

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS

Julio Cesar Ferreira Barcellos

Estudo do Mecanismo da Adição Conjugada de Aminas a Enoatos

Rio de Janeiro

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Julio Cesar Ferreira Barcellos

Estudo do Mecanismo da Adição Conjugada de Aminas a Enoatos

Dissertação de Mestrado apresentada
ao programa de Química de Produtos
Naturais, do Núcleo de Pesquisa de
produtos Naturais, da Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em
Química de produtos Naturais

Orientador: Paulo Roberto Ribeiro Costa

Co- Orientador: Ayres Guimarães Dias

Rio de Janeiro
2010

Julio Cesar Ferreira Barcellos

Estudo do Mecanismo da Adição Conjugada de Aminoácidos a Enoatos

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Biológicas
(Botânica), Museu Nacional,
Universidade Federal do Rio de
Janeiro, como requisitos parcial à
obtenção do título de Mestre em
Ciências biológicas (Botânica)

Aprovado por:

Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro Costa - Orientador

Prof Dr. Ayres Guimarães Dias - Co- Orientador

Prof. Dra. Vera Lúcia Patrocínio Pereira (Coordenadora do Programa)

RESUMO

Foram estudadas as reações de adição conjugada de cinco aminas (benzilamina, alilamina, pirrolidina, anilina e diiminocarbonilestiléster) a enoatos derivados do D-(+)-manitol; Ao acrilato, crotonato, fumarato e maleato de etila, somente estudou-se a adição de benzilamina; todos os experimentos estavam na ausência de solvente. As estereosseletividades foram avaliadas entre – 50°C e 100 °C, na ausência e presença de DBU, usando enoatos de estereoquímica *E* ou *Z*, levando aos adutos em rendimentos químicos entre 75 – 98%. Mostramos pela primeira vez que o mecanismo envolvido depende da estereoquímica da ligação dupla, sendo nos enoatos *E* a reação ocorre em uma única etapa com estado de transição cíclico, enquanto que para os de estereoquímica *Z* a reação leva a um intermediário de natureza dipolar, que pode ser evidenciado pela primeira vez por espectrometria de massa, EM, modo elétron spray. Nos experimentos envolvendo o enoato *Z* na ausência de DBU evidenciamos a total isomerização da ligação dupla antes que o aduto pudesse ser observado, sugerindo a participação do intermediário dipolar. Na presença da base a isomerização não foi observada e o intermediário dipolar com uma molécula de DBU agregada pode ser caracterizado pela primeira vez por EM. A reatividade dos enoatos investigados frente a benzilamina foi estudada por experimentos competitivos mostrando a reação é controla por efeitos estereoeletrônicos. Os enoatos derivados do D-(+)-manitol surpreendentemente mostraram-se mais reativos que o crotonato de etila, sugerindo que o controle reacional é dependente dos orbitais de fronteira do acceptor. Pela primeira vez a

estereosseleção obtida para estes enoatos foi explicada mecanisticamente por um modelo semelhante a Felkin-Ahn e confirmado por cálculos teóricos.

ABSTRACTS

We studied the reactions of conjugate addition of five amines (benzylamine, allylamine, pyrrolidine, aniline and diimino carbonyl ethyl ester) to enoates derived from D-(+)-mannitol (*E* or *Z*), acrylate, crotonate, ethyl fumarate and maleate, in the absence of solvent. The stereoselectivities were evaluated between - 50 ° C and 100 ° C in the absence and presence of DBU, leading to adducts in chemical yields between 75 to 100%. Except in the reactions performed at 100 ° C, all experiments showed a kinetically controlled product distribution, in high stereoselectivity (9:1, -50 °C to 6:4, 100 °C) in the presence of DBU. We show for the first time that the mechanism depends on the stereochemistry of the double bond. From *E*-enoates the reaction occurs in one step with cyclic transition state, while for the *Z*, the reaction leads to a dipolar intermediate, which could be demonstrated for the first time by mass spectrometry, MS, using electron spray mode. In experiments involving the *Z*-enoate in the absence of DBU we noted a total isomerization of double bond before the adduct could be observed, suggesting the involvement of dipolar intermediate. In the presence of the base isomerization was not observed and dipolar intermediate with a molecule of DBU aggregate could be characterized for the first by MS. The reactivity of the enoates toward benzylamine was evaluated by competitive experiments and the reactions were

shown to be controlled by stereoelectronic effects. The enoate derived from D-(+)-mannitol surprisingly proved to be more reactive than the ethyl crotonate, suggesting that the reaction is dependent on the frontier molecular orbitals in the acceptor. For the first time the stereoselectivity of azaconjugate addition to enoate derived from D-(+)-mannitol was explained by a model similar to Felkin-Ahn and confirmed by theoretical calculations.

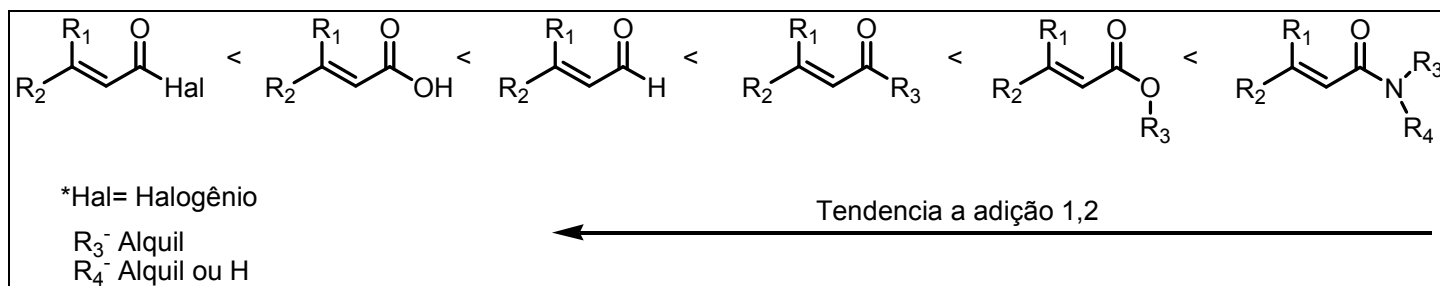
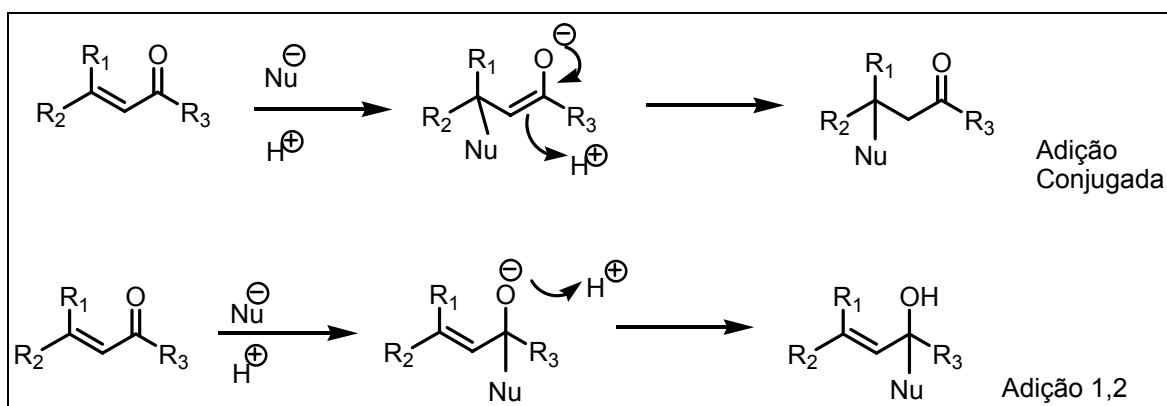
INTRODUÇÃO

A adição conjugada é reportada como um método útil e eficaz na síntese orgânica, várias reações como a N-alkilação, Nitrações, Sulfonações, dentre outras, baseadas na formação de novas ligações C-C ou formadoras de novas ligações com heteroátomos são descritas e estudadas como etapa chave na síntese de vários compostos. (REF)

Embora o processo seja simples ao procedimento (adicionar um nucleófilo a um sistema carbonílico conjugado num meio reacional específico) a adição conjugada envolve muitos fatores a serem estudados e descritos; como a natureza do nucleófilo a ser adicionado e do substrato, grupos vizinhos eletrodoadores ou eletroatratores ao sítio do substrato, se houver algum catalisador, o tipo de catálise que realiza, a seletividade do processo, o equilíbrio envolvido (cinético ou termodinâmico), o controle energético (entálpico ou entrópico), dentre outros parâmetros.

Em um composto carbonílico α,β insaturado as reações de adição 1,4 e 1,2 irão competir. Como descrito anteriormente a natureza do substrato e do nucleófilo irão ditar o esquema da adição: Haletos de ácidos, ácidos carboxílicos e aldeídos α,β insaturados tenderão a reagir 1,2, terão como minoritários os produtos de adição conjugada, enquanto que Amidas, ésteres, cetonas também α,β insaturadas tenderão a adição de Michael. (KLAYDEN)

A natureza do nucleófilo também influencia no processo; em linhas gerais, nucleófilos com carga concentrada (nucleófilos duros) tendem a reagir por interação eletrostática (Carbono δ^+), pois tem maior energia e geralmente menor tamanho, além da etapa de acoplamento no sítio ser relativamente rápida em relação aos nucleófilos moles que tendem a reagir por interação orbitalar (pois tem a possibilidade de redistribuir uma carga pela sua molécula) (KLAYDEN).



Quanto a catálise empregada no processo, destaca-se a por organo-metálicos, a organocatálise e a catálise ácido-base.

A catálise por organometálicos baseia-se na formação de uma carbânion para posterior adição ao sítio α,β insaturado do substrato. Reagentes de Grignard, sais orgânicos com lítio são usados para a síntese.

Geralmente, nesses procedimentos, os produtos de adição 1,4 aparecem numa proporção menor (rendimentos baixos) ou não são favorecidos, assim, ao sistema adiciona-se, cataliticamente, um sal de cobre, que promoverá a adição conjugada em maior seleção.

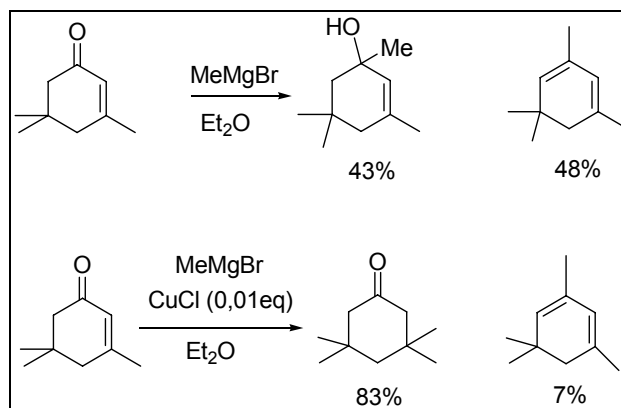


Figura 1 - Uso de sais de cobre para indução de adição conjugada (Klayden)

KANTAM et al (2007) fazem um estudo mecanístico dessa adição com várias imidazolas a compostos insaturados e relata a formação de β -amino álcoois pela clivagem de epóxidos catalisados por metalocatalisadores a base de cobre.


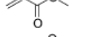
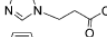

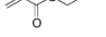
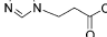

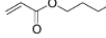
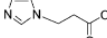

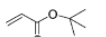


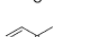


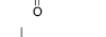
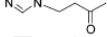

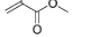
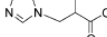


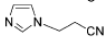


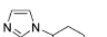

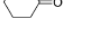
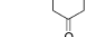

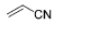
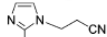

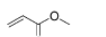


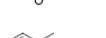

entry	donor	acceptor	product	yield(%) ^b
1				90 50 ^c
2				90
3				90
4				90
5				90
6				85
7				95 60, ^c 90 ^d
8				77
9				90
10				90
11				88
12				80
13				90

Figura 2 - Reagentes, produtos e rendimentos obtidos em KANTAM et al (2007)

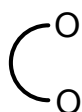
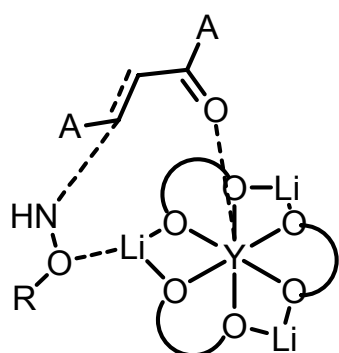
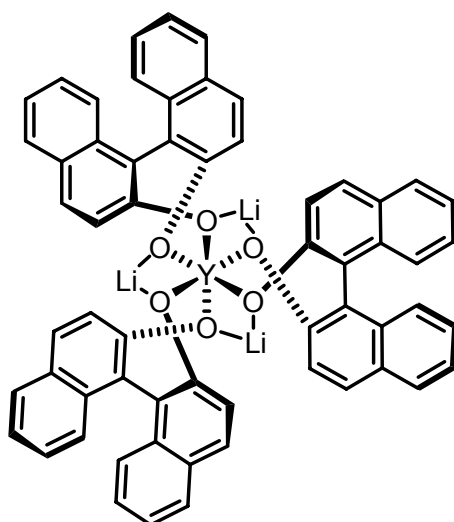
Também a catálise heterobimetálica é empregada, baseia-se em sua estrutura geralmente binaftilas para indução quiral sendo que encerram um Lantanídeo no centro da molécula e metais alcalinos nas extremidades, esse tipo de arranjo molecular promove que esses metais funcionem como um ácido de Lewis, assim, substratos e reagentes ligam-se ao catalisador e são induzidos a reagir regiosseletivamente.

YAMAGIWA et al (2005) realizam um estudo mecanístico utilizando catálise cooperativa heterobimetálica, o foco do estudo refere-se a enantiosseletividade da aza-adição. No trabalho ótimos rendimentos e excessos enantioméricos são obtidos.

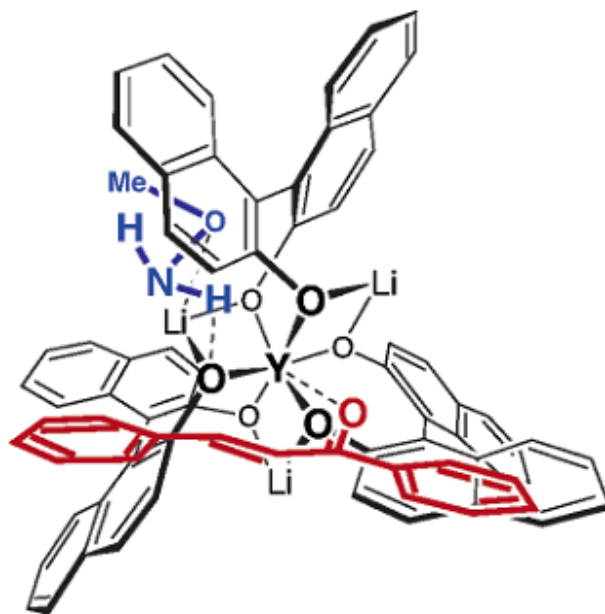
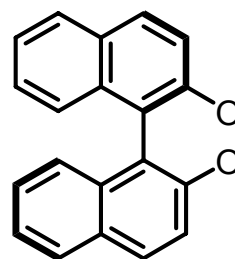
$ \begin{array}{c} \text{Ph} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}=\text{CH} \text{---} \text{Ph} \\ \text{2a} \end{array} + \text{MeONH}_2 \xrightarrow[\text{THF, } -20^\circ\text{C}]{\begin{array}{c} \text{(S,S,S)-YLB 1a} \\ \text{(x mol \%)} \\ \text{additive} \end{array}} \begin{array}{c} \text{Ph} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}(\text{NHOMe}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{Ph} \\ \text{4a} \end{array} $ <p style="text-align: center;">3a (1.2 equiv)</p>					
entry	additive	catalyst (x mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	none	10	24	94	97
2	H ₂ O ^b	10	24	29	93
3	MS 3 Å	10	24	85	96
4	MS 4 Å	10	24	67	96
5	MS 5 Å	10	24	44	97
6	Drierite	10	24	94	97
7	Drierite	5	42	94	96
8	Drierite	3	42	97	95
9	Drierite	1	48	95	96
10	Drierite	0.5	80	96	96
11	Drierite	0.3	80	96	92
12 ^a	Drierite	1	48	98	95

^a Reaction was performed in 10 g scale at 2.1 M. ^b30 mol % of H₂O was added.

Figura 3 - tabela referente às reações e rendimentos obtidos no trabalho de YAMAGIWA et al (2005).



= Binol =



SANTOS FUSTERO (2007) relata a aza-Michael assistida por microondas usando catalisadores organometálicos. Primeiro realiza uma simples adição de Michael entre um acrilato mais a insaturação de um composto que possui um grupamento amino na molécula, depois realiza uma aza Michael intramolecular. Em algumas condições reacionais, consegue numa única etapa, o produto da adição intramolecular. Realiza o estudo, também, com outras aminas substituídas.

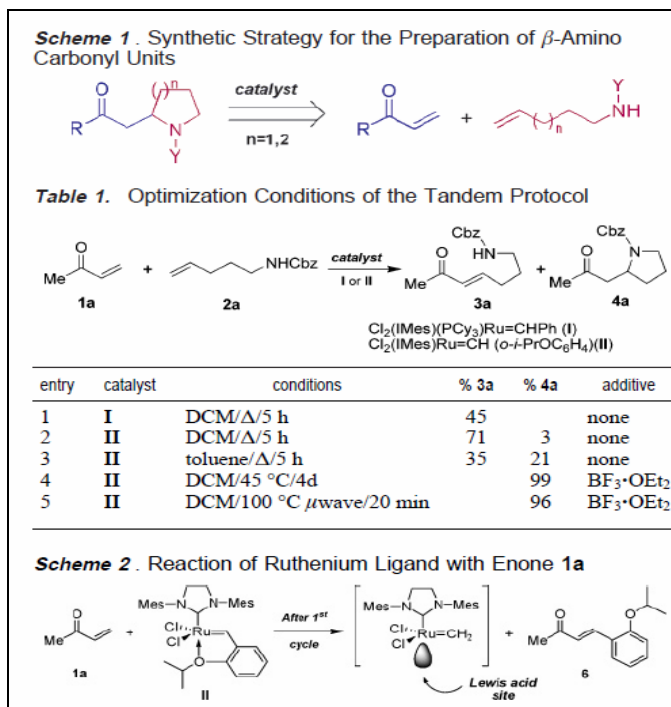


Figura 4 - Esquema do trabalho de SANTOS FUSTERO (2007): Condições e catalisadores empregados

Organocatalisadores são usados, geralmente para controle da estereoquímica do produto a ser feito. Um exemplo a ser dado, é o ácido aminado prolina que primeiramente interage com um dos reagentes formando uma enamina e com outro reagente por uma interação intermolecular (geralmente por uma ligação de

hidrogênio), induzindo somente uma forma de ataque do nucleófilo ao substrato, produzindo somente um dos isômeros que possivelmente seriam formados.

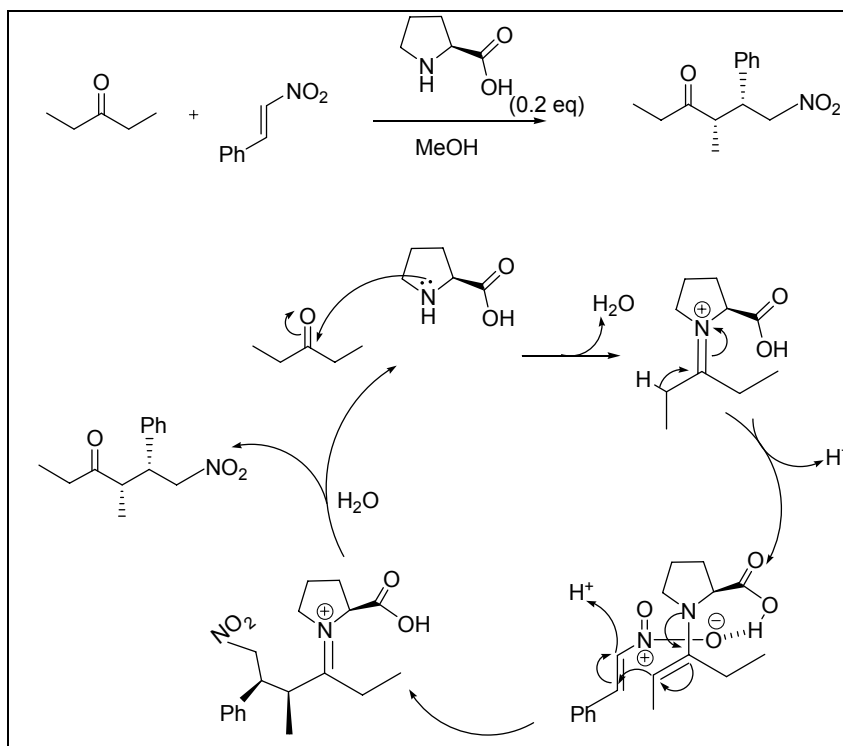


Figura 5 - proposta mecanística para uma organocatálise (Carey curso organocatalisys)

ZHU et al(2008) realizam a síntese de Oxazinas; primeiro realizam uma aza- Michael com nitrocompostos, depois executam uma ciclização a partir do ataque intramolecular do Nitrogênio adicionado. Essa ciclização é promovida por organocatalisadores quirais, obtem-se bons rendimentos e excessos enantioméricos.

entry	cat.	solvent	time	yield (%) ^b	dr ^c	ee (%) ^f
1	I	DMSO	20 min	37	> 99:1	98
2	II	CH ₃ CN	60 min	34	> 99:1	97
3	III	DMSO	45 min	32	> 99:1	98
4	IV	CHCl ₃	60 min	<10	nd	nd
5	I	CH ₃ CN	60 min	52	> 99:1	98
6	I	CHCl ₃	60 min	46	> 99:1	98
7	I	DMF	45 min	41	> 99:1	98
8	I	NMP	45 min	45	> 99:1	98
9	I	THF	3 h	<20	nd	nd
10	I	DCM	60 min	31	> 99:1	98
11 ^d	I	H ₂ O	24 h	<10	nd	nd

Quanto a um catalisador ácido-base, seu objetivo é tornar espécies químicas mais reativas para realizar a adição. É o caso de álcoois transformados em alcóxidos para o ataque nucleofílico.

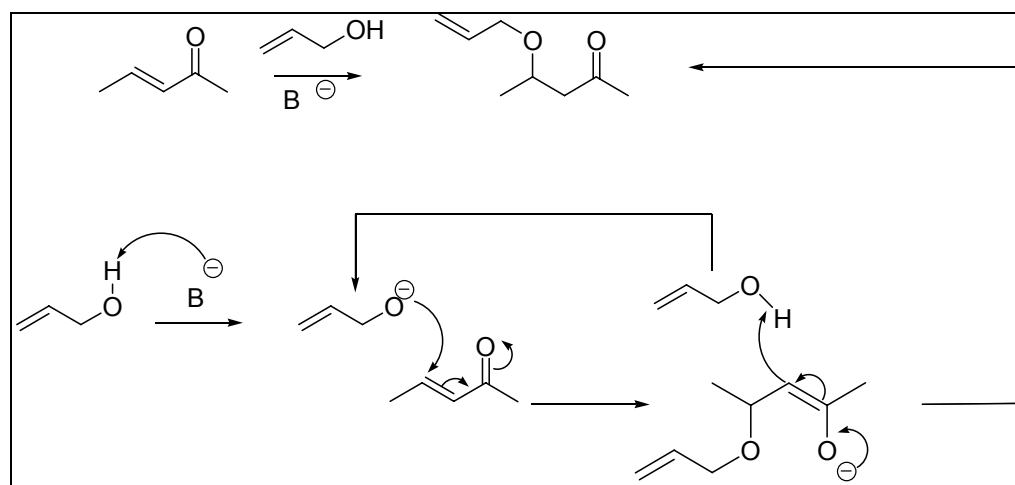


Figura 6 - mecanismo proposto para uma catálise ácido-base numa adição de Michael.

Como se nota, muitos parâmetros podem ser estudados numa adição conjugada, o que é comumente explorado são substratos e nucleófilos em várias condições.

Nesse projeto, um estudo de adição de aminas a enoatos foi realizado, assim para o foco de estudo, o nucleófilo será nitrogenado e realizará uma adição conjugada, tal processo é denominado Aza-Michael, o qual alguns fatores mecanísticos, definições e abordagens serão feitos na próxima seção.

1.1 Aza-Michael

Propriamente dita, consiste no ataque do par eletrônico do átomo de nitrogênio de um composto a um sistema π conjugado. Vários fatores podem ser observados e testados.

Assim, dependendo da natureza do composto nitrogenado, haverá, de uma maneira geral, quatro proposições mecanísticas para tal situação:

- a) O Nitrogênio portando uma carga negativa (Amidatos);
- b) Uma amina neutra como nucleófilo sem transferência de próton;
- c) Uma amina neutra como nucleófilo havendo transferência de próton;
- d) Acoplamento de uma amina neutra em que a transferência de próton é realizada por algum agente do meio reacional;

a) O Nitrogênio portando uma carga negativa (Amidetos);

Neste caso, pode-se evidenciar o caráter praticamente irreversível do equilíbrio referente ao estado de transição, em que há o acoplamento do nitrogênio portando uma carga negativa à posição 3 do substrato formando um enolato, que posteriormente, após o isolamento e tratamento do produto, retornará a ser uma carbonila. (fig 1) (ref) Falar um pouco mais do Davies....

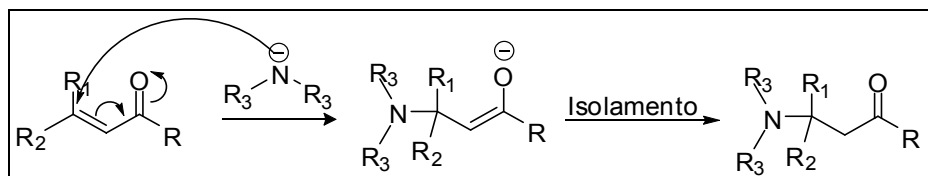


Figura 7 – Adição 1,4 com Nitrogênio portando uma carga negativa

b) Uma amina neutra como nucleófilo sem transferência de próton

Dependendo da geometria do substrato, geralmente na geometria Z a amina se liga ao carbono 3 e não interage com o sítio carbonílico formando um Zwitterión que depois do isolamento reacional, o produto da adição conjugada é fornecido.

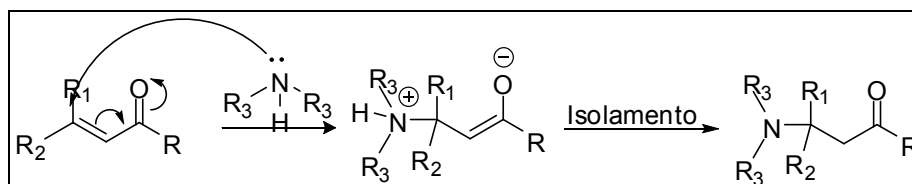


Figura 8 - Aza adição ao carbono 4 sem transfência de próton

c) Uma amina neutra como nucleófilo havendo transferencia de próton;

Neste caso, a maneira de acoplamento do átomo de nitrogênio possibilita uma estrutural tal que o próton seja transferido deste ao oxigênio da carbonila, esse fenômeno é mais favorável em substratos com a geometria E.

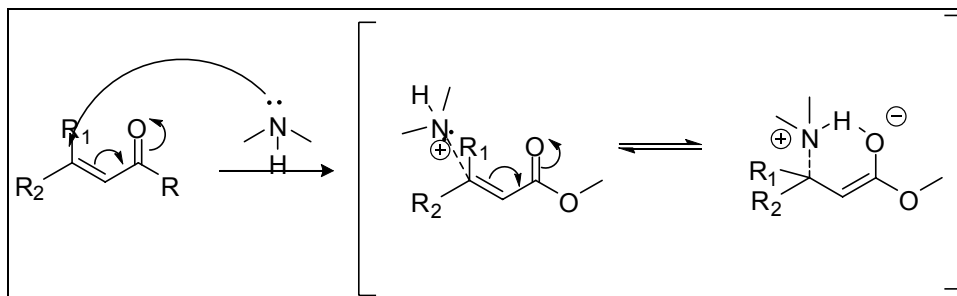


Figura 9 - Aza adição com transferência de próton

d) Acoplamento de uma amina neutra em que a transferência de próton é realizada por algum agente do meio reacional;

O meio reacional também pode participar da transferência do próton à carbonila; em trabalhos relatados na literatura, presume-se que seja o próprio solvente do meio (H_2O , EtOH , ou outro solvente prótico), ou também o próprio reagente (no caso a amina que vai ser adicionada)

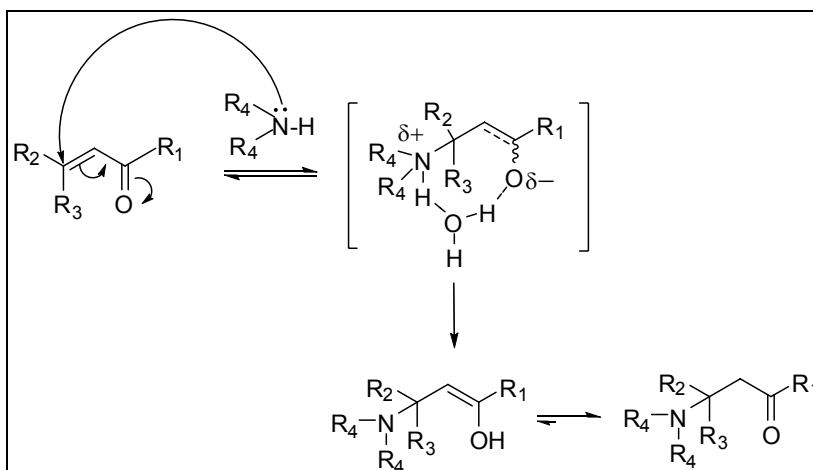


Figura 10 - A H₂O usada como solvente, participa da transefência do próton

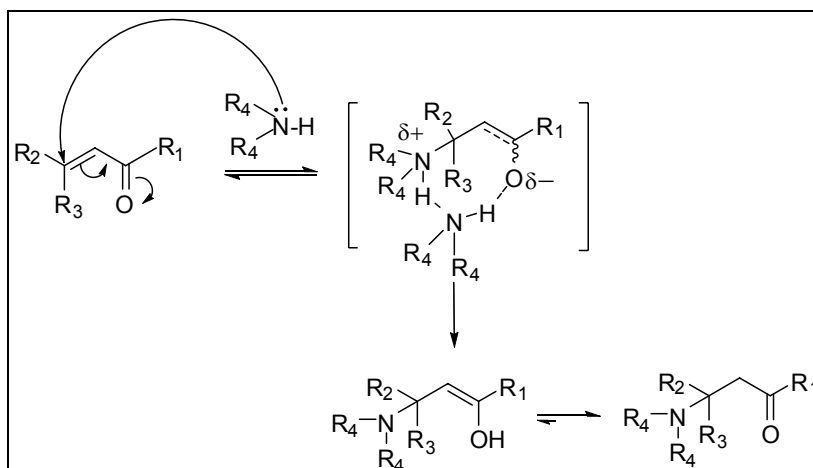
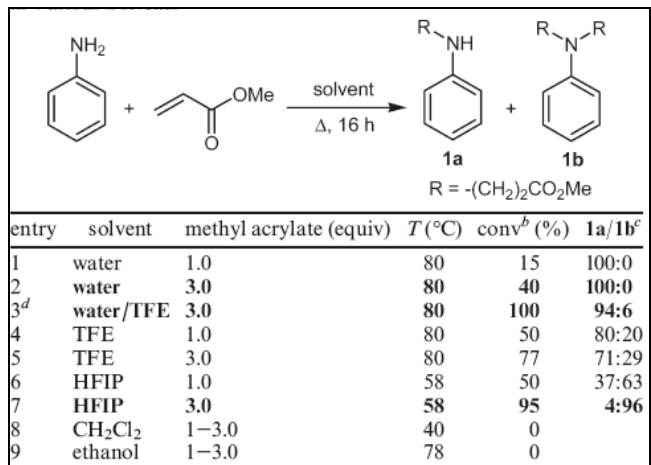


Figura 11 - A Amina do meio reacional realiza a transferência do próton

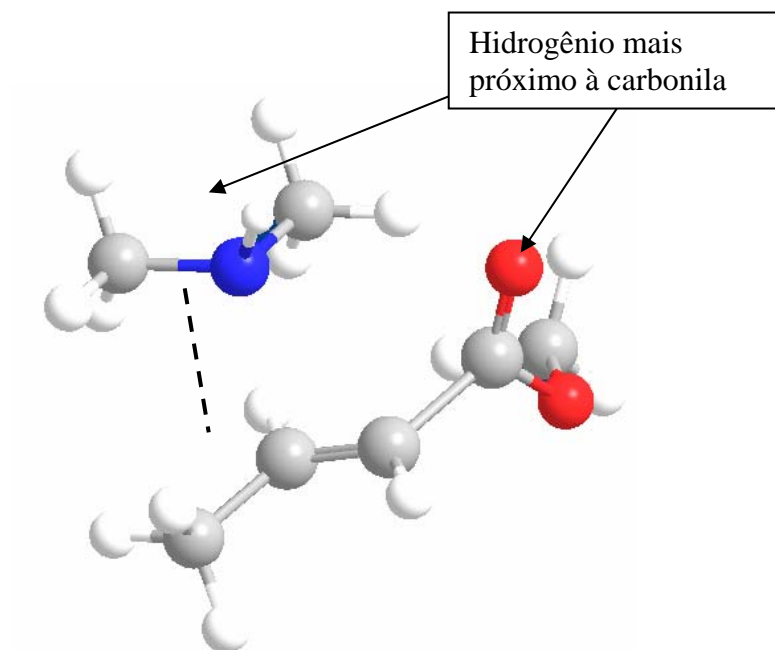
Tais proposições mecanísticas envolvendo interações com reagentes e solventes são plausíveis, pois, embora o mecanismo não tenha sido completamente evidenciado e estudado, a literatura descreve certos tipos de reações, como a aza-Michael de aminas aromáticas no trabalho de KAVITA 2009, dentre elas a p-Nitro Anilina, amina com baixo potencial nucleofílico. Além desta anilina, muitas outras foram testadas realizando 1,4 adições a acrilatos, obtendo-se bons rendimentos (70-

96%) com seletividade controlada em reações cujo meio é água ou Trifluoroetanol ou Hexafluoroisopropil álcool sem a adição de catalizadores.

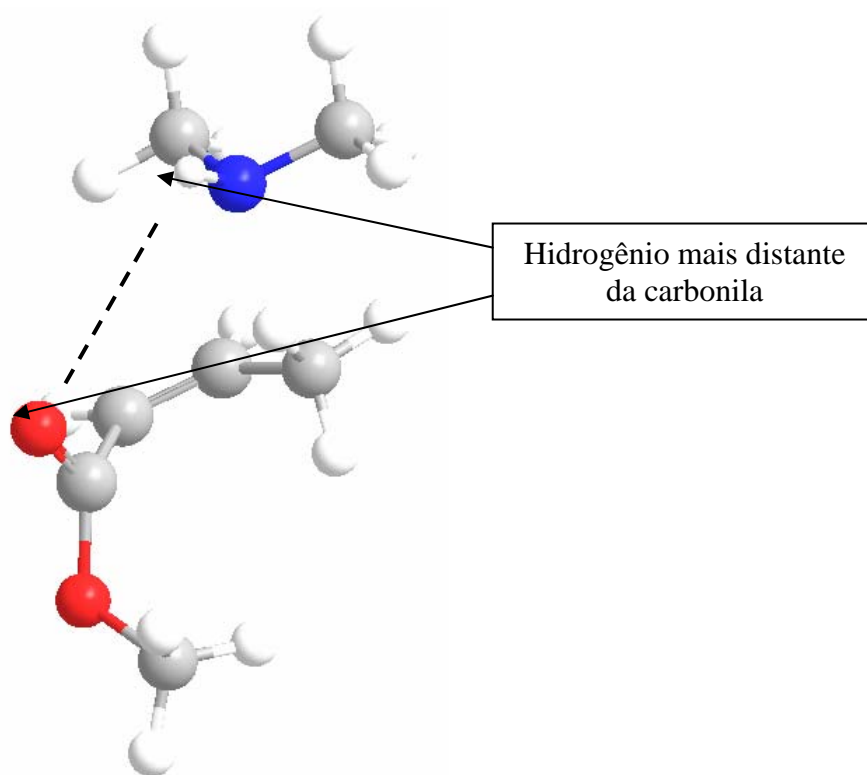


Neste trabalho, sugere-se que as anilinas sejam solubilizadas no catalisador juntamente com o enoato correspondente, ou quando líquidas, sirvam de meio reacional.

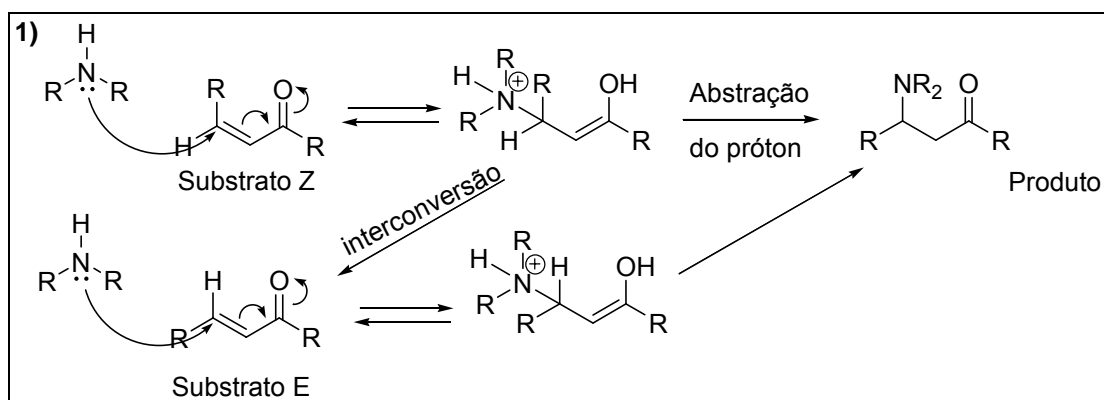
A natureza do substrato, também pode influenciar, é comum haver transferência de próton em substratos com geometria E, pois no momento da adição, o próton está encaminhado facilmente a carbonila no espaço. Dá-se o exemplo do E-2-butenato de metila e do Z-2-butenato de metila na sua conformação menos energética com a dimetilamina;



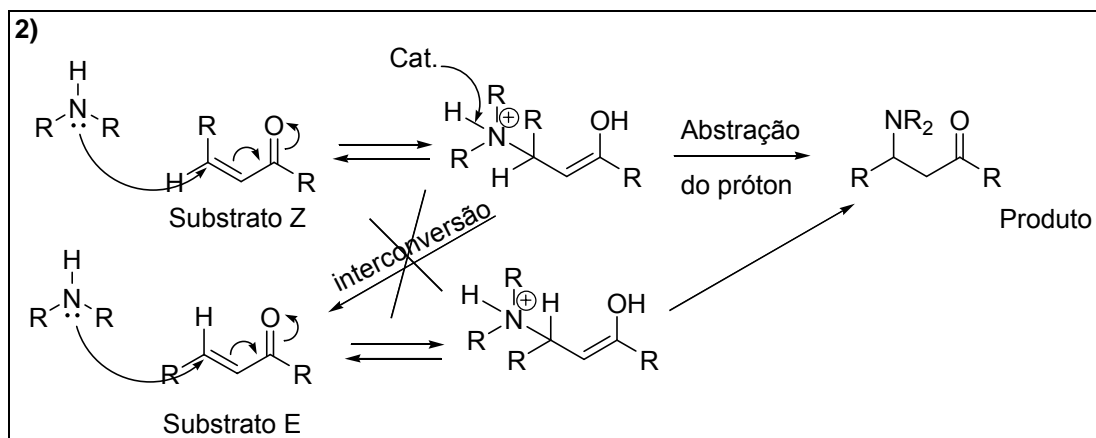
Na geometria Z, pela noção espacial, não há como a transferência de próton ser pela amina da adição, se houver tal fenômeno, a transferência é pelo meio reacional:



Muitas vezes a adição de aminas a olefinas Z resulta em sua isomerização na E, pois no momento que a espécie enólica é formada e o nitrogênio está na forma positiva torna-se uma base fraca e um bom grupamento de saída, assim o seu estado de transição no momento da adição torna-se um equilíbrio, esse processo em muitos casos dificulta a seletividade do processo:



Nestes casos, a opção é utilizar um catalisador ácido-base, ela fará abstração do próton impedindo que a isomerização aconteça; além da seletividade aumentar, a reação será mais rápida:



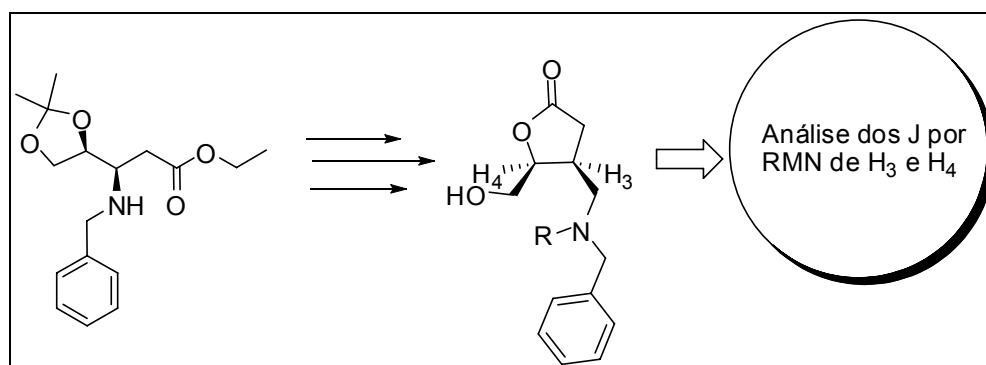
Uma ou mais dessas proposições podem ser seguidas, assim, pode-se explicar a formação de produtos em certos casos e, quando se possui certa noção da adição a ser executada, pode-se propor uma rota sintética de uma certa molécula, o que leva a uma série de aplicações da reação de Michael com Nucleófilos Nitrogenados, as quais serão mostradas mais adiante.

Como desrito, neste enoato, será adicionada uma amina em que, o mecanismo dessa adição conjugada será estudado. Neste trabalho, as aminas que realizaram a adição foram a Benzilamina, Alilamina, Pirrolidina, Anilina, Di-etil, imino, di-acetato.

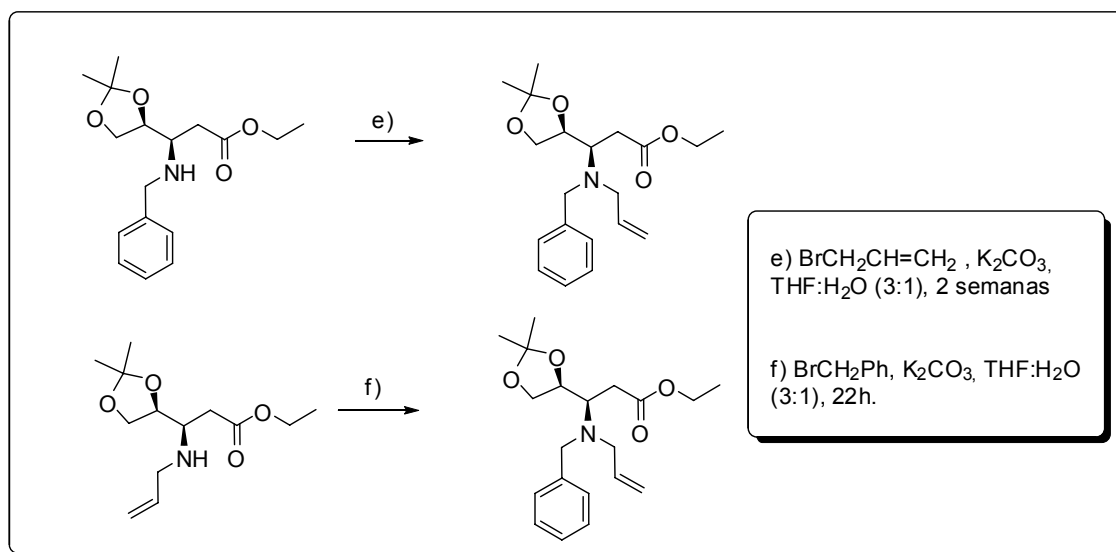
Porém, observando a molécula do aduto formado, a ligação de C₃-C₄ possui um livre giro, isto não permite uma medida confiável das constantes de acoplamento dos respectivos hidrogênios, assim dificultando o estudo do caráter da estereoquímica da adição realizada. Uma alternativa é ciclizar a estrutura transformando numa butirolactona; tendo uma estrutura mais rígida, as constantes de acoplamento poderão ser mensuradas de maneira confiável.

Na literatura já é relatado procedimentos desse tipo, como o do YAMADA (benzilamina, Lactama) e do LQB (SULFONAS E NITROMETANO).

Embora a estratégia de transformação em butirolactonas seja exeqüível para outras substâncias na adição de Michael (REF.), obtiveram-se muitas dificuldades em sua interpretação dos espectros de próton, isto é, um dos objetivos que é a medição das constantes de acoplamento H₃ e H₄ estaria comprometido, assim a alternativa é sinteticamente inviável; tal fato será melhor exposto na seção de resultados e discussão.



Mediante a essa situação, para o estudo do mecanismo, realizou-se medição de intensidade de sinais no espectro de Carbono comparando com resultados já datados, além disso, submeteu-se alguns adutos a diproteção do nitrogênio com os mesmos grupos, (Alilação e Benzilação) e compararam-se os espectros, dando o mesmo resultado significa que o mecanismo da adição é o mesmo.



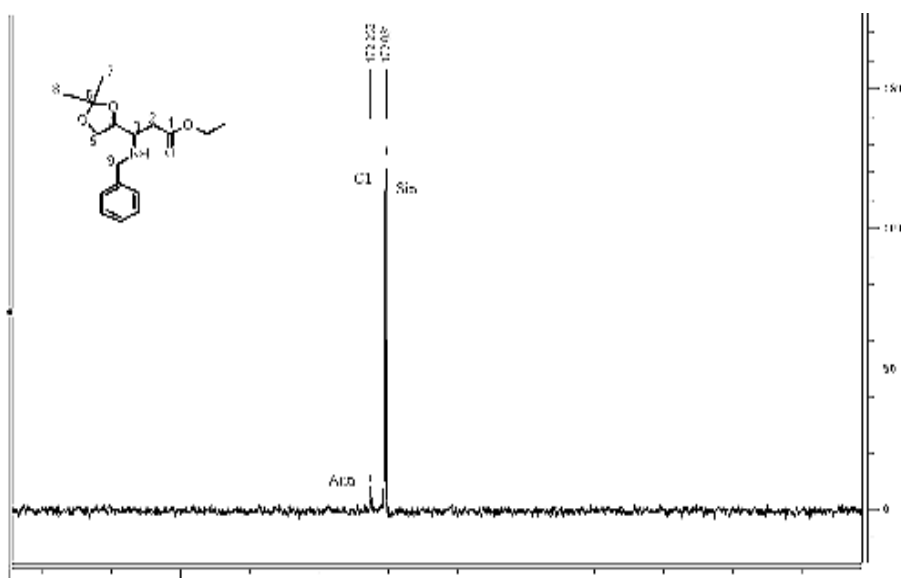
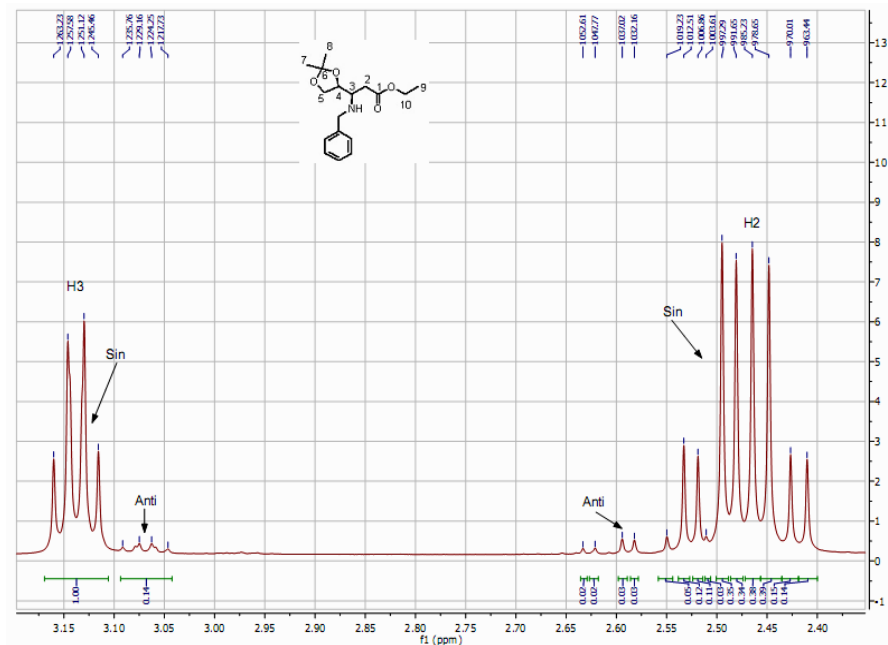
Como estudar o Mecanismo:

Numa Metodologia simples e de fácil execução em laboratório, as aminas são adicionadas em diferentes temperaturas: -50°C , -25°C , T.A, 60°C e 100°C , sendo que as duas últimas foram somente para a de benzilamina ao enoato Z.

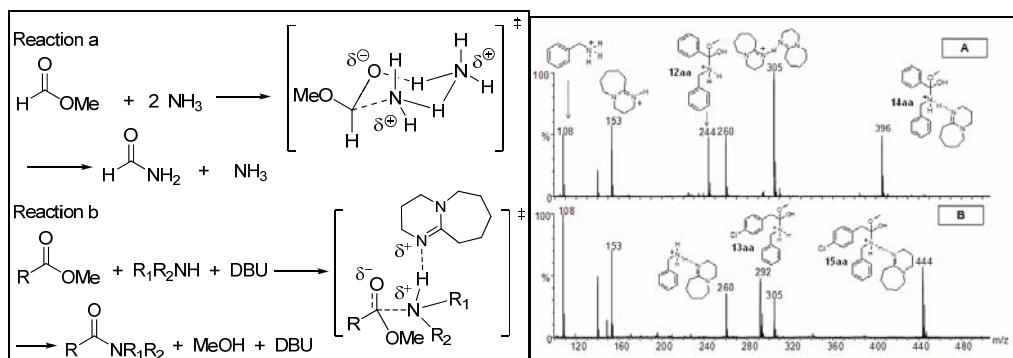
Depois de isolado, o produto é submetido à RMN, os prótons α e β carbonílicos são observados, pois se tratam de centros assimétricos ou centros vizinhos e, na RMN de carbono consegue-se visualizar outros centros além dos anteriores.

Esse método analítico permite a visualização de diastereoisômeros formados na adição, pelos sinais vizinhos aos observados no produto majoritário.

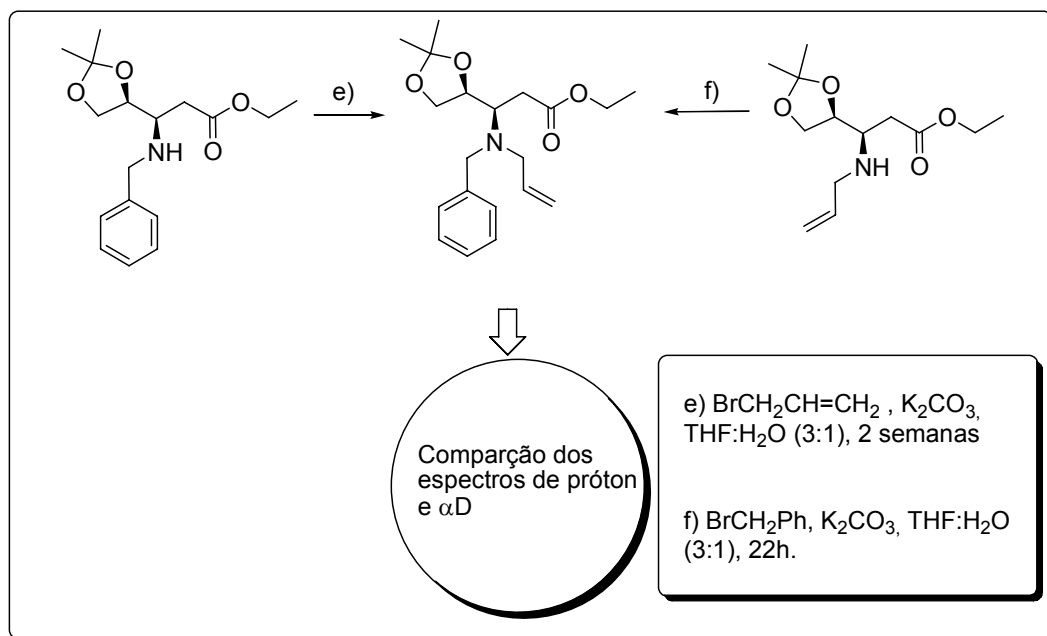
Como descrito anteriormente, há tendência de formação de adutos sin pelas conformações mais estáveis dos enoatos e pelos dados já datados anteriormente (REF), logo os sinais mais intensos, são de produtos sin e seus “prolongamentos” são do aduto anti formado. Observe a proxima figura:



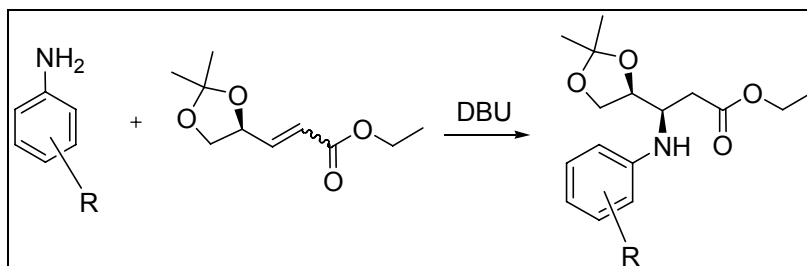
Os intermediários formados podem ser observados pela ESI-MS, nessa técnica, em condições brandas, consegue-se observar íons moleculares de massas altas e controlar o tempo de reação, além da observação de como as espécies estão se comportando durante a mesma.



Outra forma é, já que a adição de benzilamina é conhecida na literatura (YAMADA) outros produtos com o grupo benzil e o grupo em questão do estudo podem ser formados e uma comparação entre resultados pode ser feita; no presente trabalho estudou-se a adição de alilamina aos enoatos E e Z, e, dentre outros parâmetros a serem comparados, a substituição do hidrogênio do amino por uma alila no caso do aduto Benzil e a substituição do mesmo por uma Benzila no aduto alil gerarão o mesmo produto. A comparação da rotação óptica, e do espectro de próton dos mesmos dirão se a forma de adição segue a mesma regra para os dois; obtendo-se os mesmos resultados confirma-se a forma de adição. A partir dessa comparação pode-se inferir idéias a respeito à adição de outras aminas com o comportamento diferente ou que não se adicionaram aos enoatos.



Para aminas aromáticas o modelo de adição é semelhante a metodologia geral adotada no projeto: adição simples da amina ao enoato, porém, sabe-se que aminas aromáticas funcionam pessimamente como nucleófilos, assim no projeto utilizou-se a catálise ácido-base por DBU para experimentar a adição da amina aromática anilina. Como se sabe também, muitas aminas aromáticas são sólidas, assim, a proposta é solubilizá-las no catalisador (DBU) e adicioná-las aos enoatos. O Objetivo do estudo desta adição é propor outro meio para tal, já que é relatado na literatura que somente com solventes próticos e catalisadores pode-se realizá-la (KAVITA 2009).



RESULTADOS E DISCUSSÃO:

- Proteção do D(+) Manitol:

No Trabalho as reações de di-proteção e clivagem do D(+)Manitol se mostraram de fácil execução; Para a síntese em pequena escala é sugerido que os reagentes e as condições reacionais sejam anidras, já para grandes escalas (a partir de 20g de manitol) não há uma necessidade de tratamento dos reagentes, embora o uso destes em condições anidras seja recomendado. No trabalho não se observou nenhuma mudança significativa no rendimento destas reações quando realizadas em grande escala com reagentes secos ou sem tratamento prévio, os rendimentos sempre oscilavam entre 35-45% nessas grandes escalas, porém era preferencial que os reagentes estivessem secos.

O que é de importância e destaque na etapa de di-proteção é o tempo de reação; deve-se estar atento para o manitol não “tri-proteger” pois este processo sugere uma dificuldade na clivagem do diacetônídeo formado (etapa posterior) e o composto tri-protegido é uma impureza nas demais etapas do processo. Logo, torna-se importante a re-cristalização do produto formado, nesta etapa consegue-se separar o produto “di-protegido” do “tri-protegido”; Isto foi observado tomando uma alíquota do produto

bruto, sem recristalização, e o do recristalizado e submetendo estas amostras à RMN: os espectros se diferem muito, e, comparando com padrões já existentes no Laboratório, nota-se uma boa quantidade de produto tri-protégido no bruto, e o espectro do recristalizado sugere o produto di-protégido puro.

O espectro de RMN do diacetônídeo formado tem sua interpretação pelos sinais de 1,3ppm e 1,4ppm mostrando as duas pontes isopropilidênicas formadas, e na região de 3,0-4,0ppm os acoplamentos dos Hidrogênios dos carbonos ligados as hidroxilas não protegidas, eles acoplam entre si e com os outros Hidrogênios das pontes isopropilidênicas das extremidades da molécula.

Já o espectro de RMN do produto tri-protégido tem sua principal característica na região de 1,3-1,45ppm, três sinais simples mostrando as três pontes isopropilidênicas, já na região de 3,0-4,0ppm s acoplamentos e integrações fornecem dados de somente um hidrogênio acoplando com um outro, dando a crer que na molécula existem três pontes isopropilidênicas.

- Clivagem do Diacetônídeo:

A formação do aldeído correspondente também é de fácil condução e dentro de pouco tempo o produto é formado. Embora a reação, neste trabalho se processe em 2,5h, em outros protocolos (REF.) constata-se o tempo entre 40min

até 1,5h. O motivo pelo tempo ser maior é para garantir que a reação se processe e os rendimentos sejam maiores, já que, por TLC é observado dentro do tempo sugerido nos outros protocolos que o material de partida foi completamente consumido, porém os rendimentos observados nesse trabalho eram inferiores aos mencionados, daí quando deixado por mais tempo o sistema reacional os rendimentos ficavam na faixa do esperado.

O espectro do aldeído refere-se à dimerização do próprio produto na presença de H₂O do meio, solvente delterado, etc. (REF), porém, mesmo com os sinais que mostram as ligações diméricas observa-se o sinal do aldeído em 10ppm e as pontes isopropilidênicas em 1,3ppm e 1,4ppm.

- Formação dos Enoatos correspondentes:

A estereoquímica dos produtos é induzida pelo reagente de Emmonds-Hommsjs(nome certo) para enoatos E e o Ilídio para enoatos Z. A reação de cunho mais cuidadoso é a formação do enoato Z pois a temperatura deve estar sob controle (-10 a -15°C) para a formação de mais produto Z.

Os espectros de RMN dos enoatos se diferem na região de absorção de olefinas, entre 5,0-7,0ppm, em que, se observa claramente o efeito da anisotropia: Os prótons do sistema insaturado E são mais desblindados que os prótons do Z, e ainda, o

ambiente químico do próton H4 e influenciado por esse efeito espacial, no enoato z, ele é mais desblindado. Quanto ao resto da estrutura, os deslocamentos químicos permanecem no contexto presumível.

- Adição de Aminas

Quanto para adição de aminas aos enoatos provenientes do D(+)- Manitol, utilizou-se o excesso de amina como reagentes na razão de 1:5, enoato: amina, quando catalisada por DBU, 1:5: 0,2 de enoato: Amina: DBU.

No trabalho, para essas adições, não se necessitou de solventes nem co-solventes, pois as aminas eram líquidas nas temperaturas de trabalho e os enoatos conseguiam se solubilizar no meio reacional (Amina somente ou Amina + DBU).

Foi estudada a adição das aminas Benzilamina e Alilamina aos enoatos E e Z correspondentes, com ou sem a catálise por DBU e nas temperaturas de -50°C, -25°C e Temperatura Ambiente. Para as adições de Benzilamina, adicionalmente, foi estudado nas temperaturas de 60°C e 100°C sem a catálise por DBU. A seguir mostra-se um tabela feita com as seletividades (sin/anti) dos adutos formados nessas condições.

1	3	T (°C)	t (h)	yield (%)	4a, syn-anti¹
Z-1	3a	-50	122	63	(89:11)
Z-1	3a	-50	22 ²	77	(89:11)
Z-1	3a	-25	122	42	(80:20)
Z-1	3a	-25	22 ²	91	(87:13)
Z-1	3a	rt	22	95	(74:26)
Z-1	3a	rt	22 ²	91	(79:21)
Z-1	3b	60	1	80	(72:28)
Z-1	3b	100	1	98	(75:25)
Z-1	3b	-50	72	75	(90:10)
Z-1	3b	-50	22 ²	85	(90:10)
Z-1	3b	-25	72	76	(90:10)
Z-1	3b	-25	22 ²	70	(90:10)
Z-1	3b	rt	22	95	(78:22)
Z-1	3b	rt	22 ²	92	(84:16)
E-1	3a	-50	72	93	(83:17)
E-1	3a	-50	22 ²	74	(85:15)
E-1	3a	-25	72	60	(82:18)
E-1	3a	-25	22 ²	95	(83:17)
E-1	3a	rt	22	76	(73:27)
E-1	3a	rt	22 ²	86,5	(79:21)
E-1	3b	-50	72	80	(86:14)
E-1	3b	-50	22 ²	89	(86:14)
E-1	3b	-25	72	82	(85:15)
E-1	3b	-25	22 ²	78	(85:15)
E-1	3b	rt	22	66	(74:26)
E-1	3b	rt	22 ²	75	(78:22)
E-1	3d	-50	22 ²	80	(75:15)
E-1	3d	rt	22 ²	70	(75:15)

Quanto à seletividade do processo observou-se que quanto menor a temperatura do sistema, maior será a seletividade. A base DBU consegue catalisar a reação muito bem, de forma que uma adição comum à uma baixa temperatura (no caso do

trabalho, -50°C e -25°C) dura de 2 a 3 dias e com essa catálise dura de 8 horas a 1 noite, sem alterar nessa seletividade; em certos casos até melhorou, sem o DBU a seletividade foi baixa e com a base foi alta, nos casos de adição à temperatura ambiente ambas tiveram o tempo de uma noite com ou sem o DBU, e com a base, a seletividade foi mais alta.

Para a medição desta seletividade, utilizou-se dos espectros de próton e carbono dos compostos para algumas amostras, porém no geral, os experimentos basearam-se no espectro de H^1 ; verificou-se que a seletividade medida no espectro de carbono é mais precisa que a medida no próton, porém, pode-se ter uma idéia da medição pelo espectro do último, pois os valores se diferem pouco do espectro de carbono (3 a 5 unidades). Mais adiante será mostrado uma tabela evidenciando uma comparação da medição da seletividade pelo espectro de carbono e pelo espectro de próton.

A fim de obter-se informações sobre a adição de aminas secundárias submeteu-se o enoato E à adição de Pirrolidina e do di-etil-imino-acetato a temperatura ambiente e a -50°C , porém para esse processo necessita-se de uma metodologia de reação e isolamento diferente da adotada nesse projeto, assim como a adição de aminas aromáticas (fora a anilina, a maioria são sólidas na Temperatura ambiente), pois em todas essas adições observou-se a formação de produtos, embora, a primeira vista, não eram os desejados, desconfia-se que os produtos visados se comportem

cromatograficamente diferente dos sintetizados, podem estejam misturados com outros traços no bruto. Para a captação desses produtos e sua inserção no trabalho exigiria uma certa demanda de tempo que não auxiliaria no desempenho do mesmo. (???????????, ver se é isso mesmo...)

- Comentários sobre seletividade das adições de aminas: comparação das análises de H^1 RMN e C^{13} RMN.

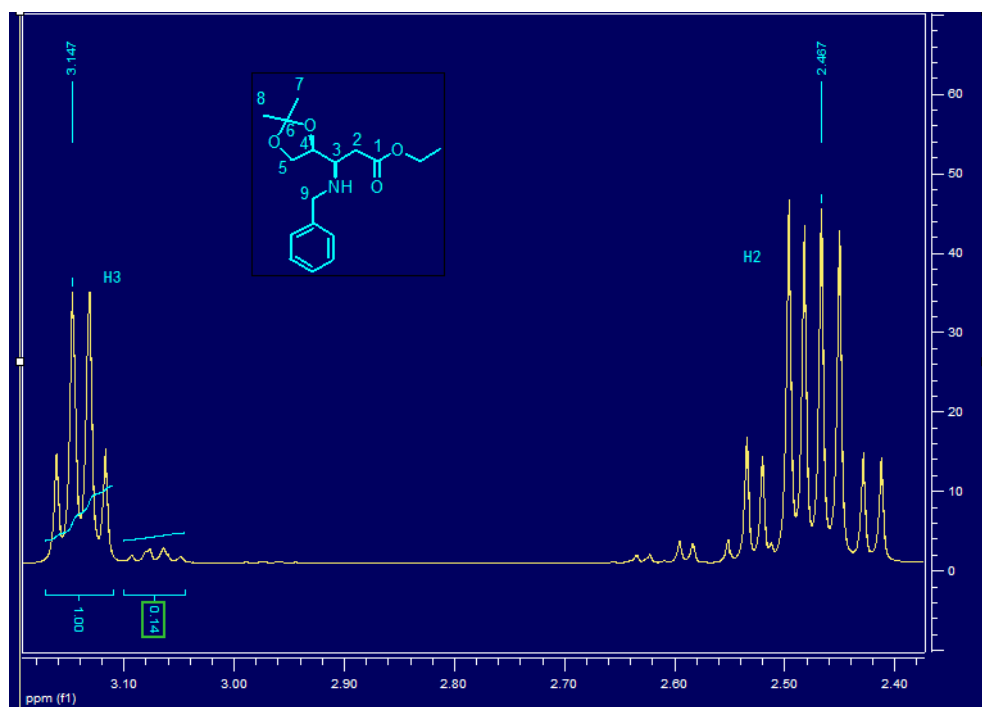
Para a estimação da seletividade da adição das aminas no espectro de C^{13} , mede-se a intensidade dos sinais dos carbonos β carbonílicos, no caso na região de 50ppm a 80ppm, normalmente este carbono em questão encontra-se na região de 50-60 ppm juntamente com o desdobramento do seu diastereoisômero (adição anti), o sinal de 55ppm serve como parâmetro de observação, como comentado em trabalhos anteriores do Laboratório (no JOC das Sulfonas).

No RMN H^1 a região de 2- 3,5ppm mostram os prótons α e β carbonílicos (H2 e H3), a sobreposição de sinais em 2,5ppm dificulta a visualização dos isômeros formados, assim numa análise mais rápida e precisa, mede-se a diastereosseleção em 3,2ppm.

No C^{13} RMN, como descrito, a região de 50-60ppm é característica a essa análise, porém na região próxima ao sinal de C3 é difícil identificar o sinal do isômero por sua intensidade, mas o sinal de CH_2 Benzílico ou alílico (C9), normalmente em 51ppm, ajuda na análise (os ambientes químicos (sin/anti) se diferem). Uma outra, é a análise dos carbonos quaternários C6 e carbonílico $C=O$ (C1) os quais estão na região de 109-110ppm e 173ppm. As seletividades se diferem relativamente pouco, de 3 a 5 unidades, com os do RMN de próton:

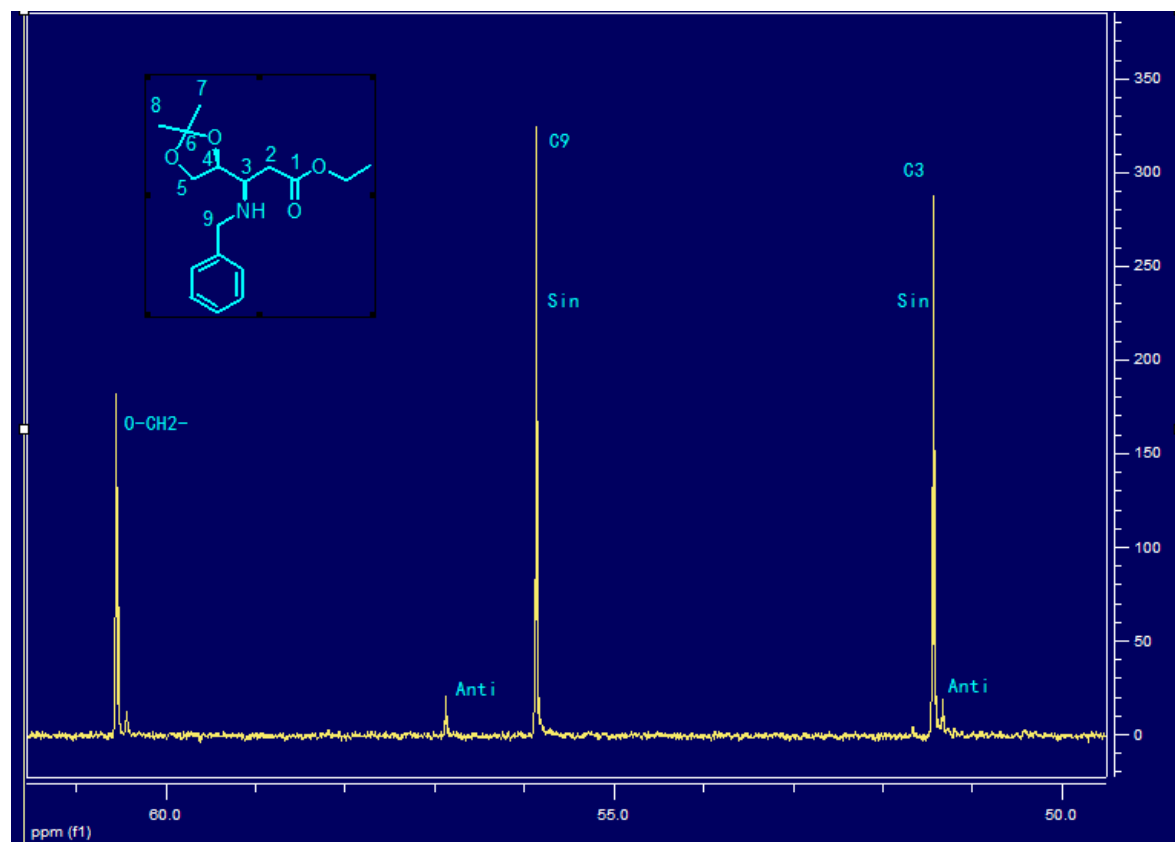
Aduto BZ amina:

H^1 RMN:

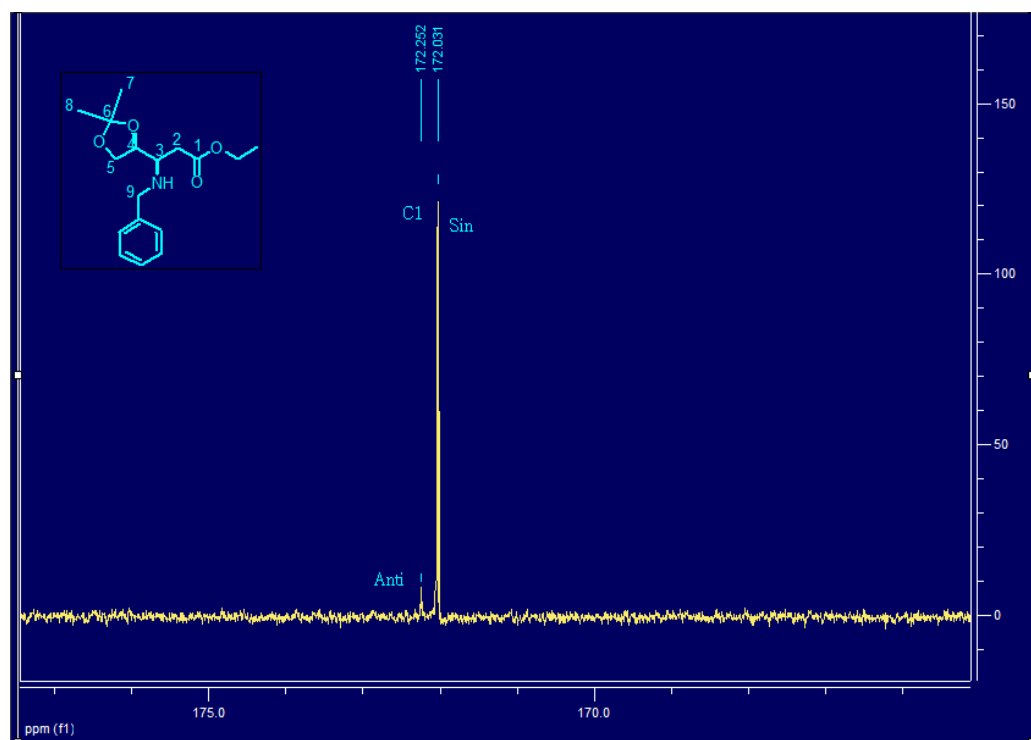
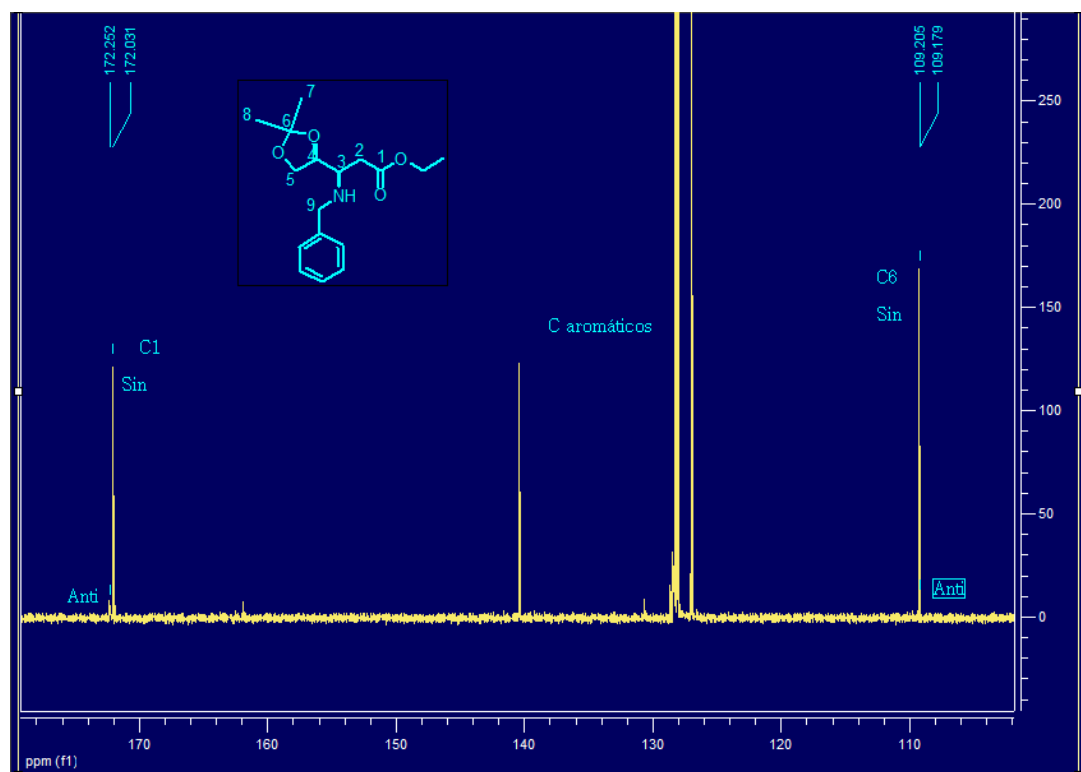


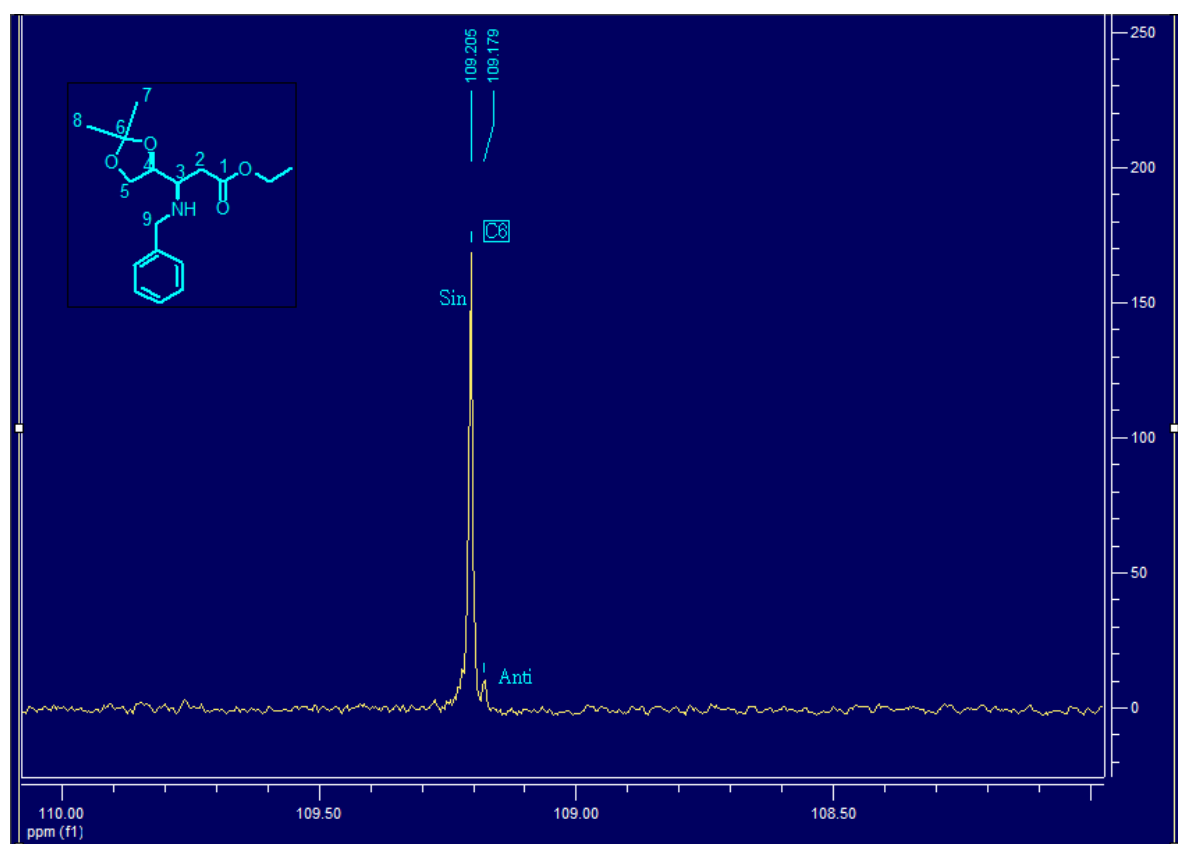
Seleção medida em H3 (87:13) , em H2 (92:8)

C¹³ RMN:



Seleção em C3 (92:8) em, C9 (92:8) (medição com régua e cálculo de proporção das intensidades de sinais).

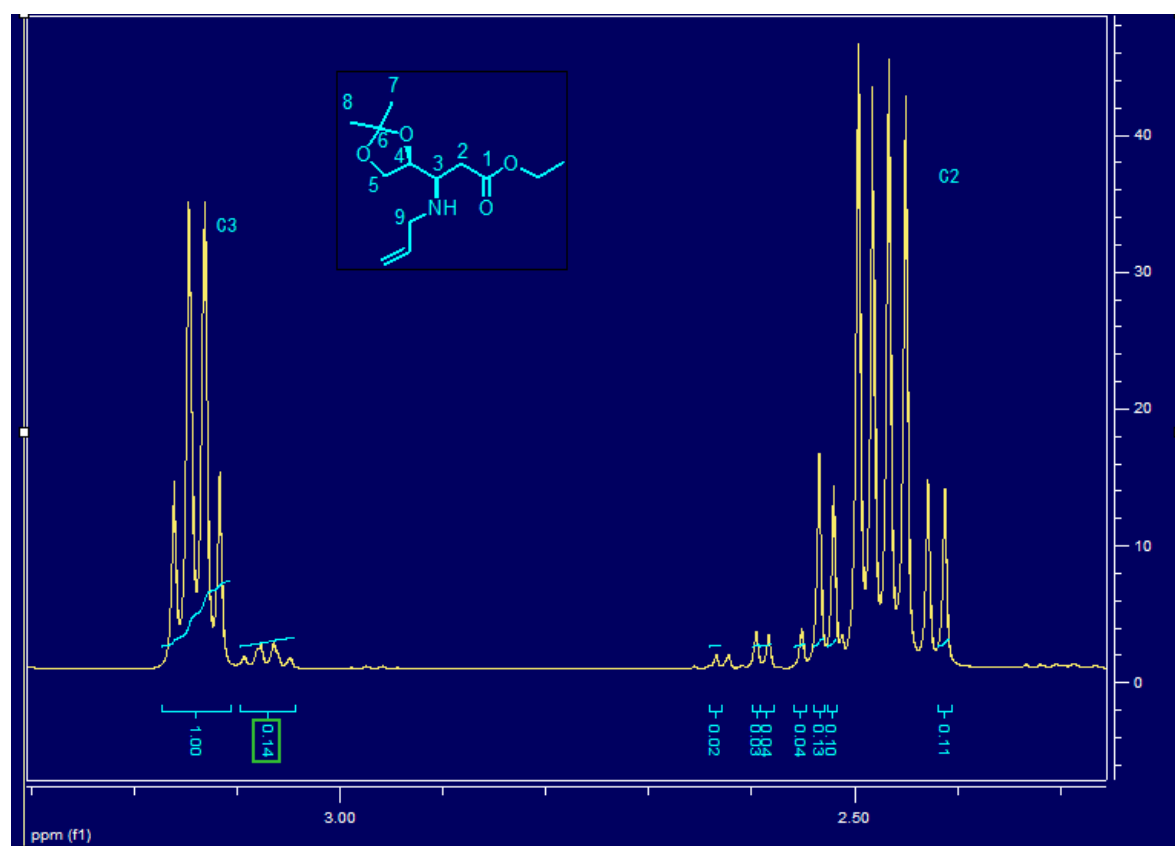




Seleção em C1(92:8) e C6 (94:6)

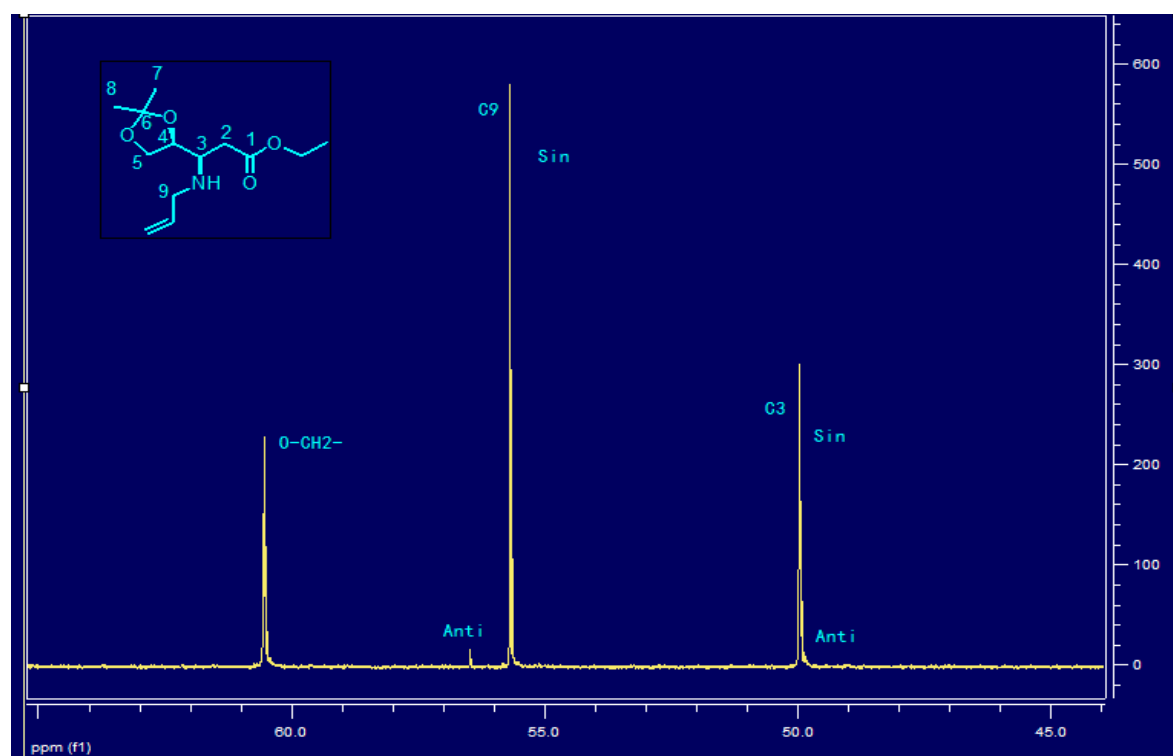
Aduto Alilamina:

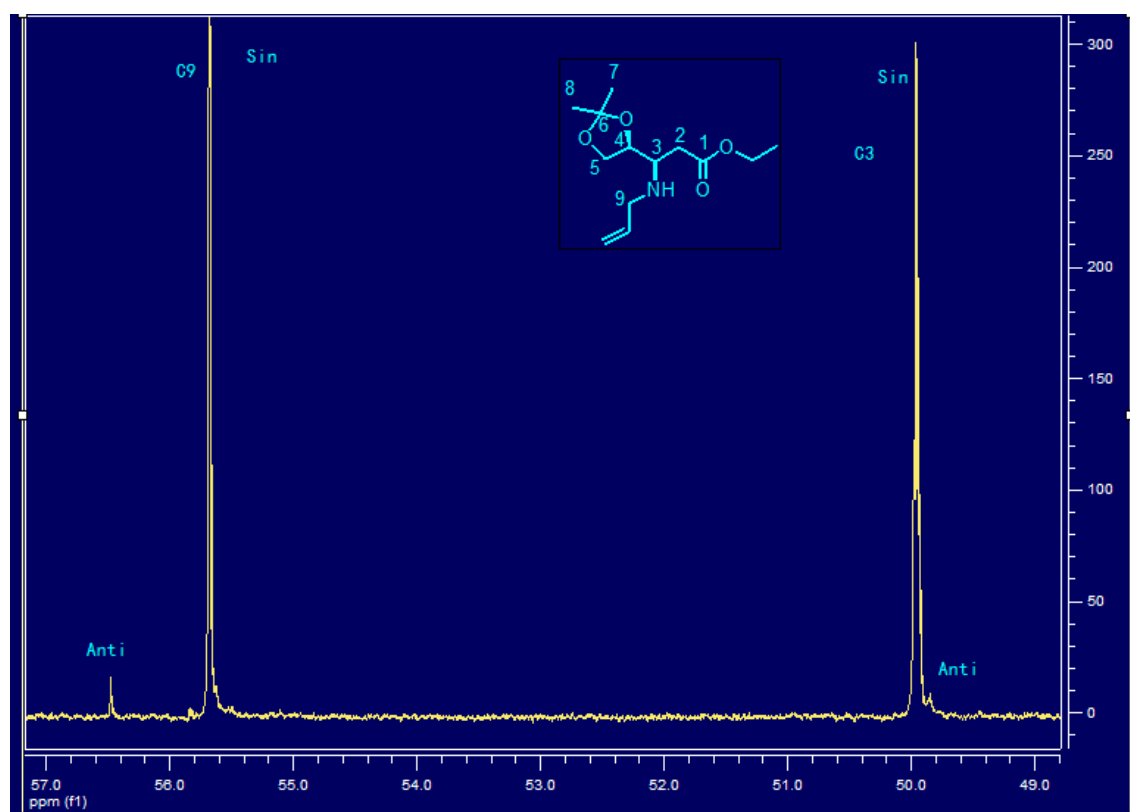
^1H RMN:



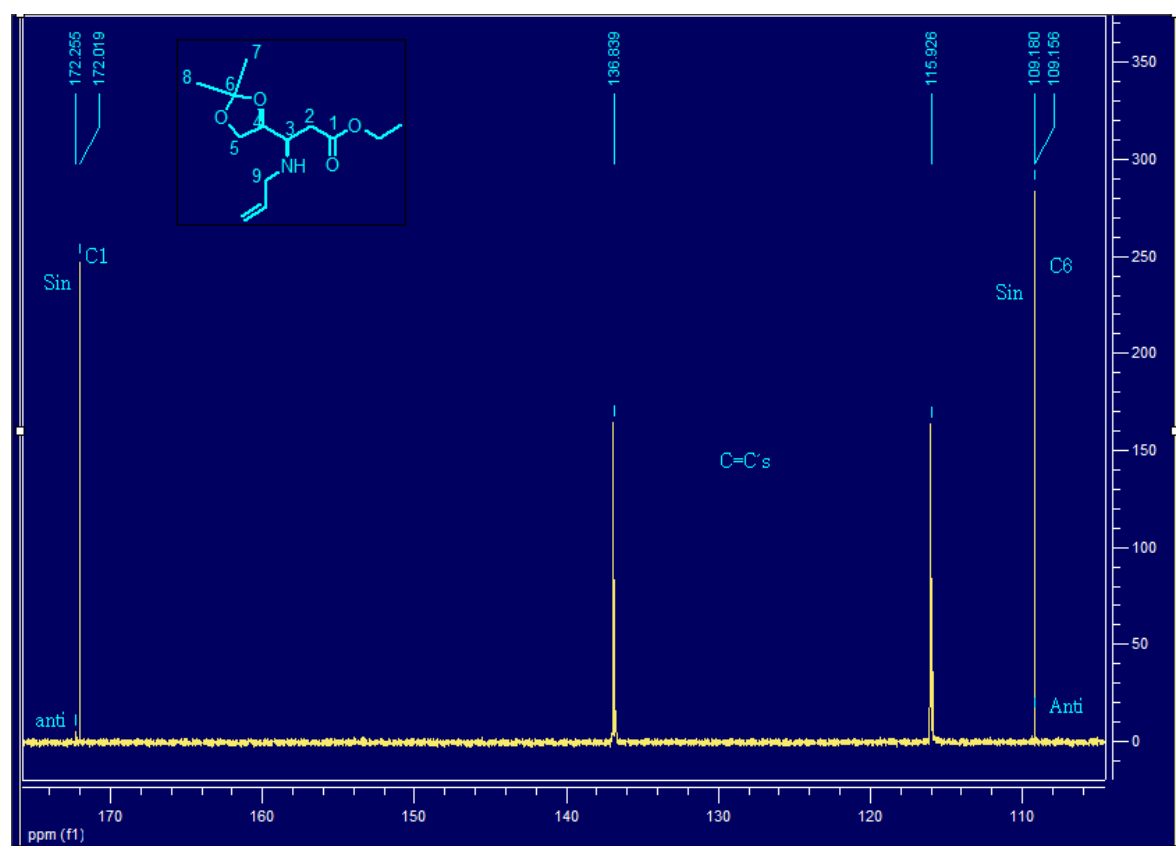
Em H2 (85: 15) ,em H3 (88:12)

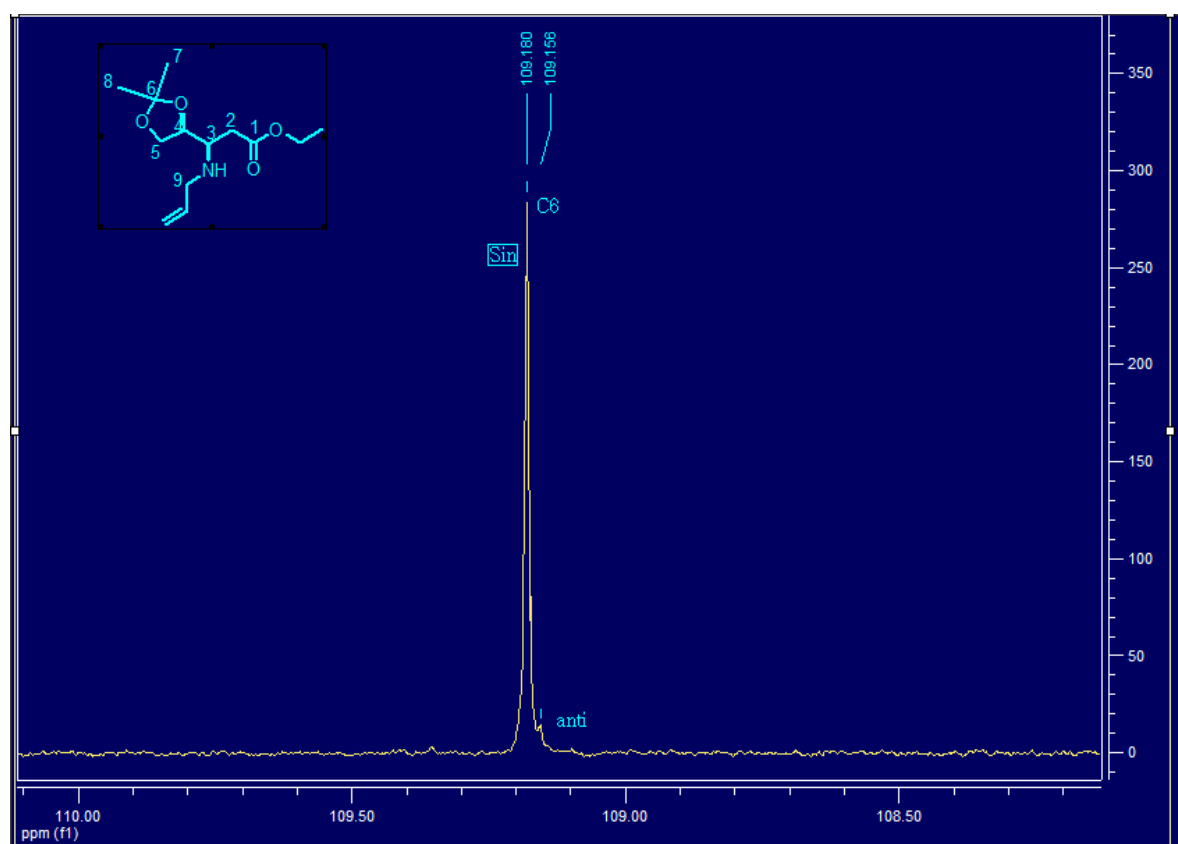
C^{13} RMN:

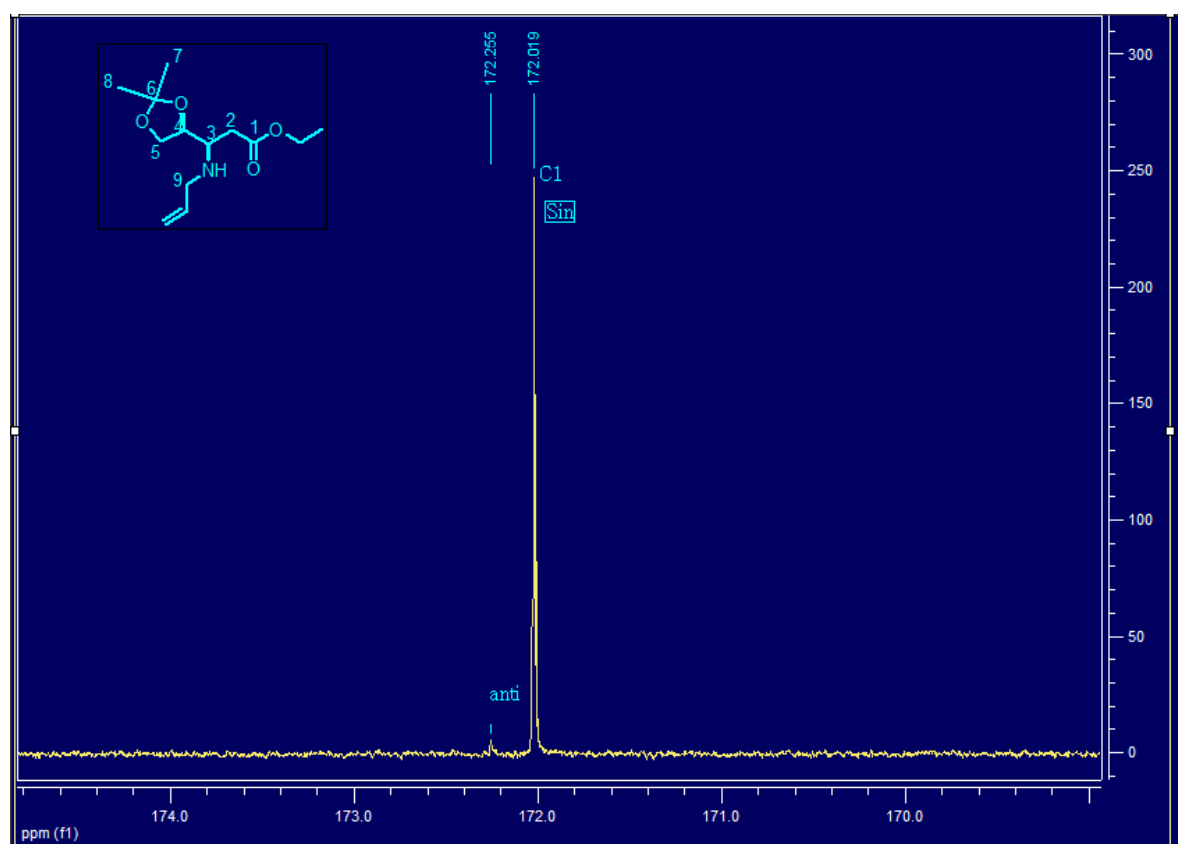




Em C3 (96:4) , em C9 (96:4)



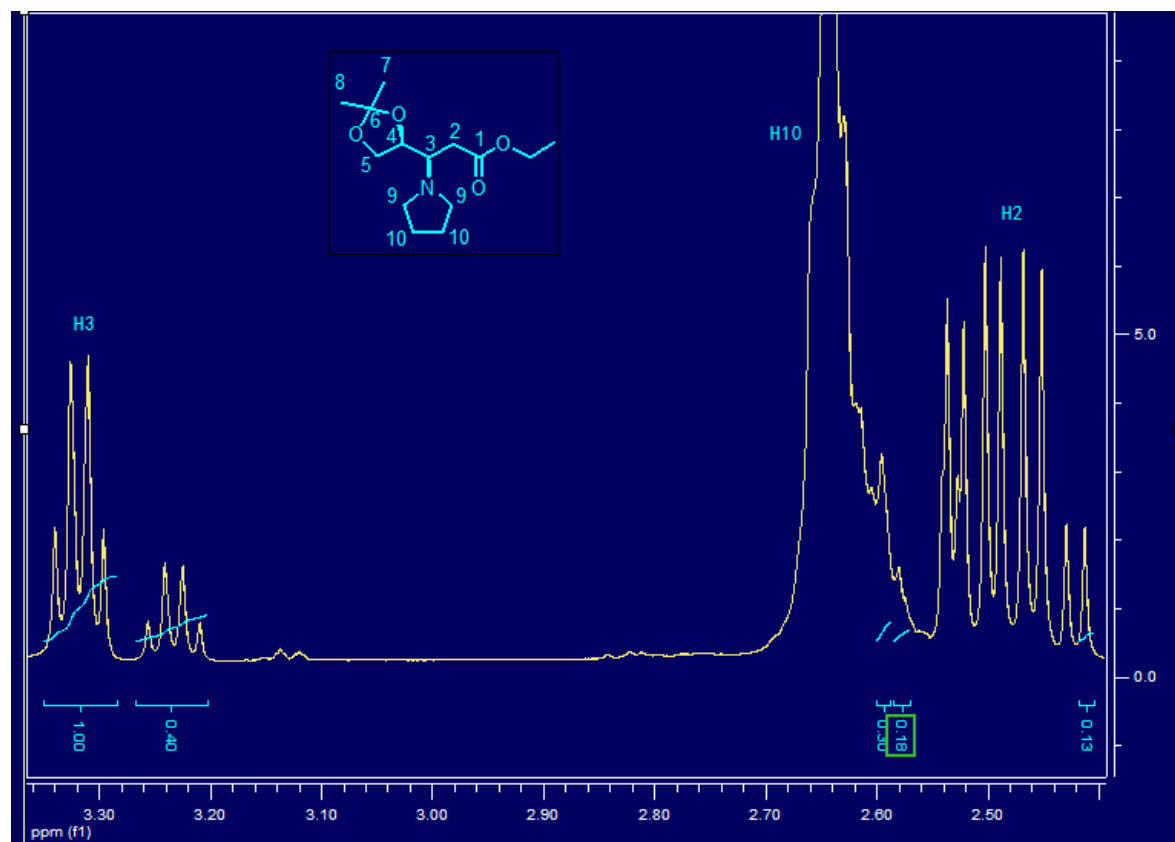




Em C1(96:4) e C6(94:6)

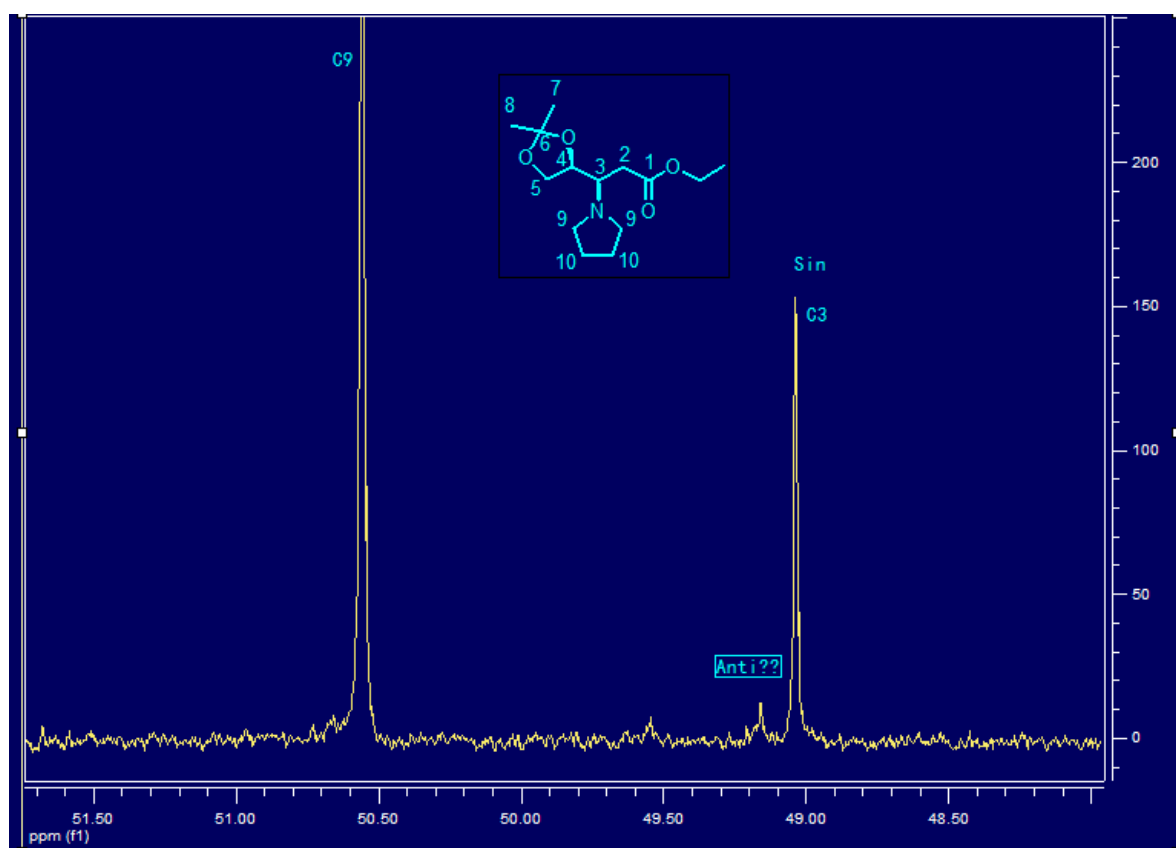
Aduto Pirrolidina:

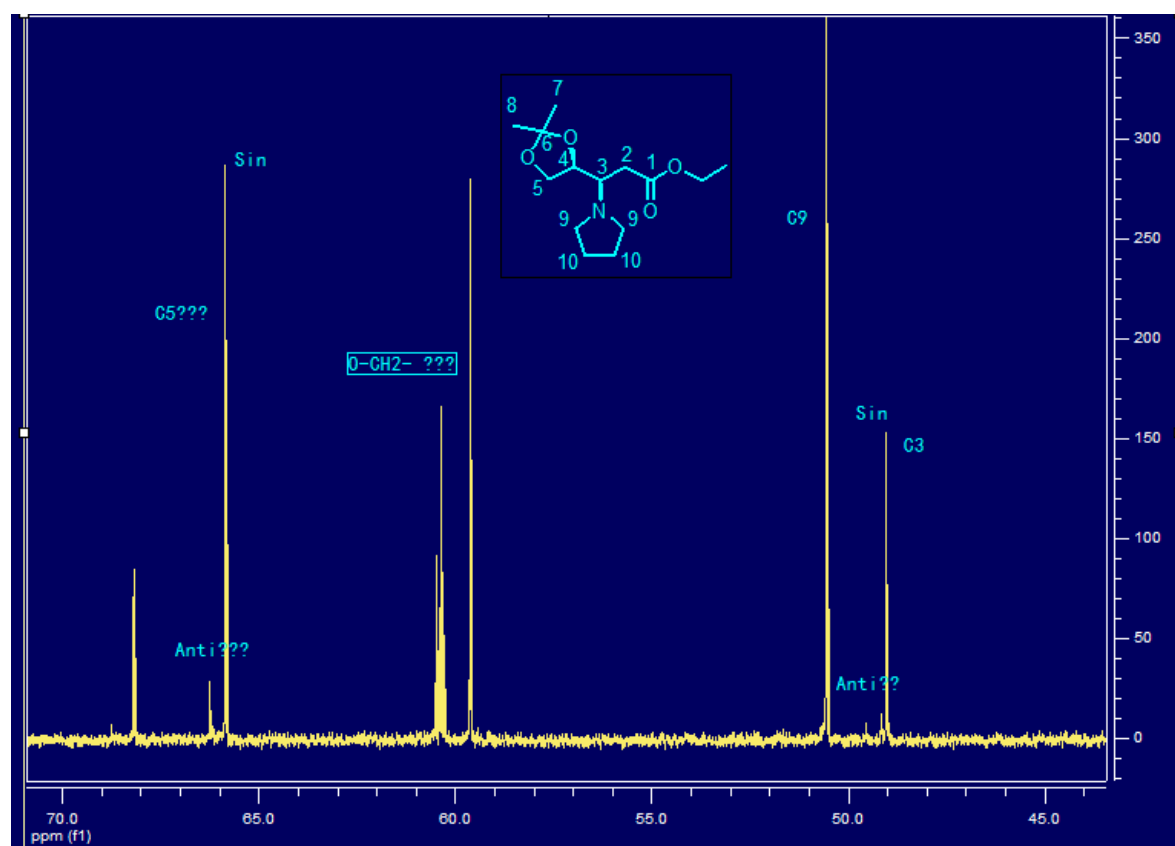
H^1 RMN:



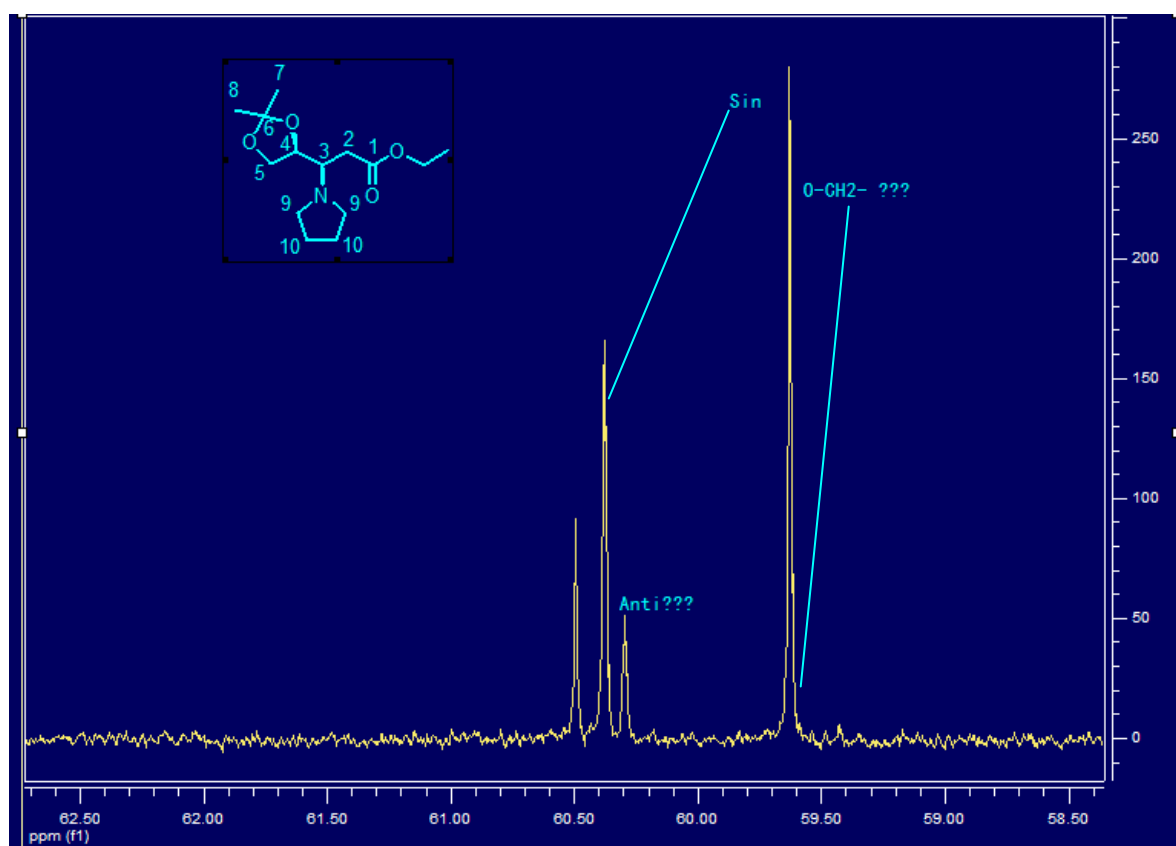
Em H2 :ilegível pela sobreposição com H10, em H3 (72:28)

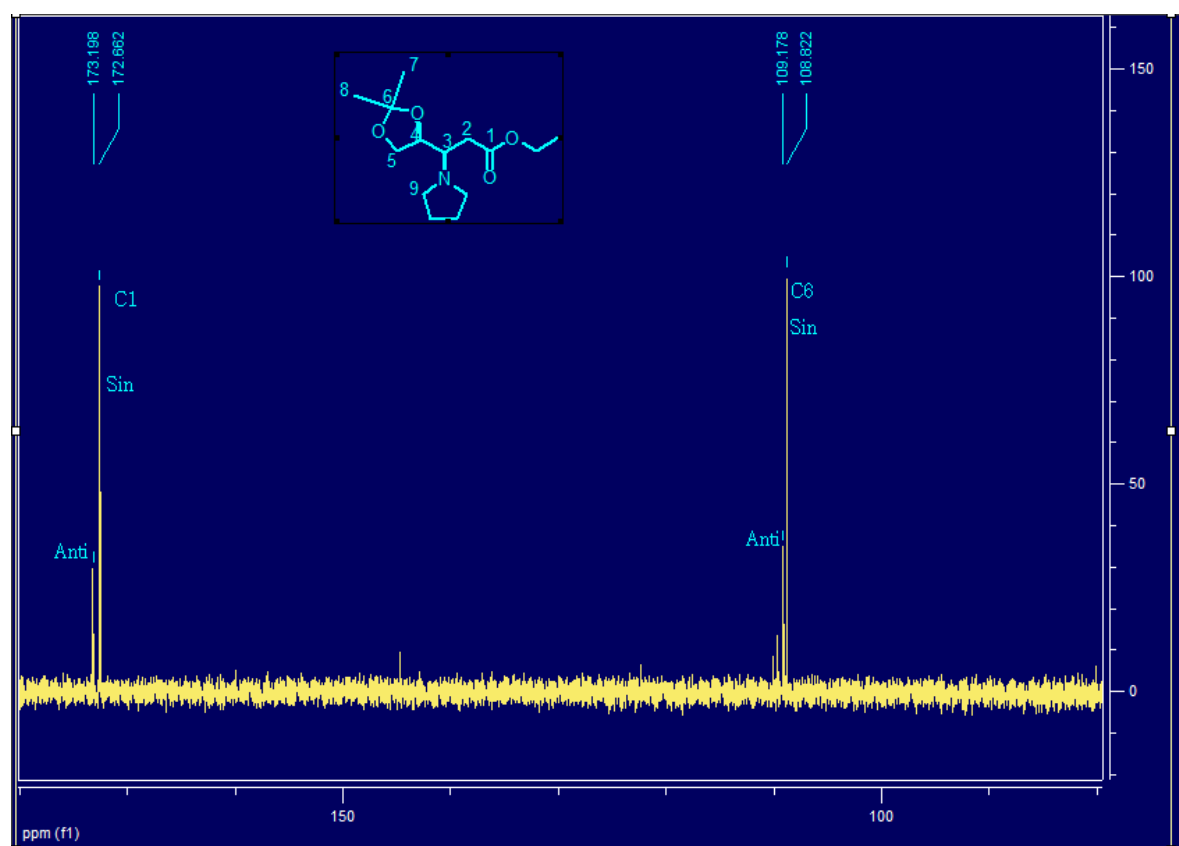
C^{13} RMN

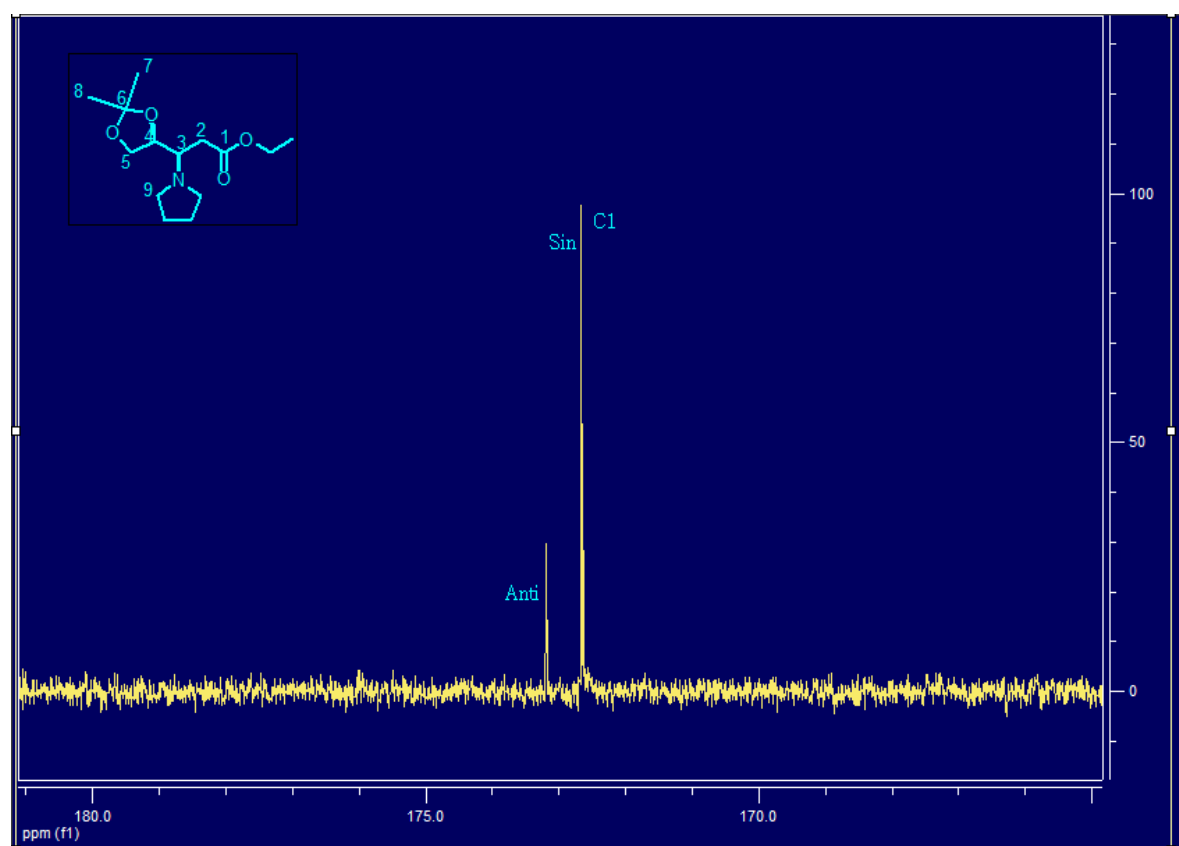


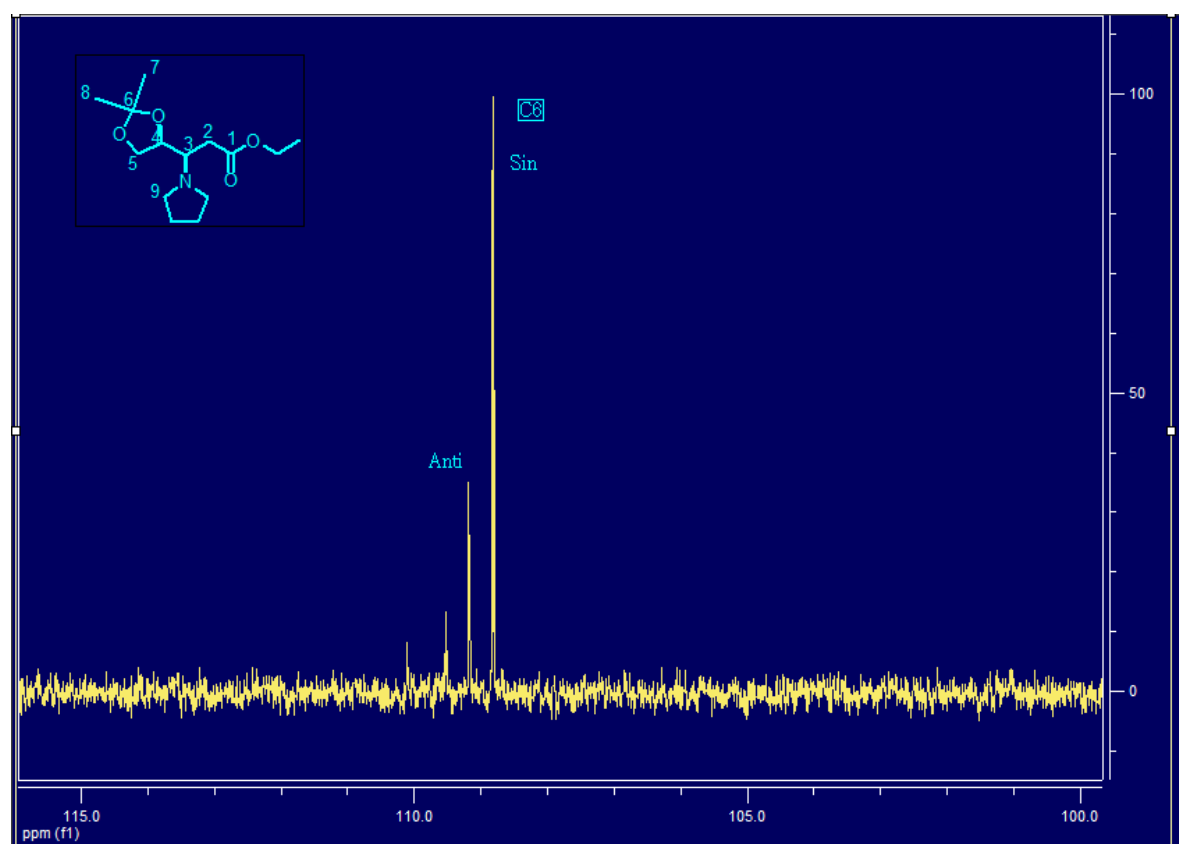


Em C3(91:9), proporção medida no que julga-se C5 (90:10) no O-CH2-??? (84:16)









Em C1 (75:25) e C6 (73:27)

A seguir e mostrado a tabela de outras análises realizadas e sua comparação no espectro de H^1 e C^{13} RMN:

						Seletividade	medida			
				H3	H2	C1	C5	C3	CH2-Ph/ CH2-Alil	C2
Z	Benzilamina	sim	T.A	(79:21)	(78:22)	(85:15)	(84:16)	(83:17)	(84:16)	(85:15)
Z	Benzilamina	não	50°C	(89:11)	(85:15)	(94:6)	(95:5)	(94:6)	(95:5)	(94:6)
Z	Benzilamina	não	T.A	(74:26)	(73:27)	(76:24)	(78:22)	(77:23)	(78:26)	(79:21)
Isomerização	Benzilamina	sim	100°C	(60:40)	(57:43)	(59:41)	(60:40)	(62:38)	(62:38)	(60:40)
E	Alilamina	não	50°C	(85:15)	(83:17)	(90:10)	(90:10)	(91:9)	(92:7)	(92:6)
Z	Alilamina	não	T.A	(78:22)	(75:25)	(84:16)	(82:18)	(80:20)	(83:17)	(83:17)
Z	Alilamina	Sim	50°C	(90:10)	(86:14)	(97:3)	(97:3)	(97:3)	(97:3)	(97:3)
E	Alilamina	Sim	25°C	(85:15)	(83:17)	(88:12)	(90:10)	(88:12)	(90:10)	(90:10)
E	Alilamina	Sim	T.A	(86:14)	(84:16)	(91:9)	(90:10)	(90:10)	(90:10)	(90:10)

Benzilamina:

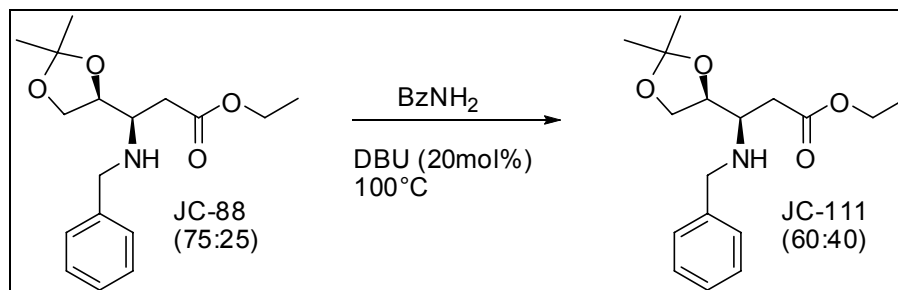
- Adição:

A adição ocorre elementarmente sem a preocupação com a atmosfera, catalisadores e os reagentes do sistema (se anidros ou não).

Seu isolamento ocorre numa coluna filtrante separando os produtos do catalisador e do excesso da amina.

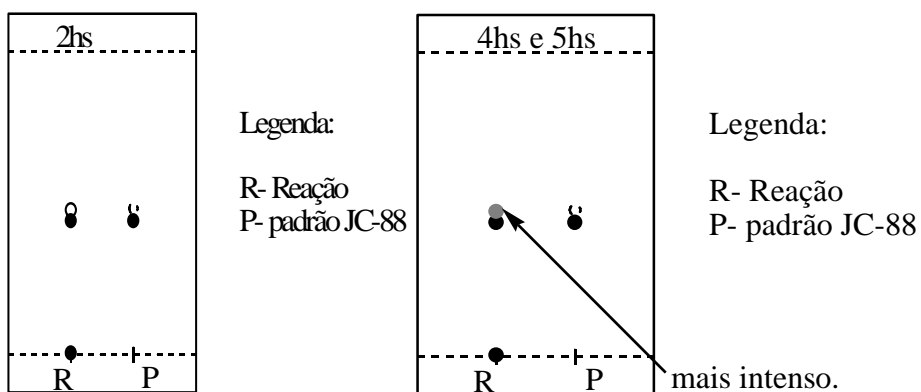
Para as adições a 60°C e 100°C não foi preciso a utilização da base DBU e duraram 1h.

- Isomerização do aduto da Benzilamina:

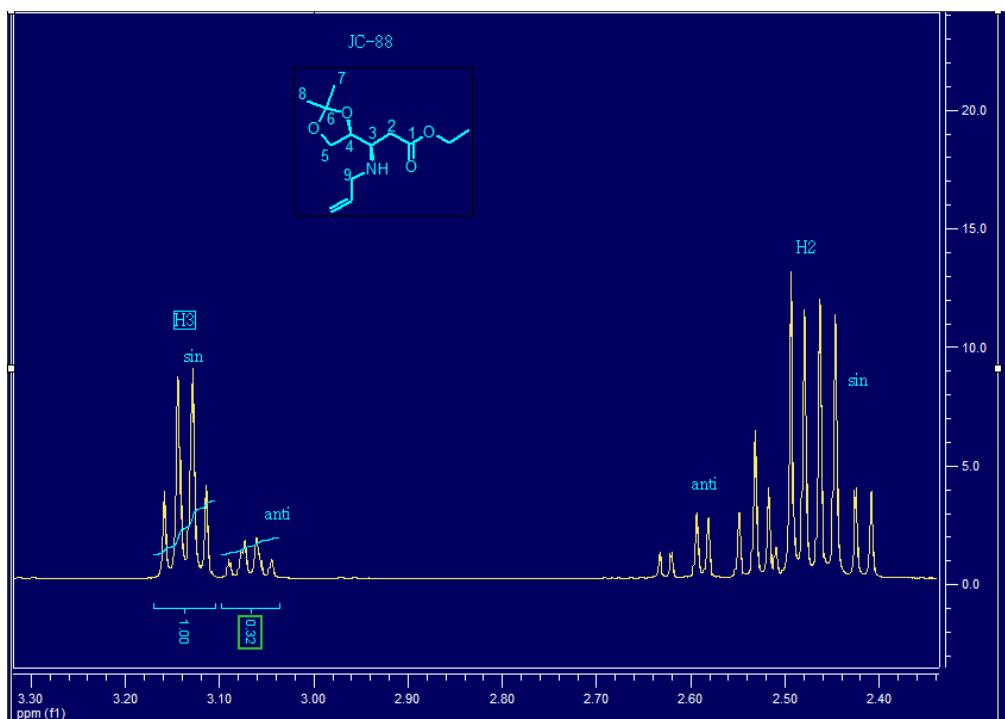


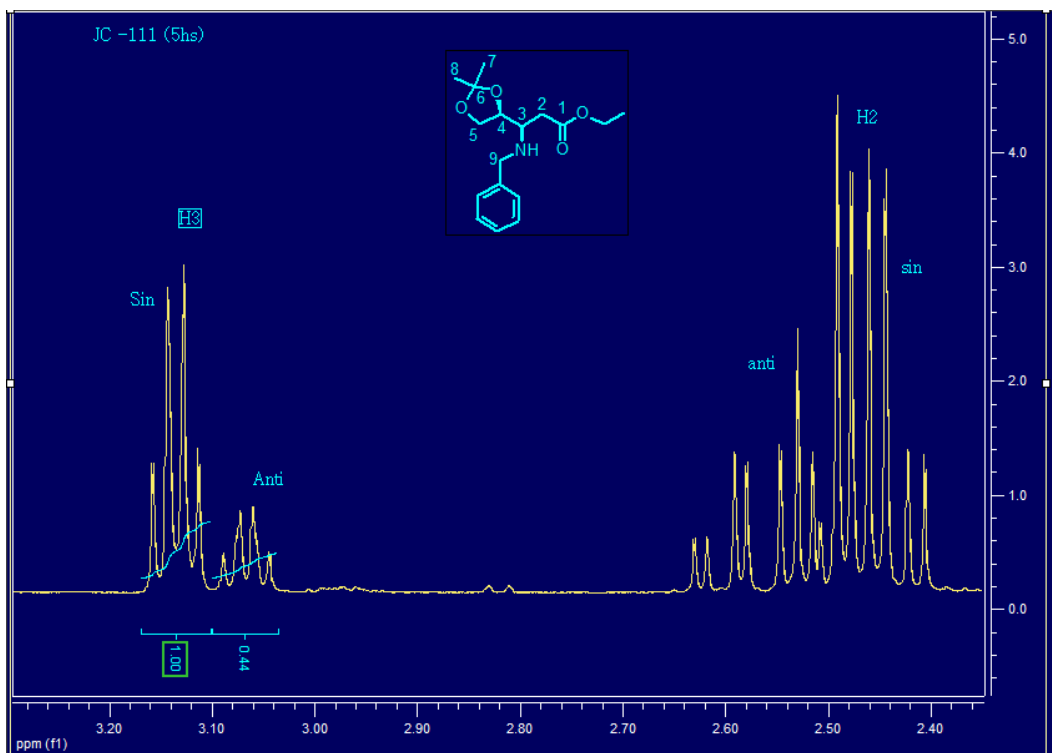
Partiu-se de 44mg do aduto da benzilamina, no qual seria uma adição de benzilamina ao enoato Z sem catálise por DBU a 100°C, a reação durou 1 hora obtendo-se 98% de rendimento (77,8mg partindo de 50mg de enoato), submeteu-se o substrato às condições reacionais anteriores (DBU 20mol% e Benzilamina 5 eq.) partindo da quantidade equivalente de enoato anterior.

Primeiramente a reação foi isolada em 5 horas e, nesse período, acompanhando por TLC, notava-se que a mancha do diastereoisômero aumentara nas primeiras 2hs, porém o perfil em 4hs mostrava que tal mancha ficou mais intensa e se manteve por mais 1 hora.

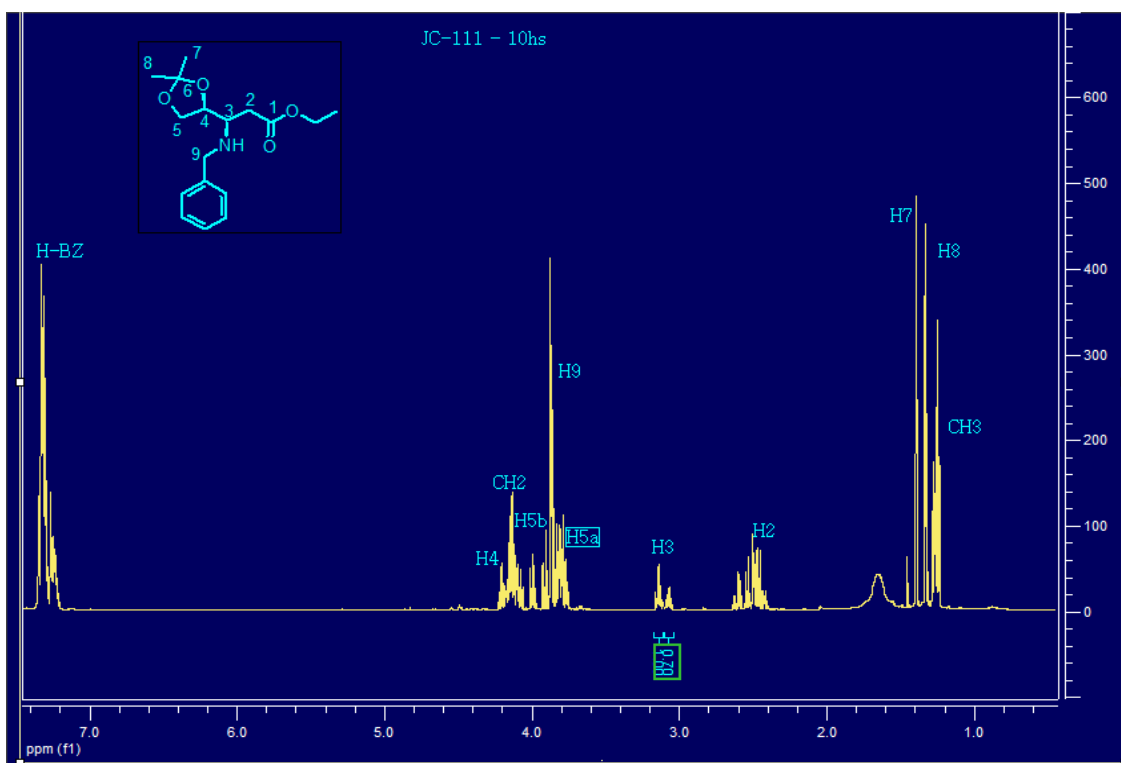


O espectro de RMN mostra que nesse período ocorreu pouca isomerização de (75:25) no material de partida para (69:31).





Após esse período, o perfil cromatográfico não se alterou, porém no final de mais 4 horas, a análise por TLC mostrou as duas manchas muito intensas na impressão que estavam “1:1”, assim isolou-se a reação por tal motivo e por numa experiência anterior ter se perdido uma quantidade significativa de massa do produto isomerizado em tais condições, o que de fato ocorreu; das 44mg deste experimento recuperou-se somente 26mg. Como na reação anterior, deixou-se o período de mais 1 hora com fim de observar mais alguma alteração no perfil, como não houve, totalizou-se 10 horas de experimento, como num experimento anterior.



Como descrito anteriormente, realizou-se um experimento anterior como uma curva de temperatura; uma vez sem a presença de DBU e com o mesmo.

O primeiro não ocorreu uma transformação significativa dos isômeros.

Já o segundo, este experimento também não se obteve sucesso, pois houve uma grande perda de massa de amostra, porém nos espectros brutos, através das metilas da ponte oriunda do manitol protegido, observara-se a isomerização num grau maior, porém, por essa grande perda de massa, a alternativa é sinteticamente inviável.

Primeiramente o sistema foi posto a 60°C, e, por esta condição ficou por 7he30min, não se observara nenhuma mudança na TLC. Em 8hs ficou a 80°C,

também sem muita alteração pela TLC. No fim ficou por 10hs a 100°C mas das 8mg que foram submetidas ao processo somente recuperou-se 1,2mg.

Alilamina:

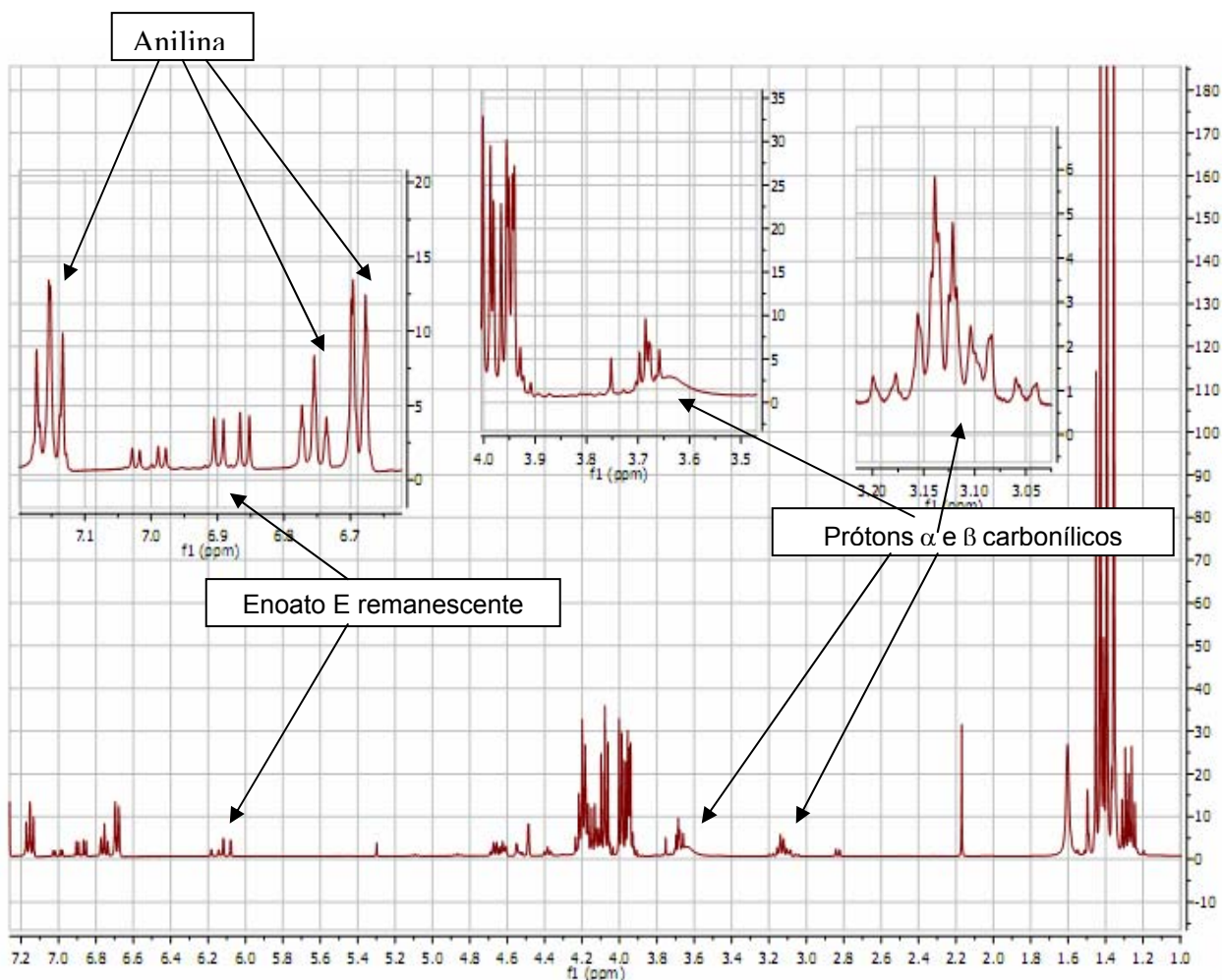
Assim como a benzilamina, a adição também ocorre elementarmente, porém deve-se notar se o sistema está bem tampado, pois a alilamina possui uma volatilidade considerável.

Porém essa volatilidade facilita no isolamento da reação, para tal, basta co-evaporá-la do sistema, se caso o DBU foi utilizado faz-se uma rápida coluna filtrante.

Anilina e aminas aromáticas:

Observou-se quanto à adição da anilina que a reação só ocorre com a adição de DBU mesmo assim sua cinética é longa e o que se julga produto tem o comportamento cromatográfico muito parecido com o enoato E, assim era difícil, dentro da metodologia do trabalho, achar o ponto que o consumo do material de partida se consumira.

Como descrito anteriormente, a reação pode ter apresentado a formação de produtos, porém seu estudo necessitaria de tempo, pois seguiria metodologia de trabalho diferente da adotada do projeto, além disso, essa metodologia seria nova ao laboratório, assim deveria ser estudada e otimizada.

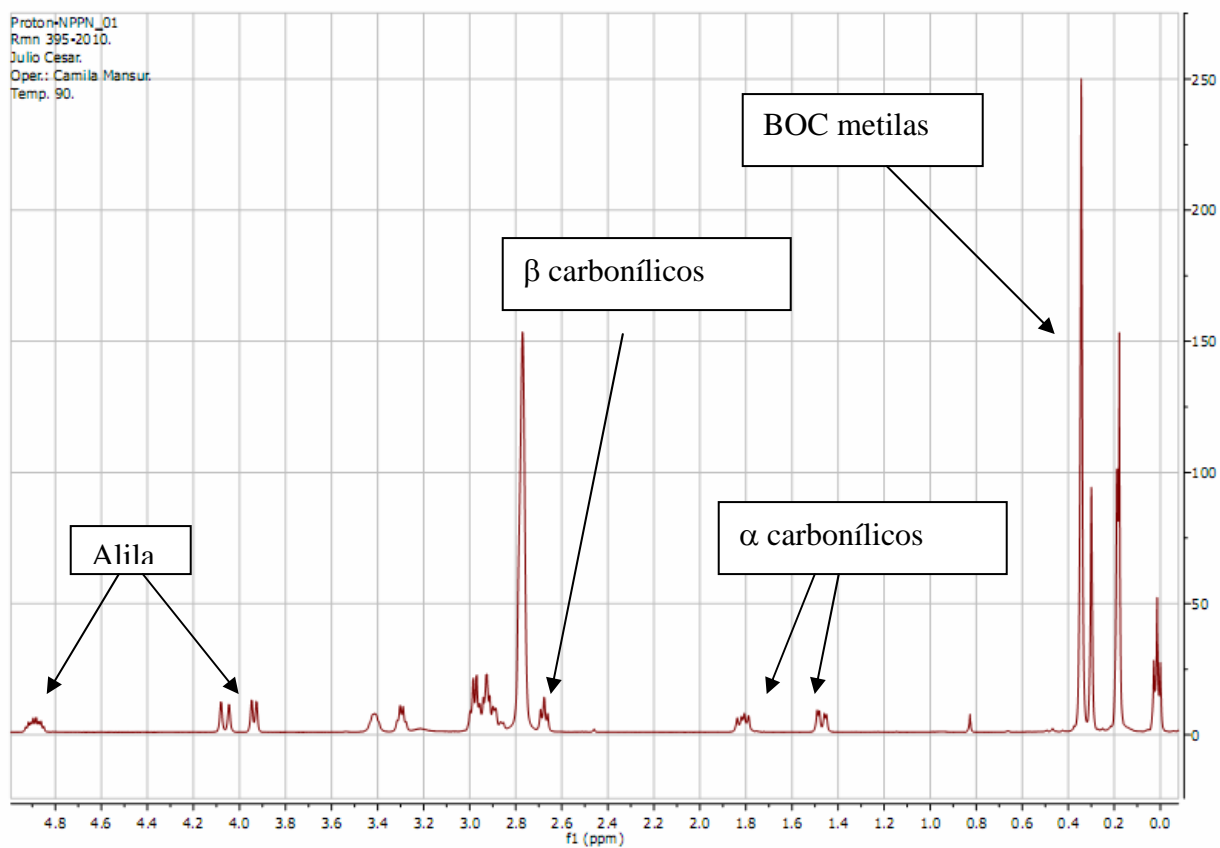


Quanto as outras aminas aromáticas tentou-se solucionar um meio para adicionar aminas aromáticas sólidas aos enoatos, porém, não se obteve sucesso: a proposta era a solubilização no próprio DBU, uma vez que já se descobrira que a adição sem a catálise por este não funcionaria, mas ainda sim, obteve-se dificuldades no isolamento da reação e o que foi isolado não correspondia aos produtos visados.

- Proteção com BOC

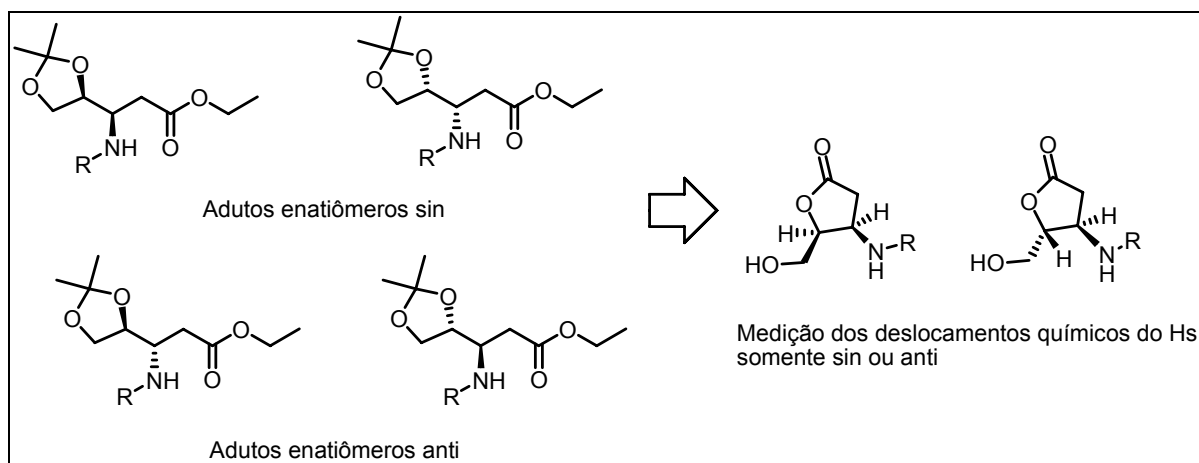
A proteção com BOC mostrou-se viável e uma importante etapa (antes da lactonização) para não induzir a degradação do material de partida quando submetido ao meio ácido, porém sua desvantagem que mediante a formação do carbamato, a visualização dos rotâmeros, dificulta a análise dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento.

Para pelo menos a visualização de alguns sinais com os prótons α carbonílicos e os da alila o experimento foi feito em piridina delterada e a 90°C. Os melhores resultado foram obtidos nessas condições, mas mesmo assim alguns sinais ficaram ruins. Embora as análises apresentem a aparência descrita, os sinais do carbamato são vistos e o produto pode ser elucidado.



- Lactonizações

Dentre as todas as etapas de formação dos produtos do trabalho existe certa probabilidade de formar enantiômeros, não visíveis nas análises, entre as sínteses, trabalhando com dois centros quirais na molécula. Assim a alternativa de exclusão desses possíveis enantiômeros é a lactonização dos adutos, assim, pode ser assegurado que as medições estão baseadas numa só molécula.



Primeiramente as tentativas de lactonização dos adutos provenientes das adições de aminas eram realizadas sem a proteção do nitrogênio recém adicionado, porém, verificou-se que havia degradação do material de partida quando submetido ao meio ácido em qualquer situação.

Daí, com o carbamato e em condições mais brandas (com ácido trifluoroacético) o material de partida não degradava. O tempo de reação era controlado, pois a partir

daí além da reação se processar o carbamato poderia sair desprotegendo a molécula de partida e induzindo a sua degradação. Embora o carbamato fosse uma boa opção para tal processo, a visualização de seus confôrmeros no espectro de RMN impedia que os deslocamentos químicos e constantes de acoplamento fossem medidos com exatidão, mesmo com experimentos a 90°C, assim como com os adutos protegidos, a visualização era comprometida.

No espectro de massas observa-se os m/z ...

Embora tenha se formado a lactona, a alternativa é sinteticamente inviável mediante as informações descritas.

- Benzilações e Alilações

Essas reações tiveram por intuito, substituir metodologicamente a etapa de lactonização.

No trabalho, “benzilou-se” um aduto alil e “alilou-se” um aduto benzil, cada reação teve sua peculiaridade.

A benzilação do aduto alil ocorreu em uma noite, porém é necessária sua purificação para a retirada do excesso de brometo de benzila. Já a alilação do aduto benzil ocorreu em duas semanas e não é necessária sua purificação pois o brometo de alila utilizado co evapora com os solventes utilizados no isolamento.

Além dos espectros, a comprovação que é o mesmo produto sintetizado nessas duas rotas, é que a rotação óptica dos dois foi a mesma.

No seu espectro de RMN observa-se claramente os sinais alílicos e benzílicos devidamente integrados com os outros sinais do espectro.

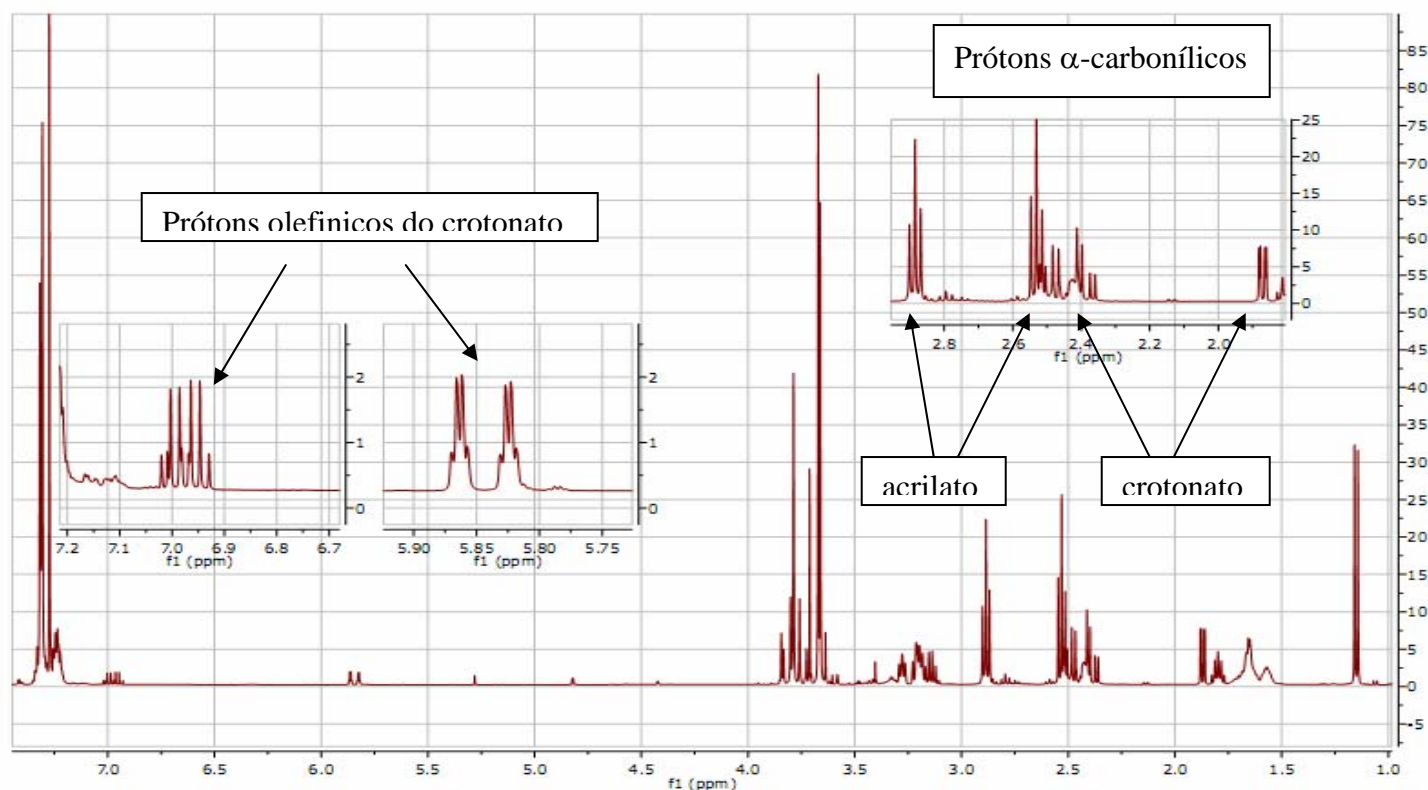
No espectro de massas, observa-se os $m/Z=...$

- Reações competitivas

Durante o decorrer do trabalho realizou-se também o estudo de reatividade de outros enoatos mediante a 1 equivalente das aminas, 0,2 equivalente de DBU e 1 equivalente dos enoatos E e Z do D-(+) Manitol na temperatura ambiente, no caso foi usado 1 equivalente do acrilato de metila ou o crotonato de metila. Os resultados foram observados no espectro de próton do bruto da reação; as condições, situações e reações competitivas serem apresentadas a seguir:

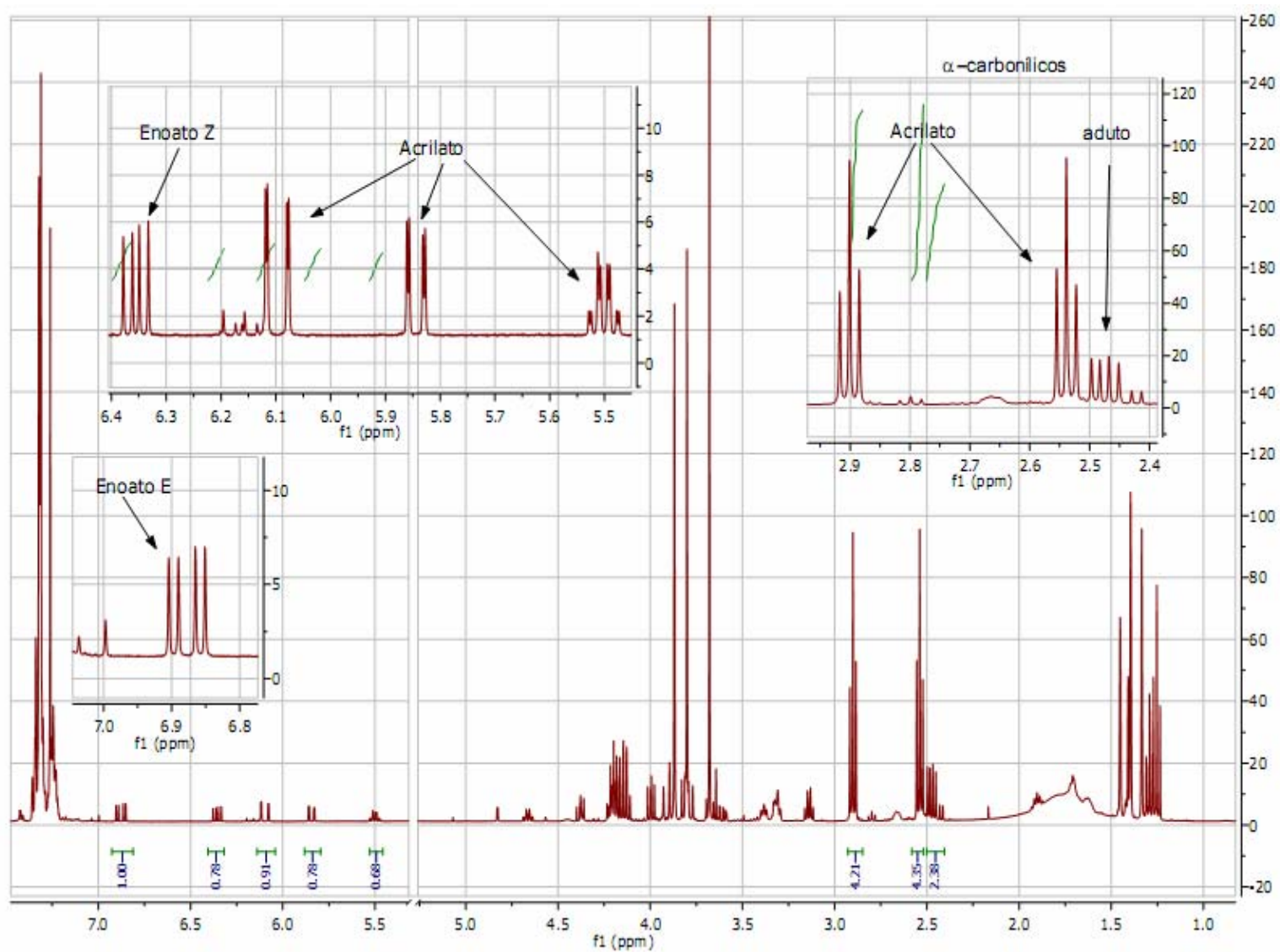
- **Acrilato + Crotonato:**

O espectro mostra que o acrilato é mais reativo que o crotonato, mesmo obtendo no espectro os dois produtos de adição, observou-se na região de olefinas os sinais de 5,83 e 6,96ppm referentes ao crotonato.



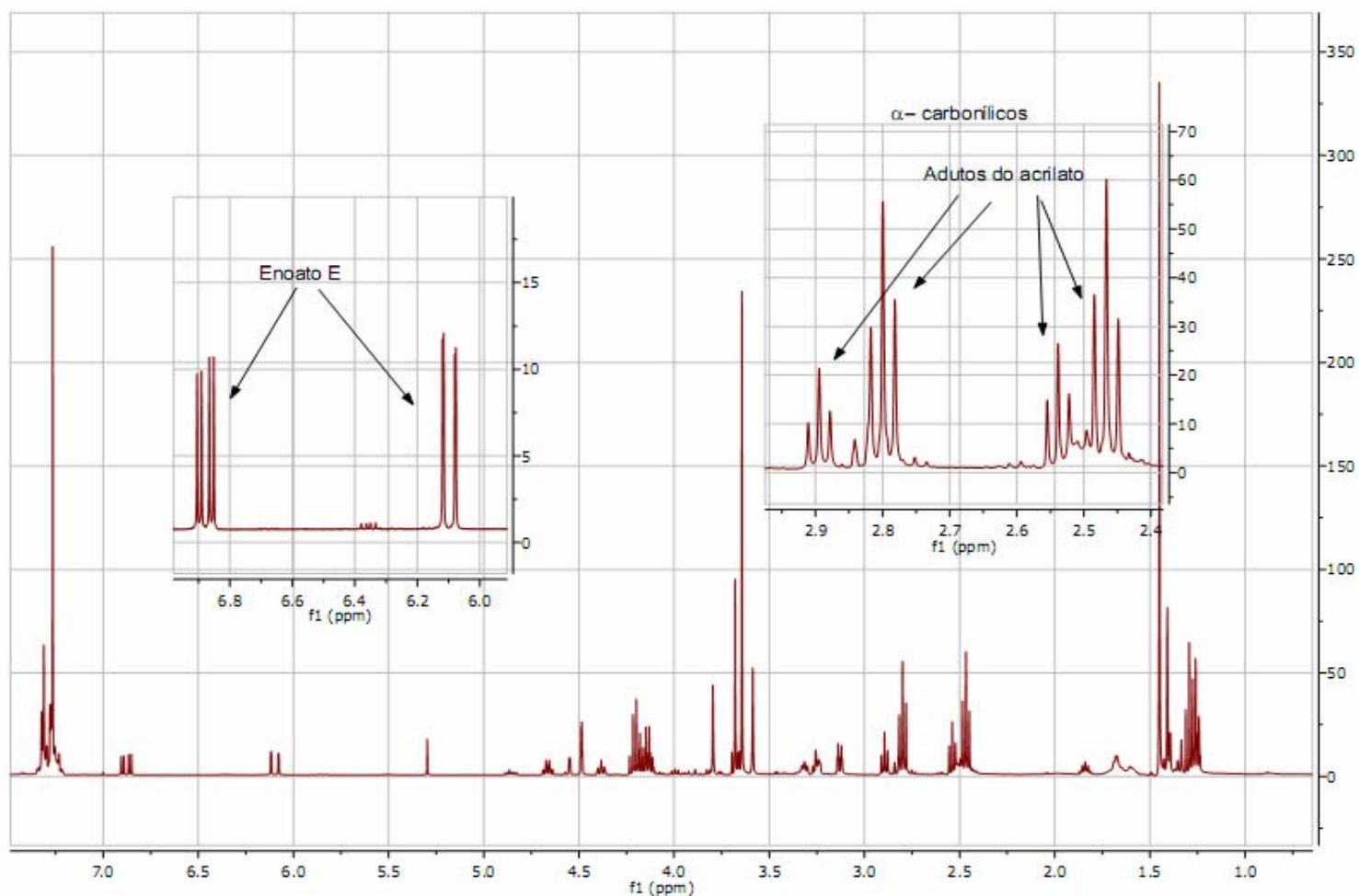
- **Acrilato + Enoato Z:**

Primeiramente no experimento a temperatura ambiente observou-se a reação dos dois enoatos, mostrando que o enoato Z tem reatividade considerável mediante ao acrilato. Porém também se observou a isomerização deste nas condições, daí, o experimento foi repetido a -50°C , e assim, se afirma que a isomerização ocorrera por causa da competição, não pela temperatura. Além disso, nota-se que a proporção entre os reagentes é 1:0,8:0,8 de Enoato E: Enoato Z: Acrilato.



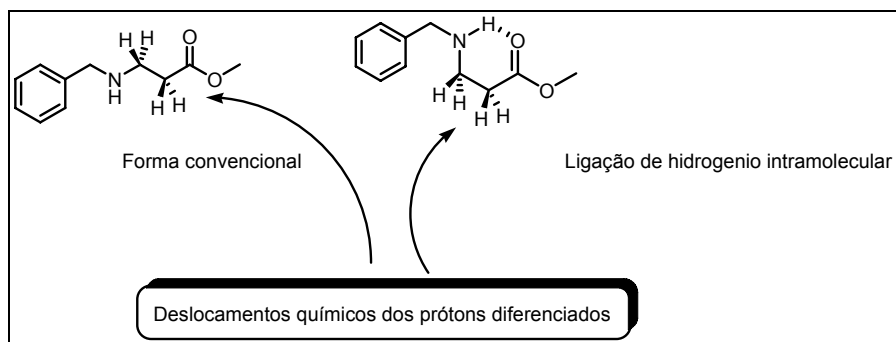
- **Acrilato + Enoato E**

Neste experimento observou-se o consumo total do acrilato e sobra do enoato E, mostrando que seu isômero Z é muito mais reativo, pois competindo com o acrilato consegue formar adutos enquanto nessa situação somente adutos do acrilato são formados.



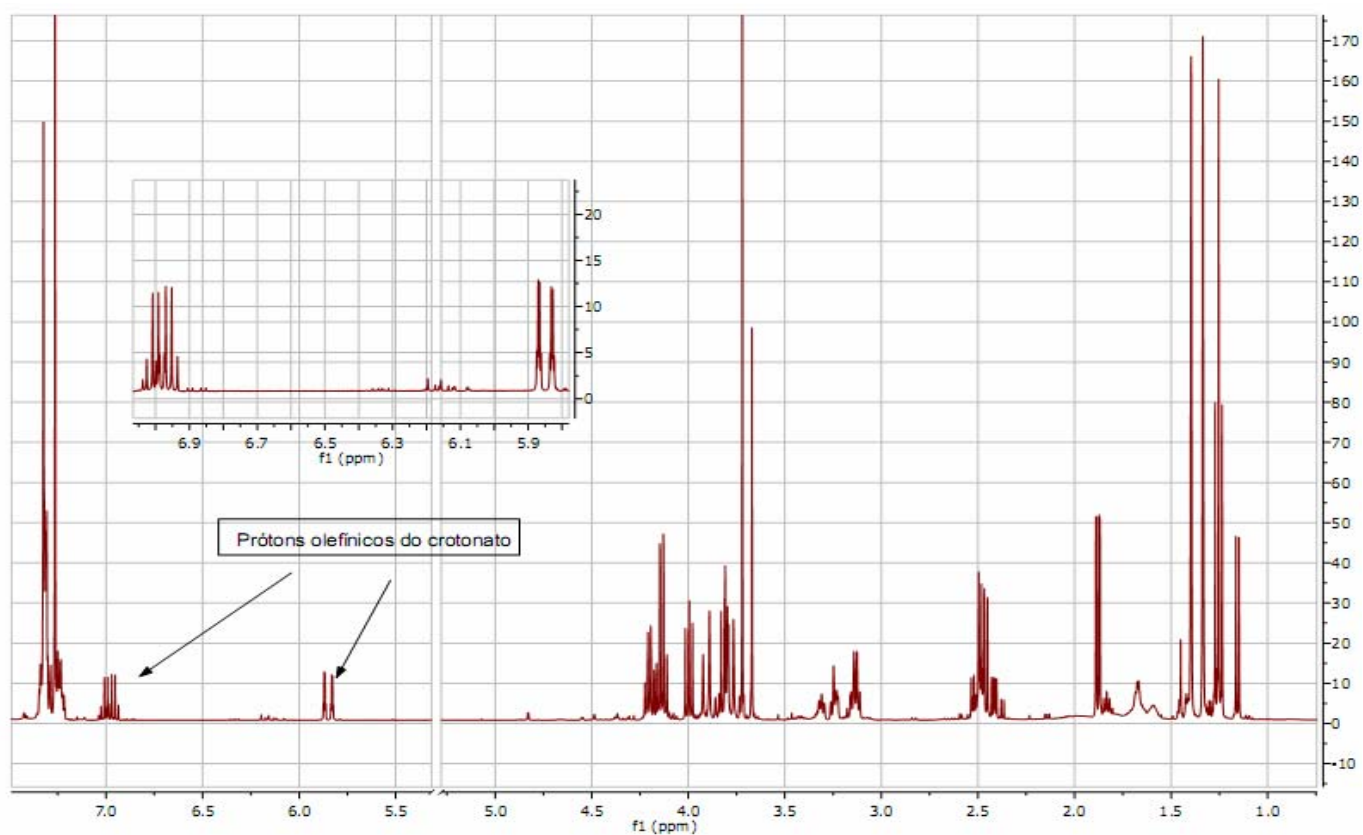
Nos sinais α -carbonílicos nota-se além dos tripletos com maior intensidade o aparecimento de outros, isso corresponde a forma contendo uma ligação de hidrogênio

intramolecular, pela molécula do aduto do acrilato ser menor e mais elementar que um aduto benzil, esta forma é promovida também, mostra-se ela a seguir:



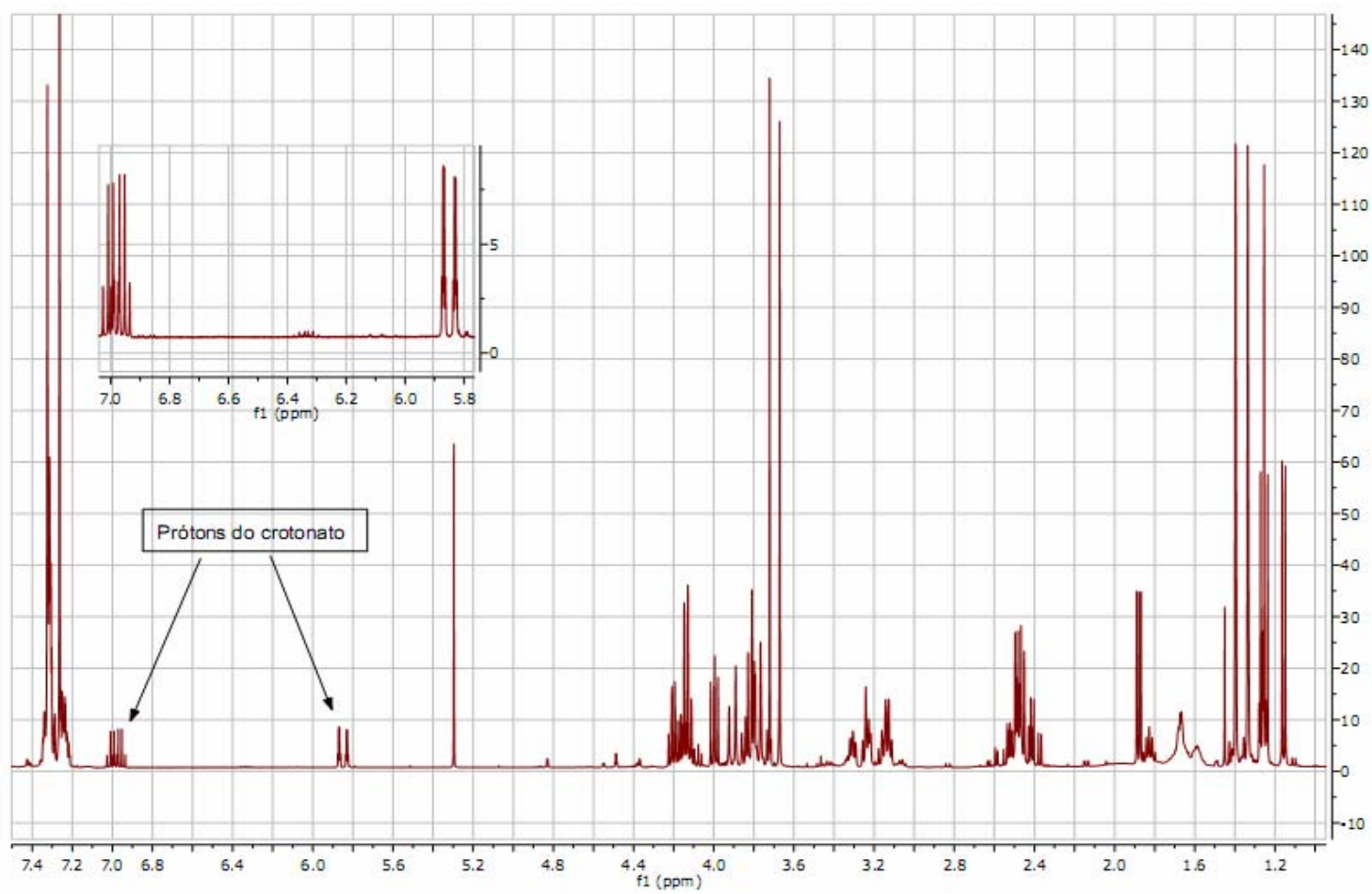
- **Crotonato + Enoato Z:**

Como mais uma prova da reatividade da olefina Z, nota-se no espectro de próton o consumo total de enoato Z e a sobra considerável de crotonato, mesmo coma formação de um pouco de seu aduto.



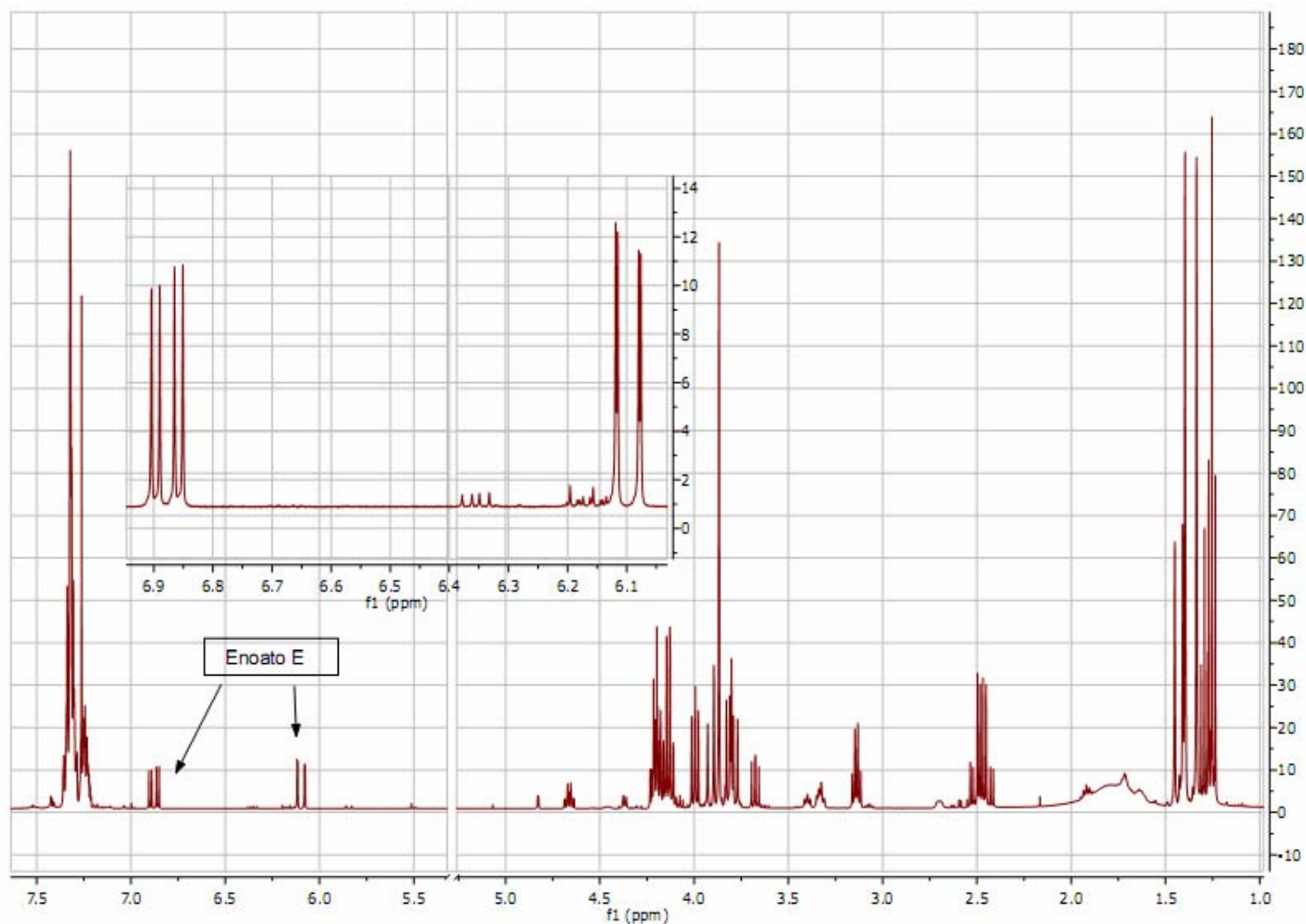
- **Crotonato + Enoato E**

Mediante ao crotonato, a olefina E se mostra também reativa, neste caso houve o consumo do enoato e a sobra de crotonato e um pouco da formação de seu aduto.



- **Enoato E + Enoato Z:**

A reação se processou a -50°C , e, conforme descrito anteriormente, nessa condição poder-se-á afirmar que a quantidade de enoato E é proveniente da competição não de uma isomerização. Como resultado observa-se que o enoato Z é mais reativo que o E e, como todas as outras reações, é regioselectivo pois a formação de adutos sin é predominante.



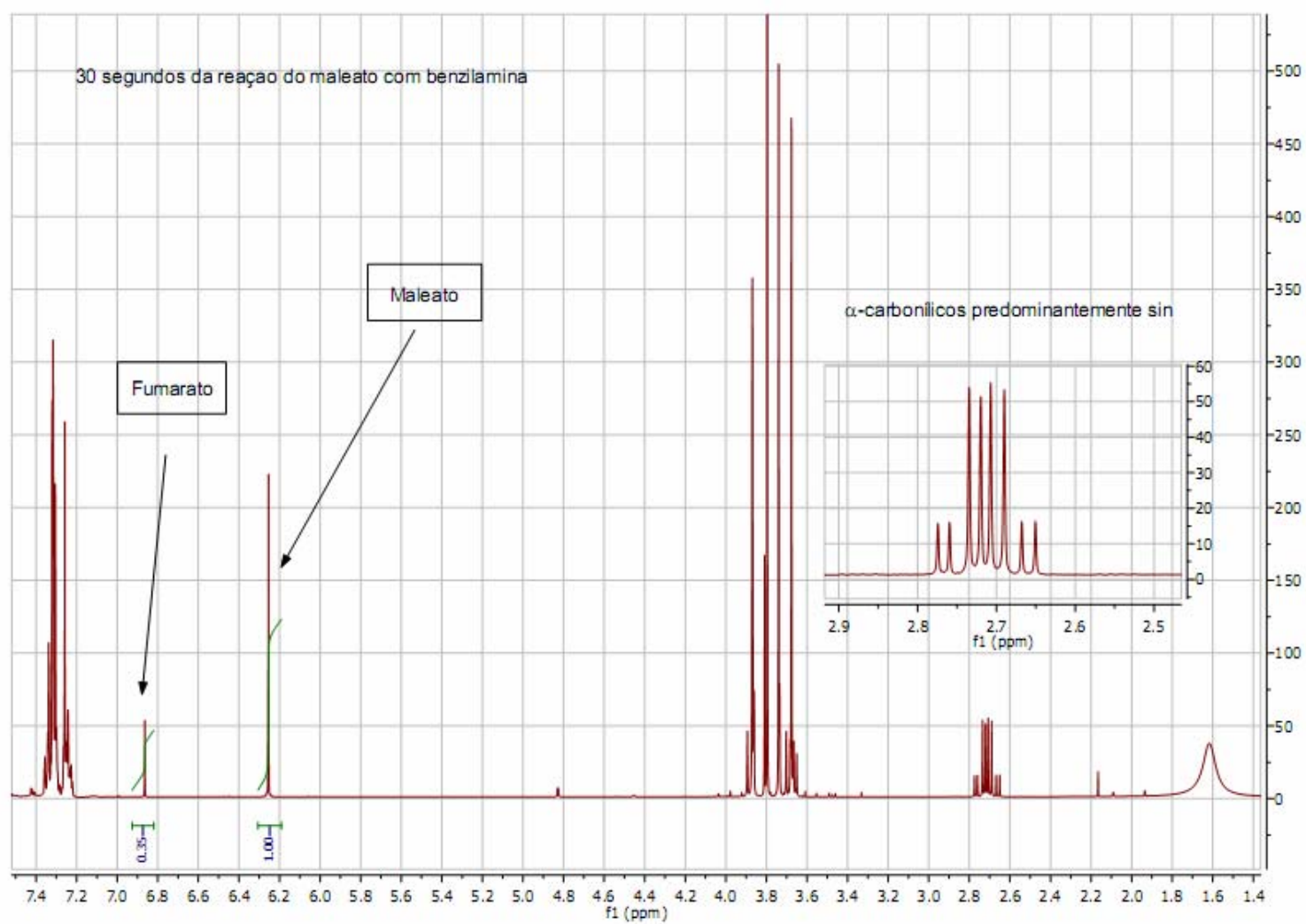
- Adição de aminas a outros enoatos

Com a busca da afirmação que os processos de isomerizações de olefinas Z quando adicionadas de aminas, formações de complexos com DBU e seletividades e reatividades.

Nesse pequeno estudo, utilizou-se o Fumarato de di-metila, o Maleato de di-metila, a benzilamina e o DBU nas equivalências de uma adição nas condições de trabalho do projeto (1 de enoato, 5 de amina e 0,2 de DBU a -50°C).

Quando na catálise de DBU, as duas reações se processam dentro de uma hora e, por acompanhamento por espectro de RMN, não se observou nenhuma isomerização após a retirada de uma alíquota de 40min do bruto da reação.

Quando em condições sem a catálise por DBU, conseguiu-se com 30 segundos de reação, a captura da isomerização de 74:26 do maleato a fumarato na presença de benzilamina. Embora a reação se processe em uma noite, dentro de cinco minutos não se observa intensamente o sinal olefínico, nem do maleato nem do fumarato. Sem a catálise por DBU a reação de fumarato com benzilamina se processa em dois dias. Esses tempos reacionais foram baseados na análise por TLC embora nos espectros de próton dentro dos 5 minutos não apareçam mais os sinais olefínicos.



Conclusões

Tendo em vista o conteúdo apresentado, vários fatores podem influenciar na adição de Aminas aos enoatos. Nota-se que desde a geometria do substrato até a característica do nucleófilo e do meio reacional induzirão a estereoquímica e até a posterior reatividade dos produtos formados.

Observa-se que certos trabalhos publicados evidenciam o meio reacional, sendo geralmente um solvente prótico, dando a crer, na sua afirmativa, que a proposta mecanística do processo pode fluir à transferência de próton realizada pelo meio. Para condução da estereoquímica utilizam-se catalisadores quirais, desde catalisadores organometálicos até organocatalisadores, permitindo um melhor enfoque no estudo e na formação de produtos.

Utilizando-se um substrato com um centro quiral vizinho a outro pró-quiral localizado num dos carbonos da ligação dupla do sistema conjugado carbonílico e, juntamente com a forma de catálise, o estudo da adição de nucleófilos nitrogenados fica compreensível.

A partir de produtos naturais, como o D-manitol usado, consegue-se obter recursos para um estudo mecanístico e comportamental de substâncias orgânicas, contribuindo assim para novas rotas de síntese de outras moléculas; Como se trata de

uma adição de compostos nitrogenados, muitas moléculas bioativas podem ter suas rotas sintéticas formuladas.

Referências:

1. CLAYDEN J.; GREEVES N.; WARREN S.; WOTHERS P.; **Organic Chemistry**. Oxford. 2001

2. CAREY F. A.; SUNDBERG R. J.; **Advanced Organic Chemistry, Part B – Reactions and synthesis**. Willey. 5^a ed.

3. ZHU et al. A Highly Stereoselective Organocatalytic Tandem Aminooxylation/Aza-Michael Reaction for the Synthesis of Tetrahydro-1,2-Oxazines. *Org. Lett.*, Vol. 10, No. 20, 2008.

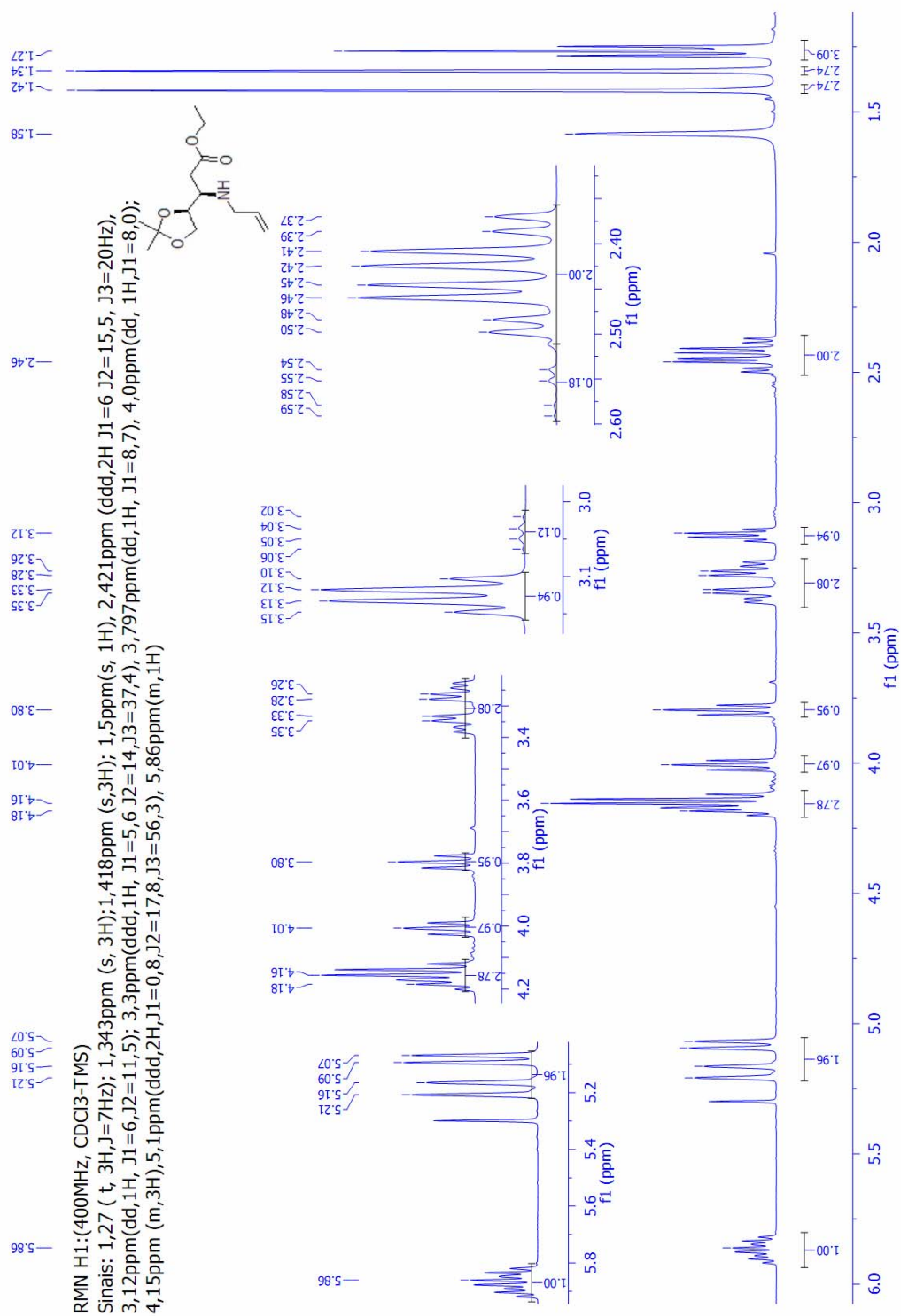
4. KANTAM M. L.; NEELIMA B.; REDDY C. V.; CHAKRAVARTI R. **Aza-Michael Addition of Imidazole to α,β -Unsaturated Compounds and Synthesis of α -Amino Alcohols via Nucleophilic Ring Opening of Epoxides Using Copper(II) Acetylacetonate ($\text{Cu}(\text{acac})_2$) Immobilized in Ionic Liquids**. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007, 46, 8614-8619.

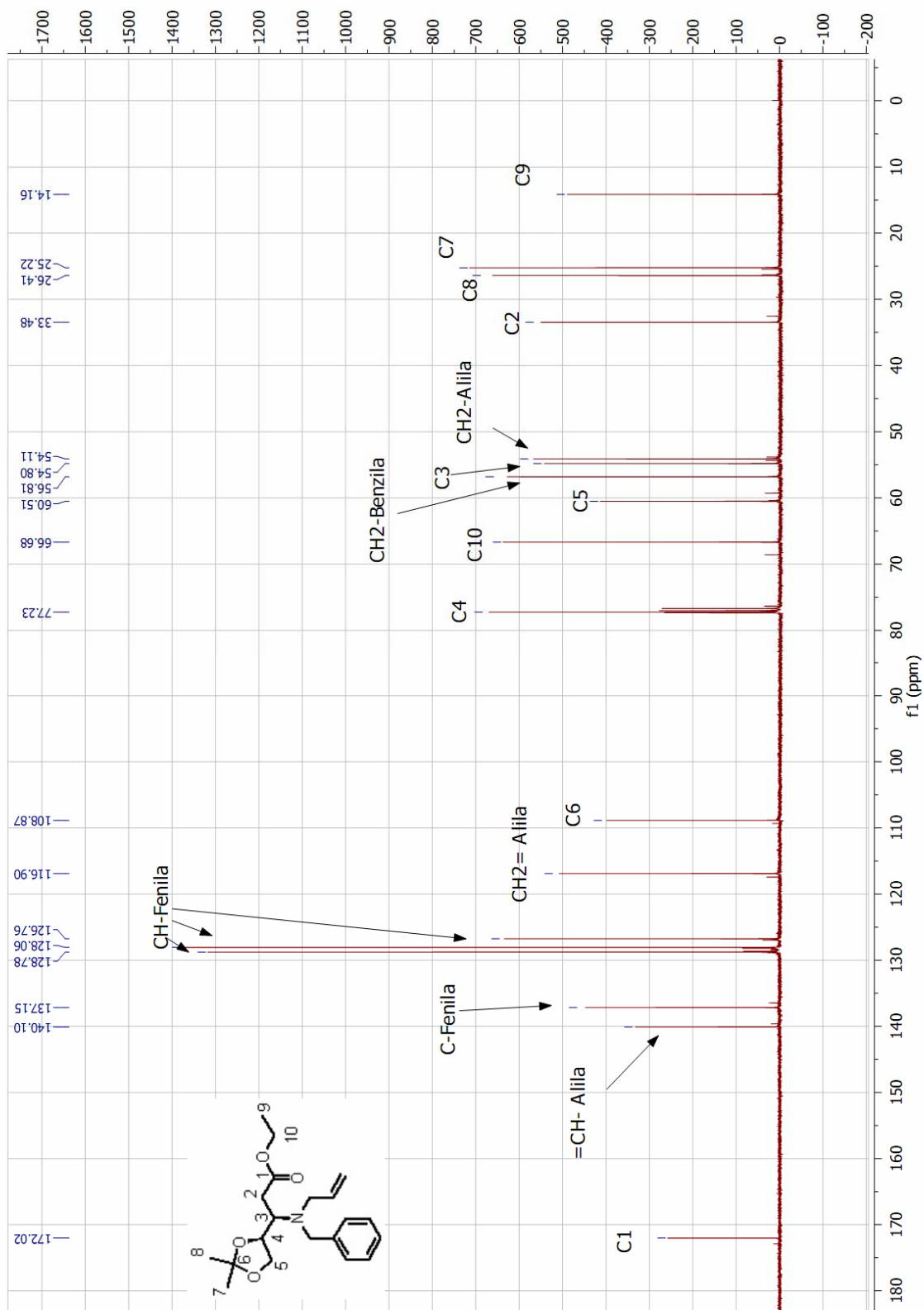
5. YAMAGIWA N., QIN H., MATSUNAGA S., SHIBASAKI M. **Lewis Acid-Lewis Acid Heterobimetallic Cooperative Catalysis: Mechanistic Studies and Application in Enantioselective Aza-Michael Reaction.** J. Am. Chem. Soc. 9 VOL. 127, N°. 38, 2005.
6. FUSTERO S., JIMENEZ D., SANCHEZ-ROSELLO M., DEL POZO C.. **Microwave-Assisted Tandem Cross Metathesis Intramolecular Aza-Michael Reaction: An Easy Entry to Cyclic α -Amino Carbonyl Derivatives.** J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 6700-6701.
7. FUSTERO S. et al. **New Fluorinated Peptidomimetics through Tandem Aza-Michael Addition to α -Trifluoromethyl Acrylamide Acceptors: Synthesis and Conformational Study in Solid State and Solution.** J. Org. Chem. 2009, 74, 3122–3132.
8. RICE G., WHITE M. C. **Allylic C-H Amination for the Preparation of syn-1,3-Amino Alcohol Motifs.** J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 11707–11711.
9. EKICI et al. **Aza-Peptide Michael Acceptors: A New Class of Inhibitors Specific for Caspases.** J. Med. Chem. 2004, 47, 1889 -1892.
10. EKICI et al. **Design, Synthesis, and Evaluation of Aza-Peptide Michael Acceptors as Selective and Potent Inhibitors of Caspases-2,-3,-6,-7,-8,-9, and-10.** J. Med. Chem. 2006, 49, 5728-5749.

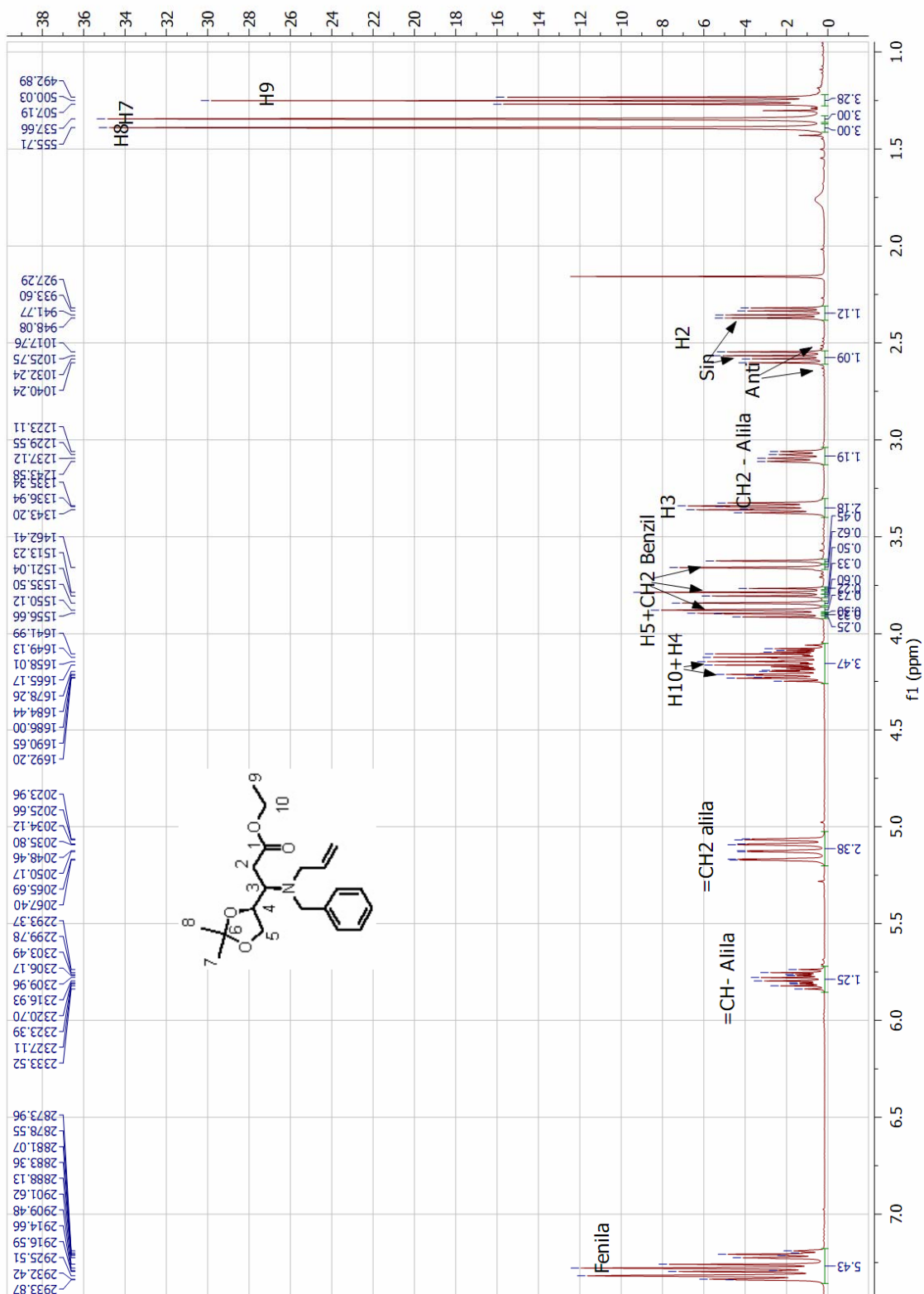
11. LASSALETTE J. M., VAZQUEZ J., PRIETO A., FERNANDEZ R., RAABE G., ENDERS D., **Asymmetric Synthesis of Succinic Semialdehyde Derivatives.** J.Org.Chem. 2003, 68, 2698-2703.
12. FERREIRA A. R. G., VILELA G. V. M. A., AMORIM M. B. , PERRY K.P., SILVA A. J. R., DIAS A. G., COSTA P. R. R. **Stereoselective Conjugate Addition of Benzyl Phenylsulfonyl Carbanions to Enones Derived from D-Mannitol.** J.Org.Chem. 2004, 69, 4013 – 4018.
13. RUANO J. L. G., HARO T., SINGH R., BELENCID M. B. **An Efficient Method for the Synthesis of Nitropiperidones.** J.Org.Chem. 2008, 73, 1150-1153.
14. COSTA J. S., DIAS A. G. , ANHOLETO A. L., MONTEIRO M. D., PATROCÍNIO V. L., COSTA P. R. R. **Syn-Selective Michael Addition of Nitromethane Derivatives to Enones Derived from (R)-(+)-Glyceraldehyde Acetonide.** J.Org.Chem. 1997, 62, 4002-4006.
15. KAVITA DE, LEGROS J., CROUSSE B., BONNET-DELPON D. **Solvent-Promoted and-Controlled Aza-Michael Reaction with Aromatic Amines.** J.Org.Chem. 2009, 74, 16, 6260-6265.

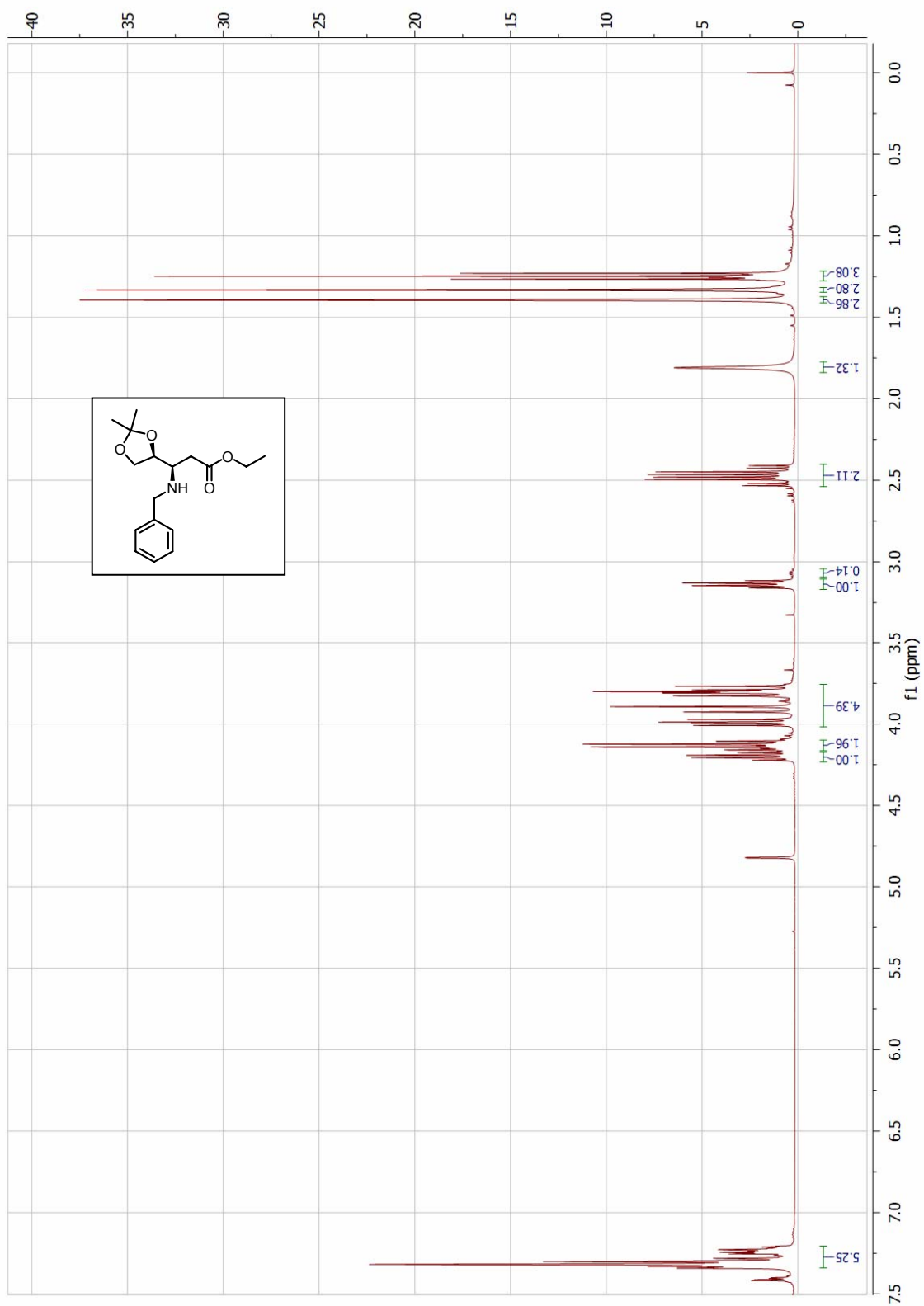
16. DAVIES S. G., SMITH A. D., PRICE P. D. **The conjugate addition of enantiomerically pure lithium amides as homochiral ammonia equivalents: scope, limitations and synthetic applications.** Tetrahedron: Asymmetry 16 (2005) 2833–2891.

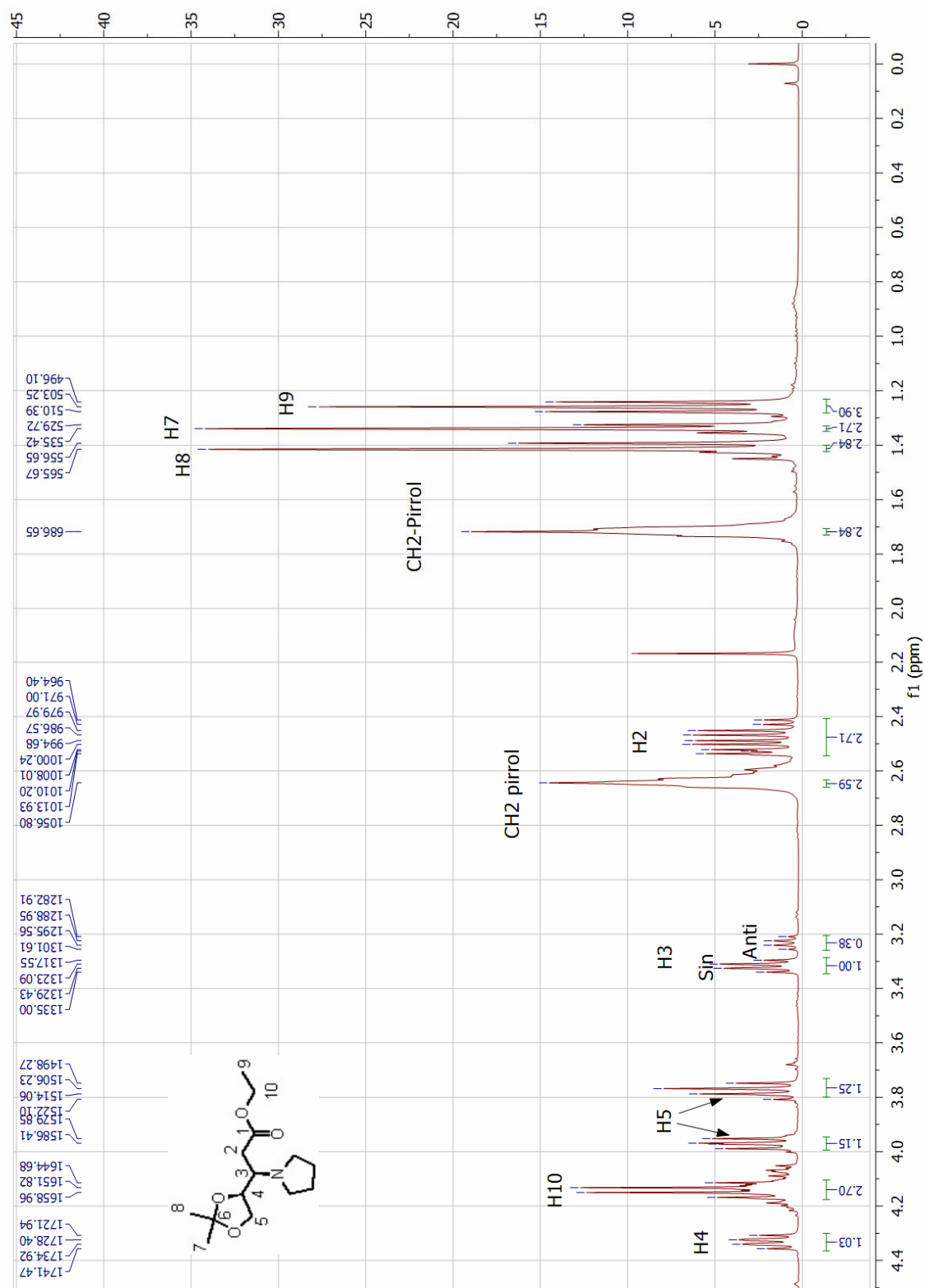
Espectros











Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)