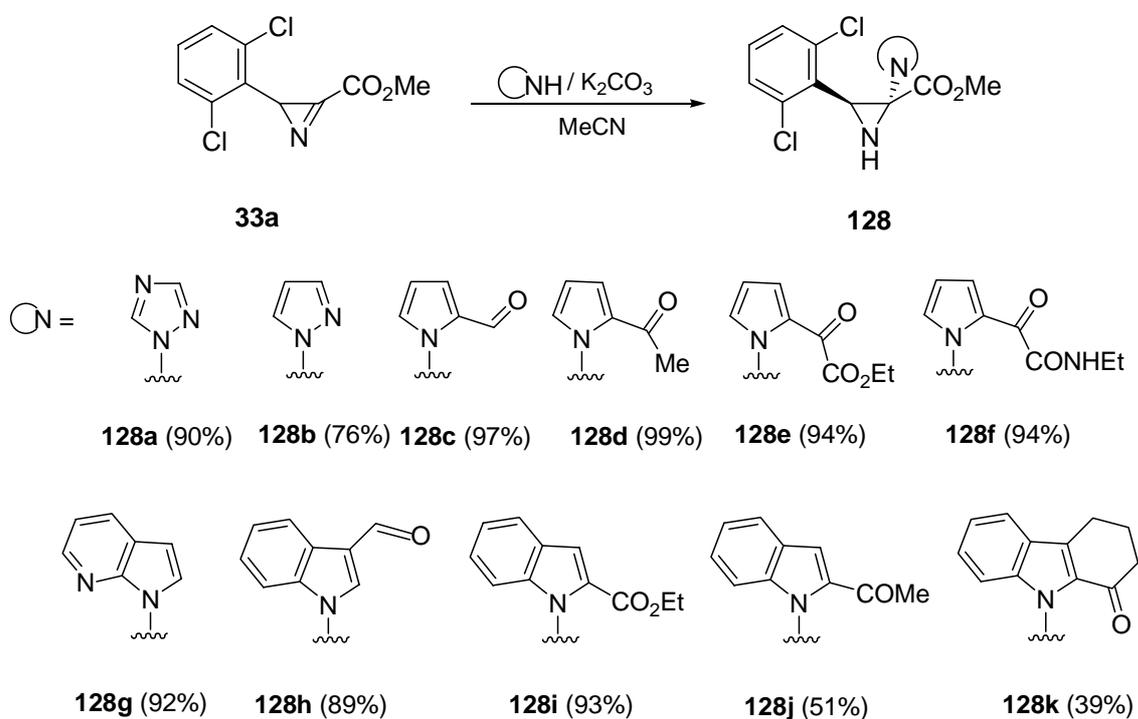
**Esquema 42**

As reacções de adição de nucleófilos a azirinas foram estendidas a heterociclos de azoto activadas. Por exemplo a 2-(2,6-diclorofenil)-2*H*-azirina-3-carboxilato de metilo **33a** com vários heterociclos de azoto na presença de carbonato de potássio em acetonitrilo. As reacções apresentam em geral uma elevada *stereo*-selectividade *trans*. O azoto nucleofílico adiciona-se a dupla ligação C=N desta azirina pela face menos impedida,

## INTRODUÇÃO

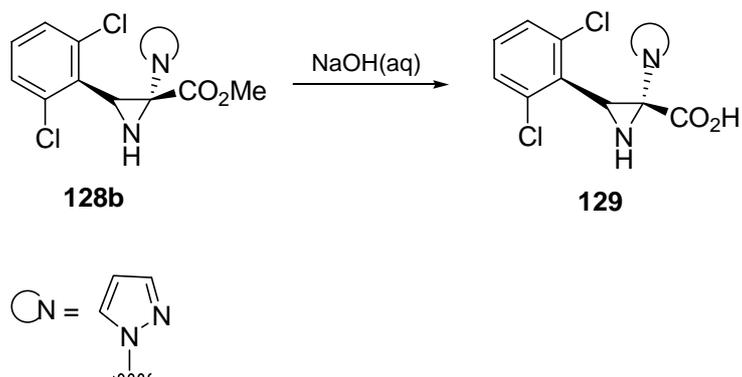
levando à formação da respectiva aziridina em que o substituinte arilo e o nucleófilo admitido se encontram na posição *trans*, um em relação ao outro.

As aziridinas não substituídas no azoto que suportam um grupo substituinte amino não são comuns porque o par de electrões isolado do azoto exocíclico tende a promover a abertura do anel. No caso dos adutos **128**, uma vez que o par de electrões do azoto exocíclico se encontra disperso por conjugação no sistema aromático, esse facto pode ser responsável pela maior estabilidade da aziridina (esquema 43). [2000TL4991]



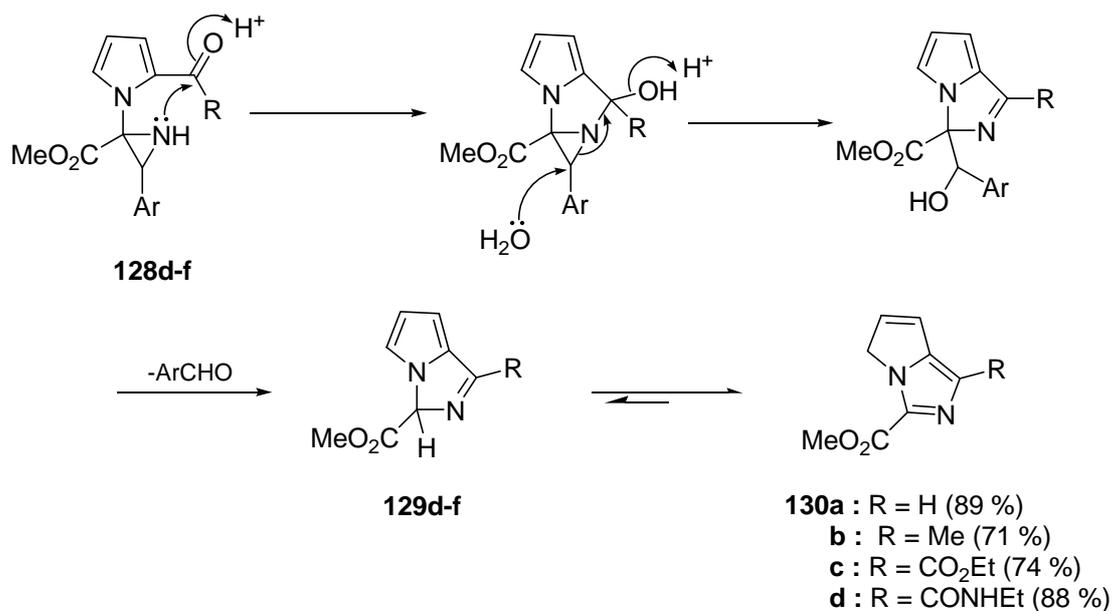
Esquema 43

A aziridina **128b** foi depois hidrolisada em meio básico para se obter o aminoácido **129**. O anel de três membros foi preservado apesar da presença de NaOH durante a hidrólise (esquema 44).



Esquema 44

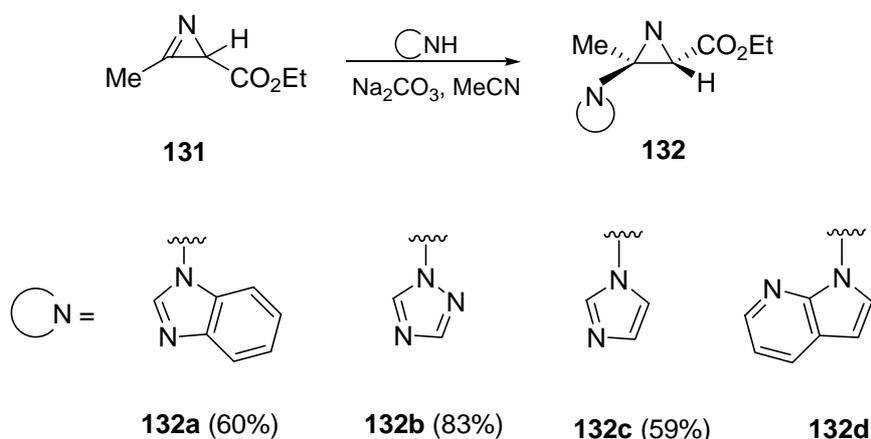
A aziridina **128**, derivada do 2-formilpirrole foi tratada com ácido trifluoroacético (TFA) à temperatura ambiente. Formou-se o 5*H*-pirrolo[1,2-*e*]imidazole **130a** por reacção à temperatura ambiente com rendimento de 89 %. Os acetil-pirróis **128d-f** foram também convertidos em pirroloimidazolas **130b-d**, pelo mesmo método. Um possível mecanismo para a reacção é descrito no esquema 45. [2000TL4991]



Esquema 45

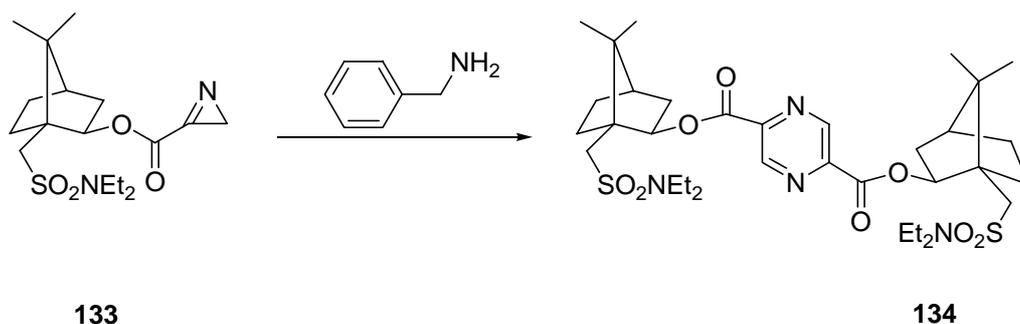
## INTRODUÇÃO

Paralelamente foram adicionados também vários nucleófilos de azoto à 3-metil-2*H*-azirina-2-carboxilato de etilo **131**. As reacções ocorreram à temperatura ambiente na presença de carbonato de sódio em acetonitrilo. O grupo electroremotor não se encontra neste caso conjugado com a dupla ligação do anel de azirina, apesar disso a reacção de adição ocorre em condições semelhantes às verificadas para a azirina **33a** (esquema 46) [2003TL6277].



Esquema 46

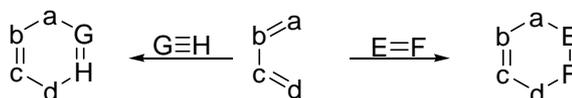
As 2*H*-azirinas 3-carboxilato são particularmente susceptíveis a ataques nucleofílicos. Quando adsorvidas em sílica, dimerizam formando 1,2-dihidropirazinas, num processo que provavelmente é iniciado por uma hidrólise catalizada por ácido [1998JCS(P1)299]. Verificou-se também que estas azirinas dimerizam-se na presença de base. A reacção do esquema 47 encontra-se descrita na literatura. [2002JCS(P1)1911]



Esquema 47

### 1.2.5- Reacções de cicloadição de Diels-Alder com dienos nucleofílicos

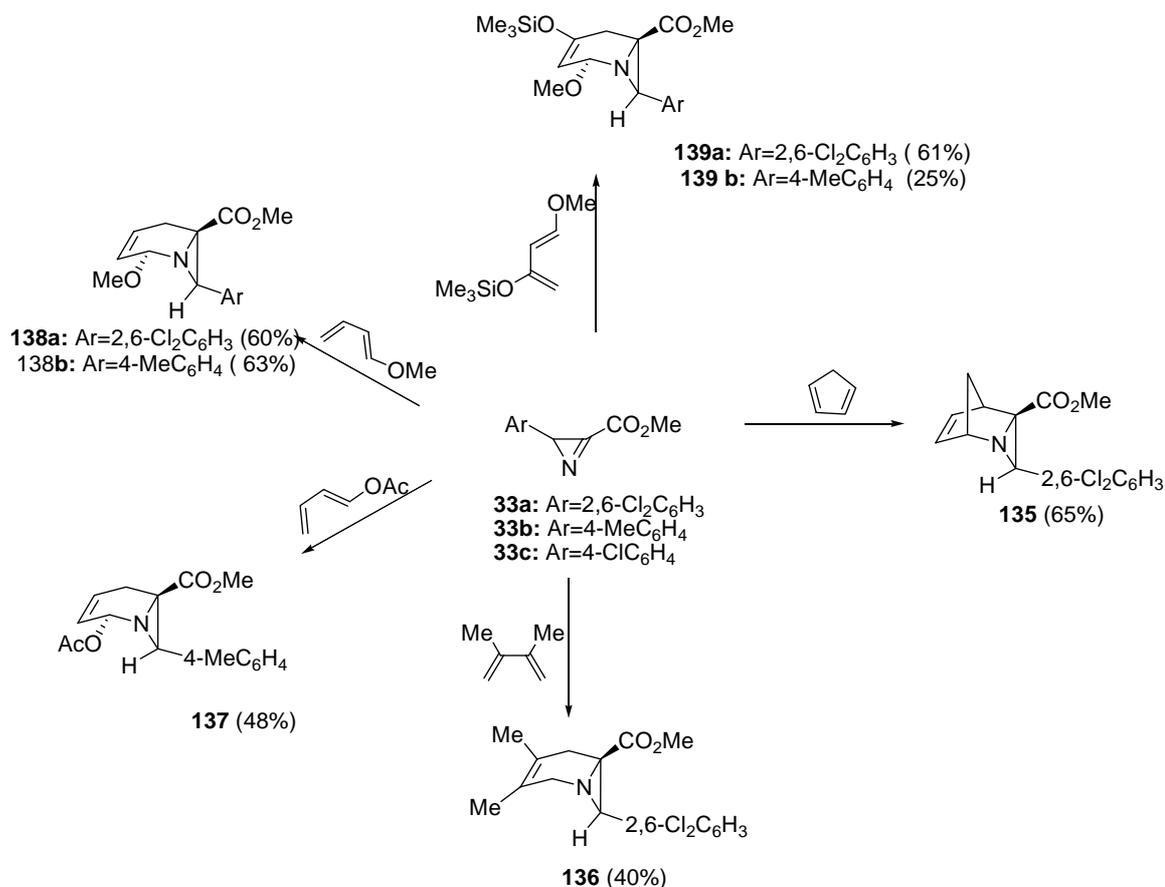
As reacções de Diels-Alder são das mais úteis reacções de síntese formando-se anéis de seis membros, a partir de dois componentes: o dieno conjugado e o dienófilo. As reacções são de cicloadição [4+2], em que se formam duas novas ligações covalentes carbono-carbono, ou carbono-heteroátomo ou ainda heteroátomo-heteroátomo, conforme o esquema 48 a partir de duas ligações  $\pi$ .



Esquema 48

As reacções de hetero Diels-Alder são um caso particular de reacções de Diels Alder e constituem um importante método de síntese de heterociclos de seis membros. As *2H*-azirina-3-carboxilato são excelentes dienófilos, reagindo com um grande número de dienos ricos em electrões à temperatura ambiente, com formação de um variado número de adutos. Os cicloadutos formam-se com total *endo*-selectividade tanto com dienos cíclicos, como acíclicos. No caso de reacções com dienos não simétricos verifica-se também total *regio*-selectividade com ligação do terminal mais nucleofílico do dieno ao terminal electrofílico da azirina (esquema 49). [1998JCS (P1) 299]

## INTRODUÇÃO



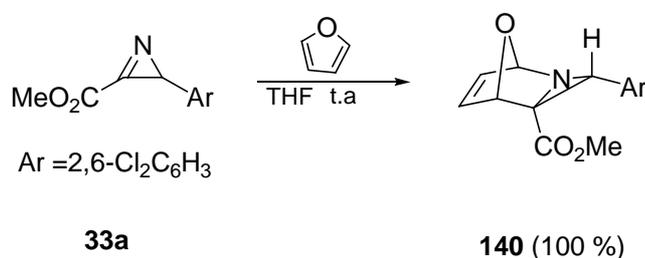
Esquema 49

### 1.2.6- Reações de cicloadição de Diels-Alder com furano e seus derivados

As reações de ésteres de 2H-azirinas com o furano e seus derivados (por exemplo, isobenzofurano, 1,3-difenilisobenzofurano) são uma exceção à selectividade *endo*. Neste caso, obtêm-se preferencialmente cicloadutos *exo*, por serem termodinamicamente mais estáveis do que as estruturas *endo*.

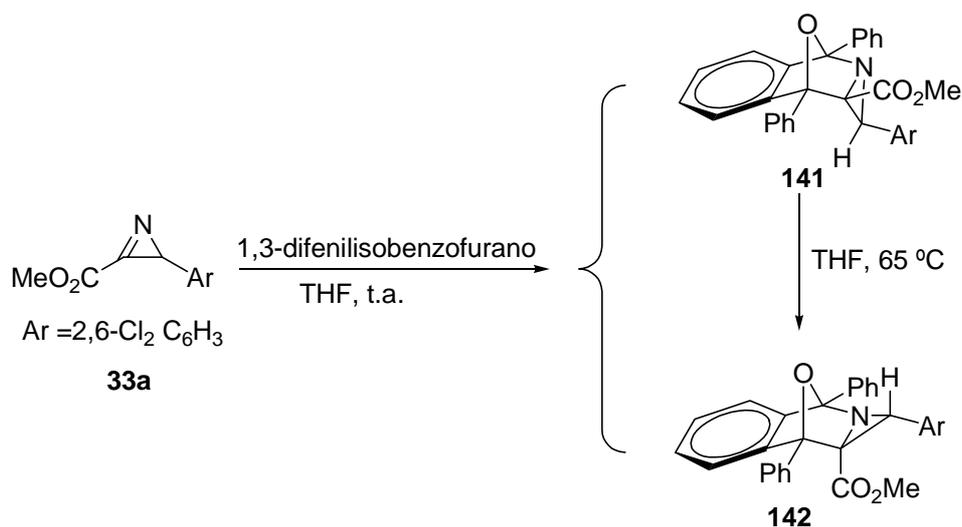
## INTRODUÇÃO

Por reacção de 2-(2,6-diclorofenil)-2*H*-azirina-3-carboxilato de metilo (**33a**) com o furano forma-se a aziridina **140**, que pode ser isolada com rendimento quantitativo (esquema 50), embora este composto seja bastante susceptível à hidrólise.



**Esquema 50**

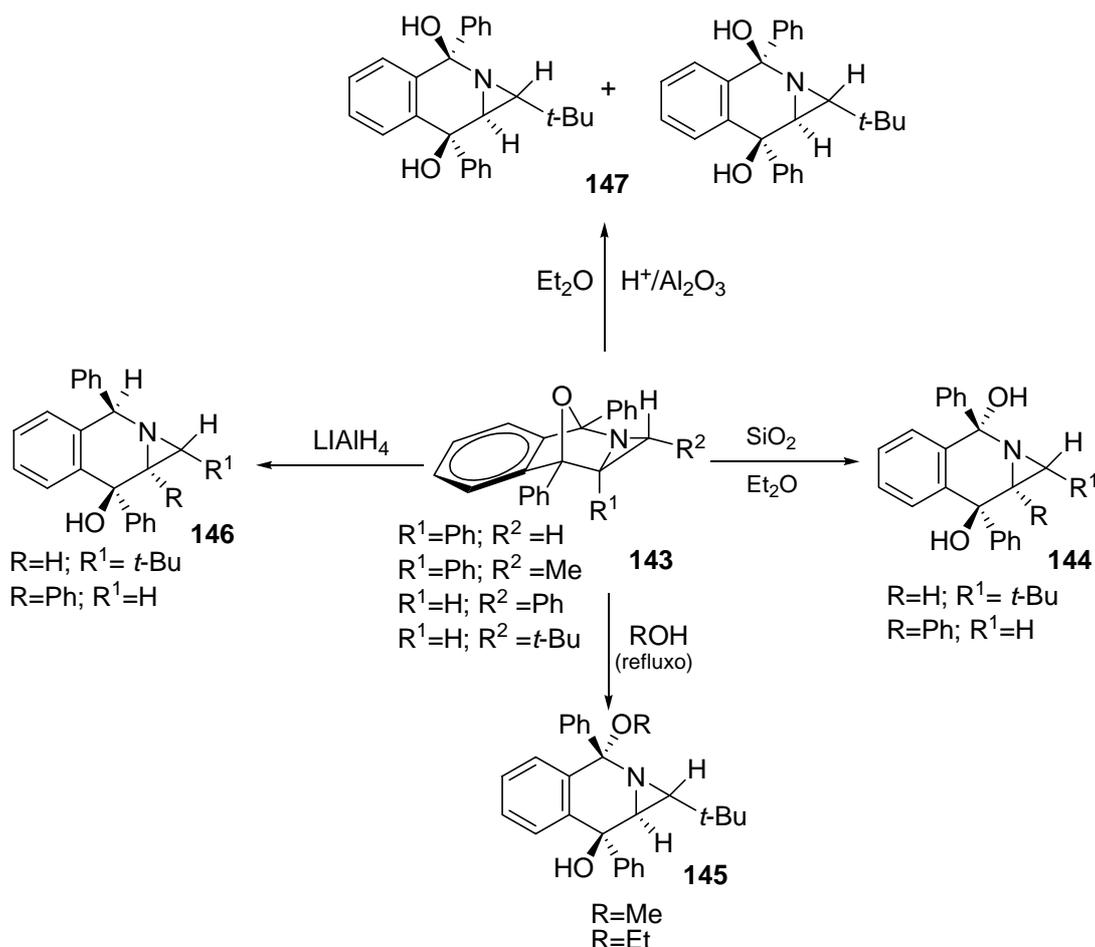
Por reacção da azirina **33a** com o 1,3-difenilisobenzofurano formam-se dois isómeros na proporção de 1:1, que foram identificados como produtos de *endo* **141** e *exo* **142**, com rendimento global de 67 %. O isómero *endo* **141** foi convertido por aquecimento no isómero *exo*. A conversão também ocorre, embora mais lentamente, à temperatura ambiente (esquema 51). [2001JCS (P1) 2969]



**Esquema 51**

## INTRODUÇÃO

A presença de pequenas quantidades de água em solventes é suficiente para provocar a hidrólise destes adutos. Nair, Hassner e Anderson confrontados com a hidrólise de um aduto do difenilisobenzofurano com várias 2*H*-azirinas obtiveram tetrahydroquinolinas segundo o esquema 52 [1974JOC2031]. A sua formação terá acontecido por clivagem da ponte de oxigénio.

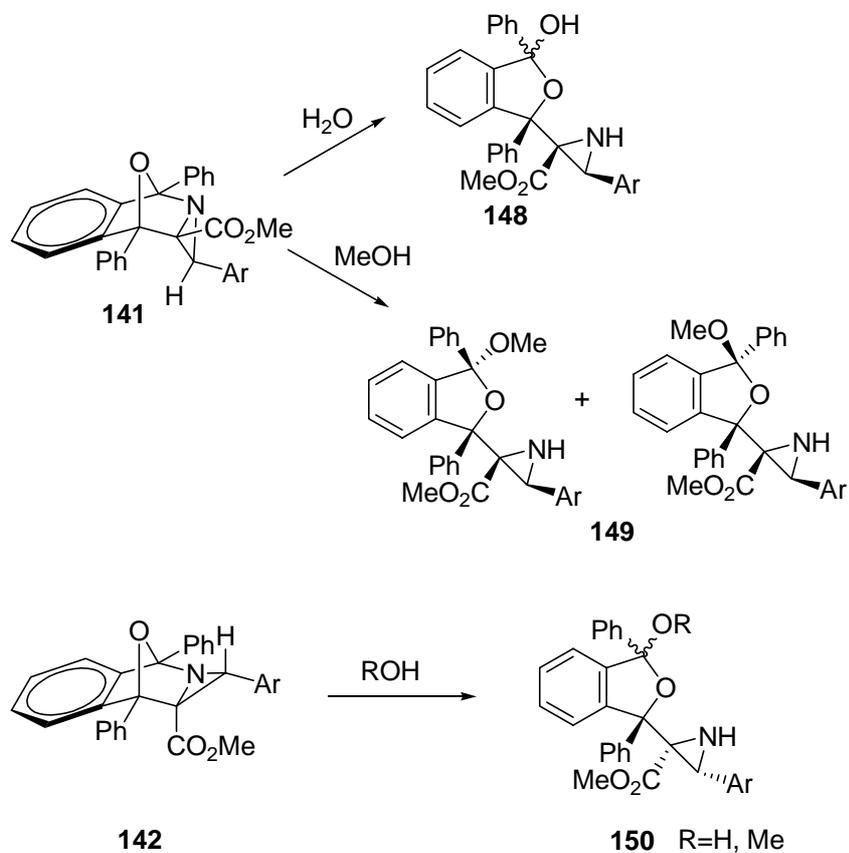


**Esquema 52**

No entanto os resultados obtidos por hidrólise e alcoólise dos adutos **141** e **142** são diferentes: foram obtidos os benzofuranóis **148** e **149** (esquema 53). A reacção do aduto **141** com metanol ocorre à temperatura ambiente obtendo-se uma mistura 1:1 dos isómeros *cis* e *trans*-**149**. O aduto **142** quando submetido ao mesmo tipo de reacção em

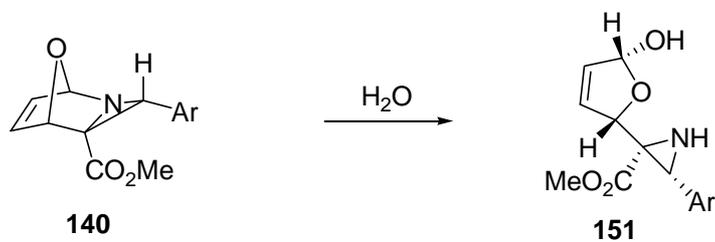
## INTRODUÇÃO

refluxo deu origem a um único produto, **150**. As hidrólises dos compostos **140** e **141** ocorrem sempre com formação de um único isômero.



**Esquema 53**

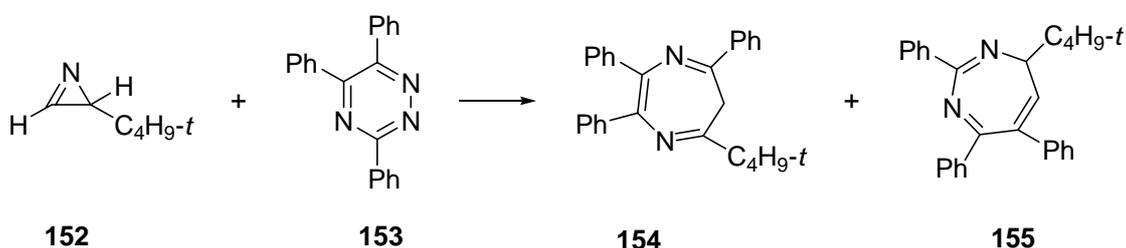
Nos casos dos adutos **141** e **142** a ligação que quebra mais facilmente parece ser a ligação C-N e não a ligação C-O. Também o aduto **140** por hidrólise foi transformado no furanol **151** (esquema 54). [2001JCS(P1)2969][2005Het1329]



**Esquema 54**

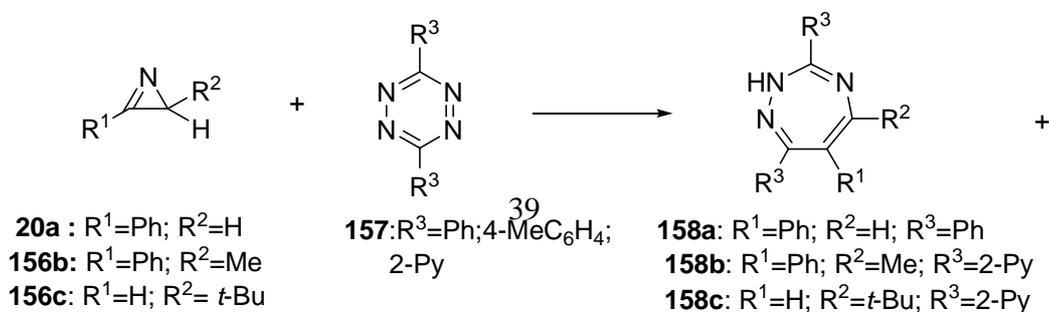
## 1.2.7- Reacções de cicloadição com dienos electrofílicos

Os electrões  $2\pi$  da dupla ligação C=N de 2*H*-azirinas podem participar em reacções de cicloadição termicamente controladas com triazinas e tetrazinas. 2*H*-Azirinas como a 2-*t*-butil-2*H*-azirina reagem com triazinas obtendo-se as diazepinas **154** e **155** com baixo rendimento (esquema 55) [B-1983MI3].

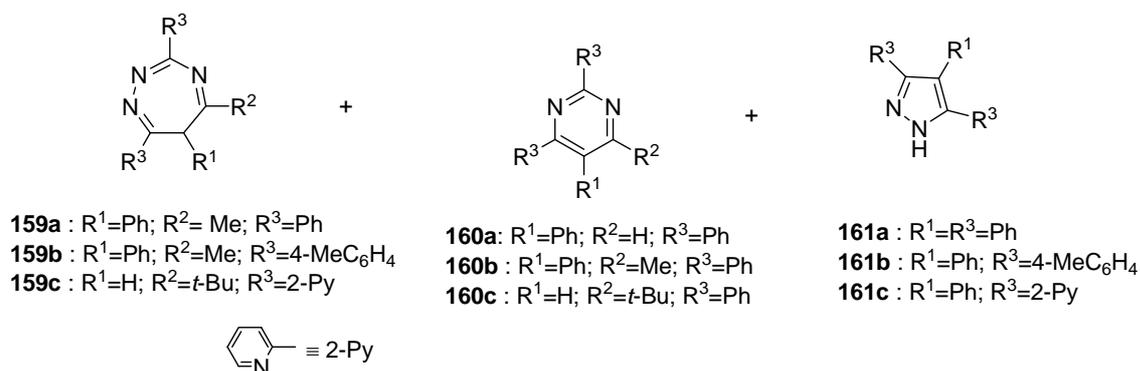


Esquema 55

O mesmo tipo de azirinas **20a**, **156b** e **156c**, reagem também com tetrazinas simétricas originando vários produtos. As reacções ocorrem em tolueno sob refluxo, obtendo-se normalmente uma misturas de triazepinas **158a-c** e seus tautómeros **159a-c**, juntamente com pirimidinas **160a-c** e pirazóis **161a-c** (esquema 56) [B-1983MI3].



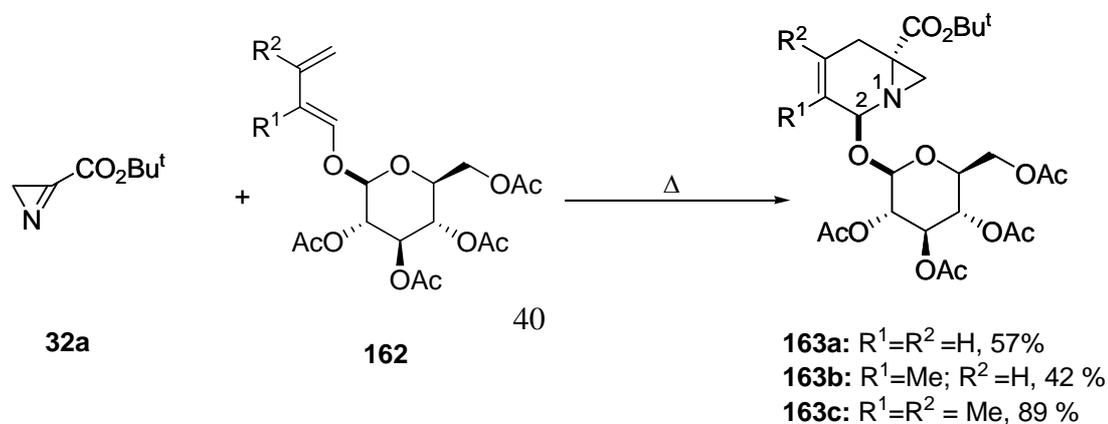
## INTRODUÇÃO



### Esquema 56

#### 1.2.8- Reacções de cicloadição de Diels-Alder assimétricas

A versão assimétrica da cicloadição de Diels-Alder com 2*H*-azirinas electrofílicas foi possível com dienos incorporando a unidade 2,3,4,6-tetracetilglucosilo na posição 1. Os produtos formam-se por interacção *endo* entre a azirina e o dieno, ocorrendo a aproximação pela face menos impedida do dieno. Os cicloadutos **163** foram isolados com rendimentos moderados a bons (esquema 57). [1998TL7579] [2003TL6561].



Esquema 57

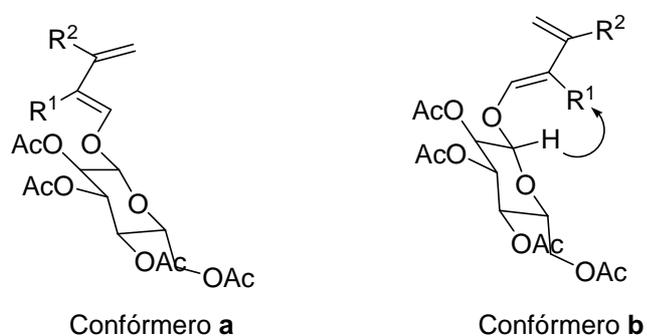
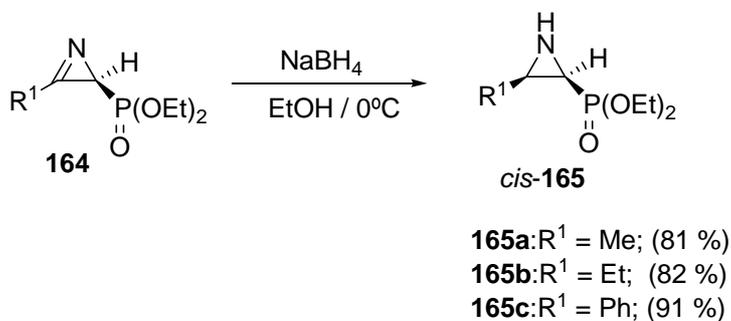


Figura 4

Por espectroscopia de raio-X, Stoodley, verificou que em estado sólido o dieno **162** se apresentava na conformação **a** (figura 4). Além disso, os resultados experimentais obtidos para as reacções de Diels-Alder entre este dieno e outros dienófilos (*p*-benzoquinona, metoxicarbonil-*p*-benzoquinona, acetil-*p*-benzoquinona e *N*-fenilmeleimida) também mostraram que a forma reactiva é o confórmero **a**. Stoodley sugere que a conformação **b** é instabilizada pela interacção do protão ligado ao carbono do radical glucosilo com o grupo R<sup>1</sup> do dieno, mesmo que R<sup>1</sup> = H. [1989JCS (P1) 739]

### 1.2.9- Reacções de redução

A redução da dupla ligação C=N das azirinas pode ser obtida com hidretos. Este tipo de reacções pode ter duas vertentes: síntese de novas aziridinas enantiomericamente enriquecidas, ou a obtenção de aziridinas para posterior abertura do anel possibilitando a determinação da configuração absoluta da azirina precursora. A redução das azirinas fosfonato **164** com borohidreto de sódio em etanol leva a formação exclusiva de *cis*-aziridinas contendo um grupo fosfonato em C-2, **165**, com excelente rendimento (esquema 58). [2003TA689] Nestas sínteses não foram observados vestígios de *trans*-aziridinas.



Esquema 58

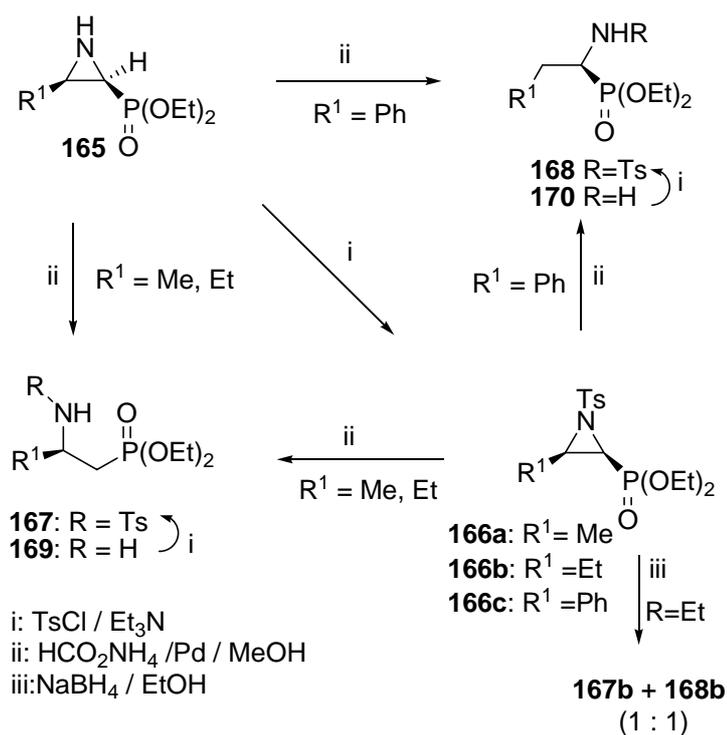
A exclusiva formação de *cis*-aziridinas sugere que devido ao elevado ângulo diedro exocíclico no átomo de carbono 2 e à presença do volumoso grupo fosfonato a aproximação do hidreto à dupla ligação C=N é mais favorável pelo lado oposto à do grupo fosfonato.

As *cis*-3-alkuil-2*H*-aziridina-2-fosfonato (**165a**), tanto enantiomericamente puras como racémicas foram tosiladas obtendo-se os respectivos compostos racémicos e a *cis*-aziridina **166**. Tanto a aziridina enantiomericamente pura, como a racémica foram posteriormente tratadas com borohidreto de sódio em refluxo com etanol. Formou-se uma mistura 1:1 de (+)-(*R*)-*N*-*p*-toluenosulfonyl β-amino fosfonato (**167b**) (R<sup>1</sup> = Et) e

## INTRODUÇÃO

(-)-(*S*)-*N*-*p*-toluenosulfonil  $\alpha$ -amino fosfonato (**168b**) ( $R^1 = \text{Et}$ ). A formação dos dois amino fosfonatos **167b** e **168b** resulta da abertura do anel de três membros na ligação N-C(2) ou na ligação N-C(3) da aziridina **166b**.

Foi feito um estudo no sentido de se encontrarem as condições de clivagem *regio*-selectiva da aziridina **166** por hidrogenólise, para a síntese dos  $\beta$ -amino fosfonatos **167** e dos  $\alpha$ -amino fosfonatos **168**. Por redução da aziridina tosilada **166a** ( $R^1 = \text{Me}$ ) e **166b** ( $R^1 = \text{Et}$ ) com formiato de amónio e paládio em carbono, obtêm-se  $\beta$ -amino fosfonatos **167a** ( $R = \text{Me}$ ) e **167b** ( $R = \text{Et}$ ) com bons rendimentos com retenção da configuração do estereocentro. Os compostos obtidos foram comparados com os  $\beta$ -amino fosfonatos obtidos por Karanewsky pelo método de  $\alpha$ -amino álcoois, permitindo estabelecer a configuração absoluta das aziridinas **165** e **166** e portanto também das azirinas **164**. Este método foi estendido às aziridinas **165**, *N*-não substituídas, menos reactivas, permitindo obter os  $\beta$ -amino fosfonatos **169**. Às aziridinas **165c** e **166c**, sendo  $R^1 = \text{Ph}$ , foram reduzidas com formiato de amónio/paládio/carbono. Observou-se a clivagem selectiva entre N-C(3) da aziridina gerando-se  $\alpha$ -amino fosfonatos **168** e **170** (esquema 59). [2003TA689]

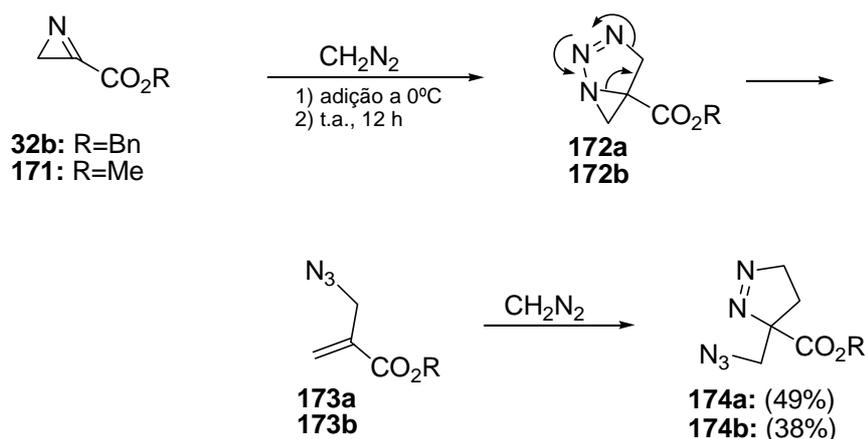


Esquema 59

### 1.2.10- Reações de cicloadição 1,3-dipolar

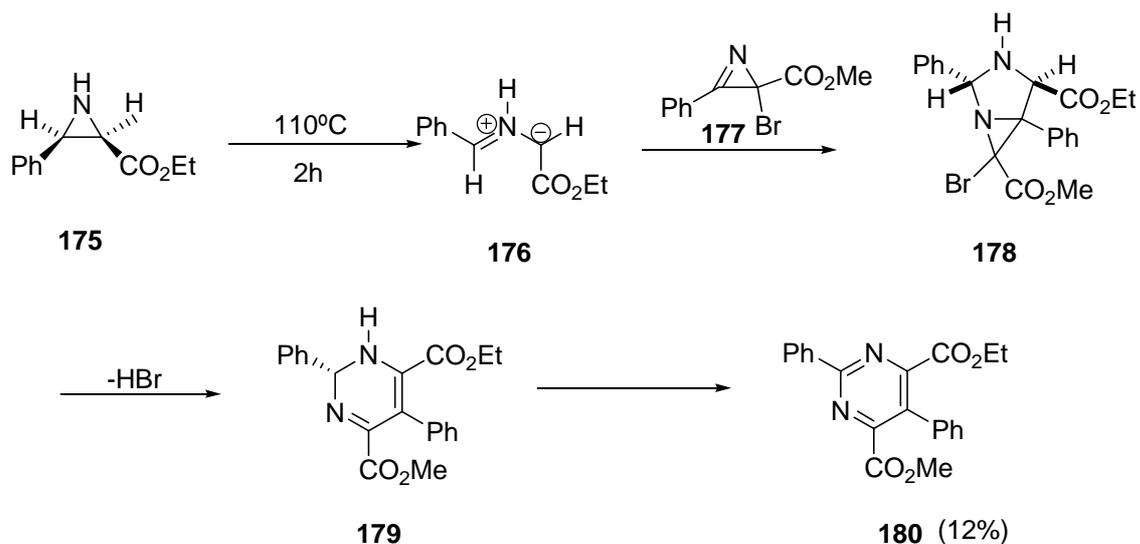
A literatura regista a reacção de duas 2*H*-azirina-3-carboxilato não substituídas em C-2 com diazometano. São obtidos derivados de 4,5-dihidro-3*H*-pirazoles. As reacções de diazometano com 2-*aryl*-3-metil-2*H*-azirinas para gerar alil azidas foram os primeiros exemplos de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo 2*H*-azirinas como dipolarófilos (esquema 60). [2003TL6313]

INTRODUÇÃO



Esquema 60

No entanto a reacção não é simples; após a primeira cicloadição ocorre nova cicloadição segundo o esquema 60. Por outro lado, o esquema 61 mostra como a 2-bromo-3-fenil-2*H*-aziridina-2-carboxilato de metilo (**177**) reage com o produto de decomposição térmica da aziridina **175**, o ileto azometino (**176**), para gerar a 4-metil-6-etil-2,5-difenilpirimidina-4,6-dicarboxilato (**180**). O aduto inicial **178** por eliminação do ácido bromídrico (HBr) gera primeiro a 1,2-dihidropirimidina que depois aromatiza para gerar o produto final **180** (esquema 61). [2003TL6313]

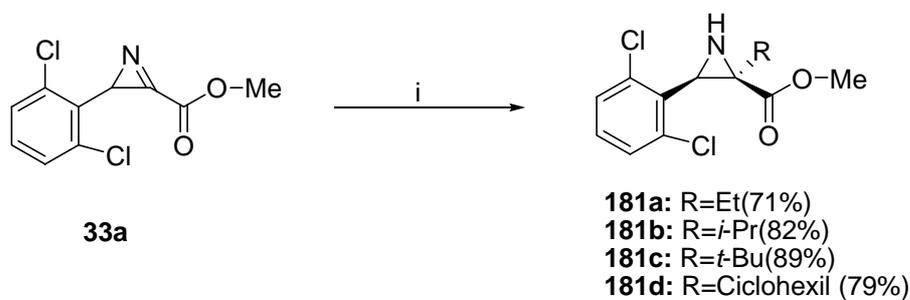


Esquema 61

### 1.2.11- Reacções de adição radicalar intermolecular

Nos últimos anos têm sido realizados muitos trabalhos de adição radicalar a iminas, oximas e hidrazonas. Pode-se mesmo dizer que a adição radicalar intermolecular à ligação C=N tem sido uma metodologia bastante eficiente para a formação de ligações C-C.

O primeiro aducto resultante da reacção de *2H*-azirinas foi realizado por adição do radical tetrahydrofuranilo [2003SL1403]. O produto foi obtido com baixo rendimento mas permitiu antever o potencial destas *2H*-azirinas como aceitadores de radicais. A azirina **33a** foi alquilada na presença de trietilboro (Et<sub>3</sub>B), iniciador radicalar e diversos substratos (EtI, *i*-PrI, *t*-BuI e iodociclohexano) em DCM. As reacções de adição ocorreram a -40° C, com bons rendimentos e elevada *regio* e *diastereo*-selectividade (esquema 62). [2003SL1403]

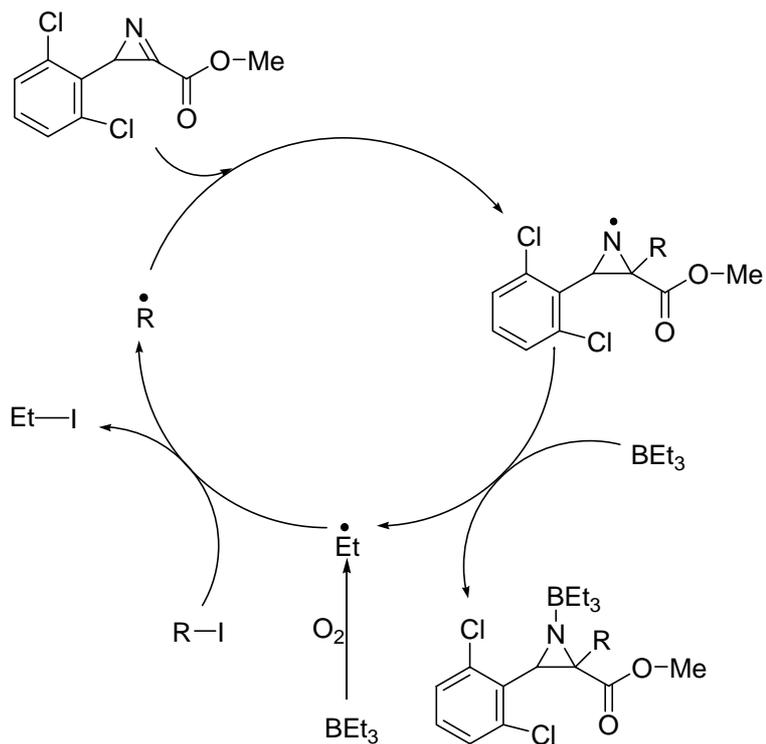


i) Et<sub>3</sub>B, RI, DCM, -40°C, 30 min.

**Esquema 62**

Um provável mecanismo de adição do grupo alquilo nestas reacções esquematiza-se abaixo (esquema 63).

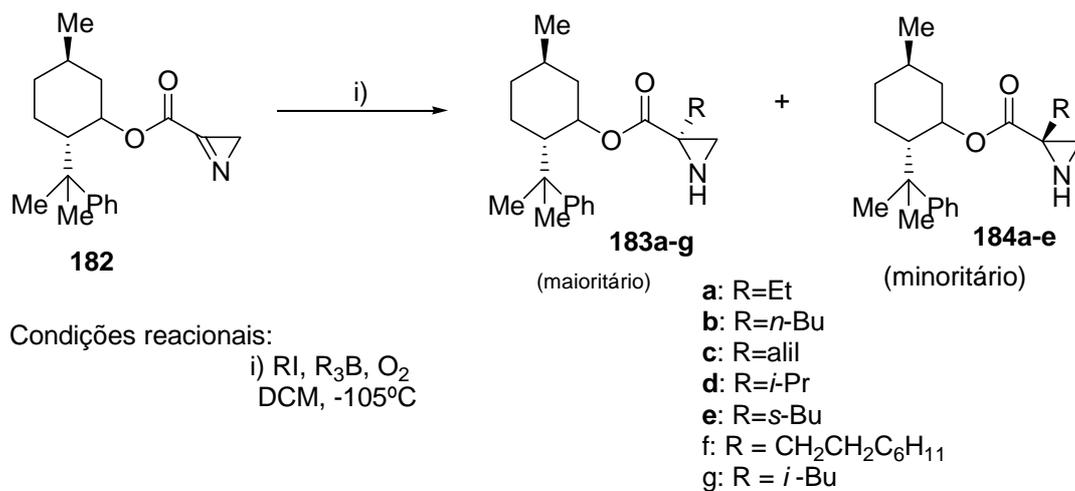
## INTRODUÇÃO



Esquema 63

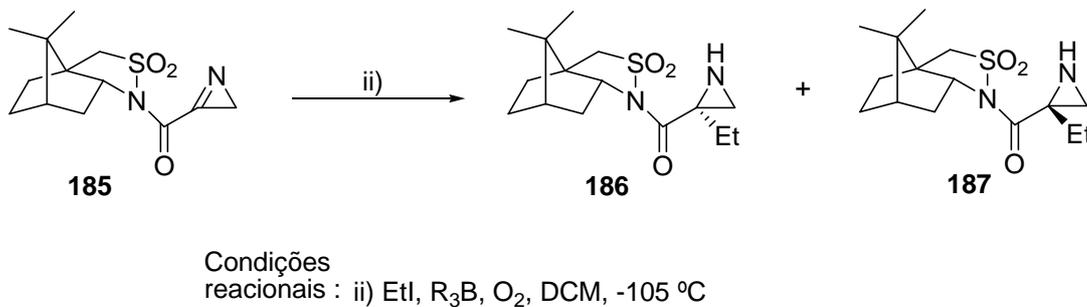
Os rendimentos são especialmente elevados quando o grupo alquilo é volumoso. São conhecidas outras adições radiculares do género a azirinas quirais: **182** e **185**. Obtêm-se produtos de adição com *diastereo*-selectividade elevada. No caso da azirina **182** a *diastereo*-selectividade (acima de 91%) e o rendimento são melhores, quando se usam DCM ou Et<sub>2</sub>O como solventes (esquema 64). [2004CC2088]

INTRODUÇÃO



Esquema 64

No caso da azirina **185** o rendimento é bom mas a *diastereo*-selectividade [79% (**186**): 21% (**187**)] é mais pobre (esquema 65).



Esquema 65

## Discussão de Resultados

O capítulo de discussão de resultados encontra-se estruturado em duas secções: na primeira secção, são abordadas a síntese e caracterização de várias azirinas e seus precursores; e na segunda parte é tratado o estudo da reactividade de azirinas como dienófilos em reacções de Diels-Alder e como electrófilos em reacções de adição nucleofílica.

### 2– Síntese de 2*H*- azirinas

A química de 2*H*-azirina, o mais pequeno dos aza-heterociclo insaturados, tem sido bastante estudada por causa da elevada reactividade do anel de três membros que apresenta características nucleofílicas e electrofílicas. Os métodos de síntese das 2*H*-azirinas de maior uso incluem as reacções modificadas de Neber, termólises ou fotólises de vinil azidas e oxidação de aziridinas. Outros métodos também usados mas com menos regularidade incluem-se a termólise de isoxazoles, oxazafosfoles, e reacções entre nitrilos e carbenos, e entre nitrenos e acetilenos.

#### 2.1 - Tentativas de síntese de 3-sulfinil-2*H*-azirinas

Sempre que a função imina da 2*H*-azirina se liga a um grupo remotor de electrões no carbono  $sp^2$ , a sua reactividade química como dienófilo e electrófilo sofre um aumento considerável.

O projecto inicial desta tese pretendia sintetizar 2H-azirinas portadoras do grupo sulfinilo na posição 3. Tais compostos apresentariam a vantagem de possuírem um grupo sulfinilo cuja versatilidade química é conhecida e ainda de poderem ser opticamente puros se o átomo de enxofre for um centro quiral opticamente puro.

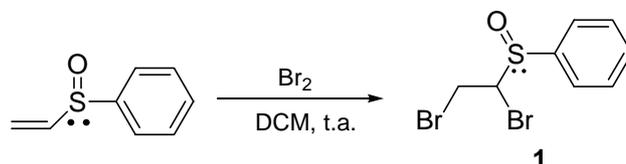
Foram utilizados duas metodologias para síntese destes compostos, mas não se conseguiram obter resultados positivos:

**Método 1)** Tentativa de síntese de sulfóxido de  $\alpha$ -azidovinilifenilo que por pirólise deveria conduzir directamente à síntese das azirinas;

**Método 2)** Tentativa de síntese de aziridinas e posterior oxidação.

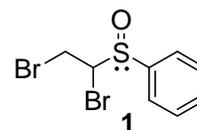
### Método 1: Tentativa de síntese de sulfóxido de $\alpha$ -azido vinilfenilo

#### i) Síntese de 1-fenil-(1,2-dibromoetil)sulfóxido



Esquema 1

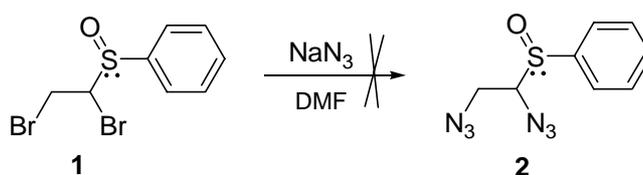
Ao sulfóxido de vinilfenilo comercial (racémico) foi adicionado bromo, deixando-se a mistura reaccional à temperatura ambiente até perder a coloração vermelha do bromo. Por evaporação do solvente foi obtido um óleo cujo espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostra uma mistura de isómeros na relação de 3:1 (esquema 1), que foi identificado como sendo constituído por dois diastereoisómeros (1). Os dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$ RMN mais relevantes estão sintetizados na tabela 1.

Tabela 1 – Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J$  Hz)

Compostos	H - 1	H - 2	Ph
<b>Isómero 1a</b>	3,89(1H, dd, $J$ 6,6; 11,4)	4,03(1H, dd, $J$ 4,9; 11,6) 4,82(1H, dd, $J$ 4,9; 6,7)	7,57 – 7,84(5H, m, CH, Ar)
<b>Isómero 1b</b>	3,68/1H, dd, $J$ 6,3; 11,1)	4,16(1H, dd, $J$ 8,4; 11,1) 4,81(1H, dd, $J$ 6,3; 8,4)	7,56 - 7,69(5H, m, CH, Ar)

O método foi obtido da literatura [1992TL5121], mas os espectros de RMN de próton não se encontravam descritos.

## ii) Tentativa de síntese de $\alpha$ -azidofenilvinilsulfóxido



Esquema 2

O composto dibromado (**1**) foi tratado com azida de sódio (3 eq.) em DMF em diferentes condições, com o objectivo de se obter a diazida (**2**) representada no esquema

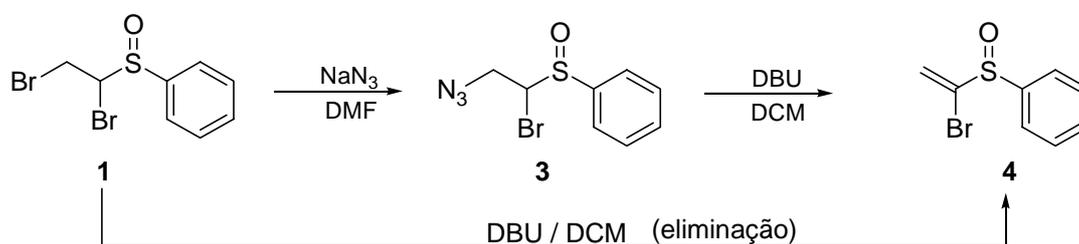
2. Descrevem-se abaixo as várias condições experimentais ensaiadas:

- 1) Reacção à temperatura ambiente, durante várias horas ou dias;
- 2) Reacção à temperatura de 50 – 60° C, durante várias horas ou dias;

- 3) Reacção à temperatura ambiente na presença de cloreto de amónio (numa relação de 1eq de cloreto de amónio para 3 eq de azida de sódio) durante cinco horas.

O resultado foi idêntico em todos os casos. Formaram-se três produtos: ( $\pm$ )- $\alpha$ -bromovinilfenilsulfóxido (**4**) (pequena quantidade), e dois diastereómeros do  $\beta$ -azido- $\alpha$ -bromoetilfenilsulfóxido (**3**) (esquema 3). Por tratamento destas misturas reaccionais com DBU, obteve-se apenas  $\alpha$ -bromovinilfenilsulfóxido (**4**), o mesmo composto que se obtém por tratamento do 1,2-dibromoetilfenilsulfóxido (**1**) com DBU. Por outro lado, o espectro de infravermelho das misturas reaccionais após sucessivas lavagens com água mostrava uma banda de absorção intensa a  $\nu = 2109 \text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao grupo azido.

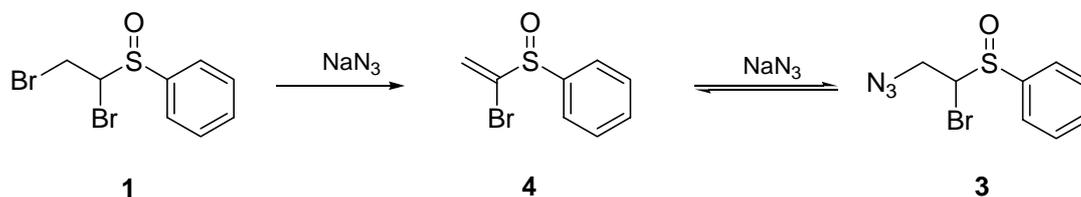
Sendo assim, parece plausível que a mistura reaccional seja principalmente uma mistura de isómeros  $\beta$ -azido- $\alpha$ -bromoetilfenilsulfóxido (**3**).



Esquema 3

Uma vez que a ( $\pm$ ) -  $\alpha$ -bromovinilfenilsulfóxido (**4**) é um componente minoritário nas várias misturas reaccionais obtidas por reacção entre o derivado dibromado (**1**) e a azida de sódio, com misturas reaccionais provenientes de diferentes tempos e temperaturas de reacção, é possível que na presença de excesso de azida de sódio o ( $\pm$ )- $\alpha$  - bromovinilfenilsulfóxido (**4**) esteja envolvido num equilíbrio favorável à formação das  $\beta$ -azido- $\alpha$ -bromoetilfenilsulfóxidos (**3**), conforme o esquema 4, no qual a “adição do

tipo Michael” prevalece sobre os processos de eliminação quer do composto (1) quer do composto (3).



Esquema 4

Por outro lado, o espectro de  $^1\text{H}$  RMN da mistura dos dois pares de diastereómeros do 1,2-dibromoetilfenilsulfóxido de partida (1) é claramente diferente (ver fig. 1) dos espectros de RMN de próton da mistura dos dois pares de enantiómeros do produto maioritário (3) obtidos nas misturas reaccionais (ver fig.2). A figura 1 compila os  $J$  (Hz) dos prótons  $\alpha$  e  $\beta$  do composto (1) (2 diastereómeros, 4 enantiómeros) e a figura 2 compila os  $J$  (Hz) dos prótons  $\alpha$  e  $\beta$  do composto (3) (2 diastereómeros, 4 enantiómeros).

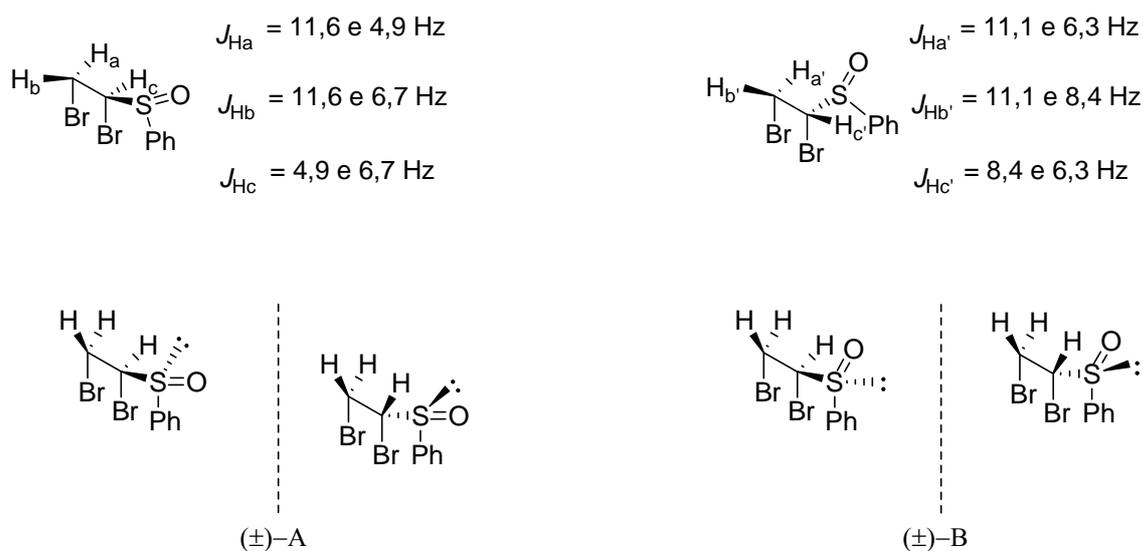
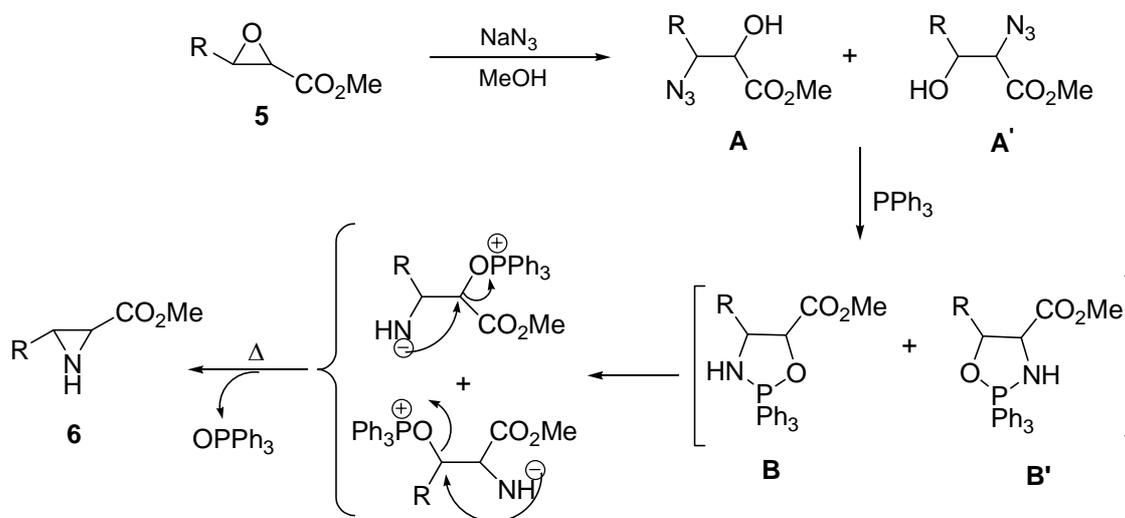


Figura 1- Constantes de acoplamento dos prótons  $\alpha$  e  $\beta$  do 1,2-dibromoetilfenilsulfóxido (1)



## Método 2: Tentativa de síntese de aziridinas e sua posterior oxidação

Um procedimento descrito na literatura para a síntese de ésteres carboxílicos de aziridina (**6**), que poderia ser aplicado à síntese de 3-sulfinilazirinas, parte de epóxidos (**5**) que são depois tratados com azida de sódio/cloreto de amônio em metanol para se obter os compostos **A** e **A'** por abertura do anel de três membros do epóxido. Por reacção de Staudinger com trifetilfosfina estes azido álcoois poderiam ser transformados em 1,2,3-oxazafosfolidinas (**B** e **B'**) que, por rearranjo térmico, deveriam evoluir finalmente para formar as aziridinas (**6**) (esquema 5) [1989TL4881].



Esquema 5

Com base no método descrito por T. Durst [1969JA1034] o álcool 1-cloro-1-(fenilsulfinil)-2-dimetilpropan-2-ol (**8**) obtido por reacção de condensação do ião  $\alpha$ -clorometilfenilsulfonilo com acetona foi tratado posteriormente com uma solução de



ambiente a reacção estava completa e o espectro de  $^1\text{H}$  RMN evidenciou a formação do 1,2-dissulfeto de difenilo (**14**) por comparação com o espectro de  $^1\text{H}$ RMN do composto comercial e análise elementar do produto obtido (esquema 6).

## 2.2 – Síntese de 2-sulfinil-2H-azirinas (**15**) portadoras de um grupo aril ou heteroaromático em C-3.

As 2H-azirinas (**15**) com grupo sulfinilo em C-2 tornaram-se numa alternativa de estudo ao objectivo primeiro que era a síntese de 2H-azirinas com grupo sulfinilo em C-3. O interesse destes compostos reside no facto de 2H-azirinas substituídas com grupo sulfinilo não estarem descritas na literatura e de poderem ser tão importantes como as 3-sulfinil-2H-azirinas se as suas reactividades se aproximarem. Para a sua preparação recorreu-se ao método Neber, [B-1953MI1] usando a oxima *p*-toluenosulfonada como substrato em presença de trietilamina ou alternativamente dihidroquinidina em presença de excesso de carbonato de sódio anidro (esquema 7).

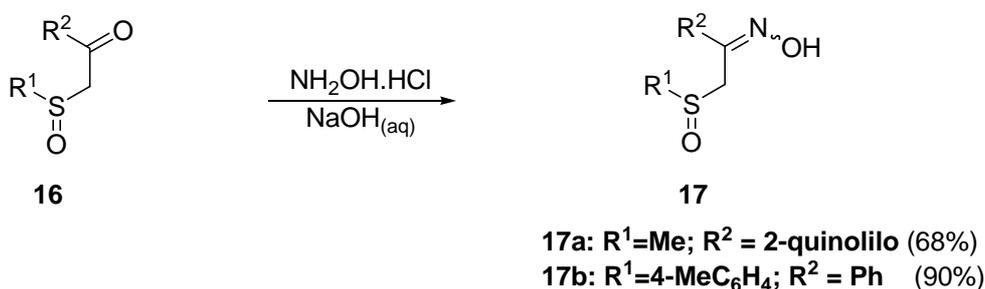


Esquema 7

**2.2.1 – Síntese de 3-[2-(metilsulfinil)-2H-azirin-3-il]quinolina (15a), 3-[*m*-nitrofenil-2-(*p*-tolilsulfinil)]-2H-azirina (15b) e 3-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-2H-azirina racémica (15c) e quiral (15d)**

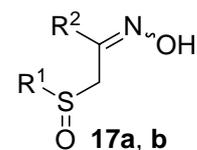
**Obtenção de precursores**

**I) (1-Aril-2-sulfinil)etanona oxima (17a,b)**



**Esquema 8**

A hidroxilamina foi solubilizada em solução aquosa de NaOH a 20% e depois adicionada a β-cetosulfóxido (**16a-b**), preparado conforme descrição na literatura [1979JCS(P1)1687]. A mistura reaccional ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 22 horas. Após tratamento da suspensão obteve-se um sólido que, por análise espectroscópica de <sup>1</sup>H RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução, provou ser a oxima (**17a-b**) (esquema 8).

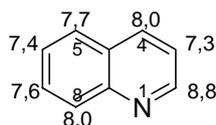
Tabela 2- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Composto	H-2	OH	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>17a</b> R <sup>1</sup> = Me R <sup>2</sup> = 2-quinolilo	4,36 (1H, d, <i>J</i> 11,1); 4,50(1H, d, <i>J</i> 11,1)	11,81(1H, s)	2,37 (3H, s)	7,24(1H, t, <i>J</i> 7,2) 7,40(1H, td, <i>J</i> 1,2; 7,2) 7,52(1H, d, <i>J</i> 8,1) 7,75-7,84(3H, m)
<b>17b</b> R <sup>1</sup> = 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sup>2</sup> = Ph	4,28(1H, d, <i>J</i> 12,3); 4,34(1H, d, <i>J</i> 12,3)	9,0(1H, s)	2,35(3H, s) 7,52(2H, d, <i>J</i> 8,1) 7,58(2H, d, <i>J</i> 8,1)	7,21-7,35(5H, m)

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN da oxima (**17a**) mostra um singlete a  $\delta_{\text{H}} = 2,37$  ppm com integração de três prótons, que é devido ao grupo metilo ligado ao átomo de enxofre (**17a**). O grupo metilo do anel benzênico do composto **17b** surge também como um singlete a  $\delta_{\text{H}} = 2,35$  ppm. Os mesmos compostos (**17a-b**) apresentam dois dupletos, a  $\delta_{\text{H}} = 4,36$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 4,50$  ppm, com acoplamentos geminais de  $J = 11,1$  Hz (**17a**) e a  $\delta_{\text{H}} = 4,28$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 4,34$  ppm, com acoplamentos geminais de  $J = 12,3$  Hz (**17b**), correspondentes aos prótons dos grupos metilénicos (H-2). Os prótons móveis podem ser observados como singletos largos a  $\delta_{\text{H}} = 11,81$  ppm (**17a**) e a  $\delta_{\text{H}} = 9,0$  ppm (**17b**) correspondente aos prótons dos grupos OH, que desaparecem após adição de  $\text{D}_2\text{O}$ . Os prótons aromáticos ligados à função sulfoxilo R<sup>1</sup> no composto (**17b**) surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,52$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,58$  ppm. A constante de acoplamento entre ambos é

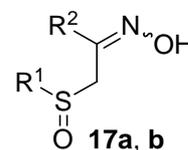
de  $J = 8,1$  Hz. Os prótons aromáticos referentes ao grupo fenilo  $R^2$  do mesmo composto (**17b**) surgem sob forma de multipletos a 7,21-7,35 ppm, cuja integração corresponde a cinco prótons.

Os prótons do grupo quinolilo ( $R^2$ ) do composto **17a** surgem a  $\delta_H = 7,24$  ppm sob forma de um triplo (H-3) com  $J = 7,2$  Hz, a  $\delta_H = 7,40$  ppm, sob a forma de um triplo de dupletos (H-6) com  $J = 1,2$  Hz e  $J = 7,2$  Hz, a  $\delta_H = 7,52$  ppm sob a forma de duplo, (H-7) com  $J = 8,1$  Hz e entre  $\delta_H = 7,75 - 7,84$  ppm, um multipletos, com integração para três prótons. Estes valores de desvio químico são comparáveis aos dos prótons da quinolina, segundo dados da literatura descritos e compilados na figura 3. [B-1989MI4].



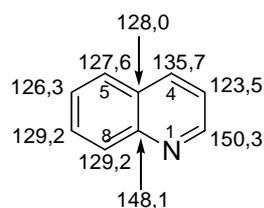
**Figura 3-** Valores de desvio químico de  $^1H$  RMN referidos na literatura para a 2-quinolina

**Tabela 3 - Dados espectroscópicos de  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , TMS,  $\delta_{ppm}$ )**



Compostos	C-2	R <sup>1</sup>	C=N	R <sup>2</sup>
<b>17a</b> R <sup>1</sup> = Me R <sup>2</sup> = 2-quinolilo	48,2	38,3 (Me)	151,9	117,0; 126,3; 126,8; 127,2(Cq); 128,8; 128,9; 135,4; 146,3(C-N); 148,5(C=N)
<b>17b</b> R <sup>1</sup> =4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sup>2</sup> =Ph	55,3	21,4 (Me) 124,3; 126,4; 134,5(q); 142,0(q)	150,2	128,4; 129,4; 129,7; 140,1(i)

A técnica bidimensional HMQC que relaciona os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN, mostra que os deslocamentos químicos do átomo de carbono metileno **C-2**, nos dois compostos **17a** e **17b** são respectivamente  $\delta_{\text{C}} = 48,2$  ppm (**17a**) e  $\delta_{\text{C}} = 55,3$  ppm (**17b**). O valor mais elevado de **C-2** no composto **17b** talvez esteja relacionado com a conjugação do par de electrões do átomo de enxofre ligado ao anel aromático do grupo *p*-tolilo que não existe em **17a**. Os átomos de carbono do grupo metilo de **17a** surge a  $\delta_{\text{C}} = 38,3$  ppm e o grupo metilo integrado no aromático de **R**<sup>1</sup> do composto **17b** surge a  $\delta_{\text{C}} = 21,4$  ppm. O valor mais elevado do carbono do grupo metilo em (**17a**) confirma a sua posição adjacente ao grupo sulfóxido. Os átomos de carbono integrados na função oxima têm valores semelhantes nos dois compostos e surgem a  $\delta_{\text{C}} = 151,9$  ppm (**17a**) e  $\delta_{\text{C}} = 150,2$  ppm (**17b**). Os protões aromáticos do grupo *p*-tolilo **R**<sup>1</sup> do composto **17b** surgem a  $\delta_{\text{C}} = 124,3$  ppm (*m*) e  $\delta_{\text{C}} = 126,4$  ppm (*o*) e os átomos de carbono não substituídos a  $\delta_{\text{C}} = 134,5$  ppm (*i*) e  $\delta_{\text{C}} = 142,0$  ppm (*p*). O deslocamento químico dos protões aromáticos do grupo fenilo do composto **17b** surge a  $\delta_{\text{C}} = 128,4$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 129,4$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 129,7$  ppm para os átomos de carbono não substituídos e  $\delta_{\text{C}} = 140,1$  ppm para o substituído. Os protões aromáticos do anel heteroaromático (**17a**) surgem a  $\delta_{\text{C}} = 117,0$  ppm (**C-3**); a  $\delta_{\text{C}} = 126,3$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 126,8$  ppm, (**C-6** e **C-5**); a  $\delta_{\text{C}} = 128,8$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 128,9$  ppm (**C-7** e **C-8**); a  $\delta_{\text{C}} = 135,4$  ppm (**C-4**) a  $\delta_{\text{C}} = 127,2$  ppm (**C-4'**) e a  $\delta_{\text{C}} = 146,3$  ppm (**C-8'**). O carbono integrado na forma oxima surge a  $\delta_{\text{C}} = 148,5$  ppm. Estes valores de desvio químico são comparáveis aos valores de carbono da quinolina, descritos na literatura (figura 4) [B-1989MI4].



**Figura 4-** Valores de desvios químicos de  $^{13}\text{CRMN}$  descritos na literatura para a 2-quinolina

**Tabela 4 - Dados espectroscópicos de infravermelho**

Composto	Valores de absorção de infravermelho
<b>17a</b>	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3105 m; 1595 i; 1494 i; 1088 i; 1021i
<b>17b</b>	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3105 m; 2921 i; 1595 i; 1461 i; 1088 i; 1021 i.

O espectro de infravermelho mostra uma banda larga centrada de intensidade média a  $\nu$  3105  $\text{cm}^{-1}$ , que corresponde a vibração de estiramento do grupo OH da oxima. As bandas intensas associadas a  $\nu$  1595  $\text{cm}^{-1}$  correspondem as vibrações do grupo imino. A  $\nu$  1088  $\text{cm}^{-1}$  pode ser observada uma banda intensa associada a vibração dos grupos sulfoxilo (tabela 4).

**Tabela 5 - Dados de espectrometria de massa de alta resolução**

Composto	Valores calculado (MM)	Valor obtido (MM)
<b>17a</b>	249,0698	HRMS (FAB)[M +H] $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 249,0697

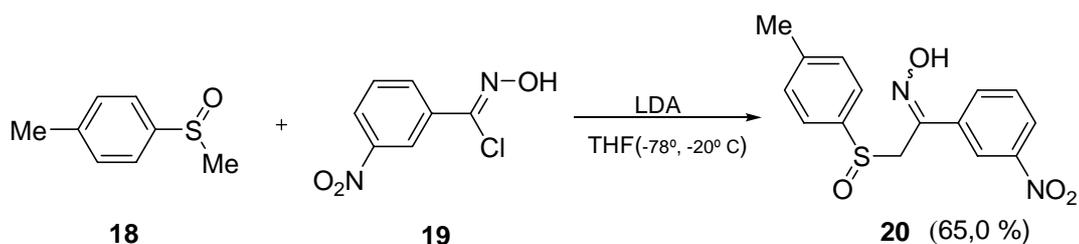
Os valores de espectrometria de massa de alta resolução mostram uma quase coincidência entre o valor calculado e obtido para a fórmula molecular do composto **17a** (tabela 5).

**Tabela 6 – Dados de análise elementar**

Composto	Valor calculado	Valor obtido
<b>17b</b>	C 65,91%; H 5,53%; N 5,12%; S 11,73%	C 65,58%; H 5,65%; N 5,07%; S 11,48%

Os valores de análise elementar obtidos para o composto **17a** estão dentro dos limites aceitáveis para os valores calculados (tabela 6).

ii) **1-(*m*-Nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (20)**

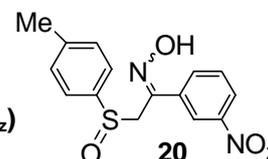


**Esquema 9**

A 1-(*m*-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (**20**), foi obtida fazendo reagir o metil *p*-tolil sulfóxido comercial (**18**) com cloreto de *N*-hidroxi-3-nitrobenzimidóilo (**19**), na presença de LDA, a baixa temperatura, conforme descrição na literatura [1980JOC3916]. Após tratamento e purificação da mistura reaccional, foi obtido um

sólido amarelo com 65 % de rendimento, que por análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar provou ser a oxima (esquema 9).

Tabela 7 – Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )



Composto	H-2	OH	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>20</b>	4,38(1H, d, <i>J</i> 12,9) 4,43(1H, d, <i>J</i> 12,9)	12,31(1H, s)	2,29(3H, s) 7,28(2H, d, <i>J</i> 8,1) 8,1) 7,50(2H, d, <i>J</i> 8,1) 8,1)	7,62(1H, t, <i>J</i> 8,1) 8,02(1H, d, <i>J</i> 8,1) 8,17(1H, d, <i>J</i> 8,1); 8,29(1H, s <sub>1</sub> )

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostra um singlete a  $\delta_{\text{H}} = 2,29$  ppm, que integra a três prótons, correspondente ao metilo do grupo toluílo. Os dois prótons metileno apresentam-se como dois sinais sob a forma de dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 4,38$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 4,43$  ppm. Estes sinais surgem a campo baixo por influência dos grupos sulfínico e oxima adjacentes. O acoplamento geminal é de 12,9 Hz. Os prótons aromáticos do grupo toluílo surgem a  $\delta_{\text{H}} = 7,28$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,50$  ppm sob a forma de dupletos, cada um correspondendo a dois prótons. O acoplamento é  $J = 8,1$  Hz. Os sinais dos prótons do anel aromático portador do grupo nitro surgem a  $\delta_{\text{H}} = 7,62$  ppm sob a forma de triplete, a  $\delta_{\text{H}} = 8,02$  ppm como duplete, a  $\delta_{\text{H}} = 8,17$  ppm sob a forma de duplete, e a  $\delta_{\text{H}} = 8,29$  ppm como singlete. Todos os sinais apresentam uma integração para um próton. A constante de acoplamento, quando existe, é  $J = 8,1$  Hz. Os três primeiros sinais aromáticos correspondem a prótons ligados a carbonos *meta*, *orto* e *para* em relação à

função imina e o singlete corresponde ao próton na posição *orto* entre o grupo nitro e o carbono adjacente à imina. Os prótons mais desprotegidos encontram-se nas posições *orto* e *para* devido ao forte efeito remotor por ressonância do grupo nitro. Pode-se ainda observar um sinal a  $\delta_{\text{H}} = 12,31$  ppm sob a forma de singlete de um próton móvel OH que desaparece quando se adiciona D<sub>2</sub>O (tabela 7).

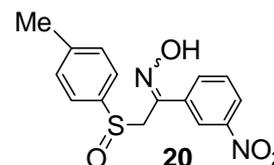


Tabela 8- Dados espectroscópicos de <sup>13</sup>C RMN (DMSO, TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Composto	C-2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C=N	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>20</b>	53,0(CH <sub>2</sub> )	20,8(Me) 124,1( <i>o</i> ); 129,6( <i>m</i> ) 140,9( <i>i</i> ); 141,4( <i>p</i> )	147,1	120,6; 123,3; 129,8; 132,5; 136,9(C <sub>q</sub> ); 147,7(C <sub>q</sub> )

A técnica bidimensional HMQC que relaciona os espectros de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C RMN, mostra o carbono metileno a  $\delta_{\text{C}} = 53,0$  ppm, e o grupo metilo do anel aromático do grupo *p*-toluílo a  $\delta_{\text{C}} = 20,8$  ppm. Os átomos de carbono do grupo *p*-toluílo surgem a  $\delta_{\text{C}} = 124,1$  ppm, (*o*) e a  $\delta_{\text{C}} = 129,6$  ppm (*m*). Os carbonos substituídos surgem a  $\delta_{\text{C}} = 140,9$  ppm (*i*) e  $\delta_{\text{C}} = 141,4$  ppm (*p*) todos em relação ao substituinte metilo. Estes valores estão de acordo com resultados de outros trabalhos realizados e publicados [1982S829]. Os átomos de carbono não substituídos do anel aromático portador do grupo nitro surgem a  $\delta_{\text{C}} = 129,8$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 132,5$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 120,6$  ppm e a  $\delta_{\text{C}} = 123,3$  ppm. Os carbonos substituídos surgem a  $\delta_{\text{C}} = 136,9$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 147,7$  ppm. O carbono integrado na função oxima surge a  $\delta_{\text{C}} = 147,1$  ppm (tabela 8).

**Tabela 9 – Dados espectroscópicos de infravermelho**

Composto	Valores de absorção de infravermelho
<b>20</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3089 m; 1610m; 1530 i; 1455i; 1300; 1010 i.

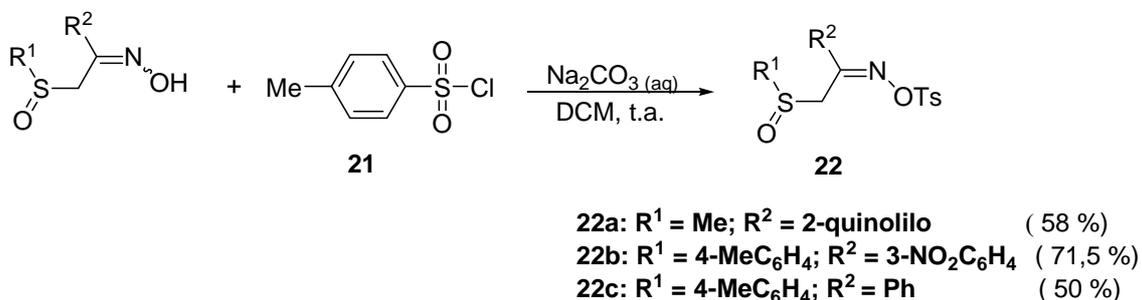
Dos dados espectroscópicos de infravermelho, destaca-se uma banda larga centrada a  $\nu$  3089 cm<sup>-1</sup>, que corresponde ao grupo OH da oxima; uma banda de intensidade média a  $\nu$  1610 cm<sup>-1</sup>, correspondente a vibração de estiramento do grupo imina; e também uma banda intensa a  $\nu$  1010 cm<sup>-1</sup>, correspondente à vibração de estiramento da função sulfoxilo (tabela 9).

**Tabela 10 – Dados de análise elementar**

Composto	Valor calculado	Valor obtido
<b>20</b>	C 56,59%; H 4,43%; N 8,80%; S 10,07%	C 56,36%; H 4,59%; N 8,85%; S 10,15%

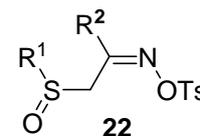
Os valores de análise elementar mostram a percentagem de carbono, hidrogénio azoto e enxofre do composto **20** concordantes com a fórmula molecular prevista (tabela 10).

## iii) Síntese de (1-aryl-2-sulfinil)etanona O-tosil oxima (22)



## Esquema 10

As reacções de tosilacção das oximas (**17a,b** e **20**) ocorrem em duas fases; a uma solução da oxima (**17a-b** e **20**) em DCM é adicionada solução aquosa de carbonato de sódio a 10 % e cloreto de tosilo (**21**). A mistura reaccional fica sob agitação magnética à temperatura ambiente entre três e quatro dias. Após extracção da fase aquosa e evaporação da fase orgânica obtém-se um sólido puro que foi submetido a análise espectroscópica de RMN e IV, análise elementar (ou espectrometria de massa de alta resolução), para identificação das estruturas dos compostos (esquema 10).

Tabela 11- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Compostos	H-2	R <sup>1</sup>	OTs	R <sup>2</sup>
<b>22a</b> R <sup>1</sup> = Me R <sup>2</sup> = 2-quinolilo	4,67(2H, s)	2,70(3H, s)	2,40(3H,s); 7,52(2H, d, <i>J</i> 8,1); 7,99(2H, d, <i>J</i> 8,1)	7,70(1H, t, <i>J</i> 7,5); 7,83(1H, t, <i>J</i> 8,4); 7,88(1H, d, <i>J</i> 9,0); 8,05(2H, t, <i>J</i> 9,0); 8,46(1H, d, <i>J</i> 8,4)
<b>22b</b> R <sup>1</sup> = 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sup>2</sup> = 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,63(1H, d, <i>J</i> 13,2); 4,70(1H, d, <i>J</i> 13,2)	2,24(3H, s) 7,15(2H, d, <i>J</i> 8,1); 7,29(2H, d, <i>J</i> 8,1)	2,44(3H, s) 7,52(2H, d, <i>J</i> 8,1); 7,86(2H, d, <i>J</i> 8,1)(a)	7,64(1H, t, <i>J</i> 8,1); 7,86(a); 8,07(1H, t, <i>J</i> 1,8); 8,27(1H, dd, <i>J</i> 1,8; 8,1)
<b>22c</b> R <sup>1</sup> = 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sup>2</sup> = Ph	4,20(1H, d, <i>J</i> 12,3); 4,26(1H, d, <i>J</i> 12,3)	2,38(3H, s) 7,49(2H, d, <i>J</i> 8,1); 7,55(2H, d, <i>J</i> 8,1)	2,45(3H, s) 7,26(2H, d, <i>J</i> 8,1); 7,91(2H, d, <i>J</i> 8,1)	7,29 – 7,42(5H, m)

(a) O sinal correspondem a 3 prótons aromáticos (dois prótons do grupo tosiló e um próton do grupo R<sup>2</sup>).

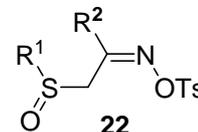
Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN das tosiloximas (**22a-c**) mostram deslocamentos químicos semelhantes na parte alifática das respectivas moléculas e diferenças significativas na parte aromática, devido ao efeito dos diferentes substituintes nos anéis aromáticos. O grupo metilo (R<sup>1</sup>) ligado ao átomo de enxofre no composto (**22a**) é um singlete a  $\delta_{\text{H}} = 2,70$  ppm. O grupo metilo ligado ao anel benzênico no composto (**22b**) surge como singlete a  $\delta_{\text{H}} = 2,24$  ppm, e no composto (**22c**) a  $\delta_{\text{H}} = 2,38$  ppm também sob

a forma de singletos. Os sinais do grupo metilo integrado no tosilo são singletos a  $\delta_{\text{H}} = 2,40$  ppm (**22a**),  $\delta_{\text{H}} = 2,44$  ppm (**22b**) e  $\delta_{\text{H}} = 2,45$  ppm (**22c**). Os prótons metileno (**H-2**) do composto **22a** surgem como um singletos a  $\delta_{\text{H}} = 4,67$  ppm e como dupletos no composto **22b** a  $\delta_{\text{H}} = 4,63$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 4,70$  ppm com acoplamento geminal  $J = 13,2$  Hz, e no composto **22c** a  $\delta_{\text{H}} = 4,20$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 4,26$  ppm com acoplamento geminal  $J = 12,3$  Hz. Estes prótons geminais são diastereotópicos por influência do estereocentro vizinhos da função sulfoxilo.

Os prótons do anel aromático ligados à função sulfoxilo em **R**<sup>1</sup> surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,15$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,29$  ppm (**22b**) e a  $\delta_{\text{H}} = 7,49$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,55$  ppm (**22c**). A constante de acoplamento em ambos casos é  $J = 8,1$  Hz. Os prótons aromáticos do grupo tosilo surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,52$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,99$  ppm (**22a**)  $\delta_{\text{H}} = 7,52$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,86$  ppm (**22b**), e  $\delta_{\text{H}} = 7,26$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,91$  ppm (**22c**). A constante de acoplamento em todos os compostos é  $J = 8,1$  Hz. Os prótons aromáticos referenciados por **R**<sup>2</sup> no composto (**22b**) surgem sob a forma de tripletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,64$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 8,07$  ppm com acoplamento  $J = 8,1$  Hz e  $J = 1,8$  Hz; a  $\delta_{\text{H}} = 8,27$  ppm como dupletos de dupletos com acoplamento  $J = 1,5$  Hz e  $J = 8,1$  Hz; o sinal a  $\delta_{\text{H}} = 7,86$  ppm coalesce num dupletos. Cada sinal acima referido correspondente a um próton; no composto (**22c**) os sinais surgem sob a forma de multipletos entre  $\delta_{\text{H}} = 7,29 - 7,45$  ppm, com área correspondente a cinco prótons. Os prótons aromáticos do grupo quinolilo no composto (**22a**) surgem a  $\delta_{\text{H}} = 7,70$  ppm (**H-3**)  $J = 7,5$  Hz; a  $\delta_{\text{H}} = 7,83$  ppm (**H-6**)  $J = 8,4$  Hz, ambos sob a forma de triplos; a  $\delta_{\text{H}} = 7,88$  ppm (**H-5**) e  $\delta_{\text{H}} = 8,05$  ppm (**H-7** e **H-8**) sob a forma de dupletos. Os sinais dos prótons **H-5**, **H-7** e **H-8** têm acoplamentos  $J = 9,0$  Hz, enquanto o próton **H-4** a  $\delta_{\text{H}} = 8,46$  ppm, o sinal surge como dupletos com acoplamento  $J = 8,4$  Hz. Cada sinal anteriormente descrito apresenta uma área equivalente a um próton (tabela

11). Estes desvios químicos são comparáveis aos valores de  $^1\text{H}$  RMN da quinolina descrita na literatura (figura 3).

Tabela 12- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )



Compostos	C-2	C=N	R <sup>1</sup>	OTs	R <sup>2</sup>
<b>22a</b> R <sup>1</sup> = Me R <sup>2</sup> = 2-quinolilo	49,9	158,8	40,1(Me)	21,2(Me); 128,8; 130,2 131,2; 146,0	117,9; 128,0; 128,5; 129,4; 130,6; 137,7; 128,3; 146,5(CN-Ar); 149,9(CN-Ar);
<b>22b</b> R <sup>1</sup> = 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sup>2</sup> = 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53,4	157,1	20,8 (Me); 124,0; 129,6; 133,6(Cq); 141,8(Cq)	21,2 (Me); 128,7; 130,1; 139,1; 145,9	122,2; 125,5; 130,2; 133,7; 131,2; 147,6 (C- NO <sub>2</sub> )
<b>22c</b> R <sup>1</sup> = 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sup>2</sup> = Ph	56,6	157,8	21,7 (Me); 123,9; 129,7; 132,1(q); 142,4(q);	21,4 (Me); 127,4; 129,9; 139,7; 145,4	128,6; 129,0; 131,2; 132,0

Nos espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **22a-c** os valores de deslocamento químico de **C-2** variam entre  $\delta_{\text{C}} = 49,9 - 56,6$  ppm. É possível que os valores mais elevados de **C-2** nos compostos **22c** e **22b** sejam devido à conjugação do par de electrões do enxofre com o anel aromático que lhe está ligado. No composto **22a**, o grupo R<sup>1</sup> ligado ao átomo de enxofre é o grupo metilo que surge a  $\delta_{\text{C}} = 40,1$  ppm, enquanto os grupos metilo ligados aos anéis benzénicos variam entre  $\delta_{\text{C}} = 20,8 - 21,7$  ppm. Os

valores de deslocamento químico dos carbonos aromáticos de  $R^1$  nos compostos **22c** e **22b** variam entre  $\delta_C = 123,9 - 129,7$  ppm, para carbonos não substituídos, e entre  $\delta_C = 132,1 - 142,4$  ppm para os substituídos. O valor a campo mais baixo corresponde ao carbono adjacente ao átomo de enxofre nos dois compostos. Já os deslocamentos nos compostos **22a-c** dos anéis aromáticos integrados no grupo tosilo, variam entre  $\delta_C = 127,4$  ppm e os  $\delta_C = 130,1$  ppm para os carbonos não substituídos e  $\delta_C = 139,1$  ppm a  $\delta_C = 145,9$  ppm, para os substituídos. O valor a campo mais baixo corresponde também a carbonos adjacentes ao átomo de enxofre. Os átomos de carbono aromático de  $R^2$  do composto **22b** surgem a  $\delta_C = 122,2$  ppm,  $\delta_C = 125,5$  ppm,  $\delta_C = 130,2$  ppm e  $\delta_C = 133,7$  ppm correspondente aos carbonos não substituídos; os átomos de carbono substituídos do mesmo composto surgem a  $\delta_C = 131,2$  ppm e  $147,6$  ppm; os átomos de carbono aromático de  $R^2$  não substituídos no composto (**22c**) surgem a  $\delta_C = 131,2$  ppm,  $\delta_C = 128,6$  ppm e  $\delta_C = 129,0$  ppm; e a  $\delta_C = 132,0$  ppm encontra-se o carbono substituído. No composto **22a** os carbonos aromáticos não substituídos do grupo heteroaromático, surgem a  $\delta_C = 117,9$  ppm (**C-3**), a  $\delta_C = 128,0$  ppm (**C-6**), a  $\delta_C = 128,5$  ppm (**C-5**), a  $\delta_C = 129,4$  ppm (**C-7**), a  $\delta_C = 130,6$  ppm (**C-8**) e a  $\delta_C = 137,7$  ppm (**C-4**). Os carbonos substituídos surgem a  $\delta_C = 128,3$  ppm, (**C-4'**), a  $\delta_C = 146,5$  ppm para o (**C-8'**) e a  $\delta_C = 149,9$  ppm (**C-2**) (figura 4). Estes dois átomos absorvem a campo mais baixo por serem carbonos integrados em grupos iminas (tabela 12).

Tabela 13- Dados espectroscópicos de infravermelho

Compostos	Valores de absorção de infravermelho
<b>22a</b> <b>R<sup>1</sup> = Me</b> <b>R<sup>2</sup> = 2-quinolilo</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2923 i; 1595 i; 1503 i; 1460 m; 1382 i; 1176 i; 1090 i.
<b>22b</b> <b>R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b> <b>R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2924 i; 2855 i; 1613 f; 1594 m; 1530 i; 1459 i; 1377 i; 1349 i; 1180 i; 1045 i
<b>22c</b> <b>R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b> <b>R<sup>2</sup> = Ph</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2928 i; 1596 i; 1451 i; 1370 i; 1190 i; 1091 i; 1039 i.

Nos espectros de infravermelho foi possível identificar as bandas intensas correspondem as vibrações de estiramento C-H alifáticas:  $\nu$  2923 cm<sup>-1</sup> (**22a**),  $\nu$  2924 cm<sup>-1</sup> (**22b**) e  $\nu$  2928 cm<sup>-1</sup> (**22c**). Bandas intensas observadas na zona dos  $\nu$  1600 cm<sup>-1</sup> correspondem a vibrações dos grupos aromáticos e grupos imino  $\nu$  1595 cm<sup>-1</sup> (**22a**),  $\nu$  1594 cm<sup>-1</sup> (**22b**) e  $\nu$  1596 cm<sup>-1</sup> (**22c**). Foram ainda identificadas bandas referentes à vibração de estiramento do grupo sulfonilo entre  $\nu$  1382 – 1176 cm<sup>-1</sup> (**22a**),  $\nu$  1349 – 1180 cm<sup>-1</sup> (**22b**)  $\nu$  1370 – 1190 cm<sup>-1</sup> (**22c**), e do grupo sulfinilo, a  $\nu$  1090 cm<sup>-1</sup> (**22a**),  $\nu$  1045 cm<sup>-1</sup> (**22b**) e  $\nu$  1039 cm<sup>-1</sup> (**22c**) (tabela 13).

Tabela 14- Dados de espectrometria de massa de alta resolução

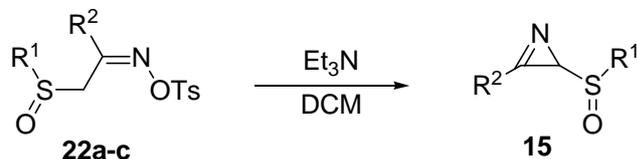
Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>22a</b> <b>R<sup>1</sup> = Me</b> <b>R<sup>2</sup> = 2-quinolilo</b>	403,0786	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 403,0787
<b>22b</b> <b>R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b> <b>R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	473,0841	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> 473,0832

Os valores de espectrometria de massa de alta resolução mostram uma quase coincidência entre o valor calculado e obtido para a fórmula molecular do composto **22a** e um valor dentro dos limites aceitáveis para o composto **22b** (tabela 14).

Tabela 15- Dados de análise elementar

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>22c</b> <b>R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b> <b>R<sup>2</sup> = Ph</b>	<b>C</b> 61,89 %; <b>H</b> 4,95 %; <b>N</b> 3,28 %; <b>S</b> 14,99 %	<b>C</b> 61,58 %; <b>H</b> 5,06 %; <b>N</b> 3,38 %; <b>S</b> 14,78 %

Os valores de análise elementar obtidos estão dentro dos limites aceitáveis para os valores calculados para o composto **22c** (tabela 15).

2.2.2 - Obtenção de 2-sulfinil-2*H*-azirinas

**15a** : R<sup>1</sup> = Me ; R<sup>2</sup> = 2-quinolilo; (82,9 %)

**15b** : R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**15c** : R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Ph ; (45,0 %)

Esquema 11

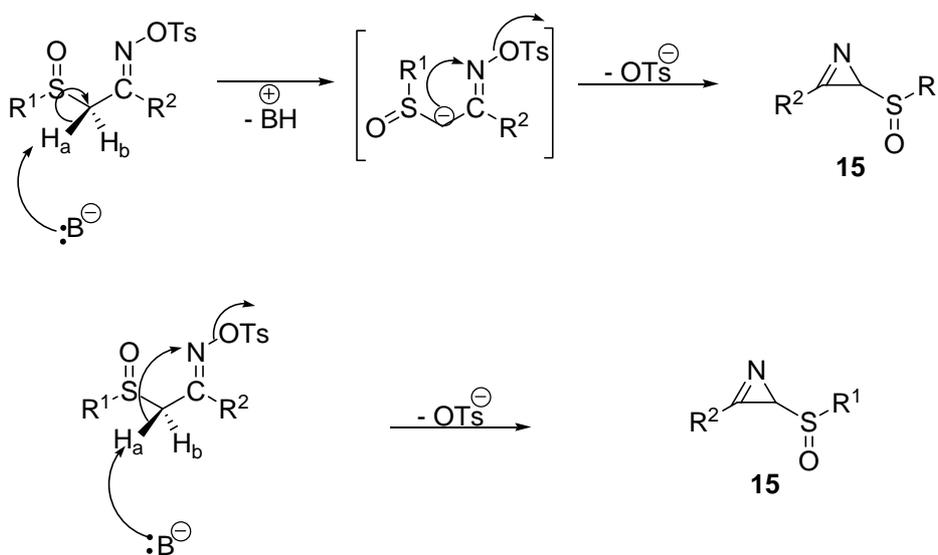
As azirinas (**15a-c**) foram obtidas a partir das tosiloexas (**22a-c**) por solubilização em DCM seco e tratamento com trietilamina seca (esquema 11). As misturas reacionais para a síntese dos compostos (**15a** e **15c**) ficaram sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 3 - 4 horas, e para a síntese de (**15b**) à temperatura aproximadamente 5° C durante 6 horas. Após evaporação do solvente obtiveram-se óleos. A partir do óleo (**15c**) cristalizou um sólido amarelo. Os restantes óleos (**15a** e **15b**) não foram purificados devido à instabilidade dos compostos. O óleo (**15a**) e o sólido (**15c**) foram submetidos a análise de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução e o óleo (**15b**) foi submetido somente a análise <sup>1</sup>H RMN, por apresentar indícios de decomposição e conter reagente de partida. Na síntese da azirina (**15b**) não foi possível controlar a decomposição do produto, nem à temperatura ambiente nem a temperatura mais baixa. A descida da temperatura diminui a velocidade de decomposição do produto, mas como a síntese da azirina é também mais lenta, a estratégia acabou por não ser bem-sucedida.

O espectro de H<sup>1</sup> RMN do óleo da azirina (**15c**) mostrou dois diastereómeros numa relação de 3:1. O isómero maioritário foi isolado por recristalização obtendo-se

um sólido amarelo, com rendimento de 41 % (p.f. = 83,2 – 84,1). Os espectros das azirinas (**15a** e **15b**) mostraram uma mistura de dois diastereómeros na relação de 1:1. No espectro da azirina (**15b**) são bem visíveis os dois grupos metilo e metino dos dois diastereómeros. Na zona aromática do espectro de  $^1\text{H}$  RMN não foi possível distinguir os prótons dos dois isómeros devido à complexidade dos padrões.

### Possíveis mecanismos de formação de 3-*aril*-2-sulfinil-2*H*-azirinas **15**

O mecanismo de formação das azirinas poderá dar-se de dois modos: ou através de um mecanismo concertado, ou pela formação de um carboanião. Devido à influência do estereocentro (o átomo de enxofre) os prótons metilénicos são diferentes. Deste modo a base poderia diferenciar os prótons metilénicos escolhendo o próton mais ácido, a carga negativa atacando em seguida o átomo de azoto com a consequente eliminação do grupo tosilo e a ciclização da azirina (esquema 12).



Esquema 12

Nas ciclizações foram utilizadas ou trietilaminas, ou uma mistura de dihidroquinidina / carbonato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). Este último método foi tentado

apenas na síntese da azirina portadora do grupo quinolilo, para ver se diastereo-selectividade da ciclização aumentava. Tal não aconteceu. A diastereo-selectividade da ciclização foi mais elevada no caso da síntese da azirina **15c**, em que a razão diastereo-isomérica foi de 3:1, na presença de trietilamina.

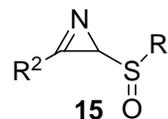


Tabela 16- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Compostos	H-2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>15a</b> <b>R<sup>1</sup> = Me</b> <b>R<sup>2</sup> = 2-quinolilo</b> Razão isomérica 1:1	3,75 (1H, s); 3,79 (1H, s)	2,81(3H, s); 2,93 (3H, s)	7,70-7,80(m, 2H); 7,82-7,88(m, 2H); 7,93 (t, $J=2,1\text{Hz}$ , 1H); 7,96(t, $J=2,1\text{Hz}$ , 1H); 8,21(d, $J=8,7$ , 2H); 8,25-8,30(m, 2H); 8,39(d, $J=3,6$ Hz, 1H); 8,42 (d, $J=3,6$ Hz, 1H)
<b>15b</b> <b>R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b> <b>R<sup>2</sup>=3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b> Razão isomérica 3:1	3,66 (1H, s)(a); 3,76 (1H, s)(a)	2,33 (3H, s) (a); 2,50 (3H, s) (a)	Não é possível fazer a atribuição dos sinais na zona aromática
<b>15c</b> <b>R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b> <b>R<sup>2</sup> = Ph</b> Razão isomérica 3:1	3,60 (1H, s)(a); 3,52 (1H, s) (b)	2,43 (3H, s)(a); 2,47 (3H, s) (b); 7,35(2H, d, $J=8,1$ ) 7,86-7,88(2H, m)	7,53-7,58(4H, m); 7,65(1H, tt, $J=1,5$ ; 7,5)

a) Isómero maioritário

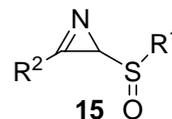
b) Isómero minoritário

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN da parte alifática das azirinas (**15a-b**) evidencia a existência de pares de diastereómeros. A  $\delta_{\text{H}} = 3,75$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 3,79$  ppm, surgem os picos dos prótons metino (**H-2**) da azirina **15a** e a  $\delta_{\text{H}} = 3,66$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 3,76$  ppm os

picos dos prótons metino **H-2** da azirina **15b**. Estes sinais surgem sob a forma de singlete, integrando um próton. Os grupos metilo dos dois isômeros localizam-se a  $\delta_H = 2,81$  ppm e  $\delta_H = 2,93$  ppm no composto **15a**; e a  $\delta_H = 2,33$  ppm e  $\delta_H = 2,50$  ppm para o composto **15b**. Os sinais dos prótons aromáticos (**R**<sup>2</sup>) dos dois isômeros (**15b**) misturam-se, não sendo possível atribuir a cada isômero os seus sinais. Os sinais dos prótons aromáticos (**R**<sup>2</sup>) dos dois isômeros do grupo quinolilo (**15a**) surgem como multipletos entre  $\delta_H = 7,70 - 7,80$  ppm,  $\delta_H = 7,82 - 7,88$  ppm e  $\delta_H = 8,25 - 8,30$  ppm, integrando cada sinal para dois prótons. Observam-se também sinais a  $\delta_H = 7,93$  ppm e  $\delta_H = 7,96$  ppm na forma de tripletos com acoplamentos  $J = 2,1$  Hz, com integral correspondente a um próton cada sinal, e dupletos a  $\delta_H = 8,21$  ppm com  $J = 8,7$  Hz, e a  $\delta_H = 8,39$  ppm e  $\delta_H = 8,42$  ppm com  $J = 3,6$  Hz. O sinal a  $\delta_H = 8,21$  ppm corresponde a dois prótons e os dois últimos sinais a  $\delta_H = 8,39$  e  $\delta_H = 8,42$  ppm correspondem a um próton cada um.

O isômero maioritário da azirina (**15c**) mostra os prótons metilo (**R**<sup>1</sup>) a  $\delta_H = 2,43$  ppm, e o próton metino (**H-2**) a  $\delta_H = 3,60$  ppm. Estes sinais apresentam-se como singletos. A parte aromática correspondente ao anel *p*-tolililo surgem como um duplete a  $\delta_H = 7,35$  ppm com  $J = 8,1$  Hz e um multipletos a  $\delta_H = 7,86 - 7,88$  ppm. Cada um dos dois sinais possui uma integração correspondente a dois prótons. Os prótons aromáticos do grupo fenilo surgem como um multipletos a  $\delta_H = 7,53 - 7,58$  ppm, e um triplete de tripletos a  $\delta_H = 7,65$  ppm com  $J = 1,5$  Hz e  $J = 7,5$  Hz. O primeiro sinal corresponde a quatro prótons e o segundo a um próton. Os prótons alifáticos correspondentes ao isômero minoritário da azirina (**15c**) mostram dois singletos: um a  $\delta_H = 2,47$  ppm, correspondente a três prótons do grupo metilo e outro a  $\delta_H = 3,52$  ppm correspondente ao próton metino (**H-2**) (tabela 16).



Tabela 17- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Compostos	C-2	C=N	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>15a</b> R <sup>1</sup> = Me R <sup>2</sup> = 2-quinolilo	50,6 50,7	165,8 166,9	36,7 38,9	121,2; 121,4; 127,7; 128,3; 129,0; 129,4; 130,0(Cq); 130,1(Cq); 130,4; 130,5; 130,7; 130,8; 137,3; 137,4; 142,9(Cq); 143,2(Cq); 148,3(C=N <sub>Ar</sub> ); 148,4(C=N <sub>Ar</sub> ).
<b>15c</b> R <sup>1</sup> = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me R <sup>2</sup> = Ph (a)	51,8	164,0	21,5 124,8 ( <i>m</i> ); 130,0( <i>o</i> ); 138,5( <i>i</i> ); 142,0( <i>p</i> )	129,2; 130,2; 130,5 134,2( <i>i</i> )

(a) Os sinais correspondem ao isômero maioritário que foi isolado por recristalização a partir da mistura reaccional

A técnica bidimensional de HMQC que relaciona o espectro de  $^1\text{H}$  RMN com o de  $^{13}\text{C}$  RMN permite atribuir ao carbono **C-2** dos dois isômeros do composto **15a** os sinais  $\delta_{\text{C}} = 50,6$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 50,7$  ppm. O valor de deslocamento químico de **C-2** no composto **15c** surge a  $\delta_{\text{C}} = 51,8$  ppm e o grupo metilo integrado no grupo toliolo da mesma azirina surge a  $\delta_{\text{C}} = 21,5$  ppm. A  $\delta_{\text{C}} = 36,7$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 38,9$  ppm surge o grupo metilo ligado ao enxofre nos dois isômeros **15a**. Os átomos de carbono imino **C=N** surgem a  $\delta_{\text{C}} = 164,0$  ppm no composto **15c** e a  $\delta_{\text{C}} = 165,8$  ppm e a  $\delta_{\text{C}} = 166,9$  ppm nos dois isômeros do composto **15a**. Os sinais dos átomos de carbono do anel aromático **R<sup>1</sup>** no composto (**15c**) surgem a  $\delta_{\text{C}} = 124,8$  (*m*), e a  $\delta_{\text{C}} = 130,0$  (*o*) e a  $\delta_{\text{C}} = 138,5$  ppm (*i*) e  $\delta_{\text{C}} = 142,0$  ppm (*p*) relativamente ao grupo metilo. Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono do grupo fenilo **R<sup>2</sup>** no mesmo composto (**15c**) surgem a  $\delta_{\text{C}} = 129,2$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 130,2$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 130,5$  ppm (carbonos não substituídos) e a  $\delta_{\text{C}} = 134,2$  ppm

(i). Os sinais dos carbonos dos dois diastereómeros do anel 2-quinolilo surgem a  $\delta_C = 121,2$  e  $121,4$  ppm (**C-3**),  $\delta_C = 127,7$  e  $128,3$  ppm (**C-6**),  $\delta_C = 129,0$  e  $129,4$  ppm (**C-5**),  $\delta_C = 130,4$  e  $130,5$  ppm (**C-7**),  $\delta_C = 130,7$  e  $130,8$  ppm (**C-8**), e a  $\delta_C = 137,3$  e  $137,4$  (**C-4**), para os átomos de carbono não substituídos. Para os átomos de carbono substituídos os seus sinais surgem a  $\delta_C = 130,0$  e  $130,1$  ppm (**C-4'**),  $\delta_C = 142,9$  e  $143,2$  ppm (**C-8'**), e a  $\delta_C = 148,3$  e  $148,4$  ppm (**C-2**). O valor dos deslocamentos químico a campo mais baixo de **C-8'** e **C-2** é devido ao facto desses átomos fazerem parte de funções imino (tabela 17).

**Tabela 18- Dados espectroscópicos de infravermelho**

Compostos	Valores de absorção de infravermelho
<b>15a</b> <b>R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = 2-quinolilo</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3063 m; 1736 i; 1590 i; 1505 i; 1430, 1375 i; 1049 i.
<b>15c</b> <b>R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Ph</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 1740 m; 1595 i; 1462 i; 1377 i; 1083 m; 1053 i.

Nos espectros de infravermelho foi possível identificar bandas intensas a  $\nu$  1740 - 1736 cm<sup>-1</sup>, referentes aos grupos imino; a  $\nu$  1595 - 1595 cm<sup>-1</sup> referentes às duplas ligações C=C dos anéis aromáticos; e a  $\nu$  1049 - 1053 cm<sup>-1</sup> referentes ao grupo sulfinilo (tabela 18).

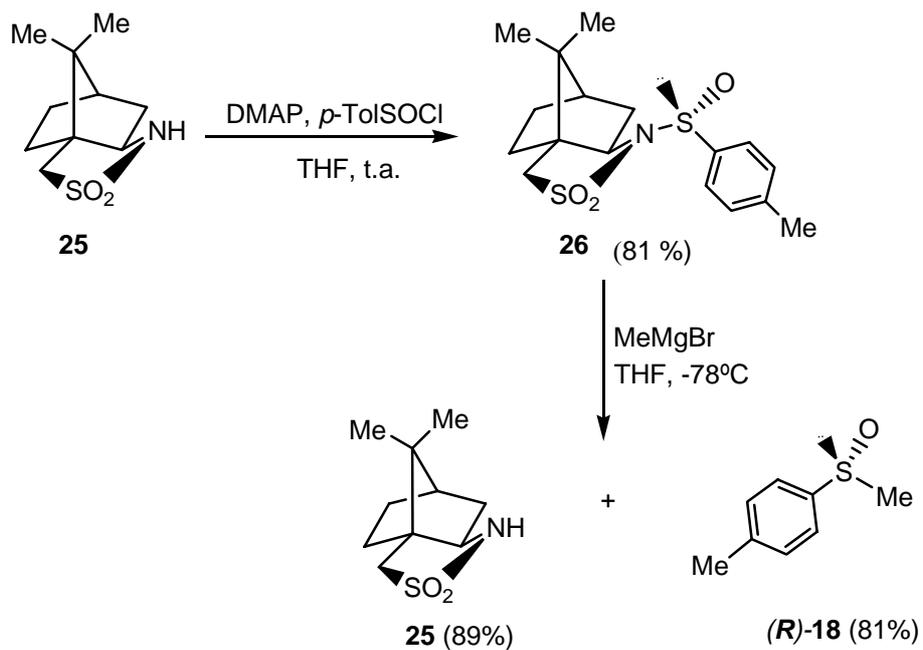
**Tabela 19- Dados de espectrometria de massa de alta resolução**

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>15c</b> <b>R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 ; R<sup>2</sup> = Ph</b>	256,0796	HRMS(FAB)[M + 1] C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NOS 256,0799

A fórmula molecular foi confirmada por espectrometria de massa de alta resolução para o composto (**15c**) (tabela 19). Para os restantes compostos (**15a** e **15b**) não foram realizadas análise elementar ou espectrometria de massa devido à forte instabilidade que os compostos apresentaram.

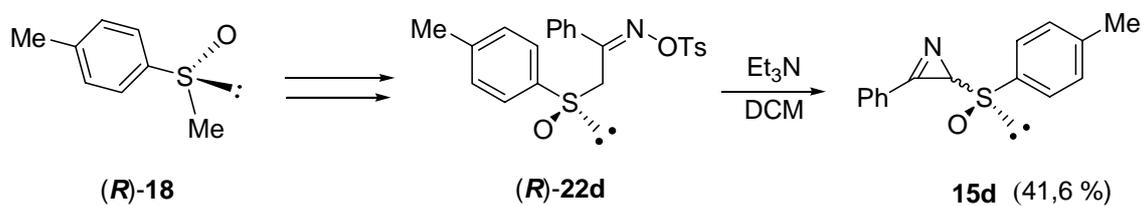
#### Obtenção de 3-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina quiral (**15d**)

Nos últimos vinte anos os sulfóxidos quirais têm recebido considerável atenção como intermediários eficientes em sínteses assimétricas. Têm sido vários os métodos usados na obtenção de sulfóxidos quirais que podem desempenhar um importante papel na síntese assimétrica da ligação C-C. O método que se reproduz baseia-se na síntese assimétrica de Wolfgang Oppolzer sendo obtidos sulfóxidos quirais com elevada enantioselectividade e com elevados rendimentos [1997TL2825]. O composto (**26**) foi obtido fazendo reagir a sulfamida (**25**) com o cloreto *p*-tolilsulfóxido (preparado para o efeito [1963OSC937]) em THF, sendo DMAP a base catalítica. Este composto foi posteriormente submetido a uma reacção com reagente de Grignard a baixa temperatura (-78° C) durante uma hora obtendo-se então o sulfóxido enantiomericamente puro (**18**) com configuração *R* que posteriormente foi separado da sulfamida (**25**) por cromatografia de flash seca (esquema 13).



Esquema 13

Após obtenção do metil *p*-tolilsulfóxido quiral [(*R*)-18] pelo método empregue por Wolfgang Oppolzer e seus colaboradores [1997TL2825], os passos subsequentes realizados coincidem com a metodologia utilizada na obtenção da azirina racêmica (**15c**), conforme descrições experimentais anteriores (esquema 14).

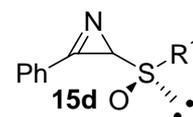


$$[\alpha]_{20}^D + 692,5$$

Esquema 14

Após recristalização do óleo obtido, supostamente a azirina (**15d**) obteve-se um sólido amarelo cujo espectro de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostrava apenas um isómero com rendimento de 41,6 % (esquema 14)  $[\alpha]_{20}^D + 692,5$  (concentração 2 %, em DCM).

Tabela 20 - Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

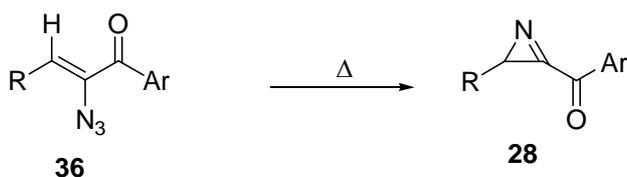


Compostos	H-2	R <sup>1</sup>	Ph
<b>15d</b> <b>(azirina quiral)</b> <b>R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	3,60(1H)	2,43(3H, s) 7,53 - 7,58 (4H, m)	7,35(2H, d <i>J</i> 8,1) 7,65(1H, tt, <i>J</i> 1,5; 7,5) 7,88(2H, m);

Os dados descritos nas tabelas **16**, **17**, **18** e **19** referidos ao composto (**15c**) durante a discussão de resultados são coincidentes com o deste composto **15d**, opticamente puro (tabela 20).

### 2.3– Síntese de 3-carbonil-2H-azirinas (28a-d)

As 3-carbonil-2H-azirinas (**28**) são compostos pouco estudados ao contrário dos ésteres 3-carboxilato de 2H-azirina, embora o grupo carbonilo também forneça uma ativação adicional à ligação C=N do anel de azirina e portanto resultante num acréscimo de reactividade para os compostos. A metodologia usada para a obtenção das 2-carbonil-2H-azirinas foi a pirólise das correspondentes vinil azidas (**36**).



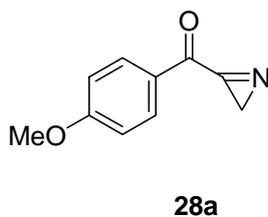
- 28a:** R=H; Ar=4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ca 100 %)  
**28b:** R=Me; Ar=4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( 89,6 %)  
**28c:** R=Me; Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90 %)  
**28d:** R=Et; Ar=Ph (89,6 %)  
**28e:** R=Me; Ar=Ph (composto conhecido)

Esquema 15

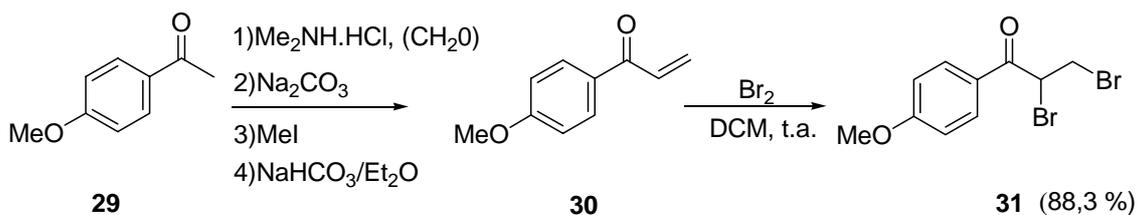
### 2.3.1 – Não substituídas em C-2 (28a)

#### Síntese de (2*H*-azirin-3-il)(4-metoxifenil)metanona

As 2*H*-azirinas não substituídas em C-2 são em geral pouco estáveis. Por vezes é possível isolá-las e armazená-las durante algumas horas, mas nem sempre isso acontece. Estes compostos actuam como dienófilos face a dienos ricos em electrões à temperatura ambiente e na ausência de catalisadores. A combinação da tensão da dupla ligação C=N e a actividade do substituinte aroilo potenciam a cicloadição Diels-Alder. Devido à sua instabilidade esta azirina foi usada sem se evaporar o solvente.

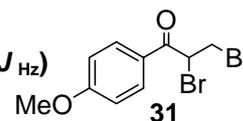


## Obtenção de precursores

i) 2,3-dibromo-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**31**)

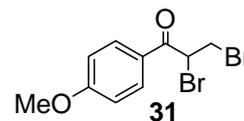
Esquema 16

O *p*-metoxibenzoiletileno (**30**) foi isolado segundo o método descrito por Beracierta e Whiting preparado via alquilação da *N,N*-dimetilenamina da *p*-metoxifeniletan-1-ona (**29**) e imediatamente utilizado, segundo descrição da literatura [1978JCS1257]. O composto **30** foi solubilizado em DCM seco e tratado com bromo (1 eq). A solução permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente até desaparecimento da cor avermelhada característica do bromo (5 horas). Por evaporação do solvente foi obtido um óleo que foi identificado como o 2,3-dibromo-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**31**), conforme caracterização espectroscópica de RMN, IV e por análise elementar (esquema 16).

Tabela 21 - Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Composto	H-2	H-3	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>31</b>	5,38(1H, dd, $J$ 4,2; 10,8)	3,80(1H, dd, $J$ 4,2; 9,9) 4,23(1H, dd, $J$ 9,9; 10,8)	3,91(3H,s, OMe) 7,00(2H, d, $J$ 8,7) ( <i>o</i> ) 8,02(2H, d, $J$ 8,7) ( <i>m</i> )

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostra dois dupletos de dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 3,80$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 4,23$  ppm, correspondente aos dois prótons ligados ao átomo de carbono  $\beta$  relativamente ao grupo carbonilo, e um dupleto de dupletos correspondente ao próton do carbono  $\alpha$  a  $\delta_{\text{H}} = 5,38$  ppm. Os dois prótons situados no carbono  $\beta$ , apresentam sinais diferentes devido à influência do estereocentro vizinho. O acoplamento geminal observado nos dois prótons  $\beta$  é de  $J = 9,9$  Hz e o acoplamento vicinal é  $J = 4,2$  Hz para um dos prótons e  $J = 10,8$  Hz para o outro próton. O próton  $\alpha$  mostra os dois acoplamentos vicinais com os prótons  $\beta$ . O maior deslocamento químico do próton em posição  $\alpha$  relativamente ao próton  $\beta$  é devido ao efeito indutivo remotor de electrões do grupo carbonilo. O singlete a  $\delta_{\text{H}} = 3,91$  ppm, tem uma integração correspondente a três prótons e corresponde ao grupo metoxilo. Os prótons aromáticos surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,0$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 8,02$  ppm com  $J = 8,7$  Hz. Os prótons nas posições *orto* relativamente ao grupo metoxilo estão mais protegidos, surgindo por isso a campo mais alto do que os prótons em *meta* (tabela 21).

Tabela 22 - Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Composto	C-2	C-3	C=O	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>31</b>	41,2	29,0	189,1	55,6(OMe); 114,2( <i>o</i> ); 126,9( <i>p</i> ); 131,3( <i>m</i> ); 164,4( <i>i</i> );

A técnica bidimensional HMQC permite atribuir ao **C- $\beta$**  o pico  $\delta_{\text{C}} = 29,0$  ppm e ao **C- $\alpha$**  o pico  $\delta_{\text{C}} = 41,2$  ppm. O carbono do grupo metoxilo surge a  $\delta_{\text{C}} = 55,6$  ppm. Os quatro sinais aromáticos surgem a  $\delta_{\text{C}} = 114,2$  ppm (*o*), a  $\delta_{\text{C}} = 131,3$  ppm (*m*), relativamente ao substituinte metoxilo, a  $\delta_{\text{C}} = 126,9$  ppm (*p*) e  $\delta_{\text{C}} = 164,4$  ppm (*i*) relativamente ao grupo metoxilo. O grupo carbonilo surge a  $\delta_{\text{C}} = 189,1$  ppm de acordo com o que era esperado para um grupo carbonilo de uma cetona conjugada com um anel aromático (tabela 22).

Tabela 23 - Dados espectroscópicos de infravermelho

Composto	Valores de absorção de infravermelho
<b>31</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3496 m; 3297 m; 2840 m; 1752; 1679 i; 1600 i; 1574 i; 1422 i; 1252 i; 1176 i.

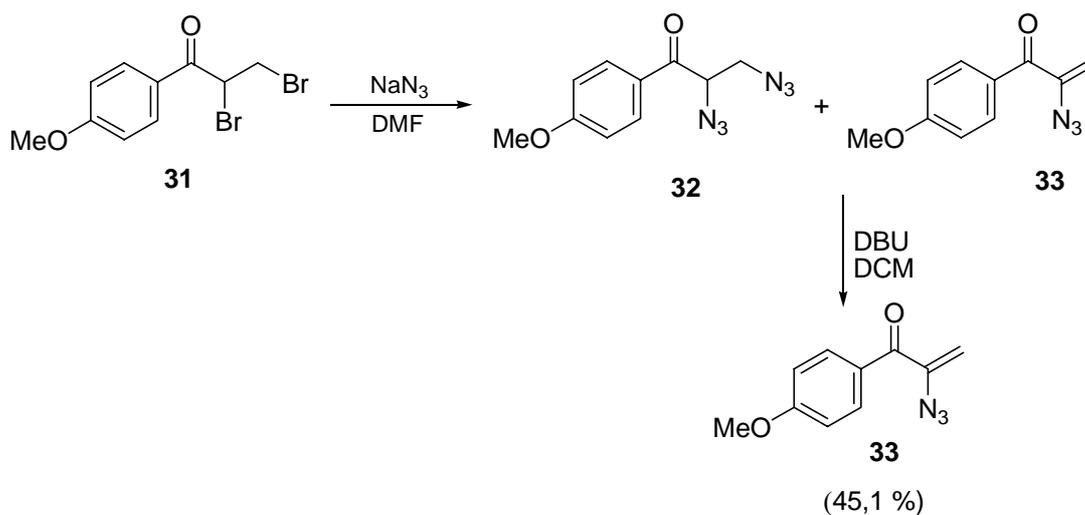
No espectro de infravermelho foi possível identificar uma banda intensa a  $\nu$  1752-1679  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a vibração do grupo carbonilo. As bandas intensas na região  $\nu$  1574 – 1600  $\text{cm}^{-1}$  são devidas à vibração das duplas ligações C=C do anel aromático (tabela 23).

Tabela 24- Dados de análise elementar

Composto	Valores calculados	Valores obtidos
31	C 37,30 % ; H 3,13 %	C 37,10 %; H 3,12 %

A análise elementar mostra percentagens de carbono e hidrogénio concordantes com a fórmula molecular prevista (tabela 24).

ii) **2-Azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (33)**



Esquema 17

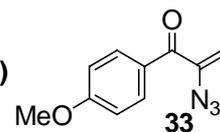
Quando se fez reagir o composto dibromado (31) com azida de sódio em DMF à temperatura ambiente, ao fim de cinco horas foi obtida uma mistura de dois compostos: a 2,3-diazido-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (32) e a 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (33), conforme espectro de <sup>1</sup>H RMN da mistura reaccional após tratamento aquoso. O óleo amarelo pálido foi re-dissolvido em DCM e tratado com DBU.

Confirma-se que a 2,3-diazido-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**33**) sofreu eliminação de ácido azóico (HN<sub>3</sub>) com a conseqüente formação de 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**33**). Após lavagem com água o produto **33** foi obtido puro com rendimento de 60 % (esquema 17).

**Tabela 25- Dados espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ ppm, J Hz) dos compostos 32 e 33**

Compostos	H-α	H-β	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>32</b>	4,72(2H, dd, J5,4;7,2)	3,68-3,83(2H, <i>m</i> )	3,91(3H, s, OMe) 7,00(2H, d, J 9) 7,96(2H, d, J 9)
<b>33</b>	-----	5,32(1H, d, J 1,5) 5,34(1H, d, J 1,5)	3,89(3H, s, OMe) 6,96(2H,d, J 9,0) 7,86(2H, d, J 9,0)

O espectro de <sup>1</sup>H RMN da α-azida **33** mostra um singlete a δ<sub>H</sub> = 3,89 ppm, correspondente ao grupo metoxilo, dois sinais com a forma de duplete a δ<sub>H</sub> = 5,32 ppm e δ<sub>H</sub> = 5,34 ppm com acoplamento geminal de J = 1,5 Hz correspondentes aos prótons vinílicos. Os prótons aromáticos surgem como dupletos a δ<sub>H</sub> = 6,96 ppm e δ<sub>H</sub> = 7,86 ppm, com J = 9,0 Hz. Por subtração do espectro da α-azida **33** ao espectro de <sup>1</sup>H RMN da mistura **32 + 33** foi possível identificar os picos referentes à diazida **32**. Os dois prótons ligados ao carbono β surgem como um multiplete que se localiza a δ<sub>H</sub> = 3,68 - 3,83 ppm, e o próton α um duplete de dupletos a δ<sub>H</sub> = 4,72 ppm com constantes de acoplamento J = 5,4 Hz e J = 7,2 Hz. O grupo metoxilo surge como um singlete a δ<sub>H</sub> = 3,91 ppm. Os prótons aromáticos são dois dupletos com acoplamento J = 9,0 Hz a δ<sub>H</sub> = 7,00 ppm e δ<sub>H</sub> = 7,96 ppm (tabela 25).

Tabela 26-Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Composto	C- $\alpha$	C- $\beta$	C=O	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>33</b>	142,4	111,4	188,8	55,4(Ome); 113,7(o); 132,1(m); 128,2(p); 163,8(i);

A técnica bidimensional HMQC que correlaciona o  $^1\text{H}$  RMN com o  $^{13}\text{C}$  RMN mostra sinais correspondentes ao carbono  $\beta$  a  $\delta_{\text{C}} = 111,4$  ppm, e ao carbono  $\alpha$  a  $\delta_{\text{C}} = 142,4$  ppm. Os carbonos do anel aromático e do grupo carbonilo surgem a desvios comparáveis aos que foram registados para 2,3-dibromo-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**31**). O carbono do grupo metoxilo pode ser observado a  $\delta_{\text{C}} = 55,4$  ppm. Os dois sinais correspondentes aos carbonos aromáticos *orto* e *meta* em relação ao grupo metoxilo, surgem a  $\delta_{\text{C}} = 113,7$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 132,1$  ppm, respectivamente. Os carbonos *para* e *ipso* apresentam os seus sinais a  $\delta_{\text{C}} = 128,2$  ppm (*para*, relativamente ao metoxilo) e  $\delta_{\text{C}} = 163,8$  ppm (*ipso*, relativamente ao metoxilo) (tabela 26).

Tabela 27- Dados espectroscópicos de infravermelho

Composto	Valores de absorção de infravermelho
<b>33</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2151 i; 2109 i; 1650 i; 1600 i; 1573 i; 1510 i; 1310 i.

No espectro de infravermelho foi possível identificar uma banda intensa a  $\nu = 2109 \text{ cm}^{-1}$ , referente à vibração do grupo azido e uma banda intensa de absorção a  $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ , correspondente à vibração do grupo carbonilo. A região compreendida entre

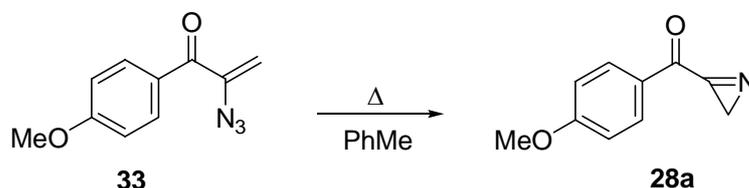
$\nu$  1573 – 1600  $\text{cm}^{-1}$ , corresponde a absorção das bandas conjugadas C=C do anel aromático (tabela 27).

**Tabela 28- Valores de análise elementar do composto 33**

Valor calculado	Valor obtido
<b>C</b> 59,11 %; <b>H</b> 4,46 %; <b>N</b> 20,68 %	<b>C</b> 59,32 %; <b>H</b> 4,46 %; <b>N</b> 20,76 %

A análise elementar mostra percentagens de carbono, hidrogénio e azoto concordantes com a fórmula molecular prevista (tabela 28).

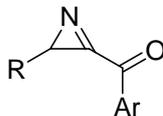
#### Obtenção de (2H-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (28a)



**Esquema 18**

A (2H-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**28a**) foi obtida por refluxo de uma solução de 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)propan-2-ona (**33**) em tolueno seco durante 1 hora, mantendo o sistema sob azoto (esquema 18). Esta reacção foi monitorizada por espectroscopia de infravermelho, por desaparecimento da banda do grupo azido a  $\nu = 2109 \text{ cm}^{-1}$ . Por se ter mostrado instável por evaporação do solvente no evaporador rotativo, a azirina foi utilizada imediatamente na reacção de Diels-Alder após a sua síntese sem purificação adicional. [1998TL7579]

### 2.3.2- Síntese de 3-carbonil 2H-azirinas (28b-d) portadoras de um grupo alquilo em C-2



28b : R = Me; Ar= 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( 89,6 %)

28c: R = Me; Ar= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( 90,0 %)

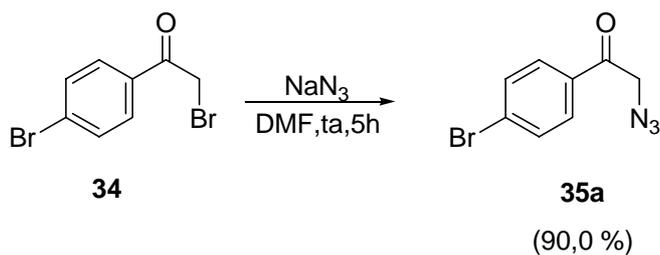
28d: R = Et; Ar = Ph ( 89,6 %)

28e: R = Me; Ar = Ph

Figura 6

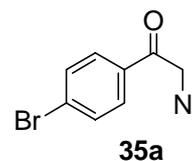
### Obtenção de precursores

#### i) 2-Azido-1-(p-bromofenil)etanona (35a)



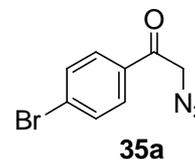
Esquema 19

A  $\alpha$ -azido cetona (**35a**) foi preparada por reacção da 4',2-dibromoacetofenona (**34**) com azida de sódio em DMF à temperatura ambiente, durante 5 horas. Após tratamento aquoso da mistura reaccional e evaporação do solvente, obteve-se um óleo que foi identificado como sendo a azida **35a** (esquema 19), conforme caracterização espectroscópica e por espectrometria de massa que se refere a seguir.

Tabela 29- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Composto	H-2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>35a</b>	4,53(2H, s)	7,65(2H, d, $J$ 8,7) 7,77(2H, d, $J$ 8,7)

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostra um singlete a  $\delta_{\text{H}} = 4,53$  ppm, correspondente aos dois prótons metilênicos adjacentes aos grupos carbonilo e azido. A desproteção dos dois prótons é devido ao efeito indutivo dos grupos azido e carbonilo. Os prótons aromáticos, surgem como dois dupletos, a  $\delta_{\text{H}} = 7,65$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,77$  ppm, com  $J = 8,7$  Hz (tabela 29).

Tabela 30- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Composto	C-2	C=O	Ar
<b>35a</b>	54,8	192,3	128,5( <i>i</i> ); 129,4( <i>o</i> ); 132,3( <i>m</i> ); 133,0( <i>p</i> )

O espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostra o sinal do carbono alifático a  $\delta_{\text{C}} = 54,8$  ppm e quatro sinais aromáticos. A  $\delta_{\text{C}} = 129,4$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 132,3$  ppm surgem os picos correspondentes aos carbonos não substituídos *orto* e *meta*, e a  $\delta_{\text{C}} = 128,5$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 133,0$  ppm os picos relativos aos carbonos substituídos *ipso* e *para*, relativamente ao substituinte bromo. O carbono carbonilo surge a  $\delta_{\text{C}} = 192,3$  ppm. Os valores de  $\delta_{\text{C}}$

encontrados correspondem aos esperados, tendo em conta o efeito dos respectivos grupos de substituintes no anel benzénico (tabela 30). [B-1979MI2]

**Tabela 31.- Dados espectroscópicos de infravermelho**

Composto	Valores de absorção de infravermelho
<b>35a</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2976 m; 2105 i; 1693 i; 1587 i; 1487 i; 1398 i

No espectro de infravermelho é possível observar o valor da frequência de vibração do grupo azido a  $\nu$  2105 cm<sup>-1</sup> e do grupo carbonilo a  $\nu$  1693 cm<sup>-1</sup>. A  $\nu$  1587 cm<sup>-1</sup> surge uma banda referente às duplas ligações C=C. A deformação C-H surge como duas bandas fortes a  $\nu$  1487 e 1398 cm<sup>-1</sup> (tabela 31).

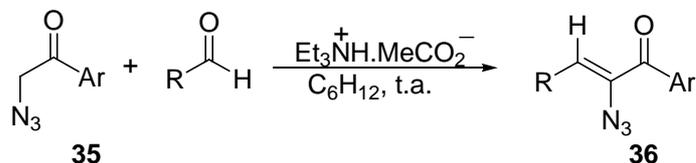
**Tabela 32. - Dados de espectrometria de massa de alta resolução**

Composto	Valor calculado	Valor obtido
<b>35a</b>	239,9772 ( <sup>79</sup> Br)	HRMS (FAB) [M+H] C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OBr 239,9773 ( <sup>79</sup> Br)
	240,9675 ( <sup>81</sup> Br)	240,9673 ( <sup>81</sup> Br)

Os dados de espectroscopia de massa de alta resolução confirmam a composição molecular do composto **35a** (tabela 32).

As restantes azidas **35b-c** são compostos já conhecidos e foram preparados seguindo o mesmo procedimento experimental [1972M205]. Os rendimentos obtidos foram excelentes e oscilaram entre 89,0-92,0 %.

## ii) 2-Azido-(3-alkil-1-aryl)prop-2-en-1-ona (36b-d)



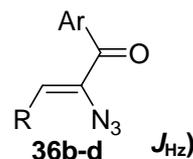
**36b** : R =Me; Ar =4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (44,0 %)

**36c** :R =Me; Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (42,0 %)

**36d** : R =Et; Ar=Ph (21,0%)

## Esquema 20

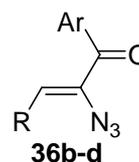
As 2-azido-(3-alkil-1-aryl)prop-2-en-1-ona (**36b-d**) foram obtidas por condensação aldólica das respectivas azidas **35** com os aldeídos correspondentes, seguindo o procedimento experimental descrito na literatura para casos análogos [1972M205]. Após obtenção dos produtos estes foram purificados por cromatografia de flash seca, obtendo-se óleos com rendimentos médios, tendo posteriormente sido identificados através de espectroscopia de RMN, IV e por análise elementar (esquema 20).

Tabela 33-Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,

Compostos	H-3	R	Ar
<b>36b</b> <b>R = Me</b> <b>Ar=4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	5,78(1H, q, <i>J</i> 7,2)	1,88(3H, d, <i>J</i> 7,2)	3,88(3H, s, OCH <sub>3</sub> ) 6,94(2H, d, <i>J</i> 9,0) 7,74(2H, d, <i>J</i> 9,0)
<b>36c</b> <b>R = Me</b> <b>Ar= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	5,82(1H, q, <i>J</i> 7,2)	1,90(3H, d, <i>J</i> 7,2)	7,63 – 7,56 (4H, m)
<b>36d</b> <b>R= Et</b> <b>Ar=Ph</b>	5,77(1H, t, <i>J</i> 7,2)	1,05(3H, t, <i>J</i> 7,2, Me) 2,34(2H, quint., <i>J</i> 7,2, CH <sub>2</sub> )	7,47(2H, td, <i>J</i> 1,5; 7,8) 7,58(1H, tt, <i>J</i> 1,5; 7,8) 7,71(2H, dd, <i>J</i> 1,5; 7,8)

Os espectros de  $^1\text{H}$ RMN das cetonas **36b-d** mostraram sinais dos prótons **H-3**, com valores de deslocamento químico semelhantes a  $\delta_{\text{H}} = 5,78$  ppm (**36b**),  $\delta_{\text{H}} = 5,82$  ppm (**36c**), e  $\delta_{\text{H}} = 5,77$  ppm (**36d**) apresentando-se na forma de quarteto nos compostos **36b** e **36c** e tripleto no composto **36d**, com  $J = 7,2$  Hz, para os três compostos. Os sinais dos grupos **R** mostram-se sob a forma de duplete nos compostos **36b** e **36c** e tripleto no composto **36d**. O sinal referente ao grupo metileno do grupo **R** no composto **36d** é observado sob a forma de quinteto devido ao seu acoplamento com o grupo metilo e o próton adjacentes a  $\delta_{\text{H}} = 2,34$  ppm com  $J = 7,2$  Hz. Os grupos metilos surgem a  $\delta_{\text{H}} = 1,88$  ppm (**36b**),  $\delta_{\text{H}} = 1,90$  ppm (**36c**), e  $\delta_{\text{H}} = 1,05$  ppm (**36d**), correspondendo cada um deles a três prótons. O acoplamento é em todos os casos  $J = 7,2$  Hz. No composto **36c** a zona aromática é complexa, surgindo como um multiplete a  $\delta_{\text{H}} = 7,63 - 7,56$  ppm. O grupo metoxilo do anel aromático **36b** surge como um singleto a  $\delta_{\text{H}} = 3,88$  ppm, e os

protões aromáticos como dupletos a  $\delta_H = 6,94$  ppm e  $\delta_H = 7,74$  ppm com acoplamento  $J = 9,0$  Hz. No composto **36d** é possível distinguir um tripleto de dupletos a  $\delta_H = 7,47$  ppm, um tripleto de tripletos a  $\delta_H = 7,58$  ppm e um dupletos de dupletos a  $\delta_H = 7,71$  ppm, com acoplamentos  $J = 1,5$  Hz e  $J = 7,8$  Hz (tabela 33).

Tabela 34-Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Compostos	C- $\alpha$	C- $\beta$	C=O	R	Ar
<b>36b</b> R = Me Ar=4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	136,6	128,9	189,8	13,2	55,4(OMe) 163,3( <i>i</i> ); 113,6( <i>o</i> ); 131,9( <i>m</i> ); 129,1( <i>p</i> )
<b>36c</b> R = Me Ar=4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	136,7	131,1	190,3	15,5	127,5( <i>i</i> ); 130,9( <i>o</i> ); 131,7( <i>m</i> ); 135,5( <i>p</i> )
<b>36d</b> R = Et Ar=Ph	137,5	136,8	191,5	12,3(Me) 21,2(CH <sub>2</sub> )	135,3( <i>i</i> ); 129,4( <i>o</i> ); 128,3( <i>m</i> ); 132,4( <i>p</i> )

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN das 2-azido-(3-alkil-1-aryl)prop-2-en-1-ona **36b-d**, mostram sinais dos grupos metilos com valores de deslocamento químico semelhantes. Estes sinais podem ser observados entre  $\delta_C = 12,3$  ppm e  $\delta_C = 15,5$  ppm para os compostos **36b-d**. O grupo metileno do composto **36d** apresenta o seu sinal a  $\delta_C = 21,2$  ppm. Os carbonos **C-2** apresentam valores de deslocamento químico a  $\delta_C = 136,6$  ppm (**36b**),  $\delta_C = 136,7$  ppm (**36c**) e  $\delta_C = 136,8$  ppm (**36d**). Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono **C-3**, têm valores próximos nos compostos **36b** e **36c**, havendo maior

diferença no composto **36d**. Os valores são de  $\delta_C = 128,9$  ppm (**36b**),  $\delta_C = 131,1$  ppm (**36c**) e  $\delta_C = 137,5$  ppm (**36d**). Os valores de deslocamento químico dos átomos de carbono carbonilo surgem no intervalo  $\delta_C = 189,9 - 191,5$  ppm, o que está de acordo o valor esperado para grupos carbonilo de cetonas conjugadas com anéis aromáticos. O anel aromático do composto **36b** apresenta valores de  $\delta_C = 113,6$  ppm e  $131,9$  ppm, correspondentes a átomos de carbono não substituídos (*orto* e *meta*) e  $\delta_C = 129,1$  ppm e  $\delta_C = 163,3$  ppm, para os carbonos substituídos (*para* e *ipso*), em relação ao substituinte metoxilo. Os sinais dos carbonos aromáticos do composto **36c** surgem a  $\delta_C = 130,9$  ppm (*o*) e  $\delta_C = 131,7$  ppm (*m*) (os carbonos substituídos) a  $\delta_C = 127,5$  ppm (*i*) e a  $\delta_C = 135,5$  ppm (*p*) (os carbonos substituídos), relativamente ao átomo de bromo. A  $\delta_C = 55,4$  ppm encontra-se o grupo metoxilo ligado ao anel aromático no composto (**36d**). Os sinais dos carbonos aromáticos não substituídos nesse composto observam-se a  $\delta_C = 129,4$  ppm,  $\delta_C = 128,3$  ppm e  $\delta_C = 132,4$  ppm, enquanto o carbono substituído *ipso*, surge a  $\delta_C = 135,3$  ppm (tabela 34).

**Tabela 35- Dados espectroscópicos de infravermelho**

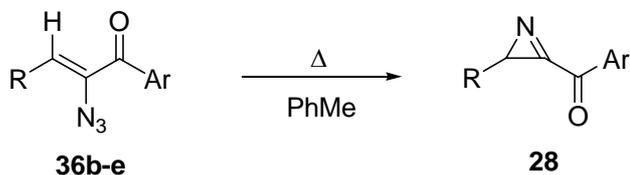
<b>Compostos</b>	<b>Valores de absorção de infravermelho</b>
<b>36b</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ 2925 i; 2119 i; 1644 i; 1616 i; 1603 i; 1573 m; 1355 i; 1264 i; 1021 i.
<b>36c</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ 2925 i; 2114 i; 1717 i; 1652 i; 1619 i; 1351 i; 1177 i; 1116 i; 1071 i.
<b>36d</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ 2971 i; 2172 i; 2115 i; 1655 i; 1619 i; 1598 i; 1578 i; 1361 i; 1247 i.

Os espectros de infravermelho dos compostos (**36b-d**) mostram absorções nas zonas características das vibrações do grupo azido na região entre  $\nu$  2119  $\text{cm}^{-1}$  e 2115  $\text{cm}^{-1}$  e carbonilo entre  $\nu$  1650  $\text{cm}^{-1}$  e 1717  $\text{cm}^{-1}$  (tabela 35).

**Tabela 36- Dados de análise elementar**

<b>Compostos</b>	<b>Valores calculados</b>	<b>Valores obtidos</b>
<b>36b</b>	C 60,82%; H 5,10%; N 19,34%	C 60,78%; H 5,12%; N 19,69%
<b>36c</b>	C 45,14%; H 3,03%; N 15,79%	C 45,51%; H 3,17%; N 15,92%
<b>36d</b>	C 65,66%; N 5,51%; H 20,88%	C 65,58%; H 5,41%; N 20,70%

A análise elementar mostra percentagens de carbono, hidrogénio e azoto concordantes com as fórmulas moleculares previstas (tabela 36).

**Obtenção de (2-alkil-2*H*-azirin-3-il)arilmetanona (28b – d)**

**28b** : R=Me; Ar =4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( 89,6 %)

**28c** : R=Me; Ar =4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( 90,0 %)

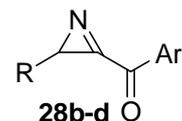
**28d** : R=Et; Ar =Ph ( 89,6 %)

**28e** : R=Me; Ar = Ph (#)

(#) Azirina conhecida

**Esquema 21**

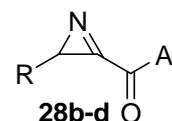
As (2-alkil-2*H*-azirin-3-il)arilmetanona (**28**) foram obtidas a partir da solubilização das 2-azido-(3-alkilaril)prop-2-en-1-ona (**36**) em tolueno seco e seu posterior aquecimento num banho a 130° C, em refluxo, durante 3 horas em ambiente seco. Após evaporação do solvente obtiveram-se óleos, com bons rendimentos. Os óleos foram submetidos a análise por espectroscopia de RMN, IV, e a análise elementar (ou espectrometria de massa de alta resolução) (esquema 21). Os resultados da azirina (**28e**) são conhecidos e encontram-se publicados [1972M205] e como tal deles não se fará discussão.

Tabela 37-Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Compostos	H-2	R	Ar
<b>28b</b> R = Me Ar = 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,44(1H, q, <i>J</i> 4,8)	1,41(3H, d, <i>J</i> 4,8)	3,90(3H, s, OMe); 7,01(2H, d, <i>J</i> 9,0) ( <i>o</i> ); 8,23(2H, d, <i>J</i> 9,0) ( <i>m</i> )
<b>28c</b> R = Me Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,47(1H, q, <i>J</i> 5,1)	1,42(3H, d, <i>J</i> 5,1)	7,71(2H, d, <i>J</i> 8,7) ( <i>m</i> ); 8,15(2H, d, <i>J</i> 8,7) ( <i>o</i> )
<b>28d</b> R = Et Ar = Ph	2,47(1H, t, <i>J</i> 4,2)	0,96(3H, t, <i>J</i> 7,4, CH <sub>3</sub> ); 1,65 – 1,90(2H, m) CH <sub>2</sub> )	7,58(2H, t, <i>J</i> 7,2) ( <i>m</i> ) 7,72(1H, t, <i>J</i> 7,2) ( <i>p</i> ) 8,30(2H, d, <i>J</i> 7,2)( <i>o</i> )

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN mostram deslocamentos químicos semelhantes na parte alifática das moléculas e diferenças marcantes na parte aromática devido aos diferentes efeitos dos substituintes nos anéis aromáticos. Os grupos metilo dos compostos **28b** e **28c** surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 1,41$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 1,42$  ppm respectivamente, com áreas correspondentes a três prótons. As constantes de acoplamento são  $J = 5,1$  Hz e  $J = 4,8$  Hz, respectivamente. Os sinais relativos à parte alifática do composto **28d** são um tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 0,96$  ppm com acoplamento  $J = 7,4$  Hz cuja área correspondente a três prótons e o sinal correspondente aos prótons metilênicos que surgem sob a forma de um multipletto a  $\delta_{\text{H}} = 1,65 - 1,90$  ppm. Os prótons **H-2** das azirinas **28b** e **28c** surgem como quartetos a  $\delta_{\text{H}} = 2,44$  ppm (**28b**) e a  $\delta_{\text{H}} = 2,47$  ppm (**28b**), com acoplamento  $J = 4,8$  Hz (**28b**) e  $J = 5,1$  Hz (**28c**) enquanto **H-2** na azirina **28d** surge a  $\delta_{\text{H}} = 2,47$  ppm sob a forma de um tripleto largo, com  $J = 4,2$  Hz, devido ao acoplamento com o grupo metileno adjacente. O deslocamento químico de **H-2** destes

compostos é comparável aos das carbonil 2H-azirinas conhecidas referenciadas na literatura [1972M205]. Os prótons aromáticos, surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,71$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 8,15$  ppm com acoplamento  $J = 8,7$  Hz no composto **28c** e a  $\delta_{\text{H}} = 7,01$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 8,23$  ppm com acoplamento  $J = 9,0$  Hz no composto **28b**. Os prótons aromáticos relativos ao composto **28d**, surgem a  $\delta_{\text{H}} = 7,58$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,72$  ppm, sob a forma de tripletos e a  $\delta_{\text{H}} = 8,30$  ppm como um duplete. O acoplamento é 7,2 Hz (tabela 37).

Tabela 38-Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Compostos	C-2	R	C=O	Ar
<b>28b</b> R = Me Ar = 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30,6	18,9	181,9	55,6(OCH <sub>3</sub> ); 114,4(o); 127,9(p); 132,0(m); 165,0(i); 174,3(C=N)
<b>28c</b> R = Me Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30,9	18,8	182,4	128,9(i); 130,8(o); 132,5(m); 133,8(p); 174,3(C=N)
<b>28d</b> R = Et Ar = Ph	36,8	11,0 25,3(CH <sub>2</sub> )	183,7	128,4(m); 129,1(o); 134,6(p); 135,2(i); 174,1(C=N)

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN constante na tabela 38 mostram sinais de carbono relativos aos grupos metilo (**R**) nas azirinas **28b-d** entre  $\delta_{\text{C}} = 11,0$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 18,9$  ppm. O valor do deslocamento químico a campo mais alto do grupo metilo no composto **28d** deve-se ao efeito de protecção do grupo metileno adjacente. O sinal do grupo metileno no composto **28d** surge a  $\delta_{\text{C}} = 25,3$  ppm. Os sinais do carbono **C-2** no anel de azirina têm valores compreendidos entre  $\delta_{\text{C}} = 30,6$ - $36,8$  ppm. Os valores de deslocamento

químico dos átomos de carbono **C-2** são comparáveis a valores de azirinas com grupos éster referenciados na literatura [2002JCS(P1)1911].

Os sinais de carbono dos anéis aromáticos surgem a  $\delta_H = 114,4$  ppm (*o*) e  $\delta_C = 132,0$  ppm (*m*) no composto **28b**, em relação ao grupo metoxilo. Os átomos de carbono substituídos podem ser observados a  $\delta_C = 127,9$  ppm (*p*) e  $\delta_C = 165,0$  ppm (*i*) em relação ao mesmo substituinte; para o composto **28c** os picos surgem a  $\delta_C = 130,8$  ppm (*o*) e  $\delta_C = 132,5$  ppm (*m*). Os carbonos substituídos surgem a  $\delta_C = 128,9$  ppm (*i*) e  $\delta_C = 133,8$  ppm (*p*), relativamente ao substituinte bromo. No composto **28d** os sinais dos carbonos aromáticos surgem a  $\delta_C = 128,4$  ppm,  $\delta_C = 129,1$  ppm,  $\delta_C = 134,6$  e  $\delta_C = 135,2$  ppm. Os deslocamentos químicos dos carbonos do anel benzênico estão de acordo com os que são esperados por efeito dos substituintes [B-79MI1]. O carbono que integra a função imina do anel de azirina surge nas três azirinas **28b,c,d** com valores entre  $\delta_C = 174,1 - 174,3$  ppm. Estes valores são esperados se tivermos em conta a electronegatividade do átomo de azoto associada a dupla ligação C=N e a proximidade do grupo carbonilo. Além disso o deslocamento químico do átomo de carbono **C-3** com grupos cetona adjacentes surge a campo mais baixo do que os carbonos **C-3** de azirinas com grupos éster [2005S555]. O carbono carbonílico localiza entre  $\delta_C = 181,9$  ppm e  $\delta_C = 183,7$  ppm (tabela 38) existindo uma diferença de cerca 20 ppm entre os valores por nós obtidos e a da referência citada. Se compararmos essa diferença entre valores literários de desvio de carbonos carbonilos em ésteres e cetonas, elas são nessa ordem de grandeza (de cerca de 20 ppm). [B-1989MI4]

**Tabela 39 - Dados espectroscópicos de infravermelho**

Compostos	Valores de absorção de infravermelho
<b>28b</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2843 i; 1711 i; 1644 i; 1600 i; 1573 i; 1457 i..
<b>28c</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1708 i; 1665 i; 1585 i; 1483 i; 1399 i.; 1179 i.
<b>28d</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2972 i; 2878 m; 1707 i; 1675 i; 1588 i; 1457 i; 1319 i.

Os espectros de infravermelho mostram a absorção da função imina (C=N) entre  $\nu$  1707 à 1711  $\text{cm}^{-1}$  e dos grupos carbonilo entre  $\nu$  1644  $\text{cm}^{-1}$  à 1675  $\text{cm}^{-1}$  nas três azirinas. A vibração de alongamento C=N acima de  $\nu$  1700  $\text{cm}^{-1}$  está presente em outras azirinas conhecidas. A banda C=N da (3-piridil)-2*H*-azirina-2-carboxilato de etilo, situa-se a  $\nu$  1728  $\text{cm}^{-1}$  [2005S555] e a 2-metil-(2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona mostra a mesma absorção a  $\nu$  1720  $\text{cm}^{-1}$  conforme literatura publicada (tabela 39). [1972M205]

**Tabela 40 - Dados de análise elementar**

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>28d</b>	C 65,66 %; H 5,51%; N 20,88 %	C 65,58 %; H 5,41%; N 20,60%

Os valores de análise elementar encontram-se dentro dos limites aceitáveis para a fórmula molecular do composto **28c** (tabela 40).

**Tabela 41- Dados espectrometria de massa de alta resolução**

<b>Composto</b>	<b>Valores calculados</b>	<b>Valores obtidos</b>
<b>28c</b>	237,9868 ( <sup>79</sup> Br) 239,9859 ( <sup>81</sup> Br)	HRMS (FAB)[M +H] C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrNO 237,9873 ( <sup>79</sup> Br) 239,9847 ( <sup>81</sup> Br)

Os dados de espectrometria de massa de alta resolução confirmam a composição atômica da molécula do composto (**28c**) (tabela 41).

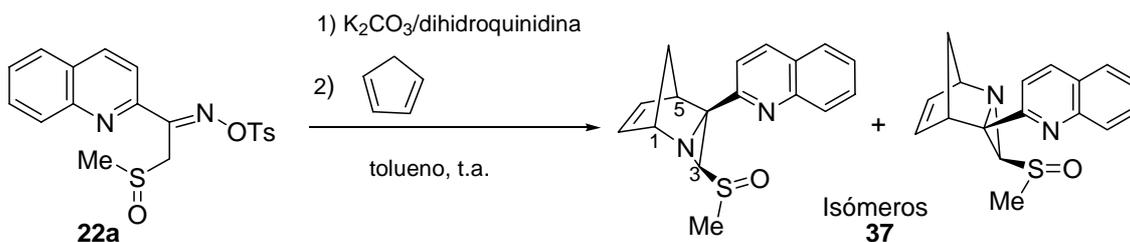
### 3-Reactividade das 2H-azirinas obtidas, como dienófilos em reacções de Diels-Alder

As reacções de Diels-Alder, são um caso particular de reacções de cicloadição em que o dieno conjugado com 4 electrões  $\pi$  sofre uma reacção de adição com o dienófilo (2 electrões  $\pi$ ). O produto da reacção recebe o nome genérico de aduto. Estas reacções produzem-se com grande facilidade e por vezes até de modo espontâneo, sendo uma das reacções mais comuns e elegantes para a construção de anéis de seis membros. A reactividade dos componentes é governada por efeitos estéreos e electrónicos dos dois componentes. As 2H-azirinas por serem iminas activadas, dada a elevada tensão do anel, aliada à influência de grupos activantes como sejam o carbonilo ou heteroaromáticos ligados ao carbono **C-3**, são excelentes electrófilos em reacções de Diels-Alder com dienos nucleofílicos. Essa activação permite que as reacções com dienos moderadamente nucleofílicos se processe à temperatura ambiente.

#### 3.1-Reacções de 3-[2-(metilsulfinil)-2H-azirin-3-il]quinolina (15a) com ciclopentadieno e outros dienos

##### i) Com ciclopentadieno

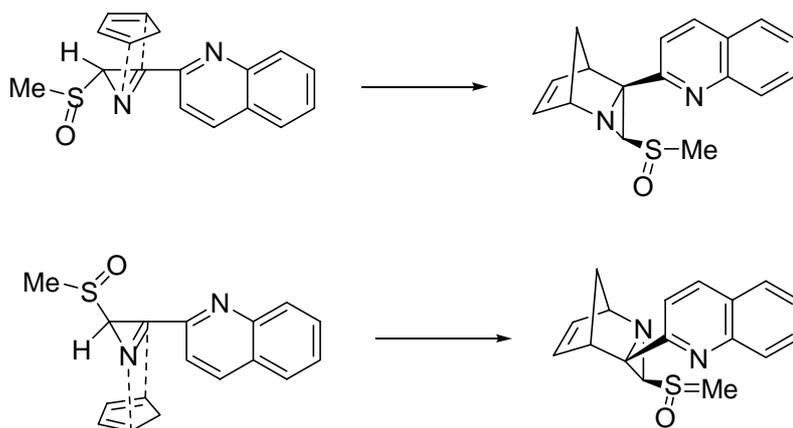
A reacção da azirina **15a** com ciclopentadieno originou o ciclo aduto **37**, com 33 % de rendimento. É possível que a ligação do 2-quinolilo ao carbono imínico aumente o carácter electrofílico do átomo de carbono **C-3** e facilite a reacção de Diels-Alder.



Esquema 22

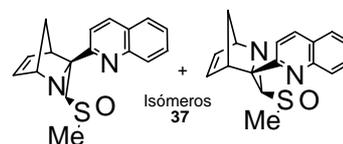
À 3-[2-(metilsulfinil)-2H-azirin-3-il]quinolina (**15a**), obtida “*in situ*” (mistura de diastereomérica 1:1) e obtida a partir de **22a** por reação em tolueno na presença de dihidroquinidina e carbonato de potássio anidro em excesso, foi adicionado um excesso (1,5 eq) de ciclopentadieno recentemente destilado tendo a mistura reaccional permanecido sob agitação magnética, à temperatura ambiente durante 24 horas. Após evaporação do solvente foi obtido um óleo cujo espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostrou um par de diastereómeros **37** na proporção de 1:3 (esquema 22). O óleo foi depois purificado através de cromatografia por flash seca. O isómero maioritário foi obtido puro, com rendimento de 30 %, e o minoritário foi isolado com 3 % de rendimento, mostrando-se contaminado com o isómero maioritário. Os produtos formam-se por interação *endo* entre a azirina (dois diastereómeros) e o ciclopentadieno, ocorrendo a aproximação pela face menos impedida da azirina de acordo com o esquema 23.

SÍNTESE DE 2H-AZIRINAS- DISCUSSÃO DE RESULTADOS II



Esquema 23

Tabela 42- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )



Compostos	H-1	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8( $\alpha$ , $\beta$ )	Me	2-quinolilo
<b>37</b> (Isômero maioritário)	4,55(1H, s <sub>l</sub> )	3,04(1H, s)	3,72(1H, s <sub>l</sub> )	5,97(1H, dd, $J$ 2,4; 4,8)	6,49(1H, ddd, $J$ 1,5; 3,0; 4,8)	1,78(1H, d, $J$ 8,1) 2,25(1H, d, $J$ 8,1)	2,34(3H, s <sub>l</sub> )	7,54-7,89 (4H, m) 8,06(1H, d, $J$ 8,4) 8,19(1H, d, $J$ 8,4)
<b>37</b> (Isômero minoritário)	4,47(1H, s <sub>l</sub> )	2,94(1H, s)	3,66(1H, d, $J$ 3,3)	5,97(1H, dd, $J$ 2,1; 4,8)	6,48 – 6,51(1H, m)	1,77(1H, d, $J$ 8,1); 2,41(1H, d, $J$ 8,1)	2,61(3H, s)	7,53-7,90 (4H, m); 8,05-8,20 (2H, m)

No espectro de  $^1\text{H}$  RMN do isômero maioritário foram identificados dois sinais sob a forma de dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 1,78$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 2,25$  ppm com acoplamento geminal de  $J = 8,1$  Hz (**H-8**). Cada sinal corresponde a uma área de um próton. O grupo metilo ligado ao átomo de enxofre surge a  $\delta_{\text{H}} = 2,34$  ppm, sob a forma de um singlete largo. O

protão **H-3** surge a  $\delta_{\text{H}} = 3,04$  ppm sob a forma de singlete. O desvio químico é influenciado tanto pelo efeito indutivo remotor do grupo sulfoxilo como do átomo de azoto adjacentes. O protão **H-5** pode ser observado a  $\delta_{\text{H}} = 3,72$  ppm sob a forma de um singlete largo e o protão **H-1** a  $\delta_{\text{H}} = 4,55$  ppm surge também como um singlete largo. O deslocamento químico a campo mais baixo de **H-1** é devido à influência directa dos átomos adjacentes, ou seja, pelo azoto e do átomo de carbono  $\text{sp}^2$  (**C-7**). O protão **H-6** pode ser observado a  $\delta_{\text{H}} = 5,97$  ppm sob a forma de um duplete de dupletos com constantes de acoplamento de  $J = 2,4$  Hz e  $J = 4,8$  Hz. O protão **H-7** surge a  $\delta_{\text{H}} = 6,49$  ppm sob a forma de duplete de dupletos de dupletos com constantes de acoplamento  $J = 1,5$  Hz,  $3,0$  Hz e  $4,8$  Hz.

Os protões aromáticos, podem ser observados como um multiplete entre  $\delta_{\text{H}} = 7,54 - 7,89$  ppm, com área correspondente a quatro protões e a  $\delta_{\text{H}} = 8,06$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 8,19$  ppm dupletos, integrando para um protão cada sinal com acoplamento  $J = 8,4$  Hz.

Os sinais do isómero minoritário surgem no espectro com valores de desvio químico bastante parecidos com os que correspondem ao isómero maioritário (tabela 42).

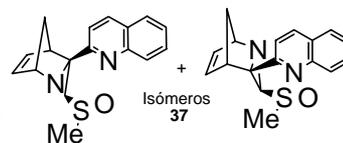


Tabela 43- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Compostos	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	Me	Ar
<b>37</b> (Isómero maioritário)	68,3	71,1	47,3	51,0	128,7	133,9	58,7	36,2	120,9; 126,8; 127,5; 127,8; 129,1; 129,9; 135,4; 136,7; 147,8; 157,5 (C=N)
<b>37</b> (Isómero minoritário)	68,3	71,1	52,4	51,0	129,0	133,8	58,6	36,2	120,8; 126,7 127,5; 127,8 129,6; 130,1 135,4; 136,7; 147,7; 157,5 (C=N)

A técnica bidimensional HMQC permitiu-nos identificar sinais correspondentes aos diferentes carbonos. O carbono **C-3** apresenta um deslocamento químico elevado a  $\delta_{\text{C}} = 71,1$  ppm. Se comparamos este valor ao de outros carbonos equivalentes em adutos com grupos éster [2005S555] verifica-se um valor mais elevado que se pode justificar pelo maior efeito indutivo remotor do grupo sulfoxilo comparativamente ao do grupo éster. O valor de desvio químico dos átomos de carbono **C-1**, **C-4**, **C-5** e **C-8** do anel do aduto podem ser observados a  $\delta_{\text{C}} = 68,3$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 47,3$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 51,0$  ppm e a  $\delta_{\text{C}} = 58,7$  ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos trigonais **C-6** e **C-7** surgem a  $\delta_{\text{C}} = 128,7$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 133,9$  ppm. Os valores de deslocamento químico dos sinais de carbono do anel heteroaromático surgem a  $\delta_{\text{C}} = 120,9$  ppm **C-3**,  $\delta_{\text{C}} = 126,8$  ppm **C-6**,  $\delta_{\text{C}} = 127,5$  ppm **C-5**,  $\delta_{\text{C}} = 129,1$  ppm **C-7**,  $\delta_{\text{C}} = 129,9$  ppm **C-8** e  $\delta_{\text{C}} = 136,7$  ppm **C-4**, para

os átomos de carbono não substituídos e a  $\delta_C = 127,8$  ppm **C-4'**,  $\delta_C = 147,8$  ppm **C-8'** e  $\delta_C = 157,5$  ppm **C-2** para os átomos de carbono substituídos. O carbono com maior deslocamento químico corresponde ao carbono imínico. Os valores dos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  do isómero minoritário assemelham-se aos do isómero maioritário (tabela 43). De forma geral os valores de  $^{13}\text{C}$  do grupo heteroaromático dos isómeros **37** são bastante próximos dos verificados para os carbonos da quinolina (figura 4).

**Tabela 44 - Dados espectroscópicos de Infravermelho**

Composto	Valores de absorção de infravermelho
<b>37</b> <b>Ar=2-quinolilo</b> (isómero maioritário)	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3063 m; 2923 i; 1736 i; 1590 m; 1505 m; 1460 m; 1380 m; 1044 i

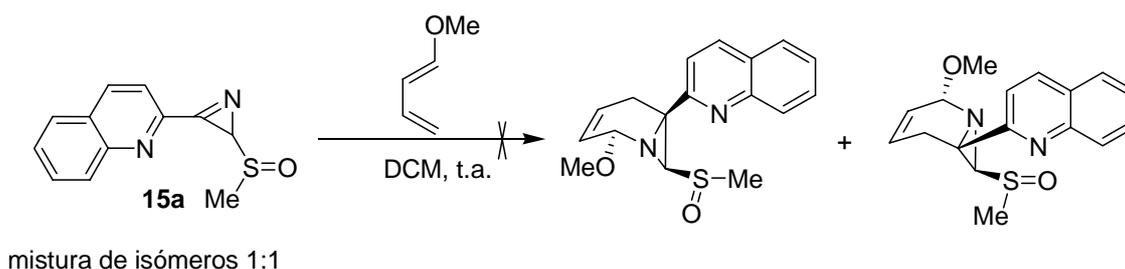
No espectro de infravermelho do isómero maioritário observa-se uma banda intensa a  $\nu$  2923  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento das ligações C-H ( $\text{sp}^3$ ). O grupo imino (C=N) do anel de 2-quinolilo que é observado a  $\nu$  1736  $\text{cm}^{-1}$ . Entre  $\nu$  1590 – 1505  $\text{cm}^{-1}$  surgem bandas características de estiramento C=C. A 1460  $\text{cm}^{-1}$  pode ser encontrado uma banda referente à vibração de deformação do grupo  $\text{CH}_2$  e a 1044  $\text{cm}^{-1}$  bandas intensas referentes ao grupo sulfoxilo (S=O) (tabela 44).

Tabela 45- Dados de espectrometria de massa de alta resolução

Composto	Valor calculado	Valor obtido
<b>37</b>	297,1062	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> OS 297,1059

O composto foi submetido a espectrometria de massa de alta resolução pela técnica FAB. O resultado da análise indica-nos que o valor obtido está dentro dos limites de erro aceitável (tabela 45).

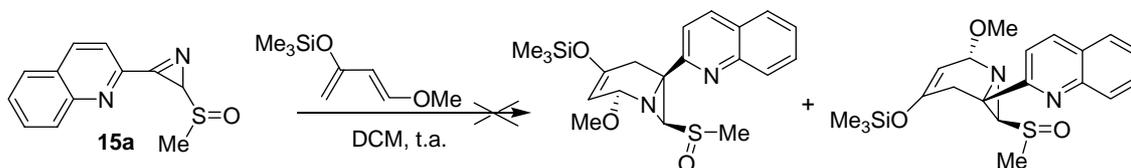
### ii) Com 1-metoxi-1,3-butadieno (tentativa)



Esquema 24

À 2-[3-(metilsulfinil)-2H-azirin-3-il]quinolina (**15a**) obtida “*in situ*” foi adicionado um excesso de 1-metoxi-1,3-butadieno (2,0 eq.), tendo a mistura permanecido sob agitação magnética durante 24 horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente foi obtido um óleo que por <sup>1</sup>H RMN mostrou haver decomposição da azirina e do dieno (esquema 24) sem evidência do produto de cicloadição.

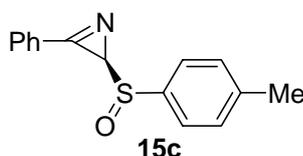
## iii) Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (tentativa)



Esquema 25

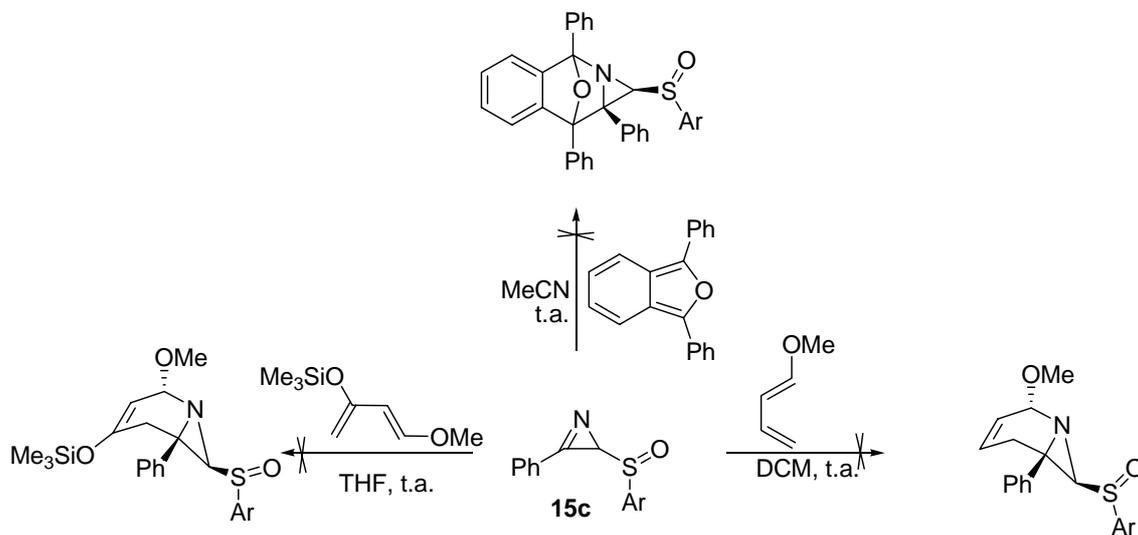
À 2-[3-(metilsulfinil)-2H-azirin-3-il]quinolina (**15a**) obtida “*in situ*” foi adicionado um excesso do 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (1,5 eq), tendo a mistura permanecido sob agitação magnética durante 24 horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente foi obtido um óleo que, por análise de  $^1\text{H}$  RMN mostrou não ter havido sem evidente apenas reacção mas ter havido decomposição da azirina e do dieno (esquema 25).

### 3.2- Reacções de 3-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-2H-azirina (**15c**) com dienos (tentativas)



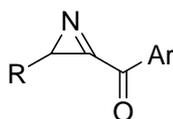
A 2H-azirina (**15c**) portadora do grupo sulfinilo na posição 2 (**C-2**) não reagiu com 3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, 1,3-difenilisobenzofurano nem com o 1-metoxi-1,3-butadieno. As reacções foram realizadas sob azoto, em diferentes solventes com tempos de reacção compreendidos, entre 5 e 7 dias à temperatura ambiente, sendo monitorizadas por  $^1\text{H}$  RMN em cada 24 horas. Verificou-se por  $^1\text{H}$  RMN não ter havido

reacção, apenas decomposição da azirina no decorrer dos diferentes ensaios (esquema 26).



Esquema 26

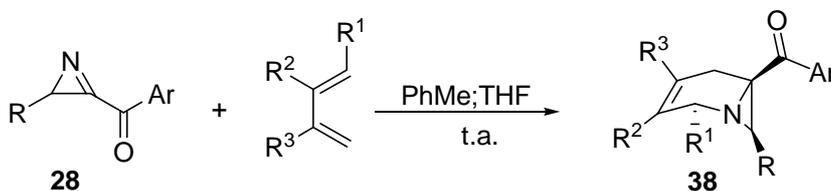
### 3.3 – Reacções de (2H-azirin-3-il)arilmetanona (28a-e)



- 28a** :R=H; Ar=4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ca 100%)  
**28b** :R=Me; Ar=4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (89,6 %)  
**28c** :R=Me; Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90 %)  
**28d** :R=Et; Ar=Ph (89,6 %)  
**28e** :R=Me; Ar=Ph (composto conhecido)

Figura 7

## 3.3.1 – Com carbodienos de cadeia linear



**38a:** R<sup>1</sup>=OMe; R=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H

Ar=4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (73,0 %)

**38b:** R=Me; R<sup>1</sup>=OMe R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H

Ar=Ph (62,0%)

**38c:** R<sup>1</sup>=H; R=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me

Ar=Ph (51,0 %)

**38d:** R=R<sup>1</sup>=Me; R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H

Ar=Ph (55,8 %)

**38e:** R=Me; R<sup>1</sup>=OMe; R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H

Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (50,0 %)

**38f:** R=Me; R<sup>1</sup>=OMe; R<sup>2</sup>=H

R<sup>3</sup>=OSiMe<sub>3</sub>; Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (52,0 %)

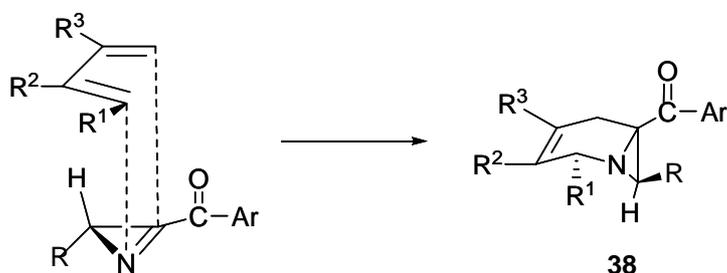
**38g:** R<sup>1</sup>=H; R=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me

Ar= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60,0 %)

## Esquema 27

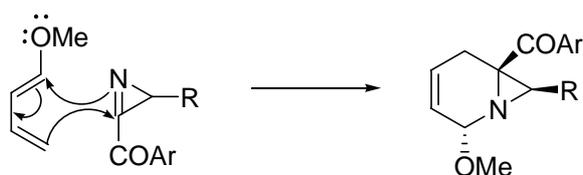
As 2H-azirinas (**28b-e**) foram solubilizadas em tolueno (ou THF) e adicionados os dienos respectivos. No caso da azirina (**28a**), a solução reaccional foi obtida “*in situ*” e usada sem evaporação do solvente. As diferentes misturas reacionais ficaram sob agitação magnética entre 1 e 4 dias, à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente foram obtidos óleos, que foram submetidos a cromatografia por flash seca, com a exceção dos produtos de reacção (**38a** e **38f**). Os rendimentos são superiores a 50 % (esquema 27). Os espectros de H<sup>1</sup> RMN dos produtos brutos mostraram a existência de um único isómero nas misturas reacionais. Os produtos formaram-se por interacção *endo* entre a azirina e os dienos, ocorrendo a aproximação pela face menos impedida da

azirina de acordo com o esquema 28, tal como já tinha acontecido com a azirina **15a** e o ciclopentadieno (esquema 23).

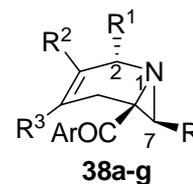


Esquema 28

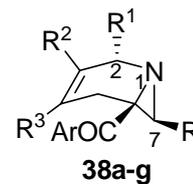
A regioquímica corresponde à interacção do carbono mais nucleofílico do dieno, com o carbono electrofílico da azirina. O esquema seguinte mostra a interacção electrónica entre o dieno, no caso apresentado o 1-metoxi-1,3-butadieno e a azirina (esquema 29).



Esquema 29

Tabela 46- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Compostos	H-2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H-5( $\alpha$ , $\beta$ )	H-7	R	Ar
<b>38a</b> R <sup>1</sup> = OMe R=R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H Ar=4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,96(1H, s)	3,64(3H, s)	5,56(1H, dt, $J$ 3,0; 10,5)	5,75-5,82(1H, m)	2,53(1H, dd, $J$ 2,1; 18,6) 2,78(1H, dd, $J$ 6,3; 18,6)	2,02(1H, s) 2,21(1H, s)	-----	3,86 (3H, s); 6,92(2H, d, $J$ 9,0); 8,08(2H, d, $J$ 9,0)
<b>38b</b> R <sup>1</sup> = OMe R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> =H R= Me Ar = Ph	4,98(1H, s)	3,65(3H, s)	5,75(1H, ddt, $J$ 2,4; 6,0; 10,5)	5,59(1H, dm, $J$ 1,5; 10,5)	2,35(1H, ddd, $J$ 2,4; 5,7; 18,6) 2,85(1H, dd, $J$ 6,0; 18,6)	2,48(1H, q, $J$ 5,7)	1,14(3H, d, $J$ 5,7)	7,48(2H,t, $J$ 7,5); 7,58(2H, d, $J$ 7,5) 8,02(1H, t, $J$ 7,5)
<b>38c</b> R <sup>1</sup> = H R=R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = Me Ar = Ph	3,78(1H, d, $J$ 17,4)	3,31(1H, d, $J$ 17,4)	1,56(3H, s)	1,60(3H, s)	2,34(1H, d, $J$ 17,7) 2,66(1H, d, $J$ 17,7)	2,81(1H, q, $J$ 5,7)	1,06(3H, d, $J$ 5,7)	7,43(2H, t, $J$ 7,5); 7,50(1H, t, $J$ 7,5); 7,95(2H, d, $J$ 7,5)
<b>38d</b> R=R <sup>1</sup> =Me R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H Ar = Ph	3,90-4,02(1H, m)	1,26(3H, d, $J$ 6,9)	5,65(1H, ddt, $J$ 2,4; 5,7; 10,5)	5,47(1H, dq, $J$ 1,5; 10,5)	2,37(1H, ddd, $J$ 3,0; 5,7; 18,3) 2,77(1H, ddt, $J$ 1,5; 5,7; 18,3)	2,32(1H, q, $J$ 5,7)	1,12(3H, d, $J$ 5,7)	7,42-7,50 (2H, m); 7,52-7,60 (1H, m) 7,98-8,02 (2H, m)



**Tabela 46- Dados espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ<sub>ppm</sub>, J<sub>Hz</sub>) (continuação)**

Compostos	H-2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H-5 (α-β)	H-7	R	Ar
<b>38e</b> R <sup>1</sup> = OMe R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H R= Me Ar= 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,96(1 H, s)	3,64(3 H, s)	5,59(1 H, dm, J 10,5)	5,76(1H, ddt, J 2,1; 6,0; 10,5)	2,33(1H, ddd, J 2,4; 5,1; 18,6) 2,83(1H, dd, J 5,7; 18,6)	2,46(1H, q, J 5,7)	1,11(3 H, d, J 5,7)	7,62(2H, d, J 8,7); 7,92(2H, d J 8,7)
<b>38f</b> R= Me; R <sup>1</sup> = OMe; R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> = OSiMe <sub>3</sub> Ar= 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,68(1 H, t, J 3,3)	3,62(3 H, s)	5,14(1 H, s)	0,20(9H, s)	2,32(1H, di, J 18,3) 2,75(1H, di, J 18,3)	2,41(1H, q, J 5,4)	1,10(3 H, d, J 5,7)	7,62(2H,d, J 8,7); 7,90(2H, d, J 8,7)
<b>38g</b> R <sup>1</sup> = H R=R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = Me Ar= 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,76(1 H, d, J 17,4)	3,31(1 H, d, J 17,4)	1,64(3 H, s)	1,59(3H, s)	2,32(1H, di, J 17,7); 2,69(1H, d, J 17,7)	2,19(1H, q, J 5,7)	1,06(3 H, d, J 5,7)	7,62(2H, d, J 8,7) 7,87(2H, J 8,7)

Na análise dos espectros de <sup>1</sup>H RMN merecem especial atenção os prótons **H-7**, **H-2** e **H-5**. O composto **38a** apresenta dois prótons **H-7**. Cada sinal surge como um singleto a δ<sub>H</sub> = 2,02 Hz e a δ<sub>H</sub> = 2,21 Hz, mostrando acoplamento geminal igual a zero entre os átomos de hidrogênio. Este comportamento é típico de prótons **H-7** de 1-azabicyclo[4.1.0] heptanos [1998TL7579]. Os compostos **38b-g** possuem um grupo metilo ligado ao átomo de carbono **C-7** surgindo entre δ<sub>H</sub> = 2,19 – 2,81 ppm. Os prótons **H-7**

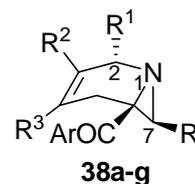
surgem como quartetos com  $J = 5,7$  Hz (**38b-g**), enquanto o grupo metilo **R** surge como um duplete a  $\delta_H \sim 1,00$  ppm com o mesmo acoplamento.

Os prótons **H-2** surgem entre  $\delta_H = 3,76 - 4,98$  ppm. Nos compostos **38a**, **38b** e **38e** os referidos sinais surgem como singletos o que indica um ângulo dihedro entre H-2 e H-3 de  $90^\circ$  ou próximo desse valor. O próton **H-2** é um multiplete em **38d**, um triplete largo em **38f**, e um duplete em **38c** e **38g**. A constante de acoplamento vicinal com **H-3** só é visível no composto **38f**, sendo  $J = 3,3$  Hz. Os dois prótons geminais **H-2** nos compostos **38c** e **38g** apresentam  $J = 17,4$  Hz. Os deslocamentos químicos de **H-2** sofrem a influência dos respectivos grupos **R<sup>1</sup>** ligados a **C-2**. Um dos dois prótons **H-5** ( $\alpha$  e  $\beta$ ), surge como um duplete de dupletos de dupletos a  $\delta_H = 2,35$  ppm **38b**, a  $\delta_H = 2,37$  ppm **38d** e a  $\delta_H = 2,33$  ppm **38e** com acoplamento geminal  $J = 18,6$  Hz, e acoplamento vicinal de  $J = 5,1$  Hz (**38e**) e  $J = 5,7$  Hz (**38b** e **38d**), e ainda um acoplamento a longa distância de  $J = 2,4$  Hz (**38b** e **38e**) e  $J = 3,0$  Hz (**38d**). O outro próton **H-5** surge a  $\delta_H = 2,33$  ppm e  $\delta_H = 2,37$  ppm, como um duplete de dupletos nos compostos **38a** e **38e** e um duplete de dupletos de tripletos no composto **38d**. O acoplamento a longa distância não é visível para este próton. Os prótons **H-5** no composto **38a** apresentam-se como dois dupletos de dupletos a  $\delta_H = 2,53$  ppm e  $\delta_H = 2,78$  ppm, com acoplamento geminal de  $J = 18,6$  Hz e vicinal de  $J = 6,3$  Hz e ainda um acoplamento  $J = 2,1$  Hz. No aduto **38c**, os prótons **H-5** apresentam-se como duplete a  $\delta_H = 2,34$  ppm e outro a  $\delta_H = 2,66$  ppm com  $J = 17,7$  Hz e no composto **38f** como dupletos largos a  $\delta_H = 2,32$  ppm e  $\delta_H = 2,75$  ppm com  $J = 18,3$  Hz, e no composto **38g** como dupletos largos a  $\delta_H = 2,32$  ppm e  $\delta_H = 2,69$  ppm com  $J = 17,7$  Hz. Nos compostos **38a**, **38b**, **38e** e **38f**, **R<sup>1</sup>** é um grupo metoxilo que surge como um singlete próximo de  $\delta_H \sim 3,64$  ppm. No composto **38d**, **R<sup>1</sup>** é um grupo metilo que surge como um duplete a  $\delta_H =$

1,26 ppm, com acoplamento  $J = 6,9$  Hz. Nos compostos **38c** e **38g**,  $R^1 = H$  sendo este próton observado a  $\delta_H = 3,31$  ppm como um duplete com acoplamento geminal  $J = 17,4$  Hz. Os grupos  $R^2$  e  $R^3$  são prótons nos compostos **38a**, **38b**, **38d** e **38e**. O deslocamento químico surge entre  $\delta_H = 5,47 - 5,82$  ppm ( $R^3$ ) e  $\delta_H = 5,56 - 5,75$  ppm ( $R^2$ ). O próton  $R^3$  no composto **38a** surge sob a forma de multiplete entre  $\delta_H = 5,75 - 5,82$  ppm, e como duplete de multipletos no composto **38b** a  $\delta_H = 5,59$  ppm com acoplamento vicinal de  $J = 10,5$  Hz, e um acoplamento a longa distância de  $J = 1,5$  Hz; em **38d** o próton apresenta-se como duplete de quintetos a  $\delta_H = 5,47$  ppm, com acoplamento vicinal  $J = 10,5$  Hz e um outro acoplamento  $J = 1,5$  Hz, e como duplete de dupletos de tripletos em **38e** a  $\delta_H = 5,76$  ppm com acoplamentos vicinais  $J = 6,0$  e  $J = 10,5$  Hz, e a longa distância  $J = 2,1$  Hz. O próton  $R^2$  apresenta-se como um duplete de tripletos no composto **38a** a  $\delta_H = 5,56$  ppm, com  $J = 3,0$  Hz,  $J = 10,5$  Hz. Nos compostos **38b** e **38d**,  $R^2$  é como um duplete de dupletos de tripletos entre  $\delta_H = 5,75 - 5,65$  ppm, com acoplamentos vicinais  $J = 10,5$  Hz e  $J = 5,7$  Hz (ou 6,0 Hz) e ainda com  $J = 2,4$  Hz a longa distância. No composto **38e**  $R^2$  surge como duplete de multipletos a  $\delta_H = 5,59$  ppm com acoplamento vicinal  $J = 10,5$  Hz, e em **38f**,  $R^2$  é um singlete largo a  $\delta_H = 5,14$  ppm. Neste composto o grupo trimetilsililoxilo integrado em  $R^3$  surge a  $\delta_H = 0,20$  ppm sob a forma de singlete com integração de nove prótons. O deslocamento químico a campo tão alto se deve ao facto dos grupos metilos estarem ligados a um átomo de silício com características mais electropositivas que o átomo de carbono e por conseguinte com um efeito protector.

Nos compostos **38c** e **38g**, os grupos  $R^2 = R^3 = Me$ . Os sinais destes grupos a  $\delta_H = 1,60$  ppm ( $R^3$ ) e entre  $\delta_H = 1,56 - 1,64$  ppm ( $R^2$ ) como singletos com área correspondente a três prótons.

Os prótons aromáticos do composto **38a** surgem a  $\delta_{\text{H}} = 6,92$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 8,08$  ppm sob a forma de dupletos com constante de acoplamento  $J = 9,0$  Hz. No composto **38b**, os sinais dos prótons aromáticos surgem, um como tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 7,48$  ppm com integração para dois prótons com  $J = 7,5$  Hz, outro como um duplete a  $\delta_{\text{H}} = 7,58$  ppm, com integração para dois prótons e  $J = 7,5$  Hz, e outro como tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 8,02$  ppm com integração para um próton também com  $J = 7,5$  Hz. O composto **38c** apresenta um tripleto com integração para dois prótons, com  $J = 7,5$  Hz a  $\delta_{\text{H}} = 7,43$  ppm, um duplete também para dois prótons a  $\delta_{\text{H}} = 7,95$  ppm e  $J = 7,5$  Hz e ainda um tripleto para um próton com o mesmo  $J$  a  $\delta_{\text{H}} = 7,50$  ppm. No composto **38d** os sinais aromáticos surgem sob a forma de multipletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,42 - 7,50$  ppm,  $\delta_{\text{H}} = 7,52 - 7,60$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 7,98 - 8,02$  ppm. Os prótons aromáticos nos compostos **38e**, **38f** e **38g** mostram um duplete a  $\delta_{\text{H}} = 7,62$  ppm em todos os adutos e outro duplete entre  $\delta_{\text{H}} = 7,87 - 7,92$  ppm com acoplamentos de  $J = 8,7$  Hz em todos os casos (tabela 46).

Tabela 47- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Compostos	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R	COAr
<b>38a</b> R <sup>1</sup> = OMe R=R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H Ar= 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84,9	124,1	123,6	28,0	44,0	23,6	55,4	-----	-----	-----	197,1 56,3 113,6( <i>o</i> ); 127,6( <i>p</i> ) 131,8( <i>m</i> ); 163,4( <i>l</i> )
<b>38b</b> R=Me R <sup>1</sup> =OMe R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H Ar =Ph	84,8	124,7	123,3	24,4	48,5	34,2	56,3	-----	-----	15,7	197,6 128,4; 129,4; 133,1; 135,5
<b>38c</b> R <sup>1</sup> =H; Ar=Ph R=R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =Me	51,2	120,8	119,7	30,0	48,7	37,4	-----	16,3	18,6	15,4	198,9 128,3; 129,2 132,8; 135,7
<b>38d</b> R=R <sup>1</sup> = Me R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H Ar = Ph	45,0	121,5	120,5	23,8	48,9	33,8	19,7	-----	-----	16,3	198,4 127,7; 128,4 129,3; 135,5
<b>38e</b> R <sup>1</sup> =OMe R=Me; R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> = H Ar= 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84,8	124,8	123,3	24,2	48,3	34,2	56,3	-----	-----	15,7	197,0 128,3( <i>l</i> ) 131,0; 131,7; 134,3
<b>38f</b> R <sup>1</sup> =OMe R <sup>2</sup> =H; R = Me R <sup>3</sup> =OSiMe <sub>3</sub> Ar= 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87,3	100,7	147,2	29,1	49,5	34,9	56,4	-----	0,12	15,6	196,8 128,4; 131,0 131,8; 134,4
<b>38g</b> R <sup>1</sup> =H R=R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =Me Ar= 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51,8	120,9	119,8	29,8	48,6	37,5	-----	16,4	18,7	15,5	198,1 128,1; 130,8 131,7; 134,5

O espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostra que o átomo de carbono **C-2**, nos compostos **38a, b, 38e e 38f**, é fortemente influenciado pelo átomo de oxigênio do grupo metoxilo directamente ligado ( $\text{R}^1 = \text{OMe}$ ) surgindo os desvios químicos dos sinais a campo baixo com valores compreendidos entre  $\delta_{\text{C}} = 84,8 - 87,3$  ppm. Nos compostos **38c e 38g** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) o deslocamento químico surge naturalmente a campo mais alto ( $\delta_{\text{C}} \sim 51,0$  ppm). O átomo de carbono **C-2** no composto **38d** surge a  $\delta_{\text{C}} = 45,0$  ppm. Os átomos de carbono alcénicos **C-3 e C-4** nos compostos **38a, 38b, 38c, 38d, 38e e 38g**, têm valores de deslocamento químico muito semelhantes. Os valores dos seus deslocamentos químicos de variam entre  $\delta_{\text{C}} = 124,7 - 123,3$  ppm, que são valores típicos de átomos de carbonos  $\text{sp}^2$  de alcenos. O valor de deslocamento químico de **C-3** no composto **38f** surge a campo mais alto ( $\delta_{\text{C}} = 100,7$  ppm), devido a protecção exercida pela conjugação do grupo trimetilsilioxilo com a dupla ligação que coloca a carga negativa no carbono **C-3**. O deslocamento químico do carbono **C-4** no composto **38f** surge a  $\delta_{\text{C}} = 147,2$  ppm devido à ligação desse carbono com o átomo de oxigênio do substituinte trimetilsilioxilo (TMSO).

Em todos os compostos **38a-g**, o deslocamento químico do átomo de carbono **C-5** é semelhante com pequenas diferenças. Essas pequenas diferenças de valores são devidas à influência dos substituintes  $\text{R}^3$  ligados aos átomos de carbono **C-4**. Os átomos de carbono quaternário **C-6** têm valores de deslocamento químico semelhantes em todos os compostos variando num intervalo muito estreito, entre  $\delta_{\text{C}} = 48,3 - 49,5$  ppm. O deslocamento químico destes átomos sofre a influência do átomo de azoto e do grupo carbonilo a ele ligado. O menor deslocamento químico de **C-6** no composto **38a** ( $\delta_{\text{H}} = 44,0$  ppm) deve-se ao efeito de protecção exercido pela conjugação do grupo metoxilo

do anel aromático ligado ao carbonilo. O carbono **C-7**, nos compostos **38b-g** é um carbono metino ligado a um grupo metilo com o sinal variando de  $\delta_C = 33,8$  ppm a  $\delta_C = 37,5$  ppm enquanto no caso do composto **38a C-7** é um carbono metileno que surge por isso a campo mais alto, a  $\delta_C = 23,6$  ppm. Os grupos metilo, metoxilo e trimetilsililoxilo (*o*). Os deslocamentos químicos dos carbonos dos grupos **R**, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>** e **R<sup>3</sup>** quando são metilo tomam valores entre  $\delta_C = 19,7$  e  $15,4$  ppm e quando **R<sup>3</sup>** é o grupo trimetilsililoxilo, o *t*-butilo surge a  $\delta_C = 0,12$  ppm.

Os prótons aromáticos dos compostos **38a-g** têm praticamente os mesmos valores de deslocamento químico que os encontrados nos seus precursores. No composto **38a**, os valores de deslocamento químico surgem a  $\delta_C = 113,6$  ppm (*o*) e  $\delta_C = 131,8$  ppm (*o*). Os átomos de carbono substituídos surgem a  $\delta_C = 127,6$  ppm (*p*) e a  $\delta_C = 163,4$  ppm (*i*) em relação ao grupo metoxilo.

Os grupos carbonilo dos compostos **38a-g** surgem entre  $\delta_C = 196,8 - 198,9$  ppm. Estes valores de deslocamentos químicos eram os esperados, se tivermos em conta que se trata de deslocamentos químicos de cetonas conjugadas com anéis aromáticos (tabela 47).

Tabela 48- Dados espectroscópicos de infravermelho

Compostos	Valores de absorção de infravermelhos
<b>38a</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2937 i; 2838 i; 2112 i; 1676 i; 1596 i; 1455 m; 1315 i; 1255 i
<b>38b</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3045 m ; 2988 i; 2958 i; 2827 i; 1723 m; 1679, 1597 i; 1579 m
<b>38c</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2982 m; 2915 i; 1678 i; 1447 m; 1381m; 1310 i
<b>38d</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2968 m; 2868 f; 1678 i; 1595 m; 1448 i; 1375 m
<b>38e</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3042 m; 2829 m; 1727 m; 1679 i; 1585 i; 1483 m; 1396 m; 1083 i; 1012 i
<b>38f</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2958 i; 2827 m; 1729 i; 1673 i; 1585 i; 1483 i; 1397 i; 1254 m; 1085 i
<b>38g</b>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 2921 i; 1728 m; 1676 i; 1585 i; 1482 m; 1439 m; 1397 i; 1276 i; 1166 i

Nos espectros de infravermelho observa-se a banda de estiramento referente às ligações C-H (sp<sup>3</sup>) no intervalo de  $\nu$  2937 – 2838 cm<sup>-1</sup>. A  $\nu$  1673 -1729 cm<sup>-1</sup> foi possível identificar bandas de estiramento intensas atribuídas a grupos carbonilo que se encontram conjugadas com o anel aromático. Podem ainda ser identificadas bandas referentes a vibrações de ligações duplas conjugadas C=C no intervalo de  $\nu$  1506 –

## SÍNTESE DE 2H-AZIRINAS- DISCUSSÃO DE RESULTADOS II

1455  $\text{cm}^{-1}$ , e entre  $\nu$  1448 -1375  $\text{cm}^{-1}$  vibrações de deformação de ligações C-H (tabela 48).

Tabela 49- Valores de análise elementar

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>38b</b>	<b>C</b> 74,05 %; <b>H</b> 7,04 %; <b>N</b> 5,76 %	<b>C</b> 73,99 %; <b>H</b> 6,98 %; <b>N</b> 5,80 %
<b>38c</b>	<b>C</b> 79,63 %; <b>H</b> 7,93 %; <b>N</b> 5,80 %	<b>C</b> 79,39 %; <b>H</b> 7,95 %; <b>N</b> 5,84 %
<b>38d</b>	<b>C</b> 79,26 %; <b>H</b> 7,54 %; <b>N</b> 6,16 %	<b>C</b> 78,99 %; <b>H</b> 7,41 %; <b>N</b> 6,19 %

Foram obtidas análises elementares dos compostos **38b-d**. Os valores obtidos situam-se nos limites de erro admitido (tabela 49).

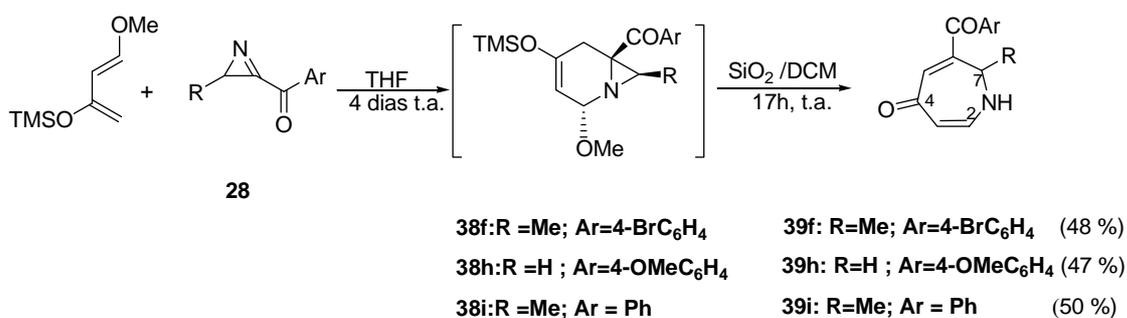
Tabela 50- Dados de espectrometria de massa de alta resolução

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>38a</b>	260,1287	HRMS(FAB)[M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 260,1289
<b>38e</b>	322,0442 ( $^{79}\text{Br}$ ) 324,0423 ( $^{81}\text{Br}$ )	HRMS(FAB)[M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Br}$ 322,0446 ( $^{79}\text{Br}$ ) 324,0426 ( $^{81}\text{Br}$ )
<b>38f</b>	410,0786 ( $^{79}\text{Br}$ ) 412,0684 ( $^{81}\text{Br}$ )	HRMS(FAB)[M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3\text{Si}$ 410,0784 ( $^{79}\text{Br}$ ) 412,0689 ( $^{81}\text{Br}$ )
<b>38g</b>	320,0651 ( $^{79}\text{Br}$ ) 322,0630 ( $^{81}\text{Br}$ )	HRMS(FAB)[M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNO}$ 321,0646 ( $^{79}\text{Br}$ ) 322,0623 ( $^{81}\text{Br}$ )

Os compostos **38a**, **38e**, **38f** e **38g** foram submetidos a espectrometria de massa de alta resolução pela técnica FAB, tendo-se encontrado os picos correspondentes à

fórmula molecular protonada [M+H] dentro de um limite de erro muito baixo (tabela 50).

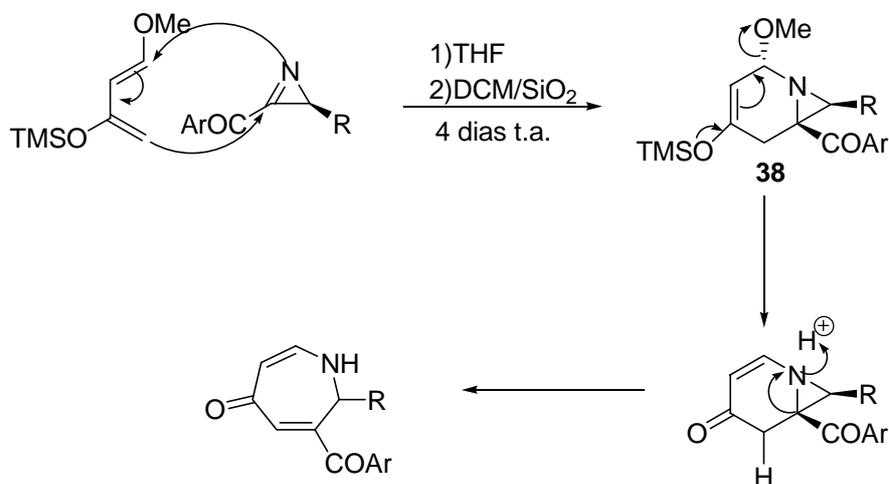
Quando uma solução do aduto **38f** foi tratada com sílica ocorreu a abertura do anel de três membros com formação da azepinona **39f**. Com o objectivo de verificar a reprodutibilidade da reacção, o dieno de Danishefky (1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno) foi tratado com três azirinas diferentes, sendo as misturas reaccionais directamente tratadas com sílica. Após 17 horas à temperatura ambiente foram obtidos como produtos, azepinonas (**39f, h, i**) (esquema 30).



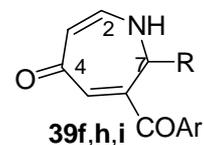
**Esquema 30**

Um possível mecanismo da reacção está descrito no esquema 31. O cicloaduto (**38**) sofre a eliminação dos grupos sililo e metoxilo por conjugação fazendo com que haja a expansão do anel de seis para sete membros, por abertura do anel da aziridina auxiliada pela catálise ácida por parte da sílica. [1998TL7579]

## Possível mecanismo



Esquema 31

Tabela 51- Dados espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ<sub>ppm</sub>, J<sub>Hz</sub>)

Compostos	NH (#)	H-2	H-3	H-5	H-7	R	Ar
<b>39f</b> R = Me Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5,85(1 H, si)	6,92(1H, dd, J 2,1; 8,4)	5,30(1H, dd, J 2,1; 8,4)	6,53(1H, d, J 2,1)	4,65(1H, quinteto, J 6,9)	1,49(3H, d, J 6,9)	7,64(4H, dd, J 2,1; 6,3)
<b>39h</b> R = H Ar = 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5,79(1 H, si)	7,12(1H, dd, J 6,3; 8,4)	5,35(1H, dd, J 2,1; 8,4)	6,69(1H, d, J 2,1)	4,22(2H, d, J 5,1)	-----	3,89(3H, s) 6,95(2H, dd, J 2,1; 7,2); 7,83(2H, dd, J 2,1; 7,2)
<b>39i</b> R = Me Ar = Ph	5,70(1 H, si)	6,91(1H, dd, J 6,9; 8,4)	5,31(1H, dd, J 2,1; 8,4)	6,57(1H, d, J 2,4)	4,69(1H, quinteto, J 7,2)	1,51(3H, d, J 7,2)	7,47(2H, t, J 7,8); 7,59(1H, t, J 7,8); 7,79(2H, d, J 7,8)

(#) Estes sinais desaparecem após adição de D<sub>2</sub>O

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN das azepinonas 39 são apresentados na tabela 51. Os prótons **NH** apresentam-se sob a forma de singletos largos entre  $\delta_{\text{H}} = 5,70 - 5,85$  ppm, desaparecendo após adição de  $\text{D}_2\text{O}$ . Os prótons **H-2** surgem entre  $\delta_{\text{H}} = 6,91 - 7,12$  ppm sob a forma de duplete de dupletos. Os acoplamentos vicinais com o próton **H-3** têm valores  $J = 8,4$  ppm. Eventualmente estes prótons acoplam com NH mas o  $J$  não é fácil de observar devido à largura dos picos. Os prótons **H-3** surgem entre  $\delta_{\text{H}} = 5,30 - 5,35$  ppm, sob forma de duplete de dupletos com acoplamento vicinal  $J = 8,4$  Hz, e um acoplamento a longa distância com **H-5** nos três compostos com  $J = 2,1$  Hz. Os prótons **H-5** e **H-2** surgem a campo mais baixo que os prótons **H-3** porque se encontram na integrados em unidades  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturadas; no caso de **H-2** relativamente ao carbonilo endocíclico e no caso de **H-5** ao carbonilo exocíclico. Os sinais **H-5** são observados entre  $\delta_{\text{H}} = 6,53 - 6,69$  ppm sob a forma de um duplete com  $J = 2,1$  Hz devido ao acoplamento a longa distância com **H-3**. Os prótons **H-7** surgem no espectro com desvios químicos entre  $\delta_{\text{H}} = 4,22 - 4,69$  ppm. No composto **39h** (**R=H**) o sinal surge sob forma de um duplete com  $J = 5,1$  Hz. Já no caso dos compostos **39f** e **39i** os sinais têm a forma de quinteto por causa do acoplamento desse próton com o grupo metilo **R** e com o próton NH, com  $J = 6,9$  Hz. Os grupos metilos **R** dos compostos **39f** e **39i**, surgem a  $\delta_{\text{H}} = 1,49$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 1,51$  ppm sob a forma de dupletos com acoplamento vicinal de  $J = 6,9$  Hz (**39f**) e  $J = 7,2$  Hz (**39i**). Os prótons dos anéis aromáticos dos compostos **39f**, **39h** e **39i** são substancialmente semelhantes aos prótons aromáticos dos respectivos precursores (tabela 51).

Tabela 52- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Compostos	C-2	C-3	C-5	C-6	C-7	R	C=O	Ar
<b>39f</b> R = Me Ar = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	144,8	103,5	140,9	142,0	49,9	16,3	189,1 195,5	128,4; 131,2 131,9; 135,0
<b>39h</b> R = H Ar = 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	148,4	104,2	142,3	137,2	41,1	-----	189,9 195,0	55,5 113,8( <i>o</i> ); 128,7( <i>p</i> ) 132,2( <i>m</i> ); 163,7( <i>i</i> )
<b>39i</b> R = Me Ar = Ph	145,6	102,9	140,7	142,3	49,7	16,0	189,2 196,7	128,5; 129,6 133,1; 136,2

Os valores de deslocamentos químicos dos átomos de carbono **C-2** e **C-5** surgem entre  $\delta_{\text{C}} = 144,8 - 148,4$  ppm e  $\delta_{\text{C}} = 140,7 - 142,3$  ppm respectivamente. Valor de deslocamento químico a campo tão baixo era previsível para carbonos  $\beta$  de unidades  $\alpha,\beta$ -insaturado. Os átomos de carbono **C-3** em todos os compostos **39** apresentam deslocamentos químicos semelhantes e os seus valores variam entre  $\delta_{\text{C}} = 102,9 - 104,2$  ppm. Estes valores relativamente baixos para carbonos  $\text{sp}^2$  devem-se à sua inclusão numa unidade enamina. Os valores de deslocamento químico **C-6** surgem a campo mais baixo ( $\delta_{\text{C}} = 137,2 - 142,3$  ppm) pelo facto de constituírem carbonos trigonais e se encontrarem directamente ligados ao átomo de carbono carbonílico. Os desvios químicos de **C-7** nos compostos **39f**, **i**, **g** surgem a  $\delta_{\text{C}} = 49,9$  ppm (**39f**),  $\delta_{\text{C}} = 41,1$  ppm (**39h**) e  $\delta_{\text{C}} = 49,7$  ppm (**39i**). Estes valores são mais elevados que os átomos de carbono **C-7** dos

adutos **38** ( $\delta_C = 23,6 - 37,5$  ppm) devido à possível conjugação do par de electrões do azoto adjacente com o sistema  $\pi$ . Os valores de deslocamento químico nos átomos de carbono carbonílico (endocíclo) do anel da azepinona praticamente não variam surgindo a  $\delta_C \sim 189,0$  ppm. O deslocamento químico do carbono metilo de **R** surge a  $\delta_C = 16,0$  para os compostos **39f** e **39i**.

Os sinais de carbono do anel aromático do composto **39f** são semelhantes aos dos seus precursores. Os carbonos não substituídos do composto **39i** surgem a  $\delta_C = 129,6$  ppm (*o*),  $\delta_C = 133,1$  ppm (*m*) e  $\delta_C = 136,2$  ppm (*p*) e do carbono substituído observa-se a  $\delta_C = 128,5$  ppm (*i*). Estes valores embora ligeiramente mais elevados que os dos seus precursores não diferem em muito. Os valores de deslocamento químico dos carbonos não substituídos do anel do composto **39h** surgem a  $\delta_C = 113,8$  ppm (*o*),  $\delta_C = 132,2$  ppm (*m*) e dos átomos de carbono substituídos podem ser encontrados a  $\delta_C = 128,7$  ppm (*p*) e  $\delta_C = 163,7$  ppm (*i*). Os valores dos átomos de carbono carbonílico endocíclico situam-se entre  $\delta_C = 189,1 - 189,9$  ppm e os valores dos átomos de carbono carbonílicos exocíclicos entre  $\delta_C = 195,5$  ppm e  $\delta_C = 196,7$  ppm.

**Tabela 53- Dados espectroscópicos de infravermelho**

Compostos	Valores de absorção de infravermelho
<b>39f</b> R=Me Ar=C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3315 i; 2955 i; 2855 i; 1650 i; 1584 m; 1569 i; 1494 i; 1374 m.
<b>39h</b> Ar= C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-4	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3213 m; 3041 m; 2924 i; 2854 m; 1639 i; 1599 i; 1562 i; 1462 i; 1253 i.
<b>39i</b> R=Me; Ar=Ph	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3234 i; 3054 i; 2980 i; 2933 i; 1651 i; 1521i.

O espectro de infravermelho mostra bandas de absorção referentes ao estiramento de ligações N-H entre  $\nu$  3315 – 3234  $\text{cm}^{-1}$ ; as bandas de estiramento de ligações C-H encontram-se entre  $\nu$  2980 – 2855  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas de absorção referentes ao grupo carbonilo variam entre  $\nu$  1639 – 1651  $\text{cm}^{-1}$ ; observam-se também bandas de absorção entre  $\nu$  1521 – 1599  $\text{cm}^{-1}$  referentes as duplas ligações (tabela 53).

Tabela 54- Valores de análise elementar

Composto	Valores calculados	Valores obtidos
<b>39i</b> <b>R=Me</b> <b>Ar=Ph</b>	<b>C 73,99 %; H 5,77 %; N 6,16 %</b>	<b>C 73,83 %; H 5,71 %; N 6,08 %</b>

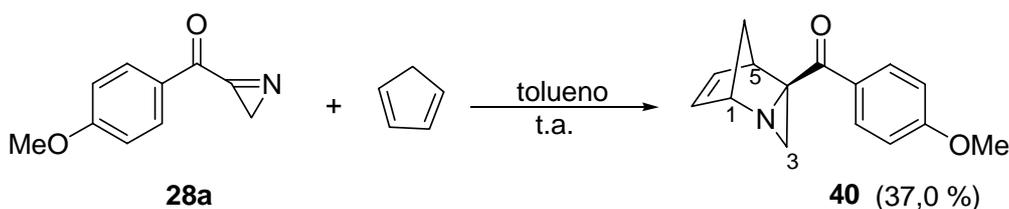
Foi efectuada análise elementar ao composto **39i**. Os valores obtidos situam-se dentro dos limites de erro admitido (tabela 54).

Tabela 55- Dados de espectrometria de massa de alta resolução

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>39f</b> <b>R=Me</b> <b>Ar=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4</b>	306,0130 ( <sup>79</sup> Br) 308,0109 ( <sup>81</sup> Br)	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>2</sub> N 306,0133 ( <sup>79</sup> Br) 308,0115 ( <sup>81</sup> Br)
<b>39h</b> <b>Ar= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4</b>	244,0974	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N 244,0974

Os compostos **39f** e **39h** foram submetidos a espectrometria de massa de alta resolução pela técnica FAB, tendo sido encontrados os picos correspondentes à fórmula molecular protonada [M+H], dentro de um limite de erro muito baixo, no caso do composto **39f** e sendo coincidentes no caso **39h** (tabela 55).

### 3.3.2- Com ciclopentadieno

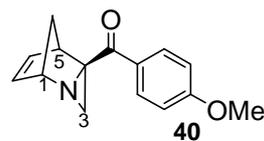


Esquema 32

À solução de (2H-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**28a**) em tolueno obtida “*in situ*”, foi adicionado um excesso de ciclopentadieno. A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 24 horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente e tratamento do produto por cromatografia de flash seca, obteve-se um óleo que foi submetido a análise de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (esquema 32), mostrando tratar-se do aduto **40**.

A análise de  $^1\text{H}$  RMN do produto bruto mostrou a formação de um único isómero. Foi proposto que o produto tivesse resultado da interação *endo* entre a azirina e o ciclopentadieno, à semelhança do que acontece em reacções de outras 2H-azirinas com ciclopentadieno descritas na literatura [1972M205] [1998JCS(P1)299] [2005S555]. É particularmente indicador da selectividade *endo* o valor do desvio químico do protão **H-3 $\alpha$**  com o sinal que surge a  $\delta_{\text{H}} = 1,74$  ppm. A protecção electrónica deste protão decorre do efeito anisotrópico da dupla ligação entre os carbonos **C-6** e **C-7** que se encontra espacialmente próximo.

Tabela 56- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )



Composto	H-1	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8	R
<b>40</b>	4,19(1H, s)	1,74(1H, d, $J$ 0,9) 2,16(1H, d, $J$ 3,0)	3,49(1H, t, $J$ 5,1)	5,74(1H, dd, $J$ 2,4; 5,4)	6,23-6,26(1H, m)	1,71(1H, dd, $J$ 3,0; 8,1) 2,22(1H, dt, $J$ 1,8; 8,1)	3,86(3H, s) 6,92(2H, d, $J$ 9,0); 8,12(2H, d, $J$ 9,0)

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostra um próton **H-1** sob a forma de singlete largo a  $\delta_{\text{H}} = 4,19$  ppm. Este próton é fortemente influenciado pelos átomos adjacentes, ou seja pelo átomo de carbono  $\text{sp}^2$  **C-7** e pelo átomo de azoto, além da provável influência da tensão da ponte metilénica. O próton **H-5** surge como um triplete a  $\delta_{\text{H}} = 3,49$  ppm com  $J = 5,1$  Hz. Este próton sofre os mesmos efeitos à exceção do átomo de azoto que neste caso não está adjacente. Os sinais dos prótons **H-3** podem ser observados a  $\delta_{\text{H}} = 1,74$  ppm e a  $\delta_{\text{H}} = 2,16$  ppm. Estes sinais aparecem como dupletos com  $J = 0,9$  Hz e  $J = 3,0$  Hz. O acoplamento geminal é provavelmente zero, como no caso descrito na literatura para uma estrutura análoga [1998TL7579]. O sinal do próton **H-6** surge a  $\delta_{\text{H}} = 5,74$  ppm, sob a forma de duplete de dupletos acoplando com os prótons **H-5** e **H-7**, com  $J = 5,4$  Hz e  $J = 2,4$  Hz, respectivamente. O próton **H-7** mostra-se como um multiplete a  $\delta_{\text{H}} = 6,23 - 6,26$  ppm. Os prótons **H-8** surgem a  $\delta_{\text{H}} = 1,71$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 2,22$  ppm sob a forma de duplete de dupletos e duplete de tripletos. O acoplamento geminal é de  $J = 8,1$  Hz e o acoplamento vicinal  $J = 3,0$  Hz com **H-1** ou com **H-5** e de  $J = 3,0$  Hz e  $J = 1,8$  Hz

acoplado com **H-1** e **H-5** com outro próton. Estes resultados estão de acordo com dados da literatura [1998JCS(P1)299].

O grupo metoxilo ligado ao anel aromático surge como singlete a  $\delta_{\text{H}} = 3,86$  ppm. Os prótons aromáticos surgem sob forma de dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 6,92$  ppm (*o*) e  $\delta_{\text{H}} = 8,12$  ppm (*m*) em relação ao substituinte metoxilo. A constante de acoplamento é de  $J = 9,0$  Hz (tabela 56).

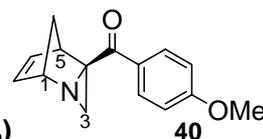


Tabela 57- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Composto	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	CO	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>40</b>	66,1	59,3	48,7	46,6	131,8	127,7	43,2	197,1	55,4 113,5( <i>o</i> ); 131,4( <i>m</i> ); 129,3( <i>p</i> ); 163,3( <i>i</i> )

O espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostra sinais de deslocamento químico do átomo carbono **C-1** a  $\delta_{\text{C}} = 66,1$  ppm, **C-3** a  $\delta_{\text{C}} = 43,2$  ppm e **C-5** a  $\delta_{\text{C}} = 46,6$  ppm. O átomo de carbono quaternário **C-4** surge a  $\delta_{\text{C}} = 48,7$  ppm e os átomos de carbono **C-6** e **C-7** surgem a  $\delta_{\text{C}} = 131,8$  ppm (**C-6**) e  $\delta_{\text{C}} = 127,7$  ppm (**C-7**) valores de deslocamento químico habituais para carbonos trigonais. O átomo de carbono metilénico **C-8** surge a  $\delta_{\text{C}} = 59,3$  ppm, valor deslocamento químico semelhante ao aduto **37** (tabela 43) e habitual em compostos semelhantes [2003JOC9958] [2005S555]. O valor do deslocamento químico do carbono carbonílico surge a  $\delta_{\text{C}} = 197,1$  ppm.

O grupo metoxilo ligado ao anel aromático surge a  $\delta_{\text{C}} = 55,4$  ppm. Os átomos de carbono do anel aromático não substituídos surgem a  $\delta_{\text{C}} = 113,5$  ppm (*o*) e  $\delta_{\text{C}} = 131,4$

ppm (*m*) e os substituídos a  $\delta_C = 129,3$  ppm (*p*) e  $\delta_C = 163,3$  ppm (*i*), todos em relação ao substituinte metoxilo (tabela 57).

**Tabela 58- Dados espectroscópicos de infravermelho**

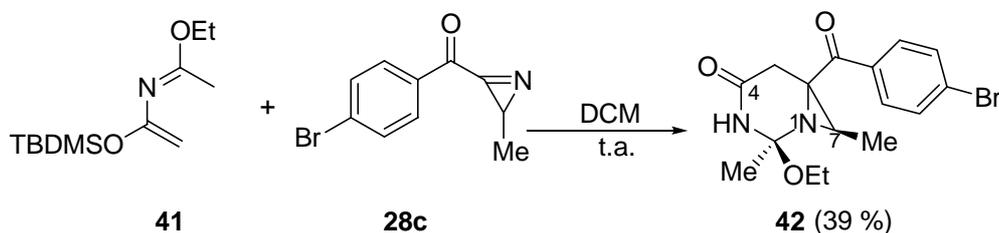
Composto	Valores de absorção de infravermelho
<b>40</b>	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3422 i ; 2981 m; 2937 m; 1651 i; 1600 i; 1509 i; 1339 m; 1255 i.

O espectro de infravermelho mostra bandas de absorção referentes ao estiramento de ligações C-H entre  $\nu$  2981 – 2939  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas de absorção referentes aos grupos carbonilos surgem a  $\nu$  1651  $\text{cm}^{-1}$ . Entre  $\nu$  1506 e 1600  $\text{cm}^{-1}$  podem ser observadas bandas referentes a duplas ligações C=C (tabela 58).

**Tabela 59 - Dados de espectrometria de massa de alta resolução**

Composto	Valor calculado	Valor obtido
<b>40</b>	242,1181	HRMS(FAB)[M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 242,1191

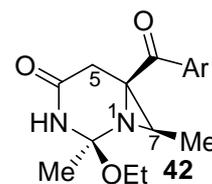
O aduto **40** foi submetido a espectrometria de massa de alta resolução pela técnica FAB, tendo sido encontrado o pico correspondente à fórmula molecular protonada [M+H], dentro de um limite de erro admissível (tabela 59).

3.3.3–Com etil N-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)vinilacetimidato

Esquema 33

À (2-metil-2H-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) solubilizada em DCM seco foi adicionado o etil N-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)vinilacetimidato (**41**) preparada conforme descrição na literatura [1995T11021], ficando a mistura reaccional sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 48 horas. Após evaporação do solvente foi traçado um espectro do óleo residual que mostrou a formação de um único isómero. O tratamento do produto por cromatografia de flash seca, deu origem a um óleo amarelo que foi submetido a análise de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução, mostrando ser o aduto **42**. O rendimento do produto foi moderado (39 %) (esquema 33).

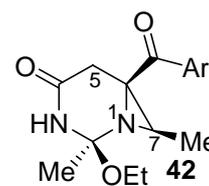
Tal como nos casos anteriores foi proposto que o produto tivesse resultado da interação *endo* entre a azirina e o dieno formando-se um cicloaduto de seis membros como resultado da reacção de Diels-Alder.

Tabela 60- Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Composto	H-5	H-7	OEt	NH	Me	Ar
<b>42</b>	2,84(1H, d, $J$ 17,1)	2,28(1H, q, $J$ 5,7)	1,28(3H, t, $J$ 6,9)	6,68(1H, s, NH)	1,09(3H, d, $J$ 5,7)	7,63(2H, d, $J$ 8,7)
<b>Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	3,14(1H, d, $J$ 17,1)		3,65(1H, quint., $J$ 6,9; 7,5)			8,08 (2H, d, $J$ 8,7)
			3,89(1H, quint., $J$ 6,9; 7,5)		1,43(3H, s)	

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostra dois prótons **H-5** sob forma de dupletos, a  $\delta_{\text{H}} = 2,84$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 3,14$  ppm. O acoplamento geminal é  $J = 17,1$  Hz. Estes prótons são influenciados pelo grupo carbonilo endocíclico adjacente. Os valores dos desvios químicos são diferentes para cada próton porque os dois átomos de hidrogénios encontram-se em planos diferentes. O próton **H-7** surge a  $\delta_{\text{H}} = 2,28$  ppm como um quarteto e com acoplamento vicinal  $J = 5,7$  Hz com os prótons do grupo metilo ligados ao carbono **C-7**. Os prótons metilénicos do grupo etoxilo são diastereotópicos e surgem sob a forma de quinteto a  $\delta_{\text{H}} = 3,65$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 3,89$  ppm com acoplamento geminal a  $J = 7,5$  Hz e vicinal com os prótons do grupo metilo adjacente  $J = 6,9$  Hz. O próton NH surge como singlete a  $\delta_{\text{H}} = 6,68$  ppm. Este sinal desaparece com adição de  $\text{D}_2\text{O}$ . O grupo metilo ligado ao carbono **C-7** surge a  $\delta_{\text{H}} = 1,09$  ppm sob a forma de duplete com acoplamento vicinal de  $J = 5,7$  Hz. O grupo metilo ligado ao carbono **C-2** surge a  $\delta_{\text{H}} = 1,43$  ppm sob a forma de singlete e o grupo metilo associado ao grupo etoxilo surge a  $\delta_{\text{H}} = 1,28$  ppm sob a forma de um tripleto, com acoplamento 6,9 Hz.

Os prótons aromáticos surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,63$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 8,08$  ppm, com acoplamento 8,7 Hz (tabela 60).

Tabela 61- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Composto	C-2	C-5	C-6	C-7	Me	OEt	Ar	C=O
42					15,2	15,4	129,0; 131,2	168,4
Ar=4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96,8	31,8	48,6	37,4	23,8	58,4	131,9; 133,8	195,3

O espectro de  $^{13}\text{C}$ RMN mostra um deslocamento químico a  $\delta_{\text{C}} = 96,8$  ppm relativo ao átomo de carbono **C-2**, influenciado pelos grupos adjacentes a ele ligados, ou seja, aos efeitos indutivos remotos dos átomos de azoto e oxigênio. O carbono metileno **C-5** surge a  $\delta_{\text{C}} = 31,2$  ppm por influência do átomo de carbono carbonílico endocíclico adjacente. O átomo de carbono quaternário **C-6** surge a  $\delta_{\text{C}} = 48,6$  ppm e tem sensivelmente o mesmo valor de deslocamento químico dos átomos de carbonos **C-6** nos compostos **38** (tabela 47) e **C-4** no composto **40** (tabela 57). O carbono **C-7** surge a  $\delta_{\text{C}} = 37,4$  ppm. O desvio químico deste átomo de carbono é influenciado pelos grupos adjacentes, ou seja, grupo metilo e pelo átomo de azoto do anel de três membros da aziridina. Os diferentes grupos metilo, têm diferentes deslocamentos químicos: um encontra-se ligado a **C-7** ( $\delta_{\text{C}} = 15,2$  ppm), outro ligado ao carbono **C-2** (fortemente influenciado pelos efeitos indutivo dos átomos de azoto e oxigênio) ( $\delta_{\text{C}} = 23,8$  ppm) e um terceiro fazendo parte do grupo etoxilo ( $\delta_{\text{C}} = 15,4$  ppm). O carbono metilénico do grupo etoxilo surge a  $\delta_{\text{C}} = 58,4$  ppm por ser encontrar ligado ao átomo de oxigênio fortemente electronegativo. O carbono carbonílico da amida (endocíclico) surge a  $\delta_{\text{C}} = 168,4$  ppm e o carbonilo da cetona a  $\delta_{\text{C}} = 195,3$  ppm. Os átomos de carbono aromáticos

têm praticamente o mesmo valor dos seus precursores. Os carbonos não substituídos situam-se a  $\delta_C = 131,2$  ppm e  $\delta_C = 131,9$  ppm e os substituídos a  $\delta_C = 129,0$  ppm (*i*) e  $\delta_C = 133,8$  ppm (*p*) (tabela 61).

**Tabela 62- Dados espectroscópicos de infravermelho**

Composto	Valores de absorção de infravermelho
42	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3415 m; 2924 i; 2854 i; 1686 i; 1586 i; 1460 i; 1377 i.

No espectro de infravermelho é possível observar-se uma banda larga a  $\nu = 3415$   $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento de ligação N-H. As bandas intensas a  $\nu = 2924$   $\text{cm}^{-1}$  e  $\nu = 2854$   $\text{cm}^{-1}$  têm relação com os estiramentos de ligação C-H. Centrada a  $\nu = 1686$   $\text{cm}^{-1}$  surge a banda de vibração de estiramento dos grupos carbonilos. A  $\nu = 1586$   $\text{cm}^{-1}$  podemos assinalar as bandas conjugadas das duplas ligações carbono-carbono (tabela 62).

**Tabela 63- Dados de espectrometria de massa de alta resolução**

Composto	Valor calculado	Valor obtido
42	367,0657 ( $^{79}\text{Br}$ ) 369,0637 ( $^{81}\text{Br}$ )	HRMS(FAB)[M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ 367,0654 ( $^{79}\text{Br}$ ) 369,0637 ( $^{81}\text{Br}$ )

O composto **42** foi submetido a espectrometria de massa de alta resolução pela técnica FAB, tendo sido encontrado o pico correspondente à fórmula molecular protonada [M+H], com um erro muito baixo (tabela 63).

## 4–Reactividade das (2-alkil-2H-azirin-3-il)aril como electrófilos em adições nucleofílicas

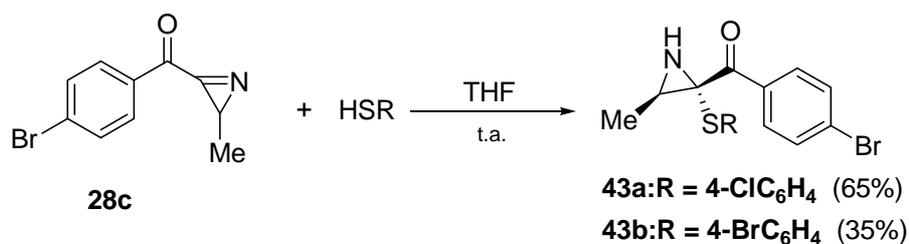
As (2-alkil-2H-azirin-3-il)fenilmetanonas **28** comportam-se como electrófilos em presença de nucleófilos devido à polarização da dupla ligação carbono-nitrogénio. Foram feitas reacções de várias 2H-azirinas (**28b-e**) com tióis e nucleófilos heteroaromáticos de azoto. O caso dos nucleófilos heteroaromáticos é especialmente significativo já que a alquilação de bases púricas e pirimidínicas pode conduzir a compostos biologicamente interessantes.

### 4.1- Reacções de (2-alkil-2H-azirin-3-il)arilmelanona

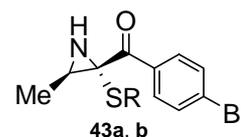
#### 4.1.1- Com tióis

À (2-metil-2H-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) solubilizada em THF seco foram adicionados o *p*-clorotiofenol e o *p*-bromotiofenol. A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 2-3 horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente e tratamento do produto por cromatografia de flash seca obtiveram-se óleos que foram submetidos a análise de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (esquema 34).

Os dois tióis reagem facilmente à temperatura ambiente obtendo-se no primeiro caso um único produto, e com o segundo dois produtos, na proporção de 1:5. Foi isolado o isómero maioritário. Os produtos das duas reacções foram assinalados com as estruturas **43a** e **43b**.



Esquema 34

Tabela 64- Dados espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ<sub>ppm</sub>, J<sub>Hz</sub>)

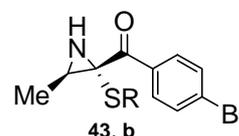
Compostos	Me	H-3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R
<b>43a</b> R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,22(3H, d, J 5,7)	2,92(1H, q, J 5,7)	7,62(2H, d, J 8,7) 7,80(2H, d, J 8,7)	7,21(4H, s)
<b>43b</b> R = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,23(3H, d, J 5,7)	2,92(1H, q, J 5,7)	7,62(2H, d, J 8,7) 7,80(2H, d, J 8,7)	7,15(2H, d, J 8,7) 7,35(2H, d, J 8,7)

Ao analisarmos os espectros de <sup>1</sup>H RMN dos compostos **43a** e **43b**, podemos concluir que são espectros praticamente decalcáveis com excepção para a zona aromática R, associada ao enxofre. Os grupos metilos em ambos compostos surgem a δ<sub>H</sub> = 1,22 ppm sob a forma de dupletos, e os prótons H-3 aparecem como quartetos a δ<sub>H</sub> =

SÍNTESE DE 2H-AZIRINAS- DISCUSSÃO DE RESULTADOS II

2,92 ppm nos dois casos, com acoplamento vicinal  $J = 5,7$  Hz (com **Me**). Os prótons aromáticos do grupo cetona são dois dupletos a  $\delta_H = 7,62$  ppm e a  $\delta_H = 7,80$  ppm com constante de acoplamento  $J = 8,7$  Hz. Os prótons aromáticos **R** do composto **43a** surgem a  $\delta_H = 7,21$  ppm como um singleto, com a área correspondente a quatro prótons. Para o composto **43b** os sinais surgem a  $\delta_H = 7,15$  ppm e  $\delta_H = 7,35$  ppm como dupletos, com constante de acoplamento  $J = 8,7$  Hz, e área integrada correspondente a dois prótons para cada um dos sinais (tabela 64).

Tabela 65- Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )



Compostos	Me	C-2	C-3	C=O	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R
<b>43a</b>	15,1	53,9	41,9	193,9	128,7 ( <i>i</i> )	130,4
<b>R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>					129,2( <i>o</i> )	131,0
					132,4( <i>m</i> )	131,7
					134,1( <i>p</i> )	133,7
<b>43b</b>	15,1	53,7	41,7	193,7	128,6( <i>i</i> )	122,0 ( <i>i</i> )
<b>R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>					130,9( <i>o</i> )	132,1( <i>o</i> )
					131,1( <i>m</i> )	131,7( <i>m</i> )
					133,6( <i>p</i> )	132,4( <i>p</i> )

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  mostram valores de deslocamento químico dos átomos de carbono bastante semelhantes nos dois compostos. Os carbonos **C-3** surgem a  $\delta_C = 41,9$  ppm (**43a**), e  $\delta_C = 41,7$  ppm (**43b**) os carbonos **C-2** a  $\delta_C = 53,9$  ppm (**43ab**) e os grupos metilo (**Me**) a  $\delta_C = 15,1$  ppm (**43a,b**). Os carbonos carbonílicos surgem a  $\delta_C = 193,9$  ppm nos dois compostos **43a** e **b**. Nos anéis aromáticos os átomos de carbono surgem com deslocamentos previsíveis de acordo com os substituintes dos anéis (tabela 65).

Tabela 66- Dados espectroscópicos de Infravermelho dos compostos 43a e 43b

Compostos	Valores de absorção de infravermelho
<b>43a</b> <b>R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3255 m; 2927 i; 2864 i; 1673 i; 1585 i; 1567 i; 1477 i; 1396i; 1315 i
<b>43b</b> <b>R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3254 m; 2964 i; 2927 i; 2869 i; 1675 i; 1586 i; 1467 i; 1378 i; 1314 i

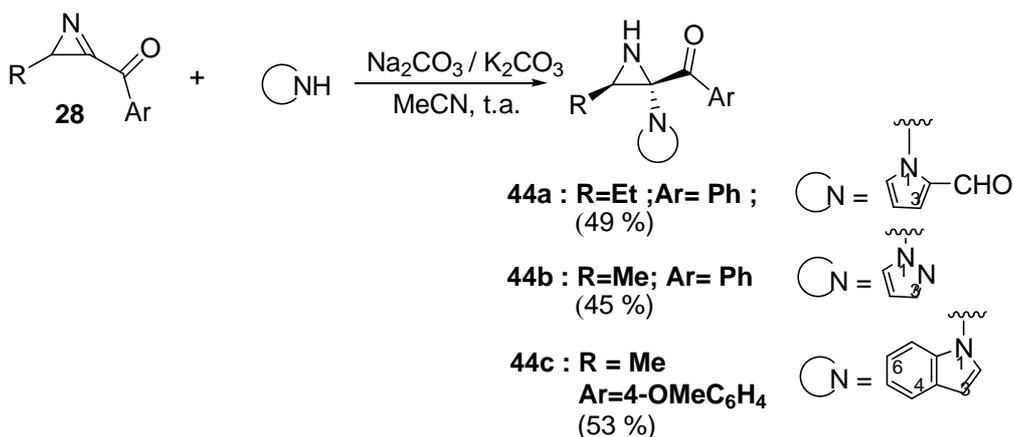
Os espectros de infravermelho dos dois compostos **43** mostram-se semelhantes entre si; a  $\nu$  3254  $\text{cm}^{-1}$  surge uma banda de intensidade média referente ao estiramento da ligação N-H; a  $\nu$  2927 – 2864  $\text{cm}^{-1}$  surgem bandas intensas características de estiramento das ligações C-H em carbonos  $\text{sp}^3$ ; a  $\nu$  1675  $\text{cm}^{-1}$  podem ser observadas bandas relativas à vibração de estiramento do grupo carbonilo conjugado com o anel aromático; a  $\nu$  1586  $\text{cm}^{-1}$  podemos assinalar uma banda referente as duplas ligações carbono-carbono e a  $\nu$  1467 e 1315  $\text{cm}^{-1}$  bandas referentes as vibrações de deformação C-H (tabela 66).

Tabela 67- Dados de espectrometria de massa de alta resolução

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>43a</b> R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	381,9668 ( <sup>79</sup> Br <sup>35</sup> Cl) 383,9638 ( <sup>79</sup> Br <sup>37</sup> Cl) 383,9648 ( <sup>81</sup> Br <sup>35</sup> Cl) 385,9618 ( <sup>81</sup> Br <sup>37</sup> Cl)	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrClNOS  381,9661 ( <sup>79</sup> Br <sup>35</sup> Cl) 383,9641 ( <sup>79</sup> Br <sup>37</sup> Cl) 383,9641 ( <sup>81</sup> Br <sup>35</sup> Cl) 385,9622 ( <sup>81</sup> Br <sup>37</sup> Cl)
<b>43b</b> R = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	425,9163 ( <sup>79</sup> Br) 429,9122 ( <sup>81</sup> Br)	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> NOS  425,9150 ( <sup>81</sup> Br) 429,9139 ( <sup>81</sup> Br)

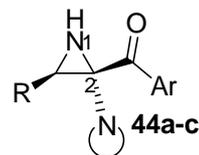
Os óleos foram submetidos a técnica de espectrometria de massa de alta resolução (FAB), tendo encontrado os picos correspondentes às fórmulas moleculares protonadas [M+H], dentro de um limite de erro muito baixo e aceitável para as fórmulas moleculares propostas (tabela 67).

#### 4.1.2- Com nucleófilos heteroaromáticos de azoto



Esquema 35

Às (2-alkil-2H-azirin-3-il)arilmetanona (**28b,d,e**) foram adicionados compostos heteroaromáticos de azoto à temperatura ambiente em meio básico ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), usando acetonitrilo como solvente, obtendo-se como produtos as aziridinas **44a-c**, após 4 à 18 horas de reacção. As estruturas foram atribuídas com base na análise de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa. Os compostos **44a** e **44b** foram isolados com um único isómero. Formaram-se no caso da reacção com o indole dois isómeros na proporção de 1:4. O composto maioritário **44c** foi isolado por recristalização com 53 % de rendimento (esquema 35). O composto minoritário não foi obtido puro nem caracterizado.

Tabela 68 - Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ ,  $J_{\text{Hz}}$ )

Compostos	R	H-3	N-H	CN	ArCO
<b>44a</b> R = Et $\text{N} = \text{C}_5\text{H}_4\text{NO}$ Ar = Ph	1,11(3H, t, $J$ 7,2) 1,64 -1,82 (2H, m)	3,15(1H, t, $J$ 6,9)	2,89 (1H, s)	6,28(1H, dd, $J$ 1,8; 2,4); 6,82(1H, dd, $J$ 1,8; 2,4); 9,34(1H, s); 7,40(1H, t, $J$ 7,2)	7,26(2H, t, $J$ 7,2); 7,40(1H, t, $J$ 7,2); 7,49(2H, d, $J$ 7,2)
<b>44b</b> R = Me $\text{N} = \text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ Ar = Ph	1,35(3H, d, $J$ 6,0)	3,61(1H, q, $J$ 6,0)	2,5 (1H, s)	6,21(1H, t, $J$ 2,4); 7,45(1H, d, $J$ 2,4)	7,37(2H, t, $J$ 7,8); 7,51(2H, t, $J$ 8,1); 7,83(2H, d, $J$ 8,1)
<b>44c</b> R = Me $\text{N} = \text{C}_8\text{H}_6\text{N}$ Ar=4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,40(3H, d, $J$ 6,0)	3,32(1H, q, $J$ 6,0)	2,66 (1H, s)	6,53(1H, d, $J$ 3,9); 7,07(1H, t, $J$ 8,1); 7,17(1H, t, $J$ 8,1); 7,53(1H,d, $J$ 8,1); 7,72(2H,d, $J$ 8,1)	3,74(3H, s, OMe); 6,73(2H, d, $J$ 9,0) (o); 7,34-7,27 (2H, m) (m)

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos **44b** e **44c** mostram os grupos metilos a  $\delta_{\text{H}} = 1,35$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 1,40$  ppm sob a forma de dupletos, com acoplamento de  $J = 6,0$  Hz. O  $\text{CH}_3$  constituinte do grupo etilo no composto **44a** surge como tripleto a  $\delta_{\text{H}} = 1,11$  ppm com acoplamento  $J = 7,2$  Hz. Cada um dos sinais do grupo metilo tem uma integração correspondente a três prótons. Os prótons metileno do grupo etilo **44a** surgem sob a forma de multipletos entre  $\delta_{\text{H}} = 1,64 - 1,82$  ppm, cuja integração correspondente a dois prótons. O deslocamento químico do próton metino **H-3** nos três compostos (**44a-c**), situa-se entre  $\delta_{\text{H}} = 3,15 - 3,61$  ppm. Os acoplamentos com os prótons vizinhos são  $J = 6,0$  Hz nos compostos **44b** e **44c** e  $J = 6,9$  Hz no composto **44a**. Os prótons móveis NH encontram-se entre  $\delta_{\text{H}} = 2,5$  ppm e  $\delta_{\text{H}} = 2,9$  ppm. Estes sinais apresentam-se sob forma de singletos, que desaparecem com a adição de  $\text{D}_2\text{O}$ . O composto **44a** apresenta um sinal sob a forma de singletos a  $\delta_{\text{H}} = 9,34$  ppm, atribuído ao próton do aldeído do heteroaromático de azoto.

Os prótons aromáticos do grupo fenil nos compostos **44a** e **44b**, surgem a  $\delta_{\text{H}} = 7,26$  ppm (**44a**) (*m*) e  $\delta_{\text{H}} = 7,37$  ppm (**44b**)(*m*) sob a forma de tripletos com acoplamento  $J = 7,2$  Hz (**44a**) e  $J = 7,8$  Hz (**44b**). Cada sinal apresenta uma integração correspondente a dois prótons. Outros dois sinais surgem como tripletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,40$  ppm (**44a**)(*p*) e  $\delta_{\text{H}} = 7,51$  ppm (**44b**)(*p*) com acoplamento  $J = 7,2$  Hz (**44a**) e  $J = 8,1$  Hz (**44b**). Os prótons *orto* surgem como dupletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,49$  ppm (**44a**) e  $\delta_{\text{H}} = 7,83$  ppm (**44b**) com acoplamentos de  $J = 7,2$  Hz (**44a**) e  $J = 8,1$  Hz (**44b**). A área integrada corresponde a dois prótons por cada sinal. Os prótons do anel aromático do composto **44c**, surgem a  $\delta_{\text{H}} = 6,73$  ppm (*o*), sob a forma de dupletos, com acoplamento  $J = 9,0$  Hz e como multipletos a  $\delta_{\text{H}} = 7,27 - 7,34$  ppm. O grupo metoxilo surge à  $\delta_{\text{H}} = 3,74$  ppm, como um singletos (tabela 68). Os anéis heteroaromáticos dos compostos **44a-c** (o pirrolilo,

pirazolilo e indolilo) surgem com desvio químico semelhantes aos dos seus respectivos precursores (2-formilpirrole, pirazole, e indole) e podem ser observados. As figuras 8 e 9 permitem visualizar as semelhanças de deslocamentos químicos nas unidades heteroarômicas integradas nas aziridinas e nos compostos heteroarômicos livres

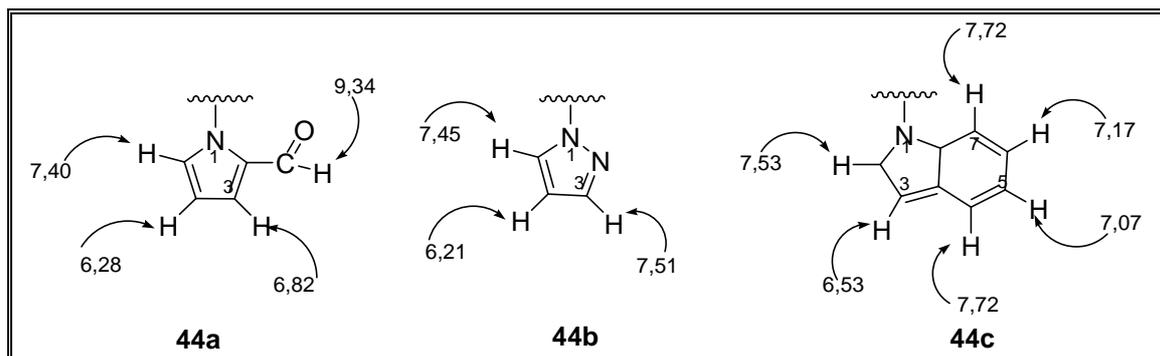


Figura 8 – Valores de deslocamento químico de  $^1\text{H}$  RMN da unidade heteroarômica ligada às aziridinas 44a-c.

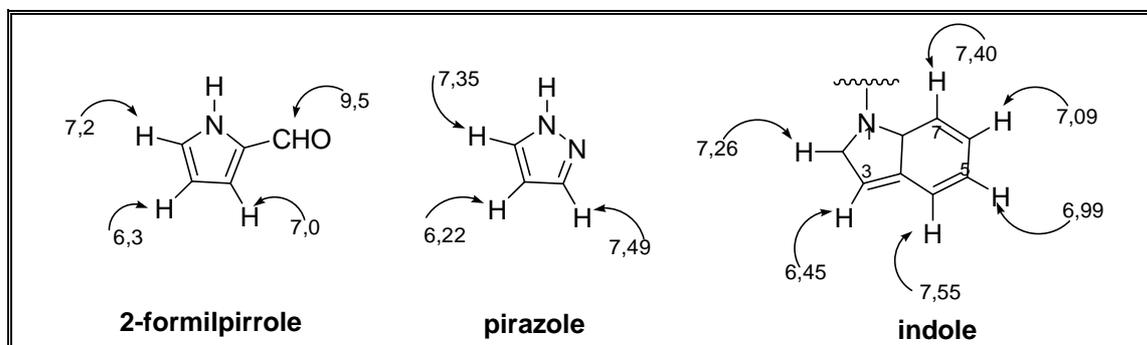
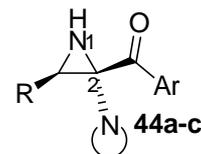


Figura 9- Valores de deslocamento químico de  $^1\text{H}$  RMN descritos para os compostos heteroarômicos.

Tabela 69 - Dados espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta_{\text{ppm}}$ )

Compostos	R	C-3	C-2	C-N	CO	Ar
<b>44a</b> R = Et N = $\text{C}_5\text{H}_4\text{NO}$ Ar = Ph	12,0 20,6	51,1	61,5	110,6 (C-4) 125,2(C-3) 132,4 (C-5) 136,3 (C-2) 178,7 (C=O)	194,5	127,9 128,2 130,1 133,1
<b>44b</b> R = Me N = $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ Ar = Ph	13,4	40,7	63,3	107,4 (C-4) 130,1 (C-5) 140,0 (C-3)	193,5	128,5 128,9 133,7 134,9
<b>44c</b> R = Me N = $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$ Ar=4-OMe $\text{C}_6\text{H}_4$	13,6	40,9	60,1	103,6 (C-3); 110,5 (C-7) 120,4 (C-6); 121,0 (C-4) 122,6 (C-5); 126,0 (C-2) 128,1 (C-3') 136,8 (C-7')	196,4	55,3 (OMe) 113,7(o) 128,9(p) 131,0(m) 163,8(i)

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos **44a-c** mostram valores de desvio químico para os grupos metilos (**R**) situados entre  $\delta_{\text{C}} = 12,0 - 13,6$  ppm. O valor do carbono metileno integrado no grupo etilo do composto **44a** surge a  $\delta_{\text{C}} = 20,6$  ppm. Os carbonos **C-3** do anel da aziridina surgem com deslocamentos químicos semelhantes a  $\delta_{\text{C}} = 40,7$  ppm (**44b**),  $\delta_{\text{C}} = 40,9$  ppm (**44c**) e  $\delta_{\text{C}} = 51,1$  ppm (**44a**). Os valores de deslocamento químico de **C-2** dos vários compostos são também semelhantes surgindo a  $\delta_{\text{C}} = 61,5$  ppm (**44a**),  $\delta_{\text{C}} = 63,3$  ppm (**44b**) e  $\delta_{\text{C}} = 60,1$  ppm (**44c**). Os átomos de carbono do grupo carbonilo surgem entre  $\delta_{\text{C}} = 193,5 - 196,4$  ppm. Os átomos de carbono aromáticos surgem com deslocamentos químicos esperados tendo em conta os

substituintes dos respectivos anéis. O átomo de carbono do grupo metoxilo do composto **44c** surge a  $\delta_C = 55,3$  ppm (tabela 69). Os valores dos carbonos dos anéis heteroaromáticos assemelham-se aos desvios químicos dos seus precursores e podem ser observados nas figuras 10 e 11.

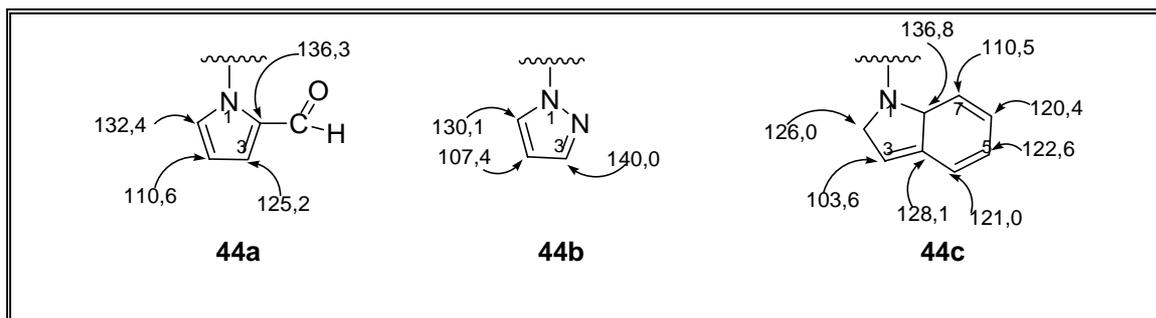


Figura 10- Valores de deslocamento químico das unidades heteroaromáticas ligadas às aziridinas 44a-c.

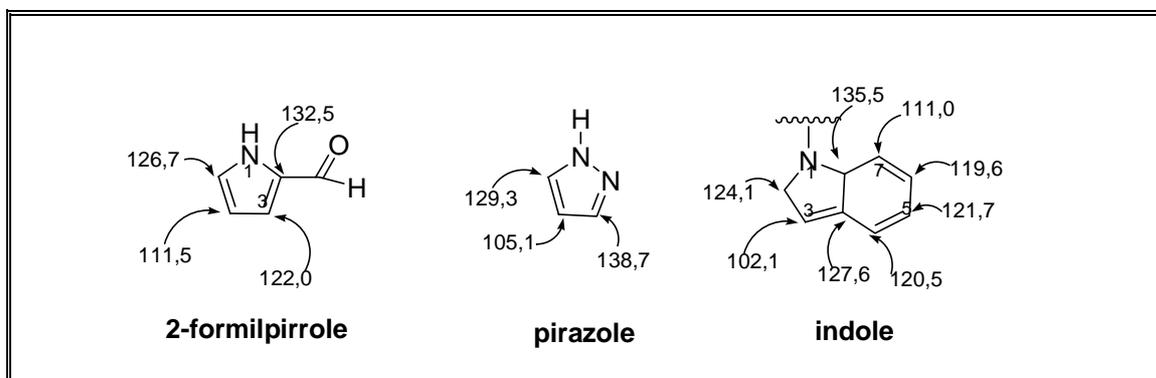


Figura 11- Valores de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  RMN dos compostos heteroaromáticos descritos.

Tabela 70 - Dados espectroscópicos de Infravermelho

Compostos	Valores de absorção de infravermelho
<b>44a</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3438 i; 3234 m; 3235 i; 2956 i; 2925 i; 2854 i; 1708 f; 1683 i; 1657 i; 1568 m; 1467 i; 1366 i.
<b>44b</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3275 m; 3122 m; 2925 i; 2855 i; 1707 f; 1682 i; 1597 i; 1513 m; 1448 i; 1390 i; 1377 i; 1231 i.
<b>44c</b>	$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3253 m; 2922 i; 2846 i; 1707 f; 1651 i; 1588 i; 1512 m; 1463 i; 1369 i; 1156 i.

O espectro de infravermelho dos três compostos mostra bandas de intensidade média entre  $\nu$  3234 – 3253  $\text{cm}^{-1}$  que são atribuídas ao estiramento da ligação N-H. Também foi possível observar a existência de vibrações de estiramento atribuídas a ligações C-H do tipo  $\text{sp}^3$  entre  $\nu$  2922 – 2846  $\text{cm}^{-1}$ . As vibrações dos grupos carbonilo foram observadas na região  $\nu$  1708 – 1686  $\text{cm}^{-1}$ . Neste mesmo intervalo de frequência de vibração confunde-se com bandas de deformação do grupo imino C=N do composto **44b**. O grupo carbonilo da função aldeído ligado ao substituinte pirrolilo no composto **44a** foi observado a  $\nu$  1683  $\text{cm}^{-1}$ . A absorção surge a frequências mais baixas devido à eficiente conjugação com o anel do pirrole. Os estiramentos das duplas ligações C=C dos anéis aromáticos surgem entre  $\nu$  1567 – 1419  $\text{cm}^{-1}$ .

Tabela 71 – Dados de análise elementar

Composto	Valores calculados	Valores obtidos
<b>44a</b>	C 71,62 %; H 6,01 % ; N 10,44 %	C 71,35 %; H 6,10 % ; N 10,24 %

Foi efectuada análise elementar ao composto **44a** e os valores obtidos situam-se dentro dos limites de erro admitido (tabela 71).

Tabela 72 - Dados de espectrometria de massa de alta resolução (FAB)

Compostos	Valores calculados	Valores obtidos
<b>44b</b>	228,1132	HRMS(FAB)[M+H]C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O 228,1137
<b>44c</b>	307,1447	HRMS(FAB)[M+H] C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 307.1449

Os óleos foram submetidos a técnica de espectrometria de massa de alta resolução, situando-se para valor obtido dentro dos limites de erro aceitáveis para as fórmulas moleculares propostas (tabela 72).

## Descrição Experimental

### Técnicas e Aspectos Gerais

#### Solventes

A maioria dos solventes utilizados apresentavam um grau de pureza P.A., no entanto, em quase todas as reacções efectuadas foram usados solventes secos e/ou purificados de acordo com os seguintes métodos:

- O éter de petróleo usado em cromatografia em flash seca foi destilado.

[1978JOC2923]

- O tetrahydrofurano (THF) e o éter dietílico foram refluxados em sódio metálico usando benzofenona como indicador e destilado antes de usar.

- O diclorometano (DCM), o metanol e o acetonitrilo foram refluxados em hidreto de cálcio e destilados antes de usar.

- O tolueno foi, apenas, destilado para remoção da água.

Todos os refluxos bem como as destilações efectuadas ocorreram sob atmosfera de azoto, à excepção do éter de petróleo.

#### Reagentes

A maioria dos reagentes de partida foi adquirida no mercado e foi usada sem purificação prévia à excepção do ciclopentadieno comercial (Aldrich Chemical Company, Inc., ref. 45, 433-8). Este composto apresenta-se à temperatura ambiente na forma de dímero e tem de ser despolimerizado para ser utilizado; assim foi sujeito a aquecimento ( $\approx$

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

170 °C), durante 1 - 2 horas e destilado, sendo recolhida a fracção que se destilou a (41,5 – 42 °C) num balão sob gelo e usada de imediato.

O dimetilsulfóxido (DMSO) comercial (Merck) foi refluxado em hidreto de cálcio, durante (3 – 4) horas e destilado sob vácuo (com auxílio de uma trompa de água), sendo recolhido (sob protecção de tubo de cloreto de cálcio anidro e sob azoto) num frasco contendo peneiros moleculares (4Å).

Trietilamina foi seca sob KOH e destilada sob azoto.

O LDA 1,8 M em heptano/THF/etilbenzeno foi adquirido à Aldrich Chemical Company.

O metil lítio 1,6 M em éter etílico foi também adquirido à Aldrich Chemical Company.

Clorofórmio deuterado 99,8 % D utilizado para solubilização das amostras para RMN foi adquirido à Aldrich Chemical Company.

A 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona foi obtida de acordo com a literatura [1979JCS(P1)1687].

A 1-(*m*-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona foi obtida de acordo com a literatura [1980JOC3916].

A 1-(quinolin-2-il-sulfinil)propan-2-ona foi obtida de acordo com a literatura [1989JOC5620].

A 2-azido-1-feniletanona foi obtida de acordo com a literatura [1972M0205].

A *p*-metoxibenzoiletileno foi obtida de acordo com a literatura [1978JCS(P1)1257].

### **Cromatografia**

Algumas reacções foram controladas por cromatografia em camada fina usando placas de sílica gel 60, com espessura 0,25 mm, sob placa de vidro (ou de alumínio) com

indicador de fluorescência UV<sub>254</sub> (MACHEREY-NAGEL, Art.-Nr.812006) para revelação por luz ultravioleta. Neste caso, os eluentes usados foram éter dietílico/éter de petróleo (40-60° C), éter dietílico/ diclorometano, éter dietílico/ acetato de etilo e diclorometano/acetato de etilo em várias proporções.

Para a cromatografia em “flash seca” [1978JOC2923] foi usada sílica gel 60, tamanho de partícula < 0,063 mm.

### **Instrumentação**

- Os espectros de ressonância magnética de próton e de carbono, Dept 135 e HMQC foram registados num espectrómetro Varian Unity Plus-300 (300 MHz e 75,5 MHz) respectivamente. Os valores de *J* foram registados em Hz e os de  $\delta$  em ppm. A temperatura de operação do aparelho foi aproximadamente 25° C, sendo usado o pico de TMS como referência interna.

- Os espectros de infravermelho foram registados num espectrofotómetro Bomem MB-Series (Arid-Zone<sup>TM</sup>). As amostras no estado sólido foram preparadas em Nujol e os óleos como amostras puras directamente em células de cloreto de sódio.

- Os pontos de fusão foram determinados num aparelho Gallenkamp, modelo MF 370, e não foram corrigidos.

- A composição elementar dos compostos foi determinada num analisador Leco - CHNS-932.

- Os espectros de massa foram registados num espectrómetro VG Autospec M.

- A rotação óptica foi medida num micro-polarímetro AA-1000 Optical activity- (10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>) e c [g/100 mL]) usando como solvente DCM.

- A evaporação dos diferentes solventes foi realizada utilizando um evaporador rotativo Büchi R-114, sob pressão reduzida (trompa de água).

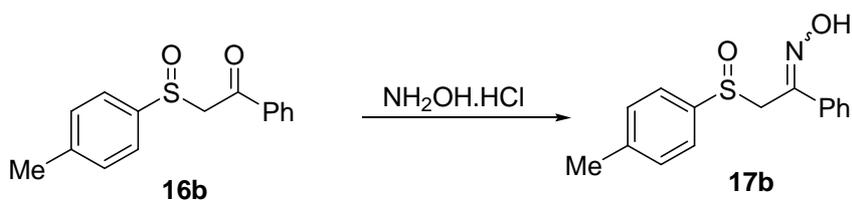
## 5 - Síntese de 2H – Azirinas

### 5.1 – Azirinas portadoras de grupo sulfinilo na posição 2

#### 5.1.1- Síntese de 3-fenil-2(*p*-tolilsulfinil)-2H-azirina racémica e quiral

##### Obtenção de precursores

##### i) Síntese de 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (17b)



A 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona (**16b**) (5,14 g; 19,91 mmol) obtida de acordo com a literatura [1979JCS(P1)1687] adicionou-se solução aquosa de hidroxilamila (1,2 eq) (1,66 g; 23,9 mmol em 4,0 mL de água) e solução aquosa de hidróxido de sódio a 20% (5 mL). A mistura reacional ficou sob agitação magnética durante 18 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a suspensão reaccional tendo posteriormente sido lavada em água (4 x 60 ml) obtendo-se um sólido. Solubilizou-se em DCM e seco com sulfato de magnésio anidro. A solução foi depois concentrada no evaporador rotativo, obtendo um sólido branco marfim (5,10 g; 18,66 mmol; 93,7 %; p.f. 108,2 – 109,4 °C), que foi identificado como 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (**17b**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,35(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 4,34(1H, d,  $J = 12,3$  Hz, H-2); 4,28(1H, d,  $J = 12,3$  Hz, H-2); 7,21-7,32(5H, m); 7,52(2H, d,  $J = 8,1$  Hz, CH, Ar); 7,58(2H, d,  $J = 8,1$  Hz, CH, Ar); 9,0(1H, s, OH).

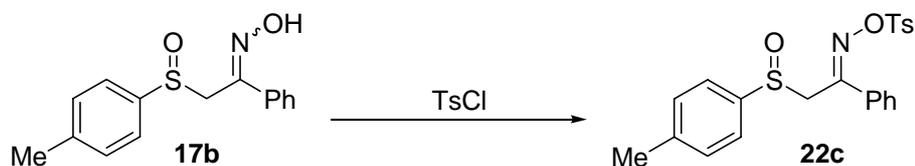
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 21,4( $\text{CH}_3$ ); 55,3(C-2); 124,3(CH, Ar); 126,4(CH, Ar); 128,4(CH, Ar); 129,4(CH, Ar); 129,7(CH, Ar); 134,5(C, Ar); 140,1(C, Ar); 142,0(C, Ar); 150,2(C=N).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3105 m; 2921 i; 1595 i; 1461 i; 1088 i; 1021 i

Análise elementar: valores calculados: **C** 65,91 %; **H** 5,53 %; **N** 5,12 %; **S** 11,76 %

valores obtidos : **C** 65,58 %; **H** 5,65 %; **N** 5,07 %; **S** 11,48 %

### ii) Síntese de 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona *O*-tosil oxima (**22c**)



A 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (**17b**) (6,23g; 22,79 mmol) obtida por analogia à síntese de outras oximas preparadas na literatura e solubizada em DCM (100 mL), adicionou-se solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 %) (80 ml) e cloreto de tosilo (4,78 g; 25,07 mmol). A mistura reaccional foi submetida a agitação magnética vigorosa durante 3 dias, à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL), seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada no evaporador rotativo obtendo-se um sólido amarelo que foi recristalizado de éter etílico e identificado como sendo 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona *O*-tosil oxima (**22c**) (4,84 g; 11,32 mmol; 50 %; p.f. 118,3–119,6 °C), através de análise espectroscópica de RMN, IV e por análise elementar.

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

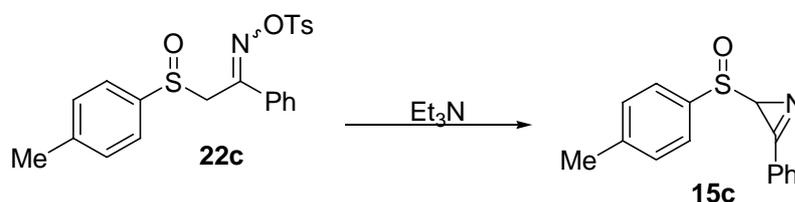
$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,38(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,45(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 4,20(1H, d,  $J = 12,3$  Hz, H-2); 4,26(1H, d,  $J = 12,3$  Hz, H-2); 7,26(2H, d,  $J = 8,1$  Hz, CH, Ar); 7,29 – 7,42(5H, m, CH, Ar); 7,49(2H, dt,  $J = 6,9$  Hz;  $J = 8,1$  Hz, CH, Ar); 7,55(2H, dt,  $J = 6,9$  Hz;  $J = 8,1$  Hz, CH, Ar); 7,91(2H, dt,  $J = 6,9$  Hz;  $J = 8,4$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 21,4( $\text{CH}_3$ ); 21,7( $\text{CH}_3$ ); 56,6(C-2); 123,9(CH, Ar); 127,4(CH, Ar); 128,6(CH, Ar); 129,0(CH, Ar); 129,7(CH, Ar); 129,9(CH, Ar); 131,2(CH, Ar); 132,0(C, Ar); 132,1(C, Ar); 139,7(C, Ar); 142,4(C, Ar); 145,4(C, Ar); 157,8(C=N).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928 i; 1596 m; 1491 m; 1451 i; 1370 i; 1320 i; 1190 i; 1091 i; 1039 i; 1020 i

Análise elementar: valores calculados: **C** 61,80 %; **H** 4,95 %; **N** 3,28 % **S** 14,99%

valores obtidos : **C** 61,58 % **H** 5,06 % **N** 3,38 % **S** 14,78%

**Obtenção da 3-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina (15c)**

A 1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona *O*-tosil oxima (**22c**) (1,0 g; 2,33 mmol) solubilizada em DCM seco (15 mL), foi adicionada trietilamina seca (0,36g; 3,5 mmol), ficando a mistura reaccional sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 3 horas em atmosfera de azoto. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo sendo obtido um óleo amarelo que foi recristalizado de uma mistura de éter de petróleo:éter etílico na proporção de 3:1, e obtido um sólido amarelo ( 0,27g; 1,04 mmol; 45 %; p.f. 83,2 – 84,1) que foi identificado como 3-fenil-2(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina (**15c**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,43(3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,60(1H, s, H-2); 7,35(2H, d, *J* = 8,1 Hz, CH, Ar); 7,53 – 7,58(4H, m, CH, Ar); 7,65(1H, tt, *J* = 1,5 Hz, *J* = 7,5 Hz, CH, Ar); 7,86-7,88(2H, m).

<sup>13</sup>C RMN δ<sub>C</sub> (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21,5 (CH<sub>3</sub>); 51,8(C-2); 124,8(CH, Ar) (*m*); 129,2(CH, Ar); 130,0(CH, Ar) (*o*); 130,2(CH, Ar) 130,5(CH, Ar); 134,2(C, Ar) (*i*); 138,5(C, Ar) (*i*); 142,0(C, Ar) (*p*); 164,0(C=N)

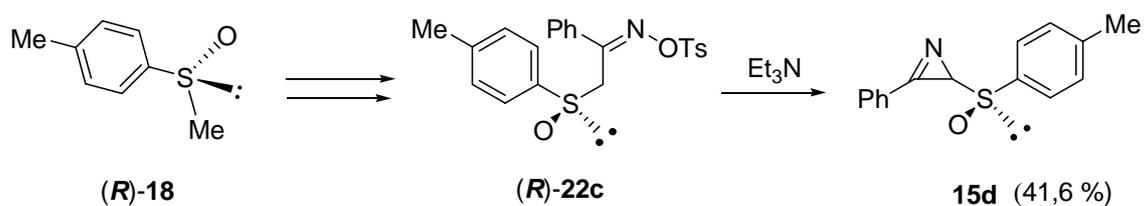
ν (cm<sup>-1</sup>): 2854 i; 1740 m; 1595 f; 1462 i; 1377 i; 1083 m; 1035 i

HRMS(FAB)[M+H]C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NOS: valor calculado: 256,0796

valor obtido: 256,0799

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

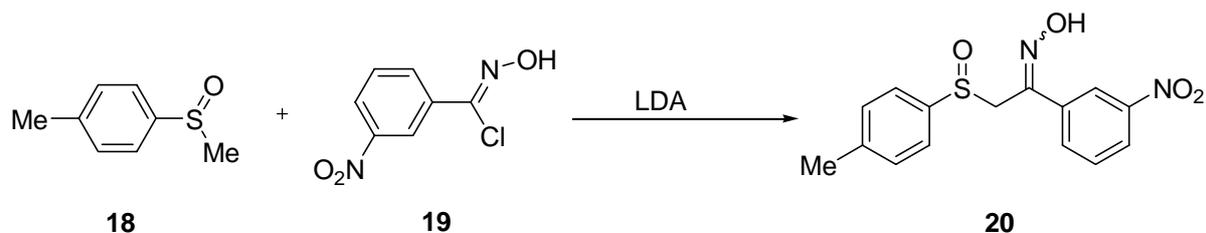
A azirina quiral foi obtida começando por preparar o metil *p*-tolilsulfóxido quiral (**(R)**-**18** segundo o método descrito por W. Oppolzer [1997TL2825]. Seguiu-se a preparação do β-cetosulfóxido de acordo com a técnica anterior para a obtenção do composto racémico. Depois foi obtida a oxima, foi feita a tosilatação da oxima e finalmente foi obtida a azirina quiral por tratamento da tosiloxima (**(R)**-**22C** com trietilamina [2002OL655]. Todas as técnicas reproduzem a descrição experimental seguida na preparação dos respectivos compostos racêmicos, anteriormente citados. A descrição espectroscópica de <sup>1</sup>HRMN corresponde ao isómero maioritário e isolado com 45 % de rendimento de azirina quiral e racémica **15C**, e 41,6 % de azirina quiral.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 69,5$  (conc. 2 % em DCM)

5.1.2 – Síntese de 3-(*m*-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina

## Obtenção de precursores

i) Síntese de 1-(*m*-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (**20**)

O metil *p*-tolil sulfóxido comercial (**18**) (2,5 g; 12,46 mmol), solubilizado em THF (20 ml) seco foi arrefecido a  $-78^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de azoto. Adicionou-se lentamente solução de LDA 1,6 M (4,0 g; 18,62 ml; 37,38 mmol). Após a adição deixou-se subir a temperatura até  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos. Baixou-se novamente à  $-78^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se a *m*-nitrofenil cloro oxima (**19**) (1,92 g; 12,46 mmol) obtida segundo a literatura [1980JOC3916], e solubilizada em THF seco. Deixou-se a mistura reaccional subir à temperatura ambiente, tendo permanecido durante 30 minutos sob agitação magnética. A reacção foi tratada com solução aquosa saturada de cloreto de amónio, adicionado éter etílico e lavada a fase orgânica com solução aquosa de ácido cítrico a 10 % (3 x 30 ml) e água (2 x 30 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro concentrou-se a solução no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo que solidificou. O sólido (p.f.  $139,5^{\circ} - 140,5^{\circ}\text{C}$ ), foi lavado com éter etílico e identificado como 1-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (**20**) (2,58 g; 8,1 mmol; 65 %) através de análise espectroscópica de RMN, IV e por análise elementar.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO): 2,29(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 4,38(1H, d,  $J = 12,9$  Hz, H-2); 4,43(1H, d,  $J = 12,9$  Hz, H-2); 7,28(2H, d,  $J = 8,1$  Hz, CH, Ar); 7,50(2H, d,  $J = 8,1$  Hz,

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

CH, Ar); 7,62(1H, t,  $J = 8,1\text{Hz}$ , CH, Ar); 8,02(1H, d,  $J = 8,1\text{Hz}$ , CH, Ar); 8,17(1H, d,  $J = 8,1\text{ Hz}$ ; CH, Ar); 8,29(1H, s, CH, Ar); 12,31(1H, s, OH).

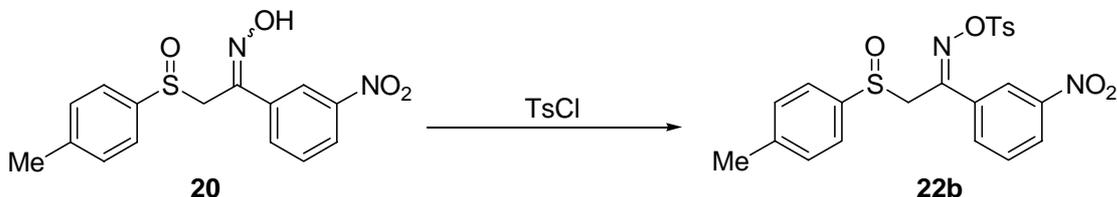
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz, DMSO): 20,8(CH<sub>3</sub>); 53,0(C-2); 120,6(CH, Ar); 123,3(CH, Ar); 124,1(CH, Ar); 129,6(CH, Ar); 129,8(CH, Ar); 132,5(CH, Ar); 136,9(C, Ar); 140,9(C, Ar); 141,4(C, Ar); 147,1(C=N); 147,7(C-NO<sub>2</sub>).

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3089 i; 2854 i; 1610 m; 1530 i; 1455 i; 1353 i; 1300 m; 1010 i

Análise elementar: valores calculados: **C** 56,59 %; **H** 4,43 %; **N** 8,80 %; **S** 10,07%

valores obtidos: **C** 56,36 %; **H** 4,59 %; **N** 8,85 %; **S** 10,15%

ii) Síntese de 1-(*m*-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona *O*-tosil oxima (**22b**)



A 1-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima (**20**) (0,86 g; 2,7 mmol) foi solubizada em DCM (50 mL) sendo posteriormente adicionado cloreto de tosilo (0,57 g; 2,99 mmol) e solução aquosa de carbonato de sódio a 10 %. A mistura reaccional foi submetida a agitação magnética vigorosa durante três dias à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada no evaporador rotativo. Foi obtido um sólido amarelo e purificado por recristalização com éter etílico. Este sólido (p.f. 137,4 -138,0 °C) foi identificado como 1-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona *O*-tosil oxima (**22b**) (0,91 g; 1,93 mmol; 71,5 %), através de análise espectroscópica de RMN, IV e por espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO): 2,24(3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,44(3H, s, CH<sub>3</sub>); 4,63(1H, d, *J* = 13,2 Hz; H-2); 4,70(1H, d, *J* = 13,2 Hz; H-2); 7,15(2H, d, *J* = 7,8 Hz, CH, Ar); 7,29(2H, d, *J* = 7,8 Hz, CH, Ar); 7,52(2H, d, *J* = 8,1 Hz, CH, Ar); 7,64(1H, t, *J* = 8,1 Hz, CH, Ar); 7,86(3H, d, *J* = 8,1 Hz, CH, Ar); 8,07(1H, t, *J* = 1,8 Hz, CH, Ar); 8,27(1H, dd, *J* = 1,5 Hz; *J* = 8,1 Hz, CH, Ar).

<sup>13</sup>C RMN, δ<sub>C</sub> (75,5 MHz, DMSO): 20,8(CH<sub>3</sub>); 21,2(CH<sub>3</sub>); 53,4(C-2); 122,2(CH, Ar); 124,0(CH, Ar); 125,5(CH, Ar); 128,7(CH, Ar); 129,6(CH, Ar); 130,1(CH, Ar); 130,2(CH,

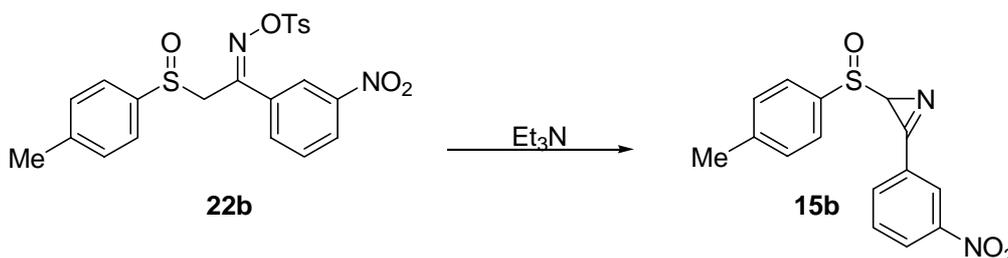
## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

Ar); 131,2(C, Ar); 133,6(C, Ar); 133,7(CH, Ar); 139,1(C, Ar); 141,8(C, Ar); 145,9(C=N);  
147,6(C-NO<sub>2</sub>); 157,1(C=N).

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 2924 i; 2855 i; 1613 f; 1594 m; 1530 i; 1459 i; 1377 i; 1349 i; 1180 i; 1045 i.

HRMS (FAB)[M+H] C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> : valor calculado: 473,0841

valor obtido: 473,0832

Obtenção de 3-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina (**15b**)

A 1-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona *O*-tosil oxima (**22b**) (0,21 g; 0,45 mmol), solubizada em DCM seco (10 mL) e arrefecida em banho de gelo, foi adicionada  $\text{Et}_3\text{N}$  (seca) (0,068 g; 0,68 mmol; 93,7  $\mu\text{L}$ ). A mistura reaccional foi submetida a agitação magnética durante 3 horas, a 5° C em atmosfera de azoto. A reacção foi controlada por  $^1\text{H RMN}$  tendo-se tomado a decisão de deixar prosseguir a reacção por mais de 3 horas. Ao fim de 6 horas verificou-se já indícios de decomposição o que optou por interromper a reacção apesar de quantidades residuais de reagente de partida. À mistura reaccional foi adicionada DCM (15 mL) e a solução foi lavada com solução aquosa de ácido cítrico a 10 % (3 x 30 mL) e água (2 x 20 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada no evaporador rotativo. Obteve um óleo amarelo, que foi identificado como 3-(*m*-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina (**15b**) (0,072 g) através de análise espectroscópica de  $^1\text{H RMN}$ . A amostra mostrava picos que correspondiam a uma mistura de diastereómeros 1:1 da azirina **15b**, além de produtos de decomposição e reagente de partida.

Foram efectuados outros ensaios a outras temperaturas para encontrar um método eficiente de síntese para esta azirina. As reacções foram iniciadas a -75° C prosseguindo a -55° C, -40° C, -20° C, -15° C, -10° C, -5° C, 0° C, 5° C, e por fim a 11° C. Os melhores resultados foram registados quando a temperatura se situaram no intervalo 0° e 5° C. Mesmo a essa temperatura diferentes alíquotas de mistura reaccional em diferentes tempos

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

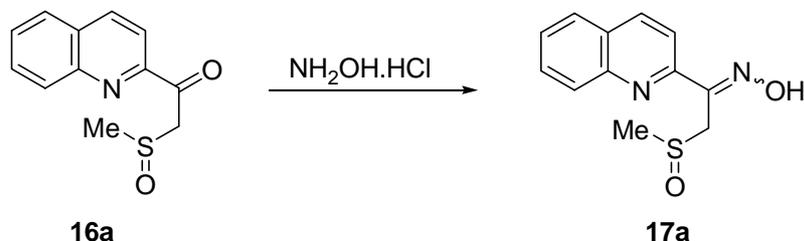
reaccionais mostraram que o produto continha reagente de partida decomposição do produto, em simultâneo.

Devido à complexidade do espectro e ao facto de o produto não ser estável, não foi possível realizar a leitura do espectro na parte aromática.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,33(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,50(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3,66(1H, s, H-2); 3,76(1H, s, H-2):

5.1.3 – Síntese de 3-[2-(metilsulfinil)-2*H*-azirin-3-il]quinolina

## Obtenção de precursores

i) Síntese de 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona oxima (**17a**)

A 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona (**16a**) (0,98 g; 4,20 mmol) obtida de acordo com a literatura [1989JOC5620] foi adicionada hidroxilamina (0,38 g; 5,46 mmol) e solução aquosa de NaOH (20 %) (2,0 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 22 horas, à temperatura ambiente. Adicionou-se água (10 mL) e efectuaram-se extracções com acetato de etilo (6 x 60 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada no evaporador rotativo. Foi obtido um sólido amarelo (p.f. 150,4 -151,2 °C) que foi identificado como o 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona oxima (**17a**) (0,71 g; 2,86 mmol; 68 %;), por espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,37(3H, s, CH<sub>3</sub>); 4,36(1H, d, *J* = 11,1 Hz, H-2); 4,50(1H, d, *J* = 11,1 Hz, H-2); 7,24(1H, t, *J* = 7,2 Hz, CH, Ar); 7,40(1H, td, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,2 Hz, CH, Ar); 7,52(1H, d, *J* = 8,1 Hz, CH, Ar); 7,75 – 7,84(3H, m, CH, Ar); 11,81(1H, s, OH).

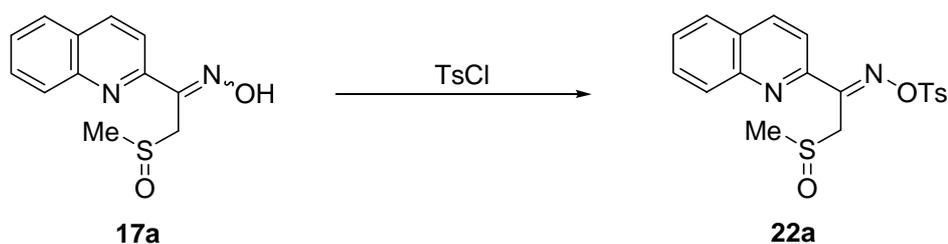
<sup>13</sup>C RMN δ<sub>C</sub> (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 38,3(CH<sub>3</sub>); 48,2(C-2); 117,0(CH, Ar) (C-3); 126,3(CH, Ar) (C-5); 126,8(CH, Ar) (C-7); 127,2(C, Ar) (C-4'); 128,8(CH, Ar) (C-6); 128,9(CH, Ar) (C-8); 135,4(CH, Ar) (C-4); 146,3(C, Ar) (C-8'); 148,5(C=N, Ar, C-2); 151,9(C=N).

ν (cm<sup>-1</sup>): 3105 i; 2851 i; 1595 i; 1494 i; 1461 i; 1088 i; 1021 i.

HRMS (FAB) [M+H] C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : Valor calculado: 249,0698

Valor obtido: 249,0697 8

**ii) Síntese de 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona O-tosil oxima (22a)**



A 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona oxima (**17a**) (0,65; 2,60 mmol) solubizada em DCM (50 mL) foi adicionada solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 %) (70 ml) e cloreto de tosilo (0,54 g; 2,86 mmol). A mistura reaccional foi submetida a agitação magnética vigorosa à temperatura ambiente durante 3 dias. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada no evaporador rotativo, obtendo-se um sólido que foi recristalizado de éter etílico. O sólido cinzento obtido (p.f. 127,4 – 128,2 °C) (0,61 g; 1,52 mmol; 58 %), foi identificado como 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona O-tosil oxima (**22a**), através de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa (FAB).

<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO): 2,40(3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,70(3H, s, CH<sub>3</sub>); 4,67(2H, s, H-2); 7,52(2H, d, *J* = 8,1 Hz, CH, Ar); 7,70(1H, t, *J* = 7,5 Hz, CH, Ar); 7,83(1H, t, *J* = 8,4 Hz, CH, Ar); 7,88(1H, d, *J* = 9,0 Hz, CH, Ar); 7,99(2H, d, *J* = 8,1 Hz, CH, Ar); 8,05(2H, t, *J* = 9,0 Hz, CH, Ar); 8,46(1H, d, *J* = 8,4 Hz, CH, Ar).

<sup>13</sup>C RMN δ<sub>C</sub> (75,5 MHz, DMSO): 21,2(CH<sub>3</sub>); 40,1(CH<sub>3</sub>); 49,9(C-2); 117,9(CH, Ar) (C-3); 128,0(CH, Ar); 128,3(C, Ar); 128,5(CH, Ar); 128,8(CH, Ar); 129,4(CH, Ar); 130,2(CH,

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

Ar); 130,6(CH, Ar); 131,2(C, Ar); 137,7(CH, Ar) (C-4); 146,0(C, Ar) (C-8'); 146,5(C, Ar); 149,6(CN, Ar); 158,8(C=N).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2923 i; 1595 i; 1503 m; 1460 m; 1382 i; 1176 i; 1090 i.

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  : valor calculado: 403,0786

valor obtido: 403,0787

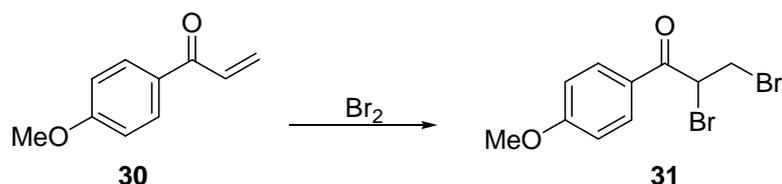


## 5.2 – Azirinas portadoras de grupo carbonilo na posição 3

### 5.2.1 - Síntese de (2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (28a)

#### Obtenção de precursores

#### i) Síntese de 2,3-dibromo-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (31)



Ao *p*-metoxibenzoiletileno (**30**) (0,74 g; 4,56 mmol) [1978JCS(P1)1257] solubilizado em DCM seco (10 mL) e arrefecido em banho de gelo, foi adicionado bromo (0,73 g; 4,56 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 22 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo acastanhado (1,30 g; 4,04 mmol; 88,3 %) que foi identificado como 2,3-dibromo-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**31**), por espectroscopia de RMN, IV e análise elementar.

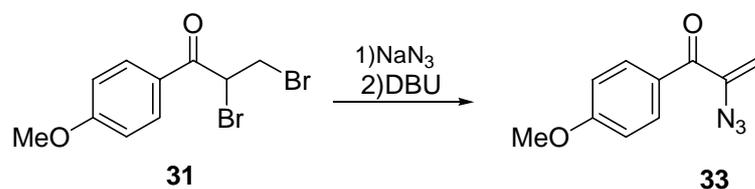
<sup>1</sup>H RMN, δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,80(1H, dd, *J* = 4,2 Hz, *J* = 9,9 Hz, H-3); 3,91(3H, s, OMe); 4,23(1H, dd, *J* = 9,9 Hz, *J* = 10,8 Hz, H-3); 5,38(1H, dd, *J* = 4,2 Hz, *J* = 10,8 Hz, H-2); 7,00(2H, d, *J* = 8,7 Hz, CH, Ar)(*o*); 8,02(2H, d, *J* = 8,7 Hz, CH, Ar)(*m*).

<sup>13</sup>C RMN, δ<sub>C</sub> (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29,0(C-3); 41,2(C-2); 55,6(OCH<sub>3</sub>); 114,2(CH, Ar) (*o*); 126,9(C, Ar) (*p*); 131,3(CH, Ar) (*m*); 164,4(C, Ar) (*i*); 189,1(CO).

ν (cm<sup>-1</sup>): 3496 m; 3297 m; 2840 m; 1752 m; 1679 i; 1600 i; 1574 i; 1422 s; 1252 i; 1176 i.

Análise elementar: valores calculados: **C** 37,30 %; **H** 3,13 %

valores obtidos: **C** 36,90 % ; **H** 3,12 %

ii) Síntese de 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**33**)

A solução de 2,3-dibromo-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**31**) (0,51 g; 1,58 mmol) solubilizada em DMF (8 mL) foi adicionada azida de sódio (0,31 g; 4,73 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 60 minutos à temperatura ambiente, sendo depois transferida para uma ampola de decantação e extraída com DCM (3x30 mL) e lavada com água (6x50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo de cor amarelo (0,37 g), que foi identificado como mistura de 2,3-diazido-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**32**) (55 %) e 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**33**) (45,0 %).

A mistura de produtos foi posteriormente dissolvida em DCM tratada com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,11 g; 0,75 mmol; 111  $\mu$ L), mantendo-se sob agitação magnética durante 20 minutos e depois lavada com solução aquosa de ácido cítrico (10 %) (3 x 20 mL) e água (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada no evaporador rotativo. O óleo resultante (0,21 g; 1,02 mmol) foi identificado como 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**33**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar (0,44 g; 2,17 mmol; 60 %).

<sup>1</sup>HRMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,89(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,32(1H, d,  $J = 1,5$  Hz, H-3); 5,34(1H, d,  $J = 1,8$  Hz, H-3); 6,96(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar); 7,86(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar).

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$ : (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 55,4( $\text{OCH}_3$ ); 111,4(C-3); 113,7(CH, Ar) (*o*); 128,2(C, Ar) (*p*); 132,1(CH, Ar) (*m*); 142,4(C-2); 163,8(C, Ar) (*i*); 188,8(CO).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2155 i; 2109 i; 1650 i; 1600 i; 1573 i; 1510 i; 1310 i.

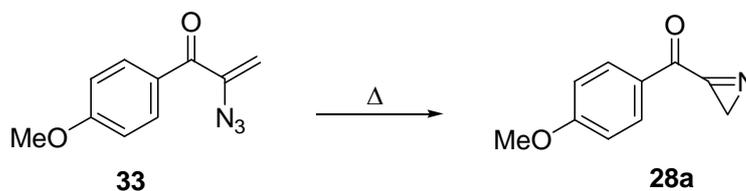
Análise elementar: valores calculados: **C** 59,11 %; **H** 4,46 %; **N** 20,68 %

valores obtidos : **C** 59,32 %; **H** 4,46 %; **N** 20,76 %

Por subtracção do espectro de 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**33**) ao espectro de  $^1\text{H}$  RMN da mistura dos dois compostos foi possível identificar os picos referentes à 2,3-diazido-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona (**32**).

$^1\text{HRMN}$ ,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,68 – 3,83(2H, m, H-3); 3,91(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 4,72(1H, dd,  $J = 5,4$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, H-2); 7,00(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar); 7,96(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar).

### Obtenção de (2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**28a**)

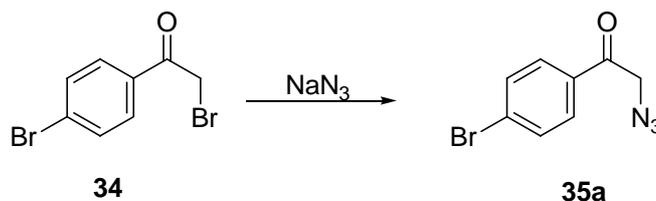


A 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**33**) (0,25 g; 1,22 mmol) solubilizada em tolueno seco (10 mL) foi submetida a aquecimento num banho de óleo a 130 °C, durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi usada de imediato nas reacções de adição nucleofílica e Diels-Alder que se seguiram, por se ter verificado decomposição após concentração da mistura reaccional. A reacção foi seguida por infravermelho, até ao desaparecimento da banda intensa a  $\nu = 2109 \text{ cm}^{-1}$  correspondente ao grupo azida.

## 5.2.2 – Síntese de (2-metil-2H-azirin-3-il)(p-bromofenil)metanona

## Obtenção de precursores

## i) Síntese de 2-azido-1-(p-bromofenil)etanona (35a)



A 4'-2-dibromoacetofenona (**34**) (10,0 g; 35,98 mmol) solubilizada em DMF (20 mL), foi adicionada azida de sódio (2,81 g; 43,17 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 5 horas à temperatura ambiente. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação e extraiu-se com éter etílico (3 x 30 mL). A fase etérea foi lavada com água (10 x 50 mL), seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo, que foi identificado como 2-azido-1-(p-bromofenil)etanona (**35a**) (7,8 g; 32,49 mmol; 90 %) através de análise espectroscópica de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

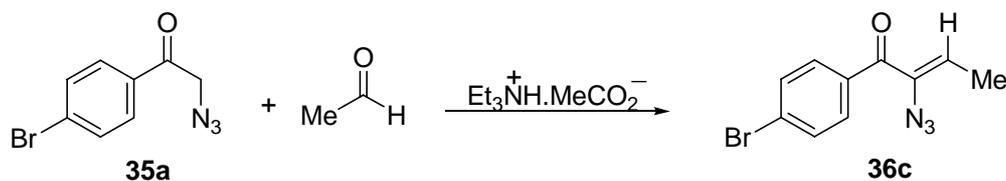
<sup>1</sup>H RMN δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,53(2H, s, H-2); 7,65(2H, d, *J* = 8,7 Hz, CH, Ar); 7,77(2H, d, *J* = 8,7 Hz, CH, Ar).

<sup>13</sup>C RMN δ<sub>C</sub> (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 54,8(C-2); 128,5(C, Ar)(*i*); 129,4(CH, Ar)(*o*); 132,3(CH, Ar)(*m*); 133,0(C, Ar)(*p*); 192,3(C=O).

ν(cm<sup>-1</sup>): 2976 m; 2105 i; 1693 i; 1587 i; 1487 i; 1398 i; 1291 i; 1071 i.

HRMS (FAB) [M+H] C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br: valor calculado: 239,9772: valor obtido: 239,9773

HRMS (FAB) [M+H] C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sup>81</sup>Br: valor calculado: 240,9675: valor obtido: 240,9673

ii) Síntese de 2-azido-1-(*p*-bromofenil)but-2-en-1-ona (36c)

A 2-azido-1-(*p*-bromofenil)etanona (**35a**) (2,0g; 8,33mmol) solubilizada em ciclohexano (10 mL) foi adicionado acetato de trietilamônio (8,0 g; 50,0 mmol) e acetaldeído (0,73 g; 0,93 mL; 16,66 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 17 horas à temperatura ambiente. Depois transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação e extraiu-se com éter etílico (4 x 30 mL). A fase etérea foi lavada com solução aquosa (5%) de ácido clorídrico (3 x 30 mL), solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (2 x 30 mL) e depois lavado com água (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo de cor amarelo que solidificou lentamente. O sólido foi submetido a cromatografia por flash seca (sílica; éter de petróleo: éter etílico 9:1). O sólido obtido (0,93 g; 3,50 mmol; 42 %; p.f. 78,0 – 79,3° C) foi identificado como 2-azido-1-(*p*-bromofenil)but-2-en-1-ona (**36c**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e por análise elementar.

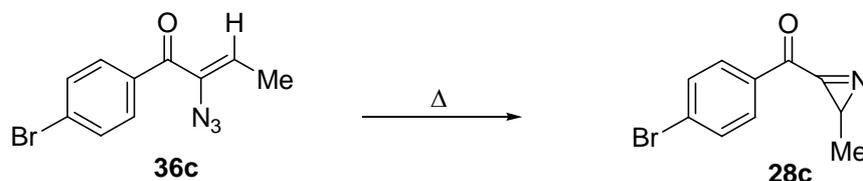
<sup>1</sup>H RMN: δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,90(3H, d, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>); 5,82(1H, q, *J* = 7,2 Hz, H-3); 7,63 – 7,56(4H, m, CH, Ar).

<sup>13</sup>C RMN: δ<sub>C</sub> (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15,5(CH<sub>3</sub>); 127,5(CH, Ar) (*i*); 130,9(CH, Ar)(*o*); 131,1(C-3); 131,7(CH, Ar)(*m*); 135,5(C, Ar) (*p*); 136,7(C-2); 190,3(C=O).

ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2114 i; 1717 i; 1652 i; 1619 i; 1351 i; 1177 i.

Análise elementar: valores calculados: C 45,14 %; H 3,03 %; N 15,79 %

valores obtidos: C 45,51 %; H 3,17 %; N 15,92 %

Obtenção de (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona

A 2-azido-1-(*p*-bromofenil)but-2-en-1-ona (**36c**) (0,32 g; 1,2 mmol) solubilizada em tolueno seco (15 mL) foi submetida a aquecimento num banho a 130 °C, durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado (0,26 g; 1,08 mmol; 90 %). O óleo foi identificado como (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e por espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

<sup>1</sup>H RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,42(3H, d,  $J = 5,1$  Hz, CH<sub>3</sub>); 2,47(1H, q,  $J = 5,1$  Hz, H-2); 7,71(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 8,15(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar).

<sup>13</sup>C RMN  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 18,8(CH<sub>3</sub>); 30,9(C-2); 128,9(C, Ar) (*i*); 130,8(CH, Ar) (*o*); 132,5(CH, Ar) (*m*); 133,8(C, Ar) (*p*); 174,3(C=N); 182,4(C=O).

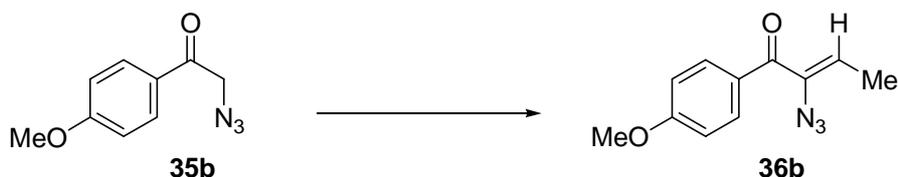
$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1708 i; 1665 i; 1585 i; 1483 i; 1399 i; 1179 i; 1070 i

HRMS(FAB)[M+H] C<sub>10</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrNO: valor calculado 237,9868; valor obtido 237,9873

HRMS(FAB)[M+H] C<sub>10</sub>H<sub>9</sub><sup>81</sup>BrNO: valor calculado 239,9847; valor obtido 239,9859

5.2.3 – Síntese de (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona

## Obtenção de precursores

i) Síntese de 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)but-2-en-1-ona (36b)

A 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)etanona (**35b**) (3,33 g; 17,42 mmol) obtida segundo analogia à síntese de outras  $\alpha$ -azidas descritas na literatura [1972M205], foi solubilizada em ciclohexano (20 mL), adicionada acetato de trietilamônio (16,0 g; 104,5 mmol) e acetaldeído (1,95 mL; 1,53 g; 34,83 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 17 horas à temperatura ambiente e depois transferido para uma ampola de decantação e extraída com éter etílico (4 x 30 mL). A fase etérea foi lavada com solução aquosa (5%) de ácido clorídrico (3 x 30 mL), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL) e água (2 x 30 mL), por foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi submetido a cromatografia por flash seca (sílica, éter de petróleo : éter etílico 9:1) obtendo-se um novo óleo amarelo pálido (1,66 g; 7,64 mmol; 44 %) que foi identificado como 2-azido-1-(*p*-metoxifenil)but-2-en-1-ona (**36b**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

<sup>1</sup>H RMN,  $\delta_H$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,88(3H, d,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>); 3,88(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,78(1H, q,  $J = 7,2$  Hz, H-3); 6,94(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar); 7,74(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar).

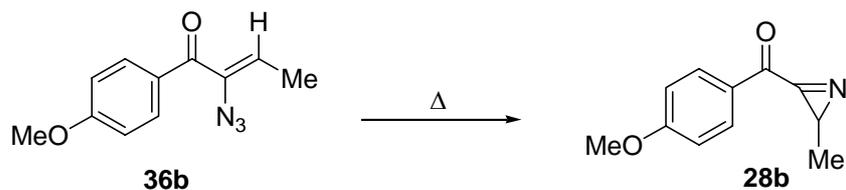
## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13,2( $\text{CH}_3$ ); 55,4( $\text{OCH}_3$ ); 113,6( $\text{CH}$ , Ar) (*o*); 128,9( $\text{C-3}$ ); 129,1( $\text{C}$ , Ar) (*p*); 131,9( $\text{CH}$ , Ar) (*m*); 136,6( $\text{C-2}$ ); 163,3( $\text{C}$ , Ar) (*i*); 189,8( $\text{C=O}$ ).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2925 i; 2119 i; 1644 i; 1616 i; 1603 i; 1573 i; 1355 i; 1264 i; 1021 i.

Análise elementar: valores calculados **C** 60,82 % ; **H** 5,10 % ; **N** 19,34 %

valores obtidos: **C** 60,78 % ; **H** 5,12 % ; **N** 19,69 %

**Obtenção de (2-metil-2H-azirin-3-il)(p-metoxifenil)metanona (28b)**

A 2-azido-1-(p-metoxifenil)but-2-en-1-ona (**36b**) (0,153 g; 0,76 mmol) solubilizada em tolueno seco (8 mL) foi submetida a aquecimento a 130° C, durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo um óleo acastanhado, que foi identificado como sendo 2-(metil-2H-azirin-3-il)(p-metoxifenil)metanona (**28b**), (0,118 g; 6,81 mmol, 89,6 %), através de análise espectroscópica de RMN e IV.

<sup>1</sup>H RMN,  $\delta_H$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,41(3H,d,  $J = 4,8$  Hz, CH<sub>3</sub>); 2,44(1H, q,  $J = 4,8$  Hz, H-2); 3,90(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 7,01(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH Ar); 8,23(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar).

<sup>13</sup>C RMN,  $\delta_C$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 18,9 (CH<sub>3</sub>); 30,6(C-2); 55,6(OCH<sub>3</sub>); 114,4(CH, Ar) (*o*); 127,9(C, Ar) (*p*); 132,0(CH, Ar) (*m*); 165,0(C, Ar) (*i*); 174,3(C=N); 181,9(C=O).

$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2843 i; 1711 i; 1644 i; 1600 i; 1573 i; 1457 i.

## 5.2.4 – Síntese de (2-etil-2H-azirin-3-il)fenilmetanona

## Obtenção de precursores

## i) Síntese de 2-azido-1-fenilpent-2-en-1-ona (36d)



A 2-azido-1-feniletanona (**35**) (4,65 g; 0,03 mol), obtida de acordo com a literatura [1972M205] e solubilizada em ciclohexano (18 mL) foi adicionado acetato de trietilamônio (27,74 g; 0,17 mol) e propionaldeído (3,3g; 4,41 mL; 0,06 mol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 19 horas à temperatura ambiente. Transferiu-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação e extraiu-se com éter dietílico (3 x 40 mL). A fase etérea foi lavada com solução aquosa (5%) de ácido clorídrico (3 x 50 mL), solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL) e água (2x 50 ml). Foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada no evaporador rotativo, obtendo um óleo amarelo, que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter de petróleo : éter etílico 9:1) sendo de novo obtido um óleo amarelo (0,26 g; 1,29 mmol; 21%) que foi identificado como 2-azido-1-fenilpent-2-en-1-ona (**36d**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

<sup>1</sup>H RMN,  $\delta_H$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,05(3H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>); 2,34(2H, quinteto,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>); 5,77(1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H-3); 7,47(2H, td,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, CH, Ar); 7,58(1H, tt,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, CH, Ar); 7,71(2H, dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,8$  Hz, CH, Ar).

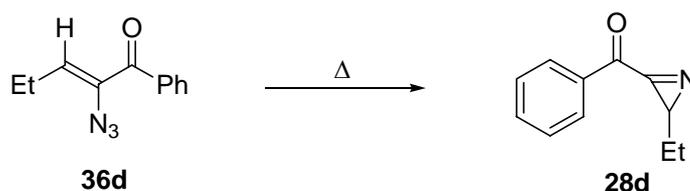
<sup>13</sup>C RMN,  $\delta_C$ : (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12,3(CH<sub>3</sub>); 21,2(CH<sub>2</sub>); 128,3(CH, Ar) (*m*); 129,4(CH, Ar) (*o*); 132,4(C, Ar) (*p*); 135,3(C, Ar) (*i*); 136,8(C-3); 137,5(C-2); 191,5(C=O).

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2971 i; 2172 i; 2115 i; 1655 i; 1619 i; 1598 i; 1460 m; 1361 i

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

Análise elementar: valores calculados **C** 65,66 %; **H** 5,51 % ; **N** 20,88 %

valores obtidos **C** 65,58 % **H** 5,41 % **N** 20,70 %

Obtenção de (2-etil-2*H*-azirin-3-il)-1-fenilmetanona

A 2-azido-1-fenilpent-2-en-1-ona (**36d**) (0,153 g; 0,76 mmol) solubilizada em tolueno seco (8 mL) foi submetida a aquecimento num banho de óleo a 130 °C, durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado ( 0,12 g; 6,81 mmol, 89,6 %). O óleo foi identificado como (2-etil-2*H*-azirin-3-il)-1-fenilmetanona (**28d**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

<sup>1</sup>H RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,96(3H, t,  $J = 7,4$  Hz, CH<sub>3</sub>); 1,65 – 1,90(2H, m, CH<sub>2</sub>); 2,47(1H, t,  $J = 4,2$  Hz, H-2); 7,58(2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH, Ar) (*m*); 7,72(1H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH, Ar) (*p*); 8,30(2H, d,  $J = 7,2$  Hz, CH, Ar) (*o*).

<sup>13</sup>C RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11,0(CH<sub>3</sub>); 25,3(CH<sub>2</sub>); 36,8(C-2); 128,4(CH, Ar) (*m*); 129,1(CH, Ar) (*o*); 134,6(C, Ar) (*p*); 135,2(C, Ar) (*i*); 174,1(C=N); 183,7(CO).

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2972 i; 2878 m, 1707 i; 1657 i; 1588 i; 1457 i; 1319 m; 1225 i; 1175 i

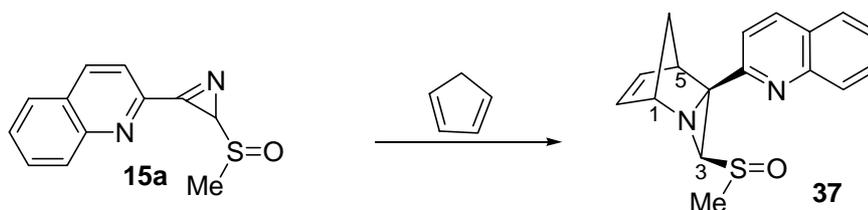
Análise elementar:

Valores calculados    **C**    65,66 % ; **H**    5,51 %; **N**    20,88

Valores obtidos:        **C**    65,58 %; **H**    5,41 %; **N**    20,60 %

## 6 – Reactividade de 2*H*-azirinas como dienófilos em reacções de Diels-Alder

### 6.1 - Reacção de 3-[2-(metilsulfinil)-2*H*-azirin-3-il]quinolina com ciclopentadieno



A 2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-3-il)etanona *O*-tosil oxima (**15a**) (0,56 g; 1,40 mmol) solubilizada em DCM seco (10 mL) foi adicionada trietilamina seca (0,21 g; 2,10 mmol; 0,29 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 3 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Em seguida adicionou-se ciclopentadieno recentemente destilado (0,93 g; 14,03 mmol; 0,94 mL), ficando a mistura reaccional sob agitação magnética durante 24 horas, à temperatura ambiente. Ao fim deste tempo a mistura reaccional foi lavada com solução aquosa (10%) de ácido cítrico (3 x 50 mL) e água (2 x 50 mL), seca com sulfato de magnésio anidro e concentrado no evaporador rotativo. Foi obtido um óleo castanho constituído por um par de isómeros na proporção de 1:3 e submetido a cromatografia de flash seca (sílica, acetonitrilo) sendo de novo obtido um óleo castanho (0,094 g; 0,34 mmol; 30 %) que foi identificado como 4-{(3-metilsulfinil)-2-aza-triciclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-en-4-il}quinolina (**37**), (através de análise espectroscópica de RMN, IV e por espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

Uma fracção do isómero maioritário foi isolado (81 mg; 0,27 mmol; 26 %) e o isómero minoritário isolado (22 mg; 0,07 mmol; 7,1 %) . O isómero minoritário saiu da flash com a mesma polaridade, sendo a proporção isomérica correspondente a 3:1.

Isómero maioritário:

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,78(1H,d,  $J = 8,1$  Hz, H-8); 2,25(1H, d,  $J = 8,1$  Hz, H-8); 2,34(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3,04(1H, s, H-3); 3,72(1H, s, H-5); 4,55(1H, s, H-1); 5,97(1H, dd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, H-6); 6,49(1H, ddd,  $J = 1,5$  Hz;  $J = 3,0$  Hz;  $J = 4,8$  Hz, H-7); 7,54 – 7,89 (4H, m, CH, Ar); 8,06(1H, d,  $J = 8,4$  Hz, CH, Ar); 8,19(1H, d,  $J = 8,4$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 36,2( $\text{CH}_3$ ); 47,3(C-4); 51,0(C-5); 58,7(C-8); 68,3(C-1); 71,1(C-3); 120,9(CH, Ar); 126,8(CH, Ar); 127,5(CH, Ar); 127,8(C, Ar); 128,7(C-6); 129,1(CH, Ar); 129,9(CH, Ar); 133,9(C-7); 135,4(CH, Ar); 136,7(CH, Ar); 147,8(C, Ar); 157,5(C=N).

### Isómero minoritário:

$^1\text{H}$  RMN  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,77(1H,d,  $J = 8,1$  Hz, H-8); 2,41(1H, d,  $J = 8,1$  Hz, H-8); 2,61(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,94(1H, s, H-3); 3,66(1H,d  $J = 3,3$  Hz, H-5); 4,47(1H, s, H-1); 5,97(1H, dd,  $J = 2,1$ ; 4,8 Hz, H-6); 6,48-6,51(1H, m, H-7); 7,53-7,90(4H, m, CH, Ar); 8,05 – 8,20(2H, m, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 36,2( $\text{CH}_3$ ); 51,0(C-5); 52,4(C-4); 58,6(C-8); 68,3(C-1); 71,1(C-3); 120,8(CH, Ar); 126,7(CH, Ar); 127,5(CH, Ar); 127,8(C, Ar); 129,0(C-6); 129,6(CH, Ar); 130,1(CH, Ar); 133,8(C-7); 135,4(CH, Ar); 136,7(CH, Ar); 147,7(C, Ar); 157,5(C=N).

$\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3063 m; 2923 i; 1736 i; 1590 m; 1505 m; 1460 m; 1380 m; 1044 i

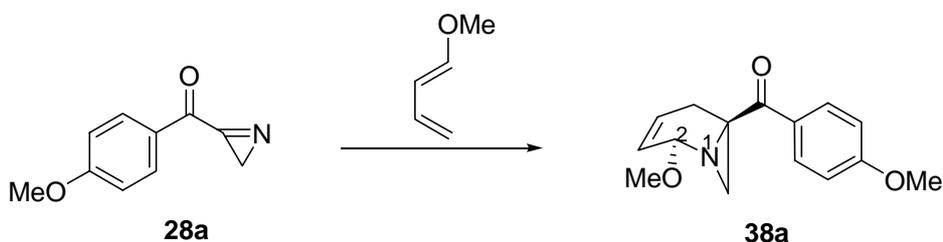
HRMS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NOS}$  : valor calculado: 297,1062

valor obtido: 297,1059

## 6.2 -Reacções de (2*H*-azirin-3-il)arilmetanona com dienos

### 6.2.1- (2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (28a)

#### 6.2.1.1- Com 1-metoxi-1,3-butadieno



A (2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**28a**) (0,20 g; 1,18 mmol) obtida “*in situ*” em tolueno seco foi adicionado 1-metoxi-1,3-butadieno (0,20 g; 2,36 mmol; 240  $\mu$ L). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 24 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo acastanhado (0,22 g; 0,86 mmol; 73 %), que foi identificado como (2-metoxi-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**38a**) por espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,02(1H, s, H-7); 2,21(1H, s, H-7); 2,53(1H, dd,  $J = 2,1$  Hz;  $J = 18,6$  Hz, H-5); 2,78(1H, dd,  $J = 6,3$  Hz,  $J = 18,6$  Hz, H-5); 3,64(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,86(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,96(1H, s, H-2); 5,56(1H, dt,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 10,5$  Hz, H-3); 5,75–5,82(1H, m, H-4); 6,92(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar); 8,08(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar).

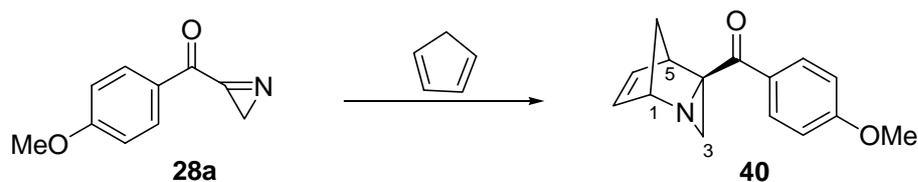
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 23,6(C-7); 28,0(C-5); 44,0(C-6); 55,4( $\text{OCH}_3$ ); 56,3( $\text{OCH}_3$ ); 84,9(C-2); 113,6(CH, Ar) (*o*); 123,6(C-4); 124,1(C-3); 127,6(C, Ar) (*p*); 131,8(CH, Ar) (*m*); 163,4(C, Ar) (*i*); 197,1(C=O)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2937 i; 2838 i; 2121 i; 1676 i; 1596 i; 1455 m; 1315 i; 1255 i; 1020 i.

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : valor calculado: 260,1287

valor obtido: 260,1289

## 6.2.1.2- Com ciclopentadieno



A (2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**28a**) (0,34 g; 1,94 mmol) obtida “*in situ*” em tolueno seco, foi adicionado ciclopentadieno recentemente destilado (1,28 g; 19,41 mmol; 1,30  $\mu$ L). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 48 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo castanho, que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter etílico), sendo obtido um óleo amarelo claro (0,17 g; 0,72 mmol; 37 %) que foi identificado como (2-aza-triciclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-3-en-4-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**40**), através de espectroscopia de RMN, IV e por espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

<sup>1</sup>H RMN,  $\delta_H$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,71(1H, dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 8,1$  Hz, H-8); 1,74(1H, d,  $J = 0,9$  Hz, H-3); 2,16(1H, di,  $J = 3,0$  Hz, H-3); 2,22(1H, dt,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 8,1$  Hz, H-8); 3,49(1H, t,  $J = 5,1$  Hz, H-5); 3,86(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,19(1H, sl, H-1); 5,74(1H, dd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 5,4$  Hz, H-6); 6,23 – 6,26(1H, m, H-7); 6,92(2H, d,  $J = 9,0$  CH, Ar); 8,12(2H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar).

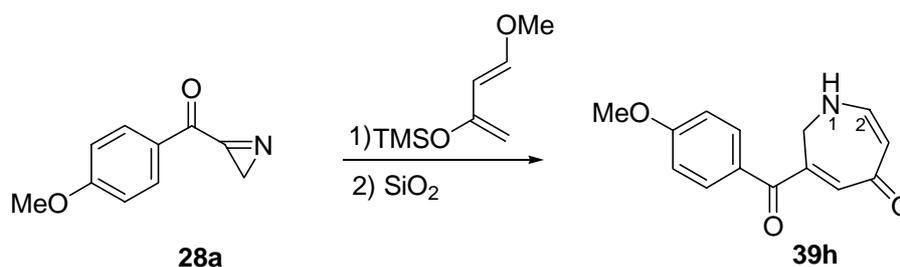
<sup>13</sup>C RMN,  $\delta_C$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 43,2(C-8); 46,6(C-5); 48,7(C-4); 55,4(OCH<sub>3</sub>); 59,3(C-3); 66,1(C-1); 113,5(CH, Ar) (*o*); 127,7(C-7); 129,3(C, Ar) (*p*); 131,4(CH, Ar) (*m*); 131,8(C-6); 163,3(C, Ar) (*i*); 197,1(C=O).

$\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3422 i, 2981 m, 2937 m; 1651 i; 1600 i; 1509 i; 1339 m; 1255 i

HRMS (FAB) [M + H] C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: valor calculado: 242,1181;

valor obtido: 242,1191

## 6.2.1.3- Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno



A (2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**28a**) (0,30 g; 1,72 mmol) obtida *in situ* em tolueno seco, foi adicionado o 3-trimetilsililoxi-1-metoxi-1,3-butadieno (0,45 g; 2,59 mmol; 0,50 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 48 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo castanho. O óleo foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, acetato de etílo), sendo obtido um óleo amarelo (0,20g; mmol; 47 %) que foi identificado como 6-(*p*-metoxibenzoil)-1*H*-azepin-4-(7*H*)-ona (**39h**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e por espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,89(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 4,22(2H, d,  $J = 5,1$  Hz, H-7); 5,35(1H, dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-3); 5,79(1H, s, NH); 6,69(1H, d,  $J = 2,1$  Hz, H-5); 6,95(2H, dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, CH, Ar); 7,12(1H, dd,  $J = 6,3$  Hz;  $J = 8,4$  Hz, H-2); 7,83(2H, dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 41,1(C-7); 55,5( $\text{OCH}_3$ ); 104,2(C-3); 113,8(CH, Ar) (*o*); 128,7(C, Ar) (*p*); 132,2 (CH, Ar) (*m*); 137,2(C-6); 142,3(C-5); 148,4(C-2); 163,7(C, Ar) (*i*); 189,9(C=O); 195,0(C=O).

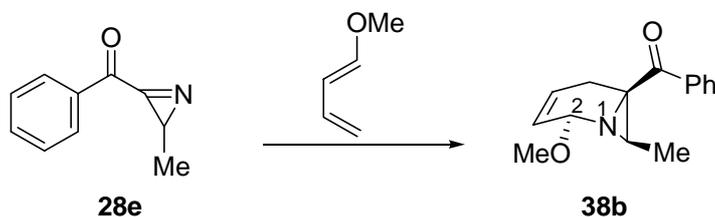
$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3213 m; 3041 m; 2924 i; 2854 m; 1639 i; 1599 i; 1562 i; 1462 i; 1253 i

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3$  valor calculado: 244,0974;

valor obtido: 244,0974

6.2.2- (2-metil-2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona (28e)

## 6.2.2.1- Com 1-metoxi-1,3-butadieno



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona (**28e**) (0,40 g; 2,50 mmol), solubilizada em THF seco (15 mL), foi adicionado 1-metoxi-1,3-butadieno (0,42 g; 5,03 mmol; 0,51mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 48 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter de petróleo : éter etílico, razão 3:1). Foi obtido um óleo de cor amarela (0,38 g; 1,55 mmol; 62%), que foi identificado como (2-metoxi-7-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)fenilmetanona (**38b**), através de espectroscopia de RMN, IV e por análise elementar.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,14(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,35(1H, ddd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 5,7$  Hz,  $J = 18,6$  Hz, H-5); 2,48(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-7); 2,85(1H, dd,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 18,6$  Hz, H-5); 3,65(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,98(1H, sl, H-2); 5,59(1H, dm,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 10,5$  Hz, H-3); 5,75(1H, ddt,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 10,5$  Hz, H-4); 7,48(2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar); 7,58(2H, d,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar); 8,02(1H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar).

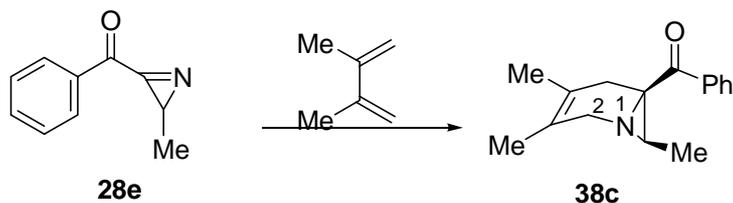
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 15,7( $\text{CH}_3$ ); 24,4(C-5); 34,2(C-7); 48,5(C-6); 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 84,8(C-2); 123,3 (C-3); 124,7(C-4); 128,4(CH, Ar); 129,4(CH, Ar); 133,1 (CH, Ar) (*p*); 135,5(C, Ar) (*i*), 197,6(C=O).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3045 m; 2988 i; 2958 i; 2827 i; 1723 m; 1679 i; 1597 i; 1579 m; 1447 m

Análise elementar: valores calculados: **C** 74,05 %; **H** 7,04 %; **N** 5,76%

valores obtidos: **C** 73,99 %; **H** 6,98 %; **N** 5,80 %

## 6.2.2.2- Com 2,3-dimetil-1,3-butadieno



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(fenil)metanona (**28e**) (0,86 g; 5,4 mmol) solubilizada em THF seco (20 mL) foi adicionado 2,3-dimetil-1,3 butadieno (2,22 g; 27,02 mmol; 3,0 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 4 dias, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter de petróleo : éter etílico 3:1), obtendo-se um óleo de cor amarela (0,66 g; 2,76 mmol; 51,0 %), que foi identificado como (3,4,7-trimetil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)fenilmetanona (**38c**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,06(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,56(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1,60(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,81(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-7); 2,34(1H, d,  $J = 17,4$  Hz, H-5); 2,66(1H, d,  $J = 17,4$  Hz, H-5); 3,31(1H, d,  $J = 17,4$  Hz, H-2); 3,78(1H, d,  $J = 17,4$  Hz, H-2); 7,43(2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar); 7,50(1H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar); 7,95(2H, d,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar).

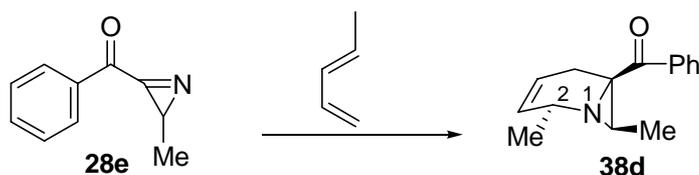
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$ : (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,4( $\text{CH}_3$ ); 16,3( $\text{CH}_3$ ); 18,6( $\text{CH}_3$ ); 30,0(C-5); 37,4(C-7); 48,7(C-6); 51,8(C-2); 119,7(C-3); 120,8(C-4); 128,3(CH, Ar); 129,2(CH, Ar); 132,8(CH, Ar) (*p*); 135,7(C, Ar) (*i*); 198,9(CO).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2982 m, 2915 i, 1678 i, 1447 i, 1381 m, 1310 i

Análise elementar; valores calculados: **C** 79,63 % **H** 7,93 % **N** 5,80 %

valores obtidos: **C** 79,39 % **H** 7,95 % **N** 5,84

## 6.2.2.3- Com 1,3-pentadieno



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona (**28e**) (0,64 g; 4,02 mmol) solubilizada em THF seco (20 mL) foi adicionado 1,3-pentadieno (1,37g; 20,11 mmol; 2,0 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 3 dias, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo acastanhado. O óleo foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter de petróleo : éter etílico, 3 : 1), obtendo-se um óleo amarelo (0,51 g; 2,24 mmol; 55,8%), que foi identificado como (2,7-dimetil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)fenilmetanona (**38d**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,12(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,26(3H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,32(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-7); 2,37(1H, ddd,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 5,7$  Hz,  $J = 18,3$  Hz, H-5); 2,77(1H, ddt,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 5,7$  Hz,  $J = 18,3$  Hz, H-5); 3,90 – 4,02(1H, m, H-2); 5,47(1H, dq,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 10,5$  Hz, H-3); 5,65(1H, ddt,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 5,7$  Hz,  $J = 10,5$  Hz, H-4); 7,42 – 7,50(2H, m, CH, Ar); 7,52 – 7,60(1H, m, CH, Ar); 7,98 – 8,02(2H, m, CH, Ar).

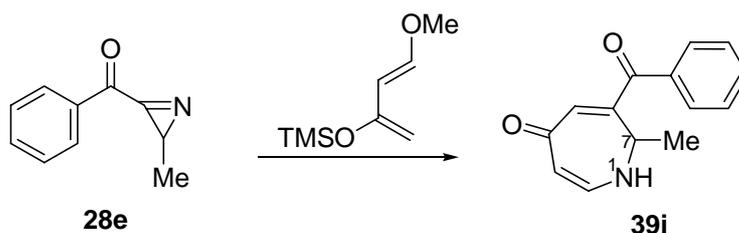
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16,3( $\text{CH}_3$ ); 19,7( $\text{CH}_3$ ); 23,8(C-5); 33,8(C-7); 45,0(C-2); 48,9(C-6); 120,5(C-4); 121,5(C-3); 127,7(CH, Ar); 128,4(CH, Ar); 129,3(CH, Ar) (*p*); 135,5(C, Ar) (*i*); 198,4(CO).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2968 m, 2868 f, 1678 i, 1595 m, 1448 i, 1375 m

Análise elementar: Valores teóricos: C 79,26 % H 7,54 % N 6,16 %

Valores obtidos: C 78,99 % H 7,41 % N 6,19 %

## 6.2.2.4- Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona (**28e**) (0,61 g; 3,83 mmol) solubilizada em THF seco (20 mL) foi adicionado 3-trimetilsililoxi-1-metoxi-1,3-butadieno (0,99 g; 5,75 mmol; 1,12 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 72 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, o óleo amarelo foi re-dissolvido em DCM e adicionada sílica (1,5 g). A suspensão ficou durante 17 horas sob agitação magnética à temperatura ambiente. Filtrou-se a sílica e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo sendo obtido um óleo amarelo que foi submetido a cromatografia por flash seca (sílica, acetato de etilo), tendo sido obtido um óleo amarelo (0,44 g; 1,92 mmol; 50 %) que foi identificado como 6-benzoil-7-metil-1*H*-azepin-4-(7*H*)-ona (**39i**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,51(3H, d,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,69(1H, quint.,  $J = 7,2$  Hz, H-7), 5,31(1H, dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-3); 5,70(1H, s<sub>l</sub>, NH); 6,57(1H, d,  $J = 2,1$  Hz, H-5); 6,91(1H, dd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, H-2); 7,47(2H, t,  $J = 7,8$  Hz, CH, Ar); 7,59(1H, t,  $J = 7,8$  Hz, CH, Ar); 7,79(2H, d,  $J = 7,8$  Hz, CH, Ar).

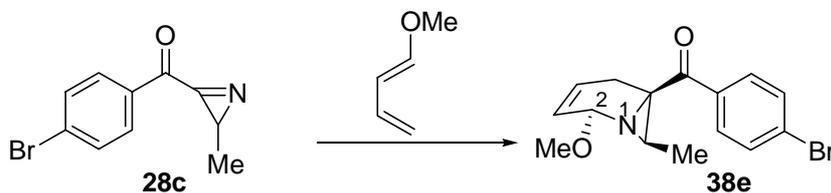
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16,0( $\text{CH}_3$ ); 49,7(C-7); 102,9(C-3); 128,5(CH, Ar); 129,6(CH, Ar); 133,1(CH, Ar) (*p*); 136,2(C, Ar) (*i*); 140,7(C-5); 142,3(C-6); 145,6(C-2); 189,2(C=O); 196,7(C=O).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3234 i, 3054 i, 2980 i, 2933 i, 1651 i; 1521 i.

Análise elementar: valores teóricos: **C** 73,99 %; **H** 5,77 %; **N** 6,16%  
valores obtidos: **C** 73,83 %; **H** 5,71 %; **N** 6,08 %

6.2.3- (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona

## 6.2.3.1- Com 1-metoxi-1,3-butadieno



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) (0,47 g; 1,99 mmol) solubilizada em THF seco (10 mL) foi adicionado 1-metoxi-1,3-butadieno (0,33 g; 3,97 mmol; 0,40 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 3 dias, à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo-torrado. O óleo foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter de petróleo : éter etílico, 3:1), tendo sido obtido um óleo amarelo (0,32 g; 0,99 mmol; 50 %), que foi identificado como (2-metoxi-7-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(*p*-bromofenil)metanona (**38e**), através de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,11(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,33(1H, ddd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 5,1$  Hz,  $J = 18,6$  Hz, H-5); 2,46(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-7); 2,83(1H, dd,  $J = 5,7$  Hz,  $J = 18,6$  Hz, H-5); 3,64(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 4,96(1H, sl, H-2); 5,59(1H, dm,  $J = 10,5$  Hz, H-3); 5,76(1H, ddt,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 10,5$  Hz, H-4); 7,62(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 7,92(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,7( $\text{CH}_3$ ); 24,2(C-5); 34,2(C-7); 48,3(C-6); 56,3( $\text{OCH}_3$ ); 84,8(C-2); 123,3(C-3); 124,8(C-4); 128,3(C, Ar) (*i*); 131,0(CH, Ar) (*o*); 131,7(CH, Ar) (*m*); 134,3(C, Ar) (*p*); 197,0(CO).

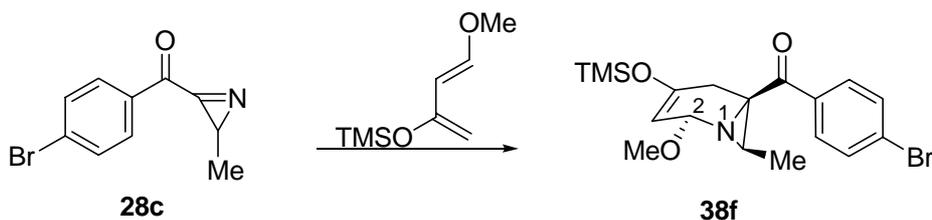
$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3042 m, 2829 m, 1727 m, 1679 i, 1585 i, 1483 i, 1396 i, 1083 i, 1012 i.

DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

HRMS (FAB) [M + H] C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub><sup>79</sup>Br: valor calculado 322,0442; valor obtido 321,6460

HRMS (FAB) [M + H] C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sup>81</sup>Br: valor calculado 324,0422; valor obtido 323,6460

## 6.2.3.2- Com 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) (0,52 g; 2,18 mmol) solubilizada em THF seco (10 mL) foi adicionada 1-metoxi-3-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (0,357 g; 2,17 mmol; 0,42 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 3 dias, à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo (0,48 g; 1,14 mmol; 52 %), que foi identificado como (2-metoxi-7-metil-4-(trimetilsililoxi)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(*p*-bromofenil)metanona (**38f**), através de espectroscopia de RMN, IV e por espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,20(9H, s,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,10(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,32(1H, di,  $J = 18,3$  Hz, H-5); 2,41(1H, q,  $J = 5,4$  Hz, H-7); 2,75(1H, di,  $J = 18,3$  Hz, H-5); 3,62(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 4,68(1H, ti,  $J = 3,3$  Hz, H-2); 5,14(1H, si, H-3); 7,62(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 7,90(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,12( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>-Si; 15,6( $\text{CH}_3$ ); 29,1(C-5); 34,9(C-7); 49,5(C-6); 56,4( $\text{OCH}_3$ ); 87,3(C-2); 100,7(C-3); 128,4(C, Ar) (*i*); 131,0(CH, Ar) (*o*); 131,8(CH, Ar) (*m*); 134,4(C, Ar) (*p*); 147,2(C-4); 196,8(CO).

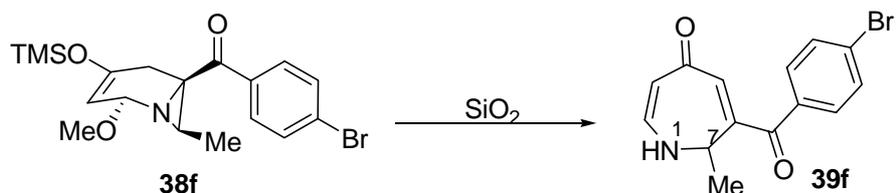
$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2958 i; 2827 m; 1729 i; 1673 i; 1585 i; 1483 i; 1397 i; 1254 i; 1223 m; 1085 i.

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{18}\text{H}_{25}^{79}\text{BrNO}_3\text{Si}$ : valor calculado 410,0786; valor obtido

410,0784

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{18}\text{H}_{25}^{81}\text{BrNO}_3\text{Si}$ : valor calculado :412,0684; valor obtido 412,0689

DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL



A (2-metoxi-7-metil-4-(trimetilsililoxi)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(*p*-bromofenil)metanona (**38f**) foi solubilizada em DCM (5 mL) e adicionada sílica gel (1,5 g). A suspensão ficou sob agitação magnética durante 17 horas. Filtrou-se a sílica, e o solvente foi evaporado no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, acetato de etilo) obtendo um óleo amarelo (0,32 g; 1,05 mmol; 48 %) que foi identificado como 6-(*p*-bromobenzoil)-7-metil-1*H*-azepin-4(7*H*)-ona (**39f**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e massa de alta resolução.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,49(3H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 4,65(1H, quinteto,  $J = 6,9$  Hz, H-7); 5,30(1H, dd,  $J = 2,1$  Hz;  $J = 8,4$  Hz, H-3); 5,85(1H, sl, NH); 6,53(1H, d,  $J = 2,1$  Hz, H-5); 6,92(1H, dd,  $J = 2,1$ ; 8,4 Hz, H-2); 7,60-7,69(4H, m) CH, Ar).

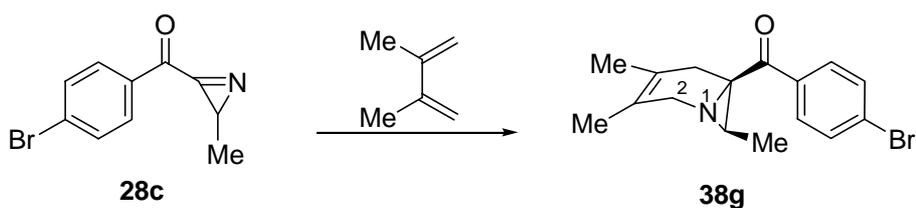
$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16,3( $\text{CH}_3$ ); 49,9(C-7); 103,5(C-3); 128,4(C, Ar) (*i*); 131,2(CH, Ar) (*o*); 131,9(CH, Ar) (*m*); 135,0(C, Ar) (*p*); 140,9(C-5); 142,0(C-6); 144,8(C-2); 189,1(CO); 195,5(CO).

$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3315 i; 2925 i; 2855 i; 1650 i; 1584 m; 1569 i; 1494 i; 1374 m; 1291 i

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{14}\text{H}_{13}^{79}\text{Br NO}_2$ : valor calculado 306,0130; valor obtido 306,0133

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{14}\text{H}_{13}^{81}\text{Br NO}_2$  valor calculado: 308,0109; valor obtido: 308,0115

## 6.2.3.3- Com 2,3-dimetil-1,3-butadieno



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) (0,30 g; 1,25 mmol) solubilizada em THF seco (10 mL) foi adicionada 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0,51 g; 6,26 mmol; 0,71 mL). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 3 dias,   temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Evaporou-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo. O  leo foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter de petróleo:éter etílico, 3:1), obtendo-se um óleo amarelo (0,24 g; 0,75 mmol; 60 %), que foi identificado como (3,4,7-trimetil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(*p*-bromofenil)metanona (**38g**), através de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

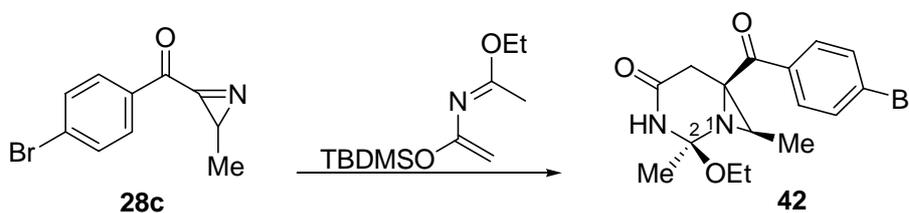
$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,06(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,59(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1,64(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,19(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-7); 2,32(1H, d,  $J = 17,7$  Hz, H-5 $\beta$ ); 2,69(1H, d,  $J = 17,7$  Hz, H-5 $\alpha$ ); 3,31(1H, d,  $J = 17,4$  Hz, H-2 $\beta$ ); 3,76(1H, d,  $J = 17,4$  Hz, H-2 $\alpha$ ); 7,61(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 7,87(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,5( $\text{CH}_3$ ); 16,4( $\text{CH}_3$ ); 18,7( $\text{CH}_3$ ); 29,8(C-5); 37,5(C-7); 48,6(C-6); 51,8(C-2); 119,8(C-3); 120,9(C-4); 128,1(C, Ar) (*i*); 130,8(CH, Ar)(*o*); 131,7(CH, Ar) (*m*); 134,5(C, Ar) (*p*); 198,1(CO).

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2921 i, 1676 i, 1585 i, 1482 m, 1439 m, 1397 i, 1276 i, 1166 i.

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{16}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}$ : valor calculado 320,0651; valor obtido 320,0646

HRMS (FAB)  $[\text{M} + \text{H}] \text{C}_{16}\text{H}_{19}^{81}\text{BrNO}$ : valor calculado 322,0630; valor obtido 322,0623

6.2.3.4- Com 4-etoxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)-3-aza-1,3-pentadieno

A (2-metil-2H-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) (0,64 g; 2,72 mmol) solubilizada em DCM seco (15 mL) foi adicionada 4-etoxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)-3-aza-1,3-pentadieno (0,40 g; 1,66 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 48 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Após evaporação do solvente no evaporador rotativo, obteve-se um óleo amarelo que foi submetido a cromatografia de flash seca (em sílica gel usando como eluente o acetato de etilo comercial), obtendo-se um óleo amarelo (0,23 g; 0,65 mmol; 39 %), que foi identificado como 6-(*p*-bromobenzoil)-2-etoxi-2,7-dimetil-1,3-diaza-biciclo[4.1.0]heptan-4-ona (**42**), por análise espectroscópica de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,09(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,28(3H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,43(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,28(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-7); 2,84(1H, dl,  $J = 17,1$  Hz, H-2 $\beta$ ); 3,14(1H, dl,  $J = 17,1$  Hz, H-5 $\alpha$ ); 3,65(1H, quinteto,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 3,89(1H, quinteto,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 6,68(1H, sl, NH); 7,63(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 8,08(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,2( $\text{CH}_3$ ); 15,4( $\text{CH}_3$ ); 23,8( $\text{CH}_3$ ); 31,8(C-5); 37,4(C-7); 48,6(C-6); 58,4( $\text{OCH}_2$ ); 96,8(C-2); 129,0(C, Ar) (*i*); 131,2(CH, Ar) (*o*); 131,9(CH, Ar) (*m*); 133,8(C, Ar) (*p*); 168,5(CO); 195,3(CO).

$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3415 m; 2924 i; 2854 i; 1686 i; 1586 i; 1469 i; 1377 i.

DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

HRMS (FAB) [M + H] C<sub>16</sub>H<sub>20</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: valor calculado 367,0657; valor obtido 367,0654

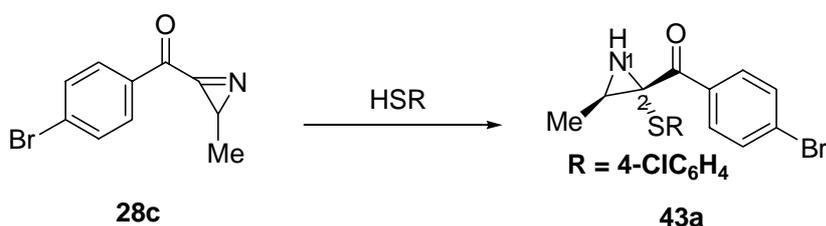
HRMS (FAB) [M + H] C<sub>16</sub>H<sub>20</sub><sup>81</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: valor calculado 369,0637; valor obtido 369,0637

## 7 – Reactividade de (2-alkil-2*H*-azirin-3-il)arilmetanona com electrófilos em adições nucleofílicas

### 7.1 – Reacções de (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona

#### 7.1.1- Com tióis

##### 7.1.1.1- Com *p*-clorotiofenol



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) (0,29 g; 1,21 mmol) solubilizada em THF seco (8 mL) foi adicionado *p*-clorotiofenol (0,18 g; 1,21 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 3 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo acastanhado, que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica éter de petróleo : éter etílico, 3:1) sendo obtido um óleo acastanhado (0,19 g; 0,48 mmol; 40 %), identificado como [3-metil-2-(*p*-clorofeniltio)aziridin-3-il](*p*-bromofenil)metanona (**43a**), através de análise espectroscópica de RMN, IV, espectrometria de massa de alta resolução (FAB).

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,22(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,92(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-3); 7,21(4H, s, CH, Ar); 7,62(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 7,80(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,1( $\text{CH}_3$ ); 41,7(C-3); 53,9 (C-2); 128,7(CH, Ar) (*i*); 129,2(CH, Ar) (*o*); 130,4(C, Ar) (*i*); 131,0(CH, Ar) (*o*); 131,7(CH, Ar) (*m*); 132,4(CH, Ar) (*m*); 133,7(C, Ar) (*p*); 134,1(C, Ar) (*p*); 193,9(CO).

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3255 m; 2927 i; 2864 i; 1673 i; 1585 i; 1567 m; 1477 i; 1396 i; 1315 i.

HRMS (FAB) [M+H]  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{Br}^{35}\text{CINOS}$ :

Valor calculado 381,9668; valor obtido: 381,9661

HRMS (FAB) [M+H]  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{Br}^{37}\text{CINOS}$ :

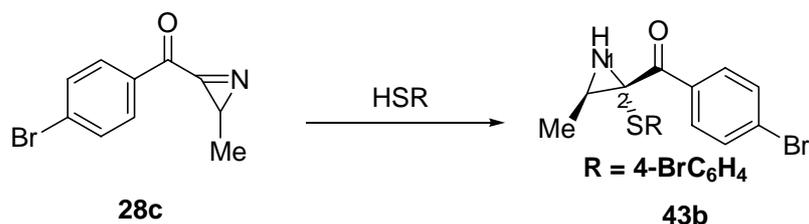
Valor calculado 383,9638; valor obtido 383,9641

HRMS (FAB) [M+H]  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{81}\text{Br}^{35}\text{CINOS}$ :

Valor calculado 383,9648; valor obtido 383,9641

HRMS (FAB) [M+H]  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{81}\text{Br}^{37}\text{CINOS}$ :

Valor calculado 385,9618; valor obtido 385,9622

7.1.1.2- Com *p*-bromotiofenol

A (2-metil-2H-azirin-3-il)(*p*-bromofenil)metanona (**28c**) (0,30 g; 1,24 mmol) solubilizada em THF seco (8 mL) foi adicionado *p*-bromotiofenol (0,23 g; 1,24 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 3 horas, à temperatura ambiente sob azoto. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo castanho, que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica éter de petróleo : éter dietílico, na proporção de 3:2). Foi obtido um óleo castanho (0,19 g; 0,45 mmol; 36 %), identificado como [3-metil-2-(*p*-bromofeniltio)aziridin-2-il](*p*-bromofenil)metanona (**43b**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e por espectrometria de massa de alta resolução.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,23(3H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,92(1H, q,  $J = 5,7$  Hz, H-3); 7,15(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 7,35(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 7,62(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar); 7,80(2H, d,  $J = 8,7$  Hz, CH, Ar).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,1( $\text{CH}_3$ ); 41,6(C-3); 53,7(C-2); 122,0(C, Ar) (*i*); 128,6(C, Ar) (*i*); 130,9(CH, Ar) (*o*); 131,1(CH, Ar) (*m*); 131,7(CH, Ar) (*o*); 132,1(CH, Ar) (*m*); 132,4(C, Ar) (*p*); 133,6(C, Ar) (*p*); 193,7(CO).

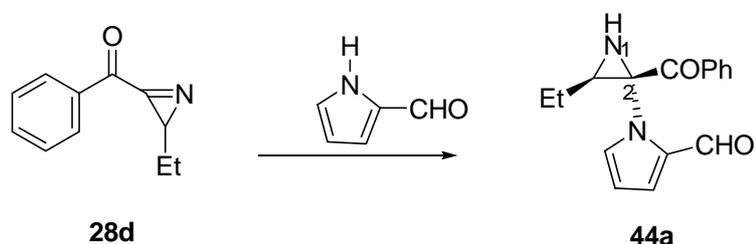
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3254 m; 2964 i; 2927 i; 2869 i; 1675 i; 1586 i; 1467 i; 1378 i; 1314 m; 1209 m.

HRMS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{Br}_2\text{NOS}$ : valor calculado: 425,9163; valor obtido: 425,9150

HRMS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{16}\text{H}_{14}^{81}\text{Br}_2\text{NOS}$ : valor calculado: 429,9122; valor obtido: 429,9139

## 7.2 – Reacções de (2-etil-2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona (28d)

### 7.2.1 – Com 2- formilpirrole



A (2-etil-2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona (**28d**) (0,43 g; 2,45 mmol) solubilizada em MeCN seco (10 mL) foi adicionada 2-formilpirrole (0,12 g; 1,27 mmol) e um excesso de carbonato de sódio anidro (0,96 g; 6,9 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 18 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. A solução foi filtrada e evaporada tendo sido obtido um óleo amarelo que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica éter de petróleo : éter etílico 3:1). O óleo amarelo obtido (0,21g; 1,21 mmol; 49,0 %, p.f. 119–120,5°C), foi identificado como 1-(2-benzoyl-3-etilaziridin-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbaldeído (**44a**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e análise elementar.

$^1\text{H}$  RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,11(3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,64 – 1,82(2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 2,89(1H, s, NH); 3,15(1H, t,  $J = 7,2$  Hz, H-3); 6,28(1H, dd,  $J = 3,9$ Hz,  $J = 2,4$  Hz, CH, Het); 6,82(1H, dd,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, CH, Het); 7,26(2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH, Ar); 7,40(2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar); 7,49(2H, d,  $J = 7,5$  Hz, CH, Ar + Het).

$^{13}\text{C}$  RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12,0( $\text{CH}_3$ ); 20,6( $\text{CH}_2$ ); 51,1(C-3); 61,5(C-2); 110,6(C-4-Het); 125,2(C-3-Het); 127,9(CH, Ar) (*m*); 128,2(CH, Ar) (*p*); 130,1(CH, Ar) (*o*); 132,4(C-5-Het); 133,1(C, Ar) (*i*); 136,3(C-2-Het); 178,7(CHO); 194,5(CO).

## DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

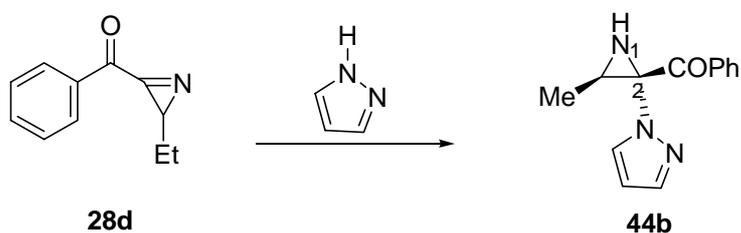
$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3438 i; 3235 i; 2956 i; 2925 i; 2854 i; 1683 i; 1657 i; 1568 m; 1467 i; 1366 i;  
1277 m; 1214 m.

Análise elementar:

valores teóricos:      **C** 71,62 %;    **H** 6,01 %;    **N** 10,44 %

valores obtidos:      **C** 71,35 %;    **H** 6,10 %;    **N** 10,24 %

## 7.2.2- Com pirazole



A (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(fenil)metanona (**28d**) (0,34 g; 2,13 mmol) solubilizada em MeCN seco (10 mL) foi adicionado pirazole (0,15 g; 2,13 mmol) e um excesso de carbonato de sódio anidro (1,77 g; 12,78 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 4 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Filtrou-se o carbonato de sódio, evaporou-se o solvente obtendo-se um sólido amarelo que foi lavado com éter etílico (0,22 g; 0,97 mmol; 45,0 %; p.f. 119,2 – 120,8 °C), e identificado como [3-metil-2-(1*H*-pirazol-2-il)aziridin-2-il]fenilmetanona (**44b**), através de espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução.

<sup>1</sup>H RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,35(3H, d,  $J = 6,0$  Hz, CH<sub>3</sub>); 2,5(1H, s, NH); 3,61(1H, q,  $J = 6,0$  Hz, H-2); 6,21(1H, t,  $J = 2,4$  Hz, CH, Het); 7,37(2H, t,  $J = 7,8$  Hz, CH, Ar); 7,45(1H, di,  $J = 2,4$  Hz, CH, Het); 7,51(2H, t,  $J = 8,1$  Hz, CH, Ar + Het); 7,83(2H, d,  $J = 8,1$ , CH, Ar).

<sup>13</sup>C RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13,4(CH<sub>3</sub>); 40,7(C-3); 63,3(C-2); 107,4(C-4-Het); 128,5(CH, Ar) (*m*); 130,1(C-5-Het); 133,7(CH, Ar) (*o*); 134,9(C, Ar) (*i*); 140,0(C-3-Het); 193,5(CO).

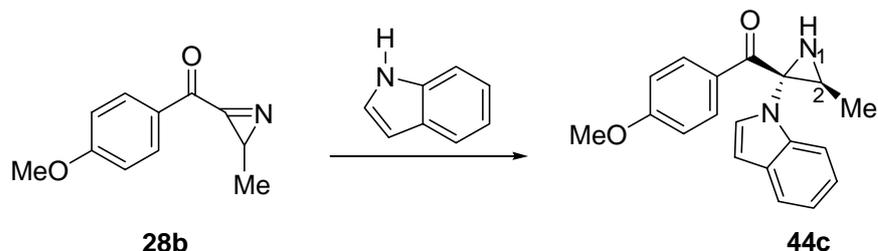
$\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3275 m; 3122 m; 2925 i; 2855 i; 1682 i; 1597 m; 1513 m; 1448 i; 1390 i; 1337 i; 1231 i.

HRMS (FAB) [M + H] C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: valor calculado : 228,1132

valor obtido: 228,1137

### 7.3 - Reacção de (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona

#### 7.3.1 - Com indole



À (2-metil-2*H*-azirin-3-il)(*p*-metoxifenil)metanona (**28b**) (0,16 g; 0,86 mmol) solubilizada em MeCN seco (15 mL) foi adicionado indole (0,10 g; 0,86 mmol) e excesso de carbonato de sódio anidro (0,71 g; 5,1 mmol). A mistura reaccional ficou sob agitação magnética durante 8 horas, à temperatura ambiente sob azoto. Filtrou-se a suspensão tendo posteriormente sido evaporado o solvente no evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo que foi submetido a cromatografia de flash seca (sílica, éter de petróleo : éter etílico na proporção 1:1), sendo obtido um óleo amarelo (0,14 g; 0,46 mmol; 53 %), identificado como [2-(1*H*-indol-1-il)-3-metilaziridin-2-il](*p*-metoxifenil)metanona (**44c**), através de análise espectroscópica de RMN, IV e espectrometria de massa de alta resolução.

<sup>1</sup>H RMN,  $\delta_{\text{H}}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40(3H, d,  $J = 6,0$  Hz, CH<sub>3</sub>); 2,66(1H, s<sub>1</sub>, NH); 3,32(1H, q,  $J = 6,0$  Hz, CH); 3,74(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 6,53(1H, d,  $J = 3,9$  Hz, CH, Het); 6,73(2H, d<sub>1</sub>,  $J = 9,0$  Hz, CH, Ar); 7,07(1H, t,  $J = 8,1$  Hz, CH, Het); 7,17(1H, t,  $J = 8,1$  Hz, CH, Het); 7,34-7,27(2H, m, CH, Ar); 7,53(1H, d,  $J = 9,0$  Hz, CH, Het); 7,72(2H, d<sub>1</sub>,  $J = 8,1$  Hz, CH, Het).

<sup>13</sup>C RMN,  $\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13,6(CH<sub>3</sub>); 40,9(C-3); 55,3(OCH<sub>3</sub>); 60,1(C-2), 103,6(C-3, Het); 110,5(C-7, Het); 113,7(CH, Ar) (*o*); 120,4(C-6, Het); 121,0(C-4, Het); 122,6(C-5,

DESCRIÇÃO EXPERIMENTAL

Het); 126,0(C-2, Het); 128,1(C-3', Het); 128,9(C, Ar) (*p*); 131,0(CH, Ar) (*m*); 136,8(C-7',  
Het); 163,8(C, Ar) (*i*); 196,4 (CO).

$\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3253 m; 2922 i; 2846 i; 1651 i; 1588 i; 1512 m; 1463 i; 1369 i; 1156 i; 1012 i.

HRMS (FAB) [M+H]  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ : valor calculado: 307,1447

valor obtido 307,1449

## CONCLUSÕES

- 1) Foi possível sintetizar as primeiras 2*H*-azirinas (3 compostos) com grupos sulfinilo, na posição 2.
- 2) A estereo-selectividade da reacção de síntese da azirina pelo método de Neber foi baixa ou mesmo nula. Nos casos em que os grupos substituintes da função oxima tosilada eram o grupo *m*-nitrofenilo ou o grupo quinolilo obteve-se uma mistura de diastereómeros na razão de 1:1. Quando o grupo substituinte era o grupo fenilo obteve-se uma razão diastereomérica um pouco melhor, 3:1, usando a trietilamina como base.
- 3) A azirina portadora de grupos sulfinilo em C-2 e com o grupo fenilo em C-3, não mostrou ser reactiva frente a dienos nucleófilos e nucleófilos.
- 4) A azirina portadora do grupo sulfinilo em C-2 e grupo quinolilo em C-3, mostrou ser reactiva com ciclopentadieno formando uma mistura de diastereoisómero (3:1), embora não tivesse mostrado reactividade frente alguns dienos de cadeia linear.
- 5) A mistura de isómeros azirina 3-quinolilo (1:1) por reacção com o ciclopentadieno originou uma razão diastereomérica de cicloadutos diferente, (3:1), provavelmente devido à diferença de reactividade dos dois diastereómeros de partida.
- 6) As carbonilazirinas substituídas ou não substituídas em C-2 mostraram reagir bem com dienos em reacções de Diels-Alder à temperatura ambiente, mesmo com dienos moderadamente reactivos. Os cicloadutos formam-se com total *endo*-selectividade tanto no caso de dienos cíclicos, como acíclicos tal como

acontece com as 2*H*-azirina-3-carboxilato. Estas azirinas reagiram também à temperatura ambiente com nucleófilos de azoto e enxofre em reacções de adição nucleofílica obtendo-se bons rendimentos dos respectivos adutos.

- 7) Quando as misturas reaccionais das cicloadições do dieno de Danishefky com 3-carbonilazirinas foram tratadas com sílica à temperatura ambiente ocorreu a abertura do anel de três membros originando a formação da azepinonas.

## BIBLIOGRAFIA

### Explicação do Sistema de Referências

O sistema de referências é baseado no que foi anteriormente usado por A. R. Katritzky e C. W. Rees na obra “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*”, Pergamon Press, NY, 1984.

A designação das referências no texto foi feita por um conjunto de caracteres em que o ano da publicação é citado por inteiro. Segue um conjunto de caracteres que designa a revista científica, segundo os códigos definidos pelo sistema CASSI (*Chemical Abstracts Service Source Index*) e, por último, cita-se a página da publicação.

Para revistas científicas com várias secções, a secção é referenciada entre parêntesis, imediatamente após a sigla que designa a revista. O volume, geralmente, não é citado no código, a menos que tenha sido publicado mais do que um volume, no ano em questão. Nesse caso, o volume é incluído entre parêntesis imediatamente após a sigla que designa a revista.

Os livros, caso tenham código definidos, são citados com esse código, fazendo preceder todo o conjunto de caracteres pela letra “B”.

Revistas ou livros menos comuns são designados pelo código “MI” (miscellaneous).

Quando o nome da revista sofreu alterações, é usado sempre o mesmo código. Por exemplo, “CB” tanto refere *Chem Ber*, como *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* .

As patentes são designadas por três letras, as teses pela sigla “TH”, as comunicações pessoais por “PC”, e os resultados não publicados por “UP”.

Referências Bibliográficas

- [B-1935MI1]                      • Neber, P.W. und Huh, Gingang: Eine neue, allgemeine methode zur gewinnung von  $\alpha$ -aminoketonem I; **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, N° 515, 283 - 296, (1935).
  
- [1953JA033]                      • Cram, Donald J. and Hatch, Melvin J.: The problem of the unsaturated three-membered ring containin nitrogen; **J. Am.Chem.Soc.**, Vol. 75, 33 - 38, (1953).
  
- [1953JA38]                        • Cram, Donald J. and Hatch, Melvin J.: Observations on the mechanism and scope of the Neber rearrangement; **J. Am. Chem. Soc.**, Vol. 75, 38 - 44, (1953).
  
- [1961JA4483]                      • Smolinsky, Gerald: Vinyl azene chemistry: Formation of azacyclopropene; **J. Am. Chem. Soc.**, Vol. 83, 4483 - 4484, (1961).
  
- [1962JOC3557]                      • Smolinsky, Gerald: Formation of azacycpropenes by pyrolysis of vinyl azides; **J. Org. Chem.**, Vol. 27, 3557 - 3559, (1962).
  
- [1963OSC937]                      • Rabjohn, Norman, Editor-in-Chief: *p*-Toluenesulfinyl chloride; **Organic Syntheses Collective**, volume IV, 937-939, John Wiley and Sons, Inc - New York, London, Sydney - 1963
  
- [1965JOC579]                      • Morrow, Duane F.; Butler, Mary E. and Huang, Elizabeth, C. Y.: The synthesis of 17 $\beta$ -amino-17-isoprogesterone.; **J. Org. Chem.**, N° 30, 579 – 587, (1965).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1968JA2869] • Hassner, Alfred and Fowler, Frank W. : Synthesis and reactions of 1-azirines; **J. Am. Chem. Soc.**, 2869 – 2875, (1968).
- [1968TL3499] • Isomura, Kazuaki; Kobayashi, Shinjiro and Taniguchi, Hiroshi: Indole formation by pyrolysis of  $\beta$ -styrilazides; **Tetrahedron Lett.**, Vol. 9, No. 31 3499 – 3502 (1968).
- [1969JA1034] • Durst, T.; Stereospecific hydroxyalkylation of chloromethyl phenyl sulfoxide; **J. Am. Chem. Soc.**, N° 91, 1034 – 1035 (1969).
- [1971JAN48] • Miller, T.W.; Tristram, E.W. and Wolf, F.J.: **J. Antibiotics**, N° 24 , 42-71, (1971).
- [1972JOC2508] • Nayr, V.:The reaction of 1-azirines with 1,3-diphenylisobenzofuran. Ring expansion to isoquinoline, dihydroisoquinoline, and azanorcarane derivatives; **J. Org. Chem.**, Vol. 37, N° 15, 2508-2510, (1972).
- [1972M205] • Hemetsberger, H and Knittel, D.: Synthese von 1-aryl-2-azido-2-alken-1-onen enazide, 5. mitt.; **Monatshefte für Chemie**, N° 103, 205 – 209, (1972).
- [1973JOC4342] • Komatsu, Mitsuo; Ichijima, Seiji; Ohshiro, Yoshiki and Agawa, Toshio: Catalysis by tertiary amines in the thermolysis of vinyl azides to 1-azirines; **J. Org. Chem.**, Vol.38, N° 25, 4341 – 4342, (1973).
- [1974JOC1778] • L'abbé, Gerrit; Mathys, Georges: On the mechanism of the thermal decomposition of vinyl azides; **J.Org. Chem.**, Vol. 39, N° 12, 1778 – 1780, (1974).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1974JOC2031] • Hassner, Alfred and Anderson, David J.: Cycloaddition of 1-azirines to 1,3-diphenylisobenzofuran and rearrangement of the adducts; **J. Org. Chem.**, Vol 39, N° 14, 2031-2036, (1974).
  
- [1975AG(E)775] • L'abblé, Gerrit: Reactions of vinyl azides **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** N° 12, 775–830, (1975).
  
- [1978JCS(P1)1257] • Beracierta, Angel Paez; Whiting, Donald A.: Stereoselective total syntheses of (±)-di-*O*-methyl ethers of agatharesinol, sesquirin-A, and hinokiresinol, and of (±)-tri-*O*-methylsequirin-E, characteristic norlignans of coniferae; **J. Chem. Soc., Perkin Trans 1**, 1257 – 1263, (1978).
  
- [1979JCS (P1)1687] • Annunziata, Rita; Cinquini, Mauro; and Cozzi, Franco: Asymmetric induction in the reduction of β-oxosulphoxides by metal hydrides; **J. Chem. Soc. Perkin Trans 1**, 1687 – 1690, (1979).
  
- [B-1979MI2] • Ewing, David F.: <sup>13</sup>C Substituent effects in monosubstituted benzenes. *Organic Magnetic Resonance*, Vol. 12, N° 9, 494 – 524, (1979).
  
- [1980AG(E)779] • Sauer, Jürgem; Sustmann, Reiner: Mechanistic aspects of Diels-Alder reactions: A critical survey – **Angew.Chem. Int. Ed. Engl.** N° 19, 779 – 807, (1980).
  
- [1980JOC3916] • Liu, Kou-Chang; Shelton, Becky R.; Howe, Robert K. A: Particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors); **J. Org.Chem.**, N° 45, 3916-3918, (1980).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1981HCA1515] • Prewo, R.; Bieri, J.H.; Widmer, U.: **Helv. Chim. Acta** ; N° 64, 1515 – 1521, (1981).
- [1981S165] • Mancuso, Anthony J. and Swern, Daniel: Activated dimethyl sulfoxide: Useful reagents for synthesis; **Synthesis**, 165 – 185, (1981).
- [1981S753] • Petrzilka, Martin and Grayson, J. Ian: Preparation and Diels-Alder reactions of hetero-substituted 1,3-dienes- **Synthesis**; 753 – 786, (1981).
- [1982S829] • Annunziata, Rita; Cozzi, Franco: Stereospecific synthesis of chiral  $\alpha$ -sulfinylhydrazones; **Synthesis**, 829 – 831, (1982).
- [1982S929] • Annunziata, Rita; Cinquini, Mauro: Stereospecific and stereoselective synthesis of  $\beta$ -oximino and  $\beta$ -hydroxylamino sulfoxides; **Synthesis**, 929 – 931, (1982).
- [B-1983MI3] • Nair, V.: Small ring heterocycles, the chemistry of heterocycles compounds part.1; (Ed. Hassner, A.); **Wiley Interscience** New York, Vol 42, part 1, chapter 2, 215-332, (1983).
- [1983HCA262] • Heimgartner, H. and Dietliker, K.: **Helv. Chim. Acta**; N° 66, 262-259, (1983).
- [1984TL5889] • Oppolzer, Wolfgang; Kelly, Martha J. and Bernardinelli, Gérald: Preparation, structure and asymmetric Diels-Alder reactions of 10-arylsulfonylisobornyl acrylates; **Tetrahedron Lett.**, Vol. 25, N° 51, 5889 – 5892, (1984).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1985S186]                      • Knittel, D.: **Synthesis**; N° 2, 186 – 188, (1985).
  
- [1986JOC3176]                • Hassner, Alfred; Wiegand, Norbert H. and Gottlieb, Hugo E.: Kinetics of thermolysis of vinyl azides. Empirical rules for formation of azirines and rearranged nitriles; **J. Org. Chem.**, Vol.51, N° 16, 3176 – 3180, (1986).
  
- [1988JOC2103]                • Molinsk, Tadeusz F.; Ireland, Cris M.: Dysidazirine, a cytotoxic azacyclopropene from the marine sponge *Dysidea fragilis*; **J. Org. Chem.**, Vol 53, N° 9, 2103 – 2105, (1988).
  
- [B-1989MI4]                    • Williams, Dudley H. and Fleming, Ian: **Spectroscopic Methods in Organic Chemistry**; 4th editions revised-pag. 126 – 149, (1989) London.
  
- [1989JCS(P1)739]            • Gupta, Ramesh C.; Larsen, David S. and Stoodley, Richard J: Asymmetric Diels-Alder reactions. Part 2. A model to account for the diastereofacial reactivity of (*E*)-1-(2', 3', 4', 6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-3-trimethylsiloxybuta-1,3-diene and its 2-methyl derivative. X-ray molecular structure of (*E*)-1-(2', 3', 4', 6' – tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)-3-trimethylsiloxybuta-1,3-diene and of (1*R*, 6*R*, 9*R*, 10*S*)-9-methyl-10-(2', 3', 4', 6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)bicyclo[4.4. 0]dec-3-ene-2,5,8-trione; **J. Chem. Soc. Perkins Trans 1**, 739 – 749, (1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1989JOC5620] • Ibarra, C. Alvarez; Rodriguez, R. Cuervo; Monreal, M.C. Fernandez; Navarro, F.J. Garcia and Tosorero, J.Martin: One-pot synthesis of  $\beta$ -keto sulfones and  $\beta$ -keto sulfoxides from carboxylic acids; **J.Org. Chem.**, Nº 54, 5620 – 5623, (1989).
  
- [1989TL4881] • Zwanenburg, B.; Legters, J. and Thijs, L.: A convenient synthesis of optically active 1*H*-aziridine-2-carboxylic acids (esters).; **Tetrahedron Lett.**, Vol. 30, Nº 36, 4881-4884, (1989).
  
- [1990OSC149] • Freeman, Jeremiah P., Editor-in-Chief:  $\alpha$ -Amino acetals: 2,2-diethoxy-2-(4-pyridyl)ethylamine (4-pyridineethanamine,  $\beta,\beta$ -diethoxy); **Organic Syntheses Collective Volume VII**, 149-152, John Wiley & Sons, Inc. New York – 1990.
  
- [1991AG(E)238] • Heimgartner, Heinz: 3-Amino-2*H*-Azirines; Synthons for  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid in heterocycle and peptide synthesis; **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, Nº 30, 238 – 264, (1991).
  
- [1992JCS(P2)1985] • Naito, Ikuo; Ishida, Akito; Talamuku, Setsuo; Isomura, Kazuaki and Taniguchi, Hiroshi: Laser flash photolysis of 3-(biphenyl-4-yl)-2*H*-azirine. Dynamic protonation of nitrile ylide; **J. Chem. Soc. Perkin Trans 2**, 1985-1988, (1992).
  
- [1992TL5121] • Cardellicchio, Cosimo; Fiandanese, Vito; Naso, Francesco and Scilimati, Antonio: Optically active sulfoxides by enantiospecific reactions of bromovinyl aryl sulfoxides with Grignard reagents; **Tetrahedron Lett.**, Vol. 33, Nº. 35, 5121 – 5124, (1992).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1993T4671] • Piskunova, I.P., Ereemeev, A.V.; Mishnev, A.F. and Vosekalna, I.A.: Synthesis and structure of optically active 3-amino-2*H*-azirines; **Tetrahedron**, N° 49, 4671-4676, (1993).
  
- [1995JA3651] • Davis, Franklin A.; Reddy, G. Venkat and Liu, Hu: Asymmetric synthesis of 2*H*-azirines: First enantioselective synthesis of the cytotoxic antibiotic (R)-(-)-dysidazirine; **J. Am. Chem. Soc.**, Vol. 117, 3651 – 3652, (1995).
  
- [1995T11021] • Ghosez, L.; Bayard, Ph; Nshimyumukiza, P.; Gouverneur, V.; Sainte, F.; Beaudegnies, R.; Rivera, M.; Frisque-Hesbain, A.M. and Wynants, C.: 2-Aza-1,3-dienes: methods of synthesis and stereochemical studies; **Tetrahedron**, Vol. 51, N° 40, 11021 – 11042, (1995).
  
- [1995TL4665] • Gentilucci, Luca; Grijzen, Yvonne, Thijs, Lambertus and Zwanenburg, Binne: Convenient synthesis of optically active 2*H*-azirine-2-carboxylic esters by Swern oxidation of aziridine-2-carboxylic esters: **Tetrahedron Lett.**, Vol.36, N° 26, 4665 – 4668, (1995).
  
- [1996JA8491] • Verstappen, Mariëlle M. H.; Ariaans, Gerry J. A. and Zwanenburg, Binne: Asymmetric synthesis of 2*H*-azirines carboxylic esters by an alkaloid-mediated Neber reaction; **J. Am. Chem. Soc.**, Vol. 118, N° 35, 8491 – 8492, (1996).
  
- [1997JOC3046] • Jursic, Branko S.: A density functional theory study of secondary orbital overlap in *endo* cycloaddition reactions. an example of a Diels-Alder reaction between butadiene and cyclopropene; **J. Org. Chem.** N° 62, 3046 – 3048, (1997).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [B-1997MI5] • Solomons, T.W.Graham: **Fundamentals of Organic Chemistry** (University of South Florida). Fifth edition, John Wiley & sons, Inc. New Iork, 1997, USA.
  
- [1997TL2825] • Oppolzer, W.; Froelich, O; C. Wlouxzamar and G. Bernardinelli: **Tetrahedron Lett.**; N° 16, 2825 – 2828, (1997).
  
- [1997S271] • Bhullar, Pamila; Gilchrist, Thomas L. and Maddocks, Peter: Methyl 2*H*-azirine-3-carboxylates as dienophiles: Synthesis of methyl 1-azabicyclo[4.1.0]-hept-3-ene-6-carboxylates; **Synthesis**; 271 – 272, (1997).
  
- [1998CR863] • Gothelf, Kurt V. and Jorgensen, Karl Anker: Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions; **Chem. Rev.**, N° 98, 863 – 909, (1998).
  
- [1998H2551] • Kanomata, N and Nakata T.: **Heterocycles**; N° 48, 2551-2558, (1998).
  
- [1998JCS(P1)299] • Alves, Maria José and Gilchrist, Thomas L.: Methyl 2-aryl-2*H*-azirine-3-carboxylates as dienophiles; **J. Chem. Soc., Perkin Trans 1**, 299 – 303, (1998).
  
- [1998TL7579] • Alves, Maria José and Gilchrist, Thomas L.: Generation and Diels-Alder reactions of *t*-butyl 2*H*-azirine-3-carboxylates; **Tetrahedron Lett.**, No. 41, 7579 – 7582, (1998).
  
- [1999JCS(P1)1305] • Alves, M. José; Gilchrist, Thomas L. and Sousa, João H.: Reactions of methyl 2-aryl-2*H*-azirine-3-carboxilates with nucleophiles; **J. Chem.Soc., Perkin Trans 1**, 1305-1310, (1999).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1999JCS(P1)1399] • Alves, M.José; Bickley, Jamie F.; Gilchrist, Thomas L.: Diastereoselectivity in the addition and cycloaddition reactions of a chiral ester of 2*H*-azirine-3-carboxylic acid; **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 1399 – 1401, (1999).
  
- [1999JOC6239] Palacios, Francisco; Herrán, Esther and Rubiales, Gloria: Reaction of N-vinyl phosphazenes derived from  $\beta$ -amino acids with aldehydes. Azadiene-mediated synthesis of dihydropyridines, pyridines and polycyclic nitrogen derivatives; **J. Org. Chem.**, Vol. 64, N° 17, 6239 – 6246, (1999).
  
- [1999JOC8929] • Davis, Franklin A.; Liu, Hu; Liang, Chang-Hsing; Reddy, G. Venkat; Zhang, Yulian; Fang, Tianan Fang and Titus, Donald D.: Asymmetric synthesis of 2*H*-azirine 2-carboxylate esters; **J. Org. Chem.**, Vol. 64, N° 24, 8929 – 8935, (1999).
  
- [1999TL249] • Davis, Franklin A.; McCoull, William: Asymmetric synthesis of aziridine 2-phosphonates and azirinyll phosphates from enantiopure sulfinimines; **Tetrahedron Lett.**; N° 40, 249 – 252, (1999).
  
- [2000JOC3213] • Palacios, Francisco; Retana, A.M. Ochoa; Gil, José Ignacio and Ezpeleta, José Maria: Simple asymmetric synthesis of 2*H*-azirines derived from phosphine oxides; **J. Org. Chem.**, Vol. 65, N° 10, 3213-3217, (2000).
  
- [2000TL4991] • Alves, Maria José; Ferreira, Paula M.T.; Maia, Hernâni L S.; Monteiro, Luis S. and Gilchrist, Thomas L.: Novel aziridine esters by the addition of aromatic nitrogen heterocycles to a 2*H*-azirine-3-carboxylic ester; **Tetrahedron Lett.**, N° 41, 4991 – 4995, (2000).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [2000TL7217] • Pinho e Melo, T.M.V.D.; Lopes, C.S.J.; Gonsalves, A.d'A.R.: Synthesis and reactivity of 2-halo-2*H*-azirines towards nucleophiles; **Tetrahedron Lett.**, Nº 41, 7217 - 7220, (2000).
  
- [2000SL1843] • Gilchrist, Thomas L. and Mendonça Ricardo: Addition of pyrimidine and purine bases to benzyl 2*H*-azirine-3-carboxylate; **Synlett**, Nº 12, 1843 – 1845, (2000).
  
- [B-2001MI6] • Clayden, Jonathan; Greeves, Nick; Warren, Stuart and Wothers, Peter: **Organic Chemistry**; Oxford University Press, (2001).
  
- [B-2001MI7] • Gilchrist, Tom L.; Dep of Chem. The Univ. of Liverpool: **Aldrichimica Acta**; Vol. 34, Nº 2, 51 - 55, (2001).
  
- [2001JCS(P1)2969] • Alves, M. José; Azoia, Nuno G.; Bickley, Jamie F.; Fortes A. Gil; Gilchrist, Thomas L. and Mendonça, Ricardo: Diels-Alder reactions of alkyl 2*H*-azirine-3-carboxylates with furans; **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 2969 - 2976, (2001).
  
- [2001JOC2401] • Palacios, Francisco; Retana, Ana Maria Ochoa; Marigorta, Eduardo Martinez and Santos, Jesús Manuel: 2*H*-Azirines as synthetic tools in organic chemistry; **Eur. J. Org. Chem.**, 2401-2414, (2001).
  
- [2002JCS(P1)1911] • Álvares, Yolanda S.P.; Alves, M. José; Azoia, Nuno G.; Bickley, Jamie F. and Gilchrist, Thomas L.: Diastereoselective synthesis of aziridines from (1*R*)-10-(*N,N*-dialkylsulfamoyl)isobornyl 2*H*-azirine-3-carboxylates; **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, 1911 – 1919 (2002).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [2002JOC66] • Pinho e Melo, Teresa M. V. D.; Lopes, Cláudia S. P.; Gonsalves, A:M.d'A. Rocha; Beja, Ana M.; Paixão, José A.; Silva, Manuela R. and Veiga, Luiz Alte: Reactivity of 2-halo-2*H*-azirines. 1. Reactions with nucleophiles; **J. Org. Chem.**, Vol. 67, N° 1, 66 – 71, (2002).
  
- [2003JOC9958] • Timén, Asa Sjöholm and Somfai, Peter: Investigation of Lewis acid-catalyzed asymmetric aza-Diels-Alder reactions of 2*H*-azirines; **J. Org. Chem.**, N° 68, 9958 - 9963, (2003).
  
- [2003TA689] • Palacios, Francisco; Aparicio, Domitila; Retana, Ana Maria Ochoa; Santos, Jesús M.; Gil, José I. and Munain, Rafael López: Asymmetric synthesis of 2*H*-aziridine phosphonates, and  $\alpha$ -or  $\beta$ -aminophosphonates from enantiomerically enriched 2*H*-azirines; **Tetrahedron Asymmetry**, N° 14, 689 – 700, (2003).
  
- [2003TL6277] • Alves, M. José; Fortes A. Gil and Gonçalves, Luis F.: Optically active aziridine esters by 2*H*-azirine-2-carboxylic ester; **Tetrahedron Lett.**, N° 44, 6277-6279, (2003).
  
- [2003TL6313] • Pinho e Melo, Teresa M.V.D.; Cardoso, Ana L.; Gomes, Clara S.B. and Gonsalves, António M. d'A. Rocha: 2*H*-Azirines as dipolarophiles; **Tetrahedron Lett.**, N° 44, 6313-6315, (2003).
  
- [2003TL6561] • Alves, M.José; Almeida, I.G.; Fortes, Gil A. and Freitas, A.P.: Stereoselective cycloaddition of 1-glucosyl-1,3-butadienes with *tert*-butyl 2*H*-azirine-3-carboxylate, glyoxylates and imines; **Tetrahedron Lett.**, No 44, 6561

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

– 6565, (2003).

.

- [2003TL6763]
  - [2003SL1403]
  - [2004CC2088]
  - [2004OS275]
  - [2005H1329]
  - [2005S555]

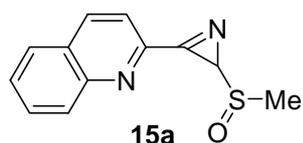
- Singh, Pradeep N.D.; Carter, Carrie L. and Gudmundsdóttir, Anna D.: A simple green procedure for the synthesis of *2H*-azirines; **Tetrahedron Lett.**, N° 44, 6763 – 6765, (2003).
  - Alves, M.José; Fortes, Gil; Guimarães, Emanuel and Lemos Américo: Intermolecular alkyl radical to methyl-2-(2,6-Dichlorophenyl)-*2H*-azirine-3-carboxylate; **Synlett**, N° 10, 1403 – 1406, (2003).
  - Risberg, Erik; Fischer, Andreas and Somfai, Peter: Symmetric radical additions of trialkylboranes to *2H*-azirine-3-carboxylates; **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, 2088-2089, (2004).
  - Pinho e Melo, Teresa M.V.D. and Gonsalves, António M. d'A. Rocha: Exploiting 2-halo-*2H*-azirine chemistry; **Org. Synthesis**, Vol. 1, N° 3, 275 – 292, (2004).
  - Alves, M. José; Azoia, Nuno G. and Fortes A. Gil: Synthesis of 1,3,8,8a-tetrahydro-3,8-epoxyazirino[1,2-*b*]isoquinolines and their reactions with oxygen nucleophiles; **Heterocycles**, Vol 65, N° 6, 1329-1349, (2005).
  - Alves, M. José; Fortes, A. Gil; Lemos, Américo; Martins, Cristina: Ethyl 3-(2-pyridyl)-*2H*-aziridine-2-carboxylate: synthesis and reaction with dienes; **Synthesis**, N° 4, 555 - 558, (2005).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

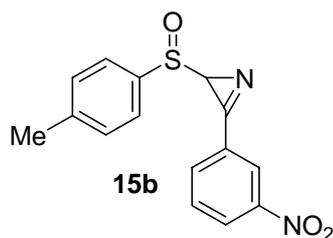
- [2005UP1]
  - Alves, Maria J.; Fortes, A. Gil; Sousa, J.H.: Synthesis of the first *2H*-azirine containing a sulfinyl group either racemic or chiral; resultados não publicados

## Lista de novos compostos

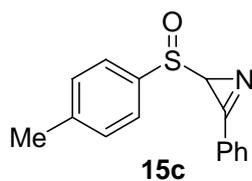
### Azirinas com grupo sulfinilo em C-2



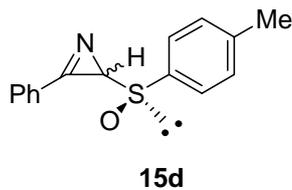
#### 2-(3-metilsulfinil)-2*H*-azirin-2-il)quinolina



#### 3-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina

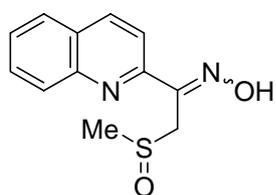


#### 3-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina racémica



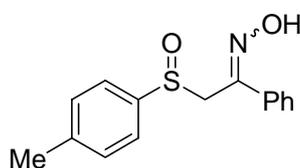
#### 3-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)-2*H*-azirina quiral

## Precursores de azirinas com grupo sulfinilo em C-2



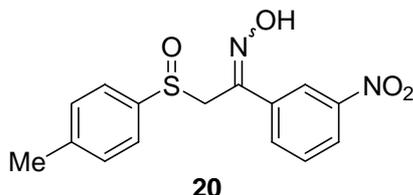
17a

2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona oxima



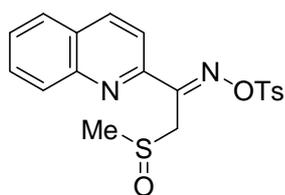
17b

1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima



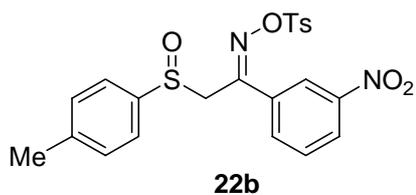
20

1-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona oxima

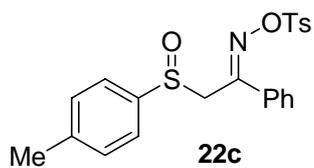


22a

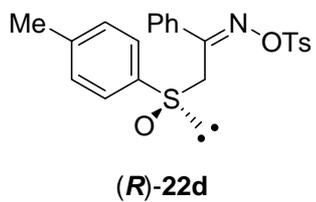
2-(metilsulfinil)-1-(quinolin-2-il)etanona *O*-tosil oxima



**1-(3-nitrofenil)-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona O-tosil oxima**

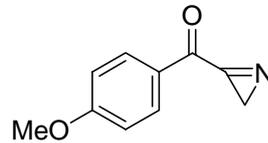


**1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona O-tosil oxima**



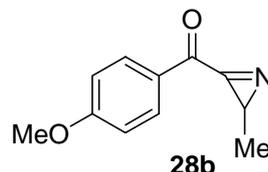
**(R)1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)etanona O-tosil oxima**

## 3-Carbonil-2*H*-azirinas



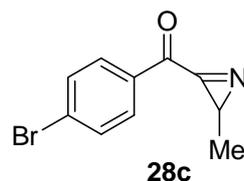
28a

(*p*-metoxifenil)(2*H*-azirin-3-il) metanona



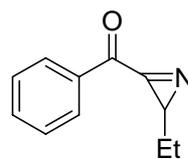
28b

(*p*-metoxifenil)(2-metil-2*H*-azirin-3-il) metanona



28c

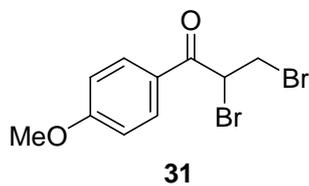
(*p*-bromofenil)(2-metil-2*H*-azirin-3-il) metanona



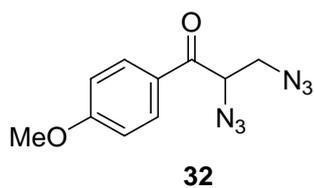
28d

(2-etil-2*H*-azirin-3-il)fenilmetanona

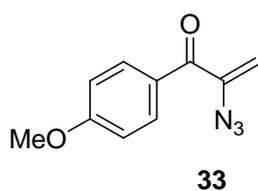
## Precursores de 3-carbonil-2H-azirinas



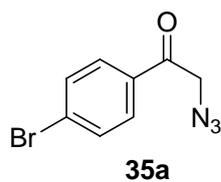
2,3-dibromo-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona



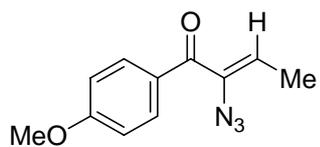
2,3-diazido-1-(*p*-metoxifenil)propan-1-ona



2-azido-1-(*p*-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

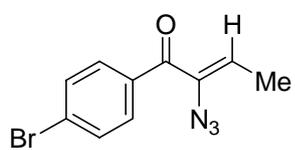


2-azido-1-(*p*-bromofenil)etanona



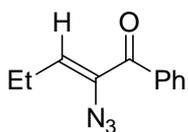
**36b**

**2-azido-1-(*p*-metoxifenil)but-2-en-1-ona**



**36c**

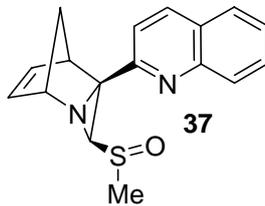
**2-azido-1-(*p*-bromofenil)but-2-en-1-ona**



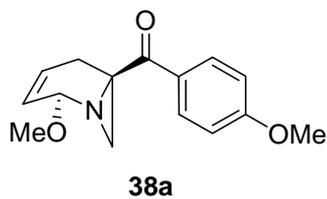
**36d**

**2-azido-1-fenilpent-2-en-1-ona**

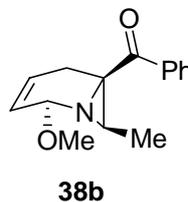
## Adutos



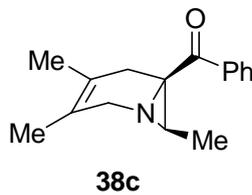
4-((3-metilsulfinil)-2-aza-triciclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-6-en-4-il)}quinolina



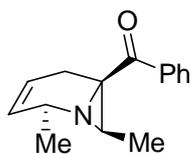
(2-metoxi-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(*p*-metoxifenil)metanona



(2-metoxi-7-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)fenilmetanona

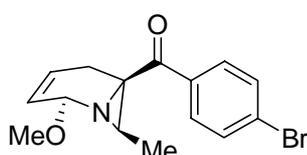


(3,4,7-trimetil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)fenilmetanona



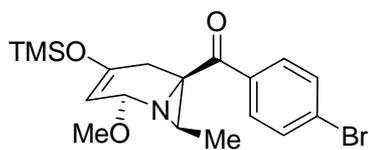
**38d**

**(2,7-dimetil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)fenilmetanona**



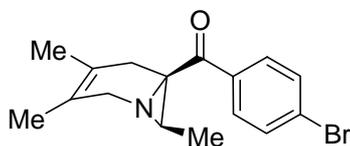
**38e**

**(2-metoxi-7-metil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(p-bromofenil)metanona**



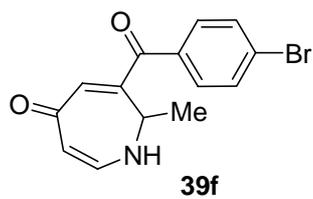
**38f**

**(2-metoxi-7-metil-4-(trimetilsililoxi)-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(p-bromofenil)metanona**

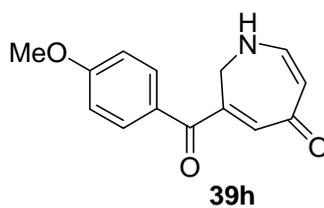


**38g**

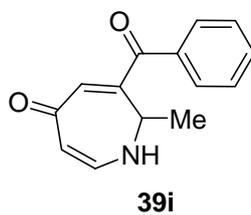
**(3,4,7-trimetil-1-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-en-6-il)(p-bromofenil)metanona**



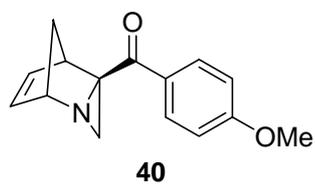
**6-(*p*-bromobenzoyl)-7-metil-1*H*-azepin-4(7*H*)-ona**



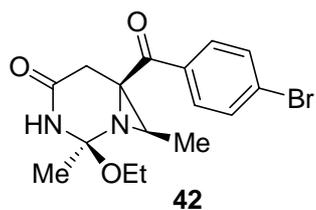
**6-(*p*-metoxibenzoil)-1*H*-azepin-4(7*H*)-ona**



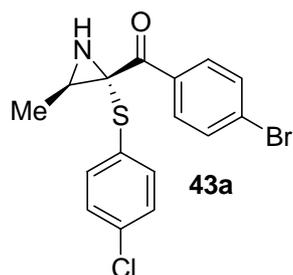
**6-benzoil-7-metil-1*H*-azepin-4(7*H*)-ona**



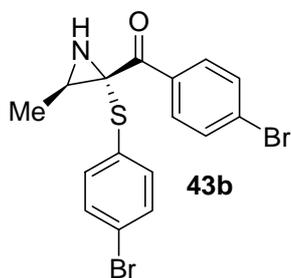
**(2-aza-triciclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]oct-3-en-4-il)(*p*-metoxifenil)metanona**



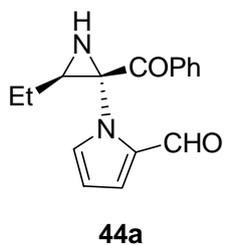
**6-(*p*-bromobenzoyl)-2-etoxi-2,7-dimetil-1,3-diaza-biciclo[4.1.0]heptan-4-ona**



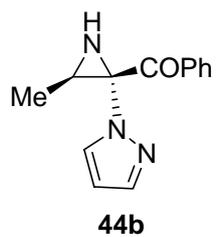
**[3-metil-2-(*p*-clorofeniltio)aziridin-3-il](*p*-bromofenil)metanona**



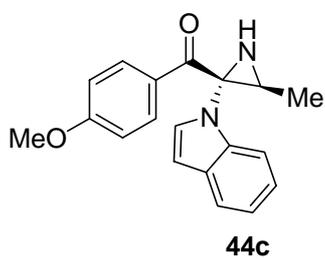
**[3-metil-2-(*p*-bromofeniltio)aziridin-2-il](*p*-bromofenil)metanona**



**1-(2-benzoil-3-etilaziridin-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbaldeído**



[3-metil-2-(1*H*-pirazol-2-il)aziridin-2-il]fenilmetanona



[2-(1*H*-indol-1-il)-3-metilaziridin-2-il](*p*-metoxifenil)metanona