

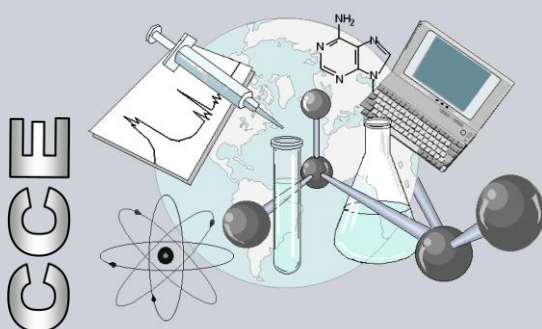


**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ**

**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**FRANCIELI FURLAN CHOMA**

**Adutos de Knoevenagel do ácido de Meldrum:  
Metodologias de acoplamento e redução via  
transferência catalítica de hidrogênio**



**Centro de  
Ciências Exatas**

**MARINGÁ, ABRIL/2016**

**FRANCIELI FURLAN CHOMA**

**Adutos de Knoevenagel do ácido de Meldrum:  
Metodologias de acoplamento e redução via  
transferência catalítica de hidrogênio**

Dissertação apresentada por  
**FRANCIELI FURLAN CHOMA** ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Química do Departamento de Química do  
Centro de Ciências Exatas da  
Universidade Estadual de Maringá como  
parte dos requisitos para a obtenção do  
título de Mestre em Química.

**ORIENTADOR:** Prof.<sup>o</sup> Dr. Emerson Meyer

**MARINGÁ, ABRIL/2016**



**Universidade Estadual de Maringá**

Centro de Ciências Exatas  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

Este é o exemplar definitivo da Dissertação apresentada por **Francieli Furlan Choma**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 20 de abril de 2016.

**COMISSÃO JULGADORA:**

Prof. Dr. Emerson Meyer  
Presidente - DQI/UEM

Profa. Dra. Fernanda Andréia Rosa  
Membro - DQI/UEM

Prof. Dr. Fernando Molin  
Membro - UTFPR

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

C548a Choma, Francieli Furlan  
Adutos de Knoevenagel do ácido de Meldrum:  
Metodologias de acoplamento e redução via  
transferência catalítica de hidrogênio / Francieli  
Furlan Choma -- Maringá, 2016.  
150 f. : il., color., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Emerson Meyer.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de  
Maringá, Centro de Ciência Exatas. Departamento de  
Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

1. Ácido de Meldrum. 2. Solventes eutéticos. 3.  
Formiato de trietilamônio. I. Meyer, Emerson,  
orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro  
de Ciências Exatas. Departamento de Química.  
Programa de Pós-Graduação em Química. IV Título.

CDD 21.ed. 541.3482

AHS

*Dedico este trabalho*

*Aos meus pais, Gylmar e Lucilene,  
à minhas irmãs Luciana, Jaqueline e  
Gabrielli e ao meu marido Kleber, pelo  
apoio, incentivo, companheirismo, carinho e  
sobretudo pelo Amor!*

## Agradecimentos

À Deus pela oportunidade de vivenciar este momento único.

Aos meus pais Gilmar e Lucilene pelo amor, preocupação, dedicação e incentivo em todos os momentos de minha vida. As minhas irmãs Luciana, Jaqueline e Gabrielli que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, e pelo amor incondicional.

Ao meu amor Kleber que sempre me incentivou e esteve sempre presente, pela dedicação, pelo apoio, pelo amor e carinho.

À toda minha família, em especial aos meus cunhados, tios, sogra, sobrinha, primos, pelo incentivo e pelos momentos felizes.

Ao meu orientador Prof. Dr. Emerson Meyer pela paciência, ensinamentos e pela orientação deste trabalho.

Aos amigos de laboratório, Françoase, Sabrina e Diogo pela amizade e companhia ao longo do mestrado, em especial a Anatália pelo companheirismo, pelas conversas de incentivo, e amizade.

Aos amigos Évelin, Antônio, Aline, Érica, Josi, pela amizade.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Química pela ajuda e suas contribuições.

Em especial as professoras Fernanda e Gisele pelas contribuições na qualificação deste trabalho e ao professor Eduardo Pilau e ao João Raul pelas análises de espectrometria de massas.

À Universidade Estadual de Maringá, especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Química.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por conceder a bolsa de mestrado.

À todas as pessoas as quais ainda não foram mencionadas, e que contribuíram para que isso fosse possível, muito obrigada !



*“Tudo parece impossível até que seja feito”*

*Nelson Mandela*

*“Que os vossos esforços desafiem as  
impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes  
coisas do homem foram conquistadas do que  
parecia impossível”*

*Charles Chaplin*

## **Adutos de Knoevenagel do ácido de Meldrum: Metodologias de acoplamento e redução via transferência catalítica de hidrogênio**

### **RESUMO**

O presente trabalho visou o estudo de metodologias para a síntese de derivados arilidênicos e de derivados monoalquilados do ácido de Meldrum, que são intermediários sintéticos para a preparação de diversos compostos heterocíclicos. Os derivados arilidênicos do ácido de Meldrum são obtidos a partir da condensação de Knoevenagel do ácido de Meldrum (AM) com aldeídos aromáticos, sendo que as sínteses foram realizadas em diversos meios reacionais considerados “verdes”, como água, líquidos iônicos e solventes eutéticos. Os derivados arilidênicos do AM foram obtidos com rendimentos satisfatórios e foram facilmente isolados. A redução desses derivados levou à formação dos respectivos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum, utilizando-se um processo de transferência catalítica de hidrogênio. Diferentes espécies hidrogênio-doadoras como formiato de trietilamônio (TEAF), formiato de amônio (AF) e hipofosfito de sódio foram testados. O processo empregando o TEAF foi monitorado por espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS/MS) com o intuito de caracterizar intermediários reacionais que possam auxiliar na elucidação do mecanismo desta reação.

**Palavras-chave:** Ácido de Meldrum, solventes eutéticos, formiato de trietilamônio.



## **Knoevenagel adducts of Meldrum's acid: Coupling methodologies and reduced of catalytic hydrogen transfer**

### **ABSTRACT**

In this work, several methodologies focusing the preparation of Meldrum's acid derivatives, such as condensation products with aromatic aldehydes and monoalkylated derivatives, were evaluated. The so called "green protocols" – using water, ionic liquids and deep eutectic solvents - were applied to synthesize the Knoevenagel adducts from Meldrum's acid. In general, the overall yields were observed to be good and the methodologies easy to be performed. Additionally, some studies regarding the application of hydrogen transfer agents, such as triethylammonium formate, ammonium formate and sodium hypophosphite, were performed in order to obtain monoalkylated derivatives of the Meldrum's acid from the respective arylidene derivatives. The mechanism of the process using triethylammonium formate was studied using electrospray ionization mass spectroscopy (ESI-MS/MS).

**Keywords:** Meldrum's acid, deep eutectic solvents, triethylammonium formate.

## Lista de Abreviaturas e Siglas

AF - Formiato de amônio  
AM - Ácido de Meldrum  
CCD - Cromatografia em camada delgada  
CDCl<sub>3</sub> - Clorofórmio deuterado  
ChCl - Cloreto de colina  
ChCl/Gli - Mistura de cloreto de colina e glicerol  
ChCl/Oxa - Mistura cloreto de colina e ácido oxálico  
ChCl/U - Mistura de cloreto de colina e ureia  
CTH - Transferência catalítica de hidrogênio  
d - Duplete  
dd - Duplete de duplete  
DES - Solvente eutético (deep eutetic solvents)  
DMF - Dimetilformamida  
DMSO - Dimetilsulfóxido  
DMSO-d<sub>6</sub> - Dimetilsulfóxido deuterado  
ESI-MS - Espectroscopia de massas com ionização eletrospray  
ESI-MS/MS - Fragmentação por espectroscopia de massas com ionização eletrospray  
EtOH - Etanol  
HBD - Doador de ligação de hidrogênio  
IV - Absorção no infravermelho  
J - Constante de acoplamento  
m - Multiplete  
M.O. - Irradiação de micro-ondas  
m/z - Razão massa/carga  
MeCN - Acetonitrila  
MeOH - Metanol  
MM - Massa molar  
P.f. - Ponto de fusão  
pKa - (-) Logaritmo da constante de dissociação ácida  
RMN de <sup>13</sup>C - Ressonância magnética nuclear de carbono-13  
RMN de <sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
s - Simpleto  
t - Tripleto  
TEAA - Acetato de trietilamônio  
TEAF - Formiato de trietilamônio  
THF - Tetrahidrofurano  
TMS - Tetrametilsilano  
δ - Deslocamento químico

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Reação <i>one pot</i> de formação do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum.....	15
<b>Esquema 2.</b> Síntese do ácido de Meldrum.....	16
<b>Esquema 3.</b> Condensação de Knoevenagel com o malonato de dietila*.....	19
<b>Esquema 4.</b> Síntese dos derivados alquilidênico/arilidênico do ácido de Meldrum..	20
<b>Esquema 5.</b> Exemplos de condições reacionais utilizadas para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum.....	20
<b>Esquema 6.</b> Derivados alquilidênico/arilidênico do ácido de Meldrum como precursores de diversos heterocíclis.....	21
<b>Esquema 7.</b> Produtos da reação de condensação de Knoevenagel entre o AM e aldeídos.....	22
<b>Esquema 8.</b> Formação de solvente eutético a partir do cloreto de colina e ureia (ChCl/U 1:2).....	23
<b>Esquema 9.</b> Reações na presença de solventes eutéticos.....	25
<b>Esquema 10.</b> Reduções de compostos $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando CTH.....	27
<b>Esquema 11.</b> Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum.....	28
<b>Esquema 12.</b> Proposta de mecanismo de formação do derivado arilidênico do ácido de Meldrum.....	32
<b>Esquema 13.</b> Formação dos derivados dialquilados do AM.....	36
<b>Esquema 14.</b> Síntese do derivado arilidênico do AM <b>5f</b> em micro-ondas.....	39
<b>Esquema 15.</b> Síntese dos derivados arilidênicos em líquido iônico (TEAA).....	45
<b>Esquema 16.</b> Proposta de mecanismo de formação do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum em TEAF.....	49
<b>Esquema 17.</b> Tentativa de síntese do derivado monoalquilado do AM, <b>6c</b> .....	50
<b>Esquema 18.</b> Tentativa de redução do derivado arilidênico do ácido de Meldrum na presença de $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ .....	56
<b>Esquema 19.</b> Reação de condensação/redução em TEAF monitorada por ESI-MS/MS.....	57
<b>Esquema 20.</b> Íons interceptados e caracterizados na reação de condensação/redução como o derivado arilidênico do AM em $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ e $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ .....	63

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> pKa de análogos 1,3-dicarbonílicos do AM em DMSO.....	17
<b>Figura 2.</b> Centros reativos do ácido de Meldrum.....	17
<b>Figura 3.</b> Variedade de derivados reativos do ácido de Meldrum*.....	18
<b>Figura 4.</b> Principais estruturas de sais de haletos e doadores de ligação de hidrogênio (HBD) utilizados em DES *.....	24
<b>Figura 5.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto <b>5a</b> .....	34
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto <b>5a</b> .....	34
<b>Figura 7.</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto <b>5a</b> .....	35
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) para o derivado dialquilado, composto <b>5.1g</b> .....	37
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) para o 2,2-Dimetil-(5-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto <b>5g</b> , em mistura com ácido de Meldrum.....	38
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto <b>6a</b> .....	51
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto <b>6a</b> .....	52
<b>Figura 12.</b> Estrutura do derivado monoalquilado do AM ( <b>a</b> ) e o derivado arilidênico do AM ( <b>b</b> ).....	53
<b>Figura 13.</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto <b>6a</b> .....	53
<b>Figura 14.</b> Espectro de ESI-MS da reação entre o ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo zero (t=0), modo positivo.....	58
<b>Figura 14a.</b> Íons interceptados e caracterizados na reação de condensação/redução no t=0, modo positivo.....	58
<b>Figura 15.</b> Espectro de ESI-MS da reação entre o ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo zero (t=0), modo negativo.....	59
<b>Figura 16.</b> Espectro de ESI-MS da reação entre o ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=10min, modo positivo.....	60
<b>Figura 17.</b> Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=10min, modo negativo.....	60

**Figura 18.** Condensação de Knoevenagel/redução monitorada por ESI-MS/MS, modo negativo em t=0, 10, 30 e 90min.....61

**Figura 19.** Espectro de ESI-MS do derivado arilidênico do AM em água/acetonitrila, modo negativo.....62

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum ( <b>5a-i</b> ) em água.	31
<b>Tabela 2.</b> Resultados obtidos para a síntese do derivado <b>5f</b> em micro-ondas.....	39
<b>Tabela 3.</b> Síntese dos derivados arilidênicos do AM ( <b>5a-i</b> ) em micro-ondas.....	40
<b>Tabela 4.</b> Condições reacionais empregadas na síntese do derivado arilidênico do AM <b>5a</b> , utilizando ChCl/U 1:2.....	41
<b>Tabela 5.</b> Síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum ( <b>5a-h</b> ) utilizando ChCl/U 1:2.....	42
<b>Tabela 6.</b> Síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum ( <b>5a-h</b> ) utilizando solventes eutéticos.....	43
<b>Tabela 7.</b> Síntese dos derivados arilidênicos do AM e do cianoacetato de etila.....	46
<b>Tabela 8.</b> Síntese dos derivados monoalquilados do AM ( <b>6a-h</b> ), em TEAF.....	48
<b>Tabela 9.</b> Síntese dos derivados monoalquilados do AM, na presença de TEAF e co-solventes.....	50
<b>Tabela 10.</b> Condições reacionais testadas para a síntese do derivado monoalquilado do AM na presença de AF.....	54

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	14
1.1.	REVISÃO .....	16
1.1.1	Ácido de Meldrum, síntese e breve histórico. ....	16
1.1.2	Reatividade do ácido de Meldrum .....	16
1.1.3	Condensação de Knoevenagel.....	18
1.1.4	Solventes eutéticos.....	23
1.1.5	Redução por transferência catalítica de hidrogênio.....	26
1.1.6	Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum .....	27
2	OBJETIVOS .....	29
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
3.1	Metodologias de síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum.....	30
3.1.1	Síntese em água, método convencional (A). ....	30
3.1.2	Caracterização dos derivados arilidênicos do AM .....	33
3.1.3	Formação dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum .....	35
3.1.4	Caracterização dos derivados dialquilados do AM .....	36
3.1.5	Síntese em água, método em micro-ondas (B). ....	38
3.1.6	Síntese em solventes eutéticos .....	40
3.1.7	Síntese em líquido iônico, acetato de trietilamônio TEAA. ....	45
3.2	Metodologias de síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum	47
3.2.1	Formiato de trietilamônio (TEAF).....	47
3.2.2	Formiato de trietilamônio (TEAF) e co-solventes.....	49
3.2.3	Caracterização dos derivados monoalquilados do AM .....	51
3.2.4	Formiato de amônio (AF).....	54
3.2.5	Hipofosfito de sódio (NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> ).....	56
3.3	Estudos mecanísticos por espectrometria de massas (ESI-MS/MS).....	57
4	CONCLUSÃO .....	64



5	SEÇÃO EXPERIMENTAL .....	65
5.1	Instrumentação, materiais e métodos .....	65
5.2	Procedimento geral de síntese .....	66
5.2.1	Procedimento geral para a síntese do ácido de Meldrum (2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona). .....	66
5.2.2	Procedimento geral para a síntese de derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-h), método em água.....	67
5.2.3	Procedimento geral para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-h), método utilizando micro-ondas. ....	70
5.2.4	Procedimento geral para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-h), método utilizando solvente eutético. ....	70
5.2.5	Preparação de solventes eutéticos.....	70
5.2.6	Procedimento geral para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-i), utilizando acetato de trietilamônio.....	71
5.2.7	Preparação do acetato de trietilamônio, TEAA. ....	72
5.2.8	Procedimento geral para a síntese de derivados do cianoacetato de etila, utilizando acetato de trietilamônio.....	72
5.2.9	Procedimento geral para a síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum (6.a-h), utilizando formiato de trietilamônio (TEAF). ....	73
5.2.10	Preparação do formiato de trietilamônio, TEAF.....	73
5.2.11	Procedimento geral para a síntese dos monoalquilados do ácido de Meldrum (6.a-i), método utilizando formiato de amônio (AF) .....	76
5.2.12	Procedimento geral para a síntese dos monoalquilados do ácido de Meldrum (6.a-i), método utilizando hipofosfito de sódio (NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> ).....	76
6	REFERÊNCIAS.....	77
7	ANEXOS.....	82
..		

## 1. INTRODUÇÃO

As reações de acoplamento constituem uma classe de reações de grande interesse em síntese orgânica por possibilitarem a construção de novas ligações, em especial a do tipo C-C, difíceis de serem obtidas por outros meios. Entre elas, temos a condensação de Knoevenagel que é amplamente utilizada. A condensação de Knoevenagel do Ácido de Meldrum (AM) com aldeídos, principalmente aldeídos aromáticos, é um processo bastante conhecido (Bigi, F., 2001). Porém, os relatos da literatura são bastante conflitantes, no que diz respeito à eficácia do processo (Dumas, A. M., 2007). Com isso, o desenvolvimento de novas metodologias ainda se faz necessário, principalmente as metodologias que utilizam condições reacionais brandas e solventes considerados “verdes” como: a água, líquidos iônicos e misturas eutéticas (Maugeri, Z., 2013). Sendo que as metodologias desenvolvidas neste trabalho condizem com a “química verde” em seus principais aspectos como: a incorporação de todos e/ou a maioria dos átomos em sua molécula de interesse, a utilização de solventes de baixa toxicidade, a redução de etapas de síntese (reação *onepot*) podem ser citados.

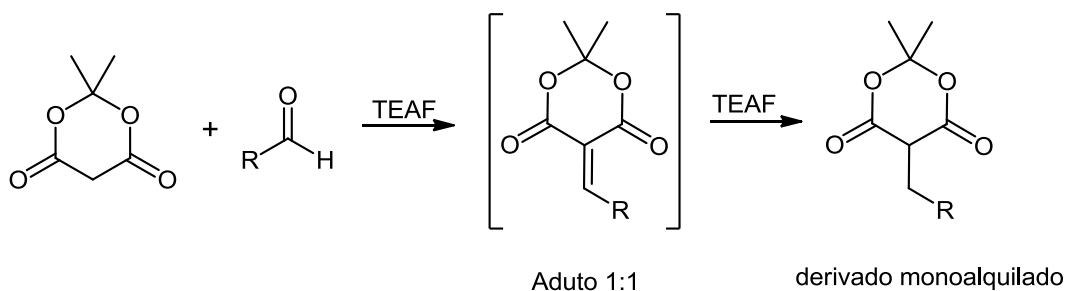
A partir da síntese de derivados arilidênicos do AM (adutos de Knoevenagel) pretendeu-se avaliar o padrão de reatividade apresentado por estes compostos visto que na literatura isto não é bem definido. Sendo que de uma literatura para outra à variações nos aldeídos aromáticos que foram empregados.

Realizou-se a aplicação de novas metodologias de redução via transferência catalítica de hidrogênio para esta classe de derivados, a fim de obter os derivados monoalquilados do ácido de Meldrum. Os derivados monoalquilado do ácido de Meldrum destacam como precursores de compostos heterocíclicos, como dihidropiridazinonas (MEYER, E.; 2003). Esses derivados não podem ser obtidos por métodos convencionais (haleta de alquila e base), pois a formação tanto de derivados monoalquilado e/ou dialquilado que são difíceis de separar.

Sendo a redução via transferência catalítica de hidrogênio a mais indicada, verifica-se na literatura a existência de apenas uma metodologia que descreve este processo, utiliza-se o formiato de trietilamônio (TEAF) (Tóth, G., 1995). Nesta metodologia, observa-se um processo *one pot*, ou seja, há a formação do aduto 1:1

seguida de redução da dupla ligação promovida pelo TEAF, originando o respectivo derivado monoalquilado do Ácido de Meldrum (**Esquema 1**).

**Esquema 1.** Reação *one pot* de formação do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum.



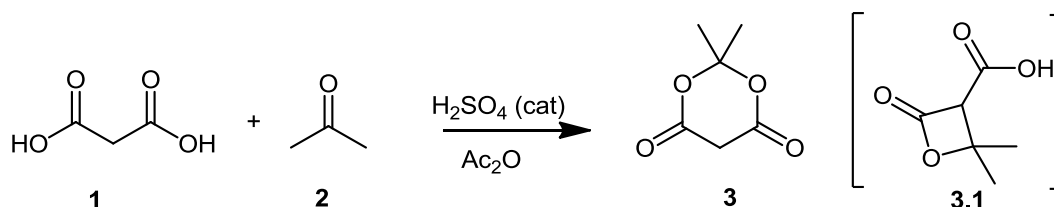
A fim de compreendermos como ocorre a formação desses derivados monoalquilados do ácido de Meldrum, foram realizados estudos de mecanismo de reação utilizando espectrometria de massas por *eletrospray* (ESI-MS). Trata-se de uma técnica bastante explorada devido à sua: alta sensibilidade, capacidade de detecção e caracterização de intermediários (Eberlin, M. N., 2007).

## 1.1. REVISÃO

### 1.1.1 Ácido de Meldrum, síntese e breve histórico.

A preparação do ácido de Meldrum (AM) **3** foi realizada pela primeira vez pelo químico escocês Andrew Norman Meldrum em 1908. Este composto foi obtido a partir da condensação entre o ácido malônico **1** e acetona **2**, em anidrido acético, e sendo catalisada por ácido ( $H_2SO_4$ ), originando um sólido cristalino branco de fórmula molecular  $C_6H_8O_4$  (**Esquema 2**) (Meldrum, A. N. 1908).

**Esquema 2.** Síntese do ácido de Meldrum.



A primeira proposta estrutural feita para o produto da reação foi de uma  $\beta$ -lactona **3.1** com um grupo carboxílico na posição 3, baseada principalmente em sua acidez e nas técnicas de caracterização estrutural disponíveis na época (Ivanov, A. S. 2008 e Mcnab, H. 1978). A estrutura que conhecemos hoje do ácido de Meldrum veio apenas 40 anos depois de sua preparação, em estudos realizados por Davidson e Bernhard. (Davidson D., 1948)

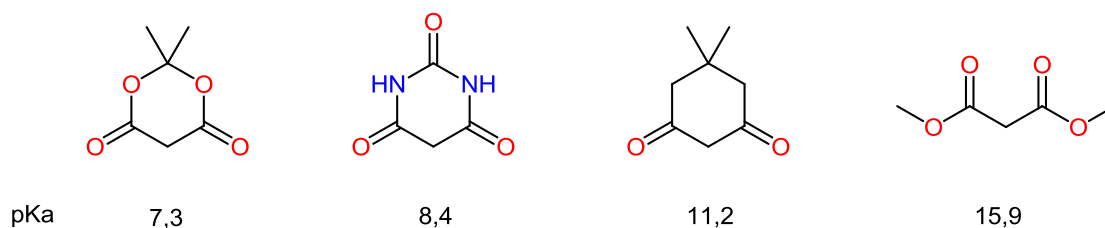
O ácido de Meldrum (2,2-dimetil-4,6-diona-1,3-dioxano) **3**, é na verdade um diéster cíclico e sua estrutura foi atribuída através do estudo de reação frente a diversos nucleófilos e eletrófilos e a partir do avanço de técnicas espectroscópicas (Davidson D., 1948 e Dumas, A. M., 2009).

### 1.1.2 Reatividade do ácido de Meldrum

Uma característica nada convencional do ácido de Meldrum é a elevada acidez - pKa de 4,83-4,93 em água e de 7,3 em dimetilsulfóxido (DMSO) – quando comparados com análogos 1,3-dicarbonílicos como, por exemplo, o ácido barbitúrico

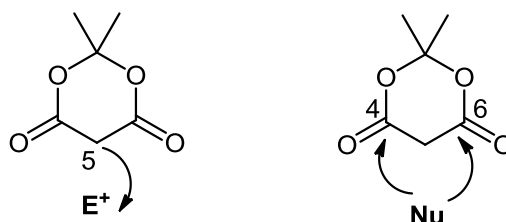
(pKa 8,4, DMSO), a dimedona (pKa 11,2, DMSO) e ainda com o análogo de cadeia aberta, o malonato de dimetila (pKa 15,9, DMSO) (**Figura 1**). Trata-se de um valor de acidez comparável a ácidos carboxílicos (ácido acético pKa 4,75), o que permite que os hidrogênios ácidos (posição 5) sejam facilmente removidos.

**Figura 1.** pKa de análogos 1,3-dicarbonílicos do AM em DMSO.



Desta forma, o ácido de Meldrum é capaz de atuar tanto como nucleófilo, via formação do ânion na posição 5, quanto como eletrófilo através do ataque nucleofílico às carbonilas nas posições 4 e 6 (**Figura 2**), conferindo assim ao AM um padrão de reatividade bastante explorado em síntese orgânica (Ivanov, A. S., 2008 ; Santana, L. L. B., 2013).

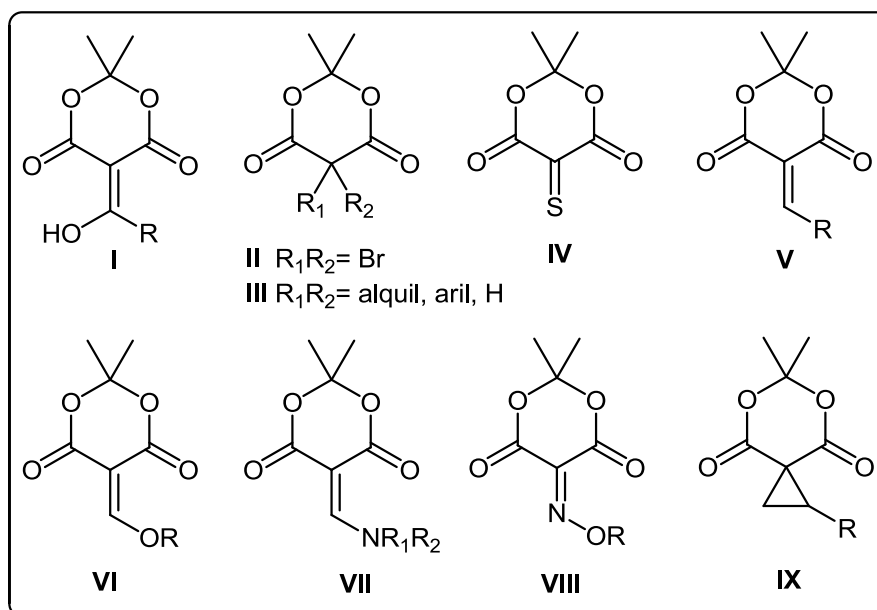
**Figura 2.** Centros reativos do ácido de Meldrum.



Sua alta reatividade permite a síntese de diversos compostos (**Figura 3**), dentre os quais destacam-se: os derivados acilados do ácido de Meldrum **I**, que é usado na preparação de compostos 1,3-dicarbonílicos. Podem ser citados também derivados halogenados **II**, os derivados mono- e dissustituídos do ácido de Meldrum **III**, que podem apresentar cadeias alquílicas e/ou arílicas, os derivados 5-metileno do AM **V** que são amplamente utilizados como substrato de adição conjugada e em reações de Diels-Alder, o derivado 5-tioxo **IV** que é um dienófilo reativo, assim como diversos *synthons* de hetero-ciclizações como os derivados

alcoximetileno **VI**, aminometileno **VII** e oximino **VIII** e ainda os derivados ciclopropanados do ácido de Meldrum **IX** que podem reagir com vários nucleófilos, através da abertura do anel de três membros (Ivanov, A. S., 2008).

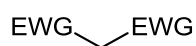
**Figura 3.** Variedade de derivados reativos do ácido de Meldrum\*.



\* Adaptado da literatura (Ivanov, A. S., 2008).

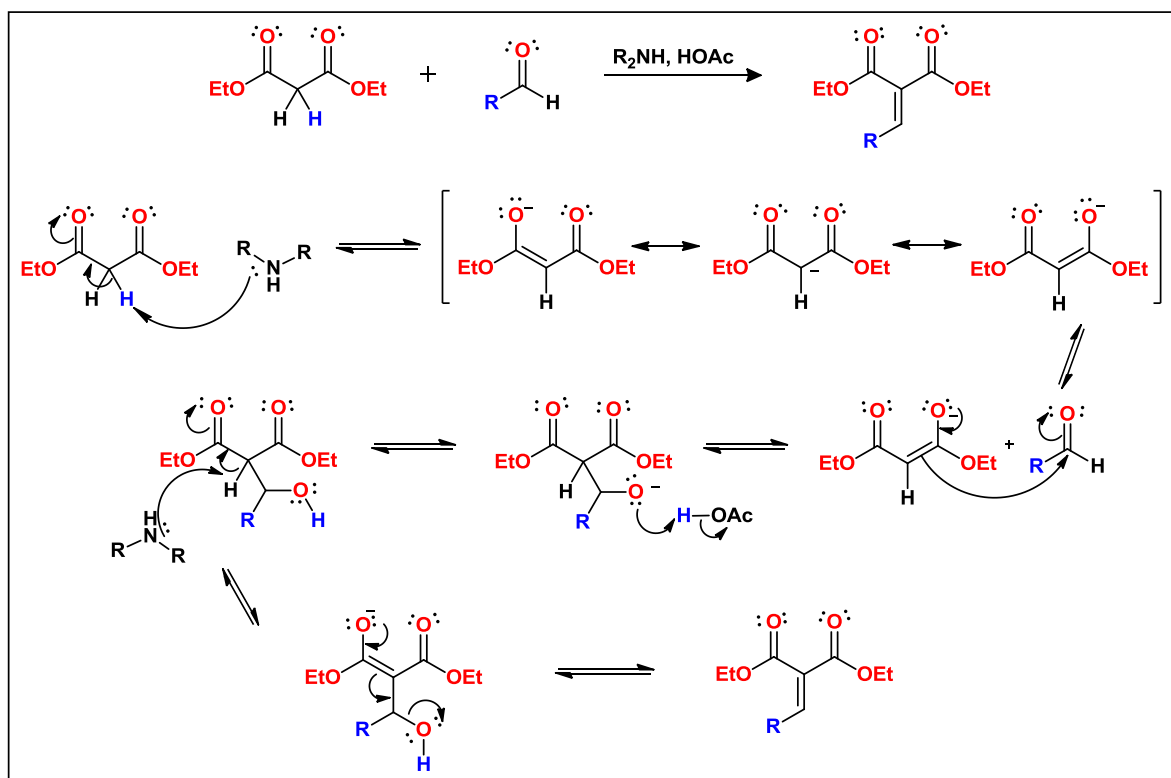
### 1.1.3 Condensação de Knoevenagel

A condensação de Knoevenagel trata-se de um método bastante importante e eficiente para a formação de ligações carbono-carbono. Consiste em uma reação entre um composto carbonílico, aldeído ou cetona, e um composto que contenha um grupo metileno ativado:



Temos, (EWG, do inglês *electron withdrawing group* = CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO<sub>2</sub>, entre outros) sendo catalisada por bases e/ou os respectivos sais, tais como a piperidina (**Esquema 3**) (March, J., 1992).

**Esquema 3.** Condensação de Knoevenagel com o malonato de dietila\*.



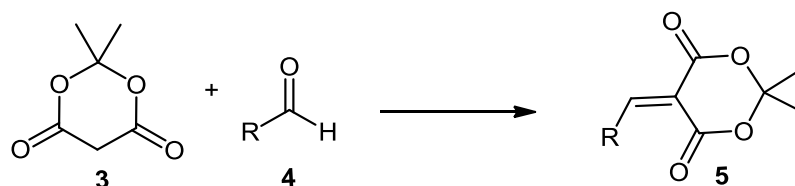
\*Adaptado da literatura (Clayden J.,2000).

Através do mecanismo, verificamos que primeiramente ocorre a desprotonação do derivado metileno ativado pela base (piperidina) para obtenção de um enolato, o qual é estabilizado por ressonância. Posteriormente, o enolato formado reage com o aldeído (composto carbonílico) formando um intermediário que sofre eliminação (E<sub>1cb</sub>) originando o respectivo produto α,β-insaturado.

Diversos compostos metilênicos ativados podem ser utilizados nesta reação, entre eles destaca-se o ácido de Meldrum, material principal de nosso estudo. Com o emprego do ácido de Meldrum, verificamos que o mesmo reage de maneira similar, levando à formação dos respectivos derivados alquilidênicos e arilidênicos do ácido de Meldrum (**Esquema 4**).



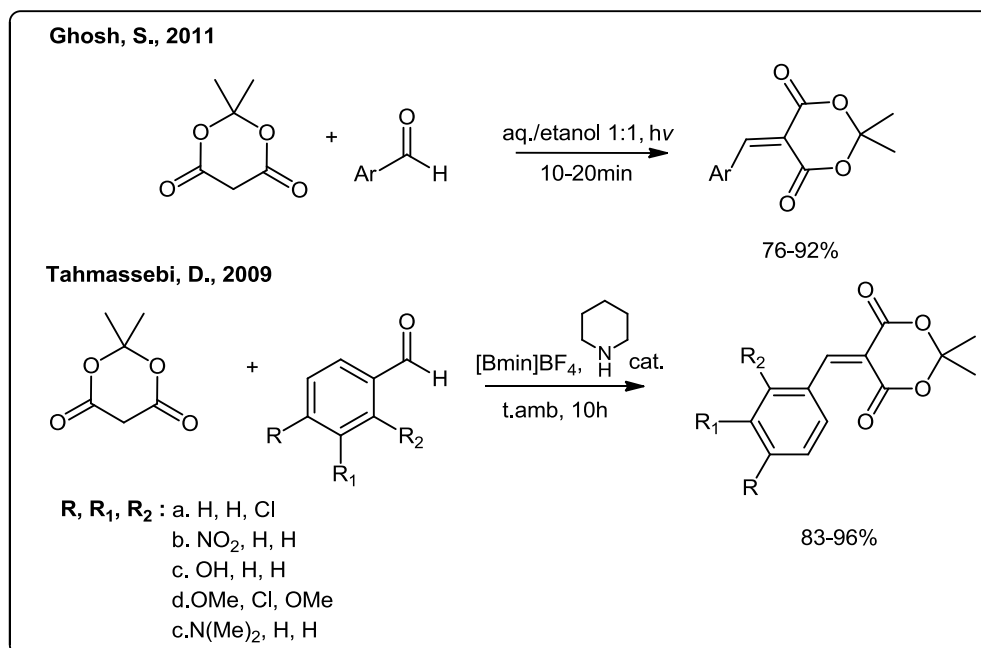
**Esquema 4.** Síntese dos derivados alquilidênico/arilidênico do ácido de Meldrum.



R: alquil, aril

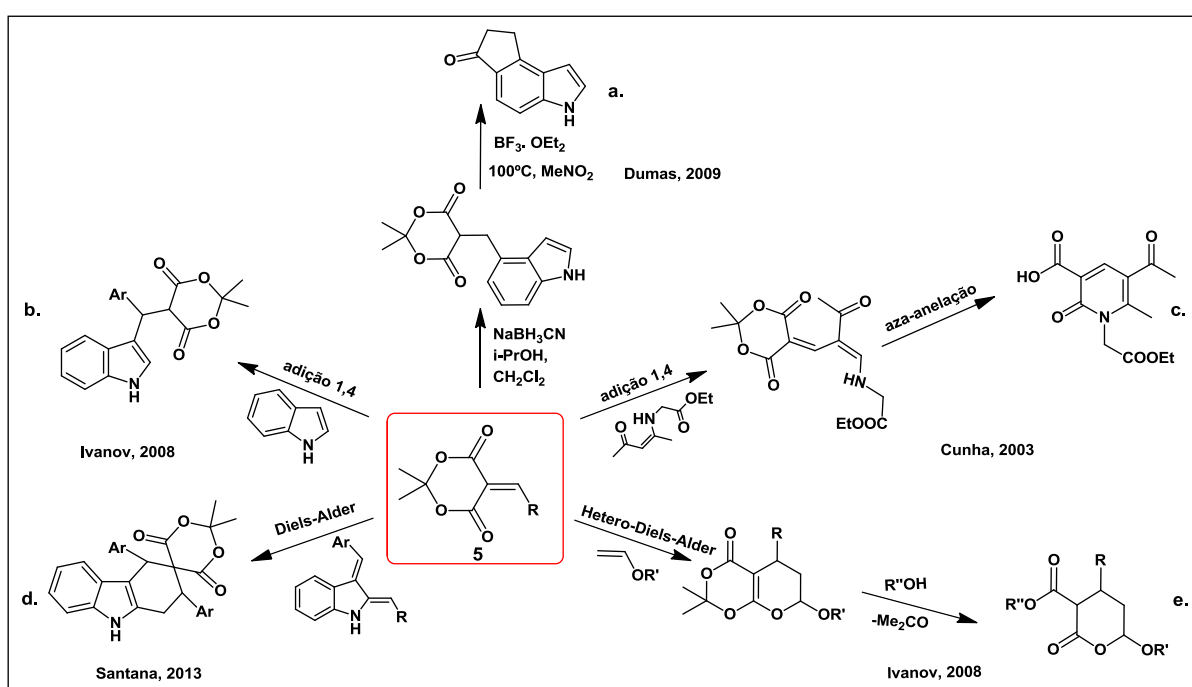
Na literatura há uma infinidade de condições reacionais empregadas na obtenção desses derivados, tais como metodologias que utilizam irradiação de micro-ondas (Mallouk, S., 2010), ultrassom (McNulty, J., 1998), fotoquímica (Ghosh, S, 2011), catálise básica (piridina ou piperidina/ácido acético), reações na presença de tensoativos (Jin, T., 2006), sílica modificada e com organocatalisadores, como derivados da ureia e tiourea (Le, W. J., 2013) e aminoácidos como a *L*-prolina (Li, G. W., 2013) e  $\beta$ -alanina (Zhu, L., 2012). O uso de solventes específicos como a água, (Jin, T., 2006; Bigi, F., 2001) dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) e líquidos iônicos, entre outros, também podem ser citados (Tahmassebi, D., 2009 ; Ghosh, S., 2011) (**Esquema 5**).

**Esquema 5.** Exemplos de condições reacionais utilizadas para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum.



Os derivados alquilidênicos/arilidênicos do ácido de Meldrum (**5**) apresentam uma reatividade singular, esses podem ser usados como aceptores em reações de adição 1,4, como dienófilos e dienos em reações tipo Diels-Alder e hetero-Diels-Alder. São usados também em reações de aza-anelação, além de serem intermediários chave para a síntese de diversos compostos heterocíclicos (Dumas, A. M., Fillion, E., 2009), conforme mostrado no **Esquema 6**.

**Esquema 6.** Derivados alquilidênico/arilidênico do ácido de Meldrum como precursores de diversos heterocíclicos.



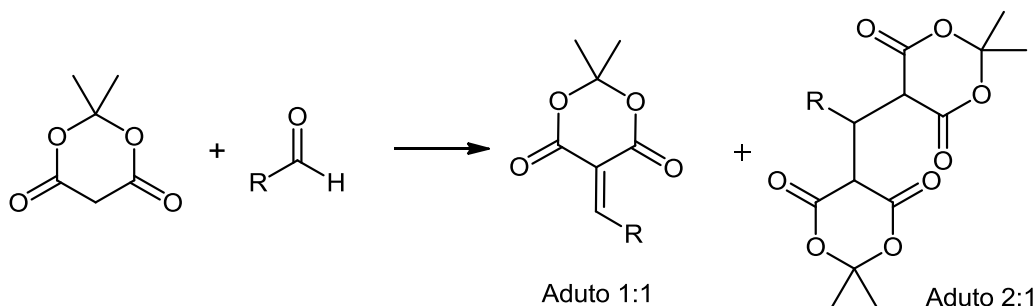
Dentre os heterocíclicos formados a partir desses derivados, encontramos as indanonas (**a.**), os compostos indólicos (**b.**), as 2-piridonas (**c.**), alguns derivados spiro (**d.**) e as pirinonas (**e.**) (**Esquema 6**).

Contudo, verifica-se uma infinidade de metodologias para síntese destes derivados alquil/arilidêncios do AM, mas essas metodologias empregadas não foram suficientes para definir um padrão geral de reatividade no que diz respeito aos aldeídos aromáticos a serem empregados, e quais condições são determinantes para evitar a formação de subprodutos.

Na verdade, existem muitos relatos conflitantes na literatura, no que diz respeito à eficácia dos processos descritos (Dumas, A. M., 2007 e Tahmassebi, D.,

2009 e Le,W.-J., 2013). Com isso, a condensação do AM com aldeídos aromáticos, apesar de sua simplicidade aparente, guarda importantes complicações, sobretudo devido à formação de adutos 2:1 ou dialquilado em conjunto com o aduto 1:1, com mostrado no **Esquema 7**.

**Esquema 7.** Produtos da reação de condensação de Knoevenagel entre o AM e aldeídos.



Em 1961, John Hedge e cols. publicaram um artigo no *Journal of Organic Chemistry*, relatando a formação de adutos 2:1 na condensação de Knoevenagel envolvendo o AM. Isso foi verificado quando a reação foi realizada em dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente e com os seguintes aldeídos: formaldeído, acetaldeído e benzaldeído, indicando o favorecimento da adição do tipo 1,4, tanto com aldeídos alifáticos como com aldeídos aromáticos, levando assim a formação de derivados dialquilados (adutos 2:1) (Hedge, J. A., 1961).

Dumas em seus estudos, evidenciou a formação de derivados dialquilados (adutos 2:1) através da aplicação de metodologias já descritas na literatura para a síntese do aduto 1:1 apenas, constatou que muitas metodologias são falhas e estão erradas, pois não citam a existência do produto dialquilado. Sendo que em muitos casos, há a formação preferencial do derivado dialquilado, ao invés do derivado arilidênico do AM. Com isso, Dumas desenvolveu uma metodologia capaz de minimizar a formação de adutos 2:1.

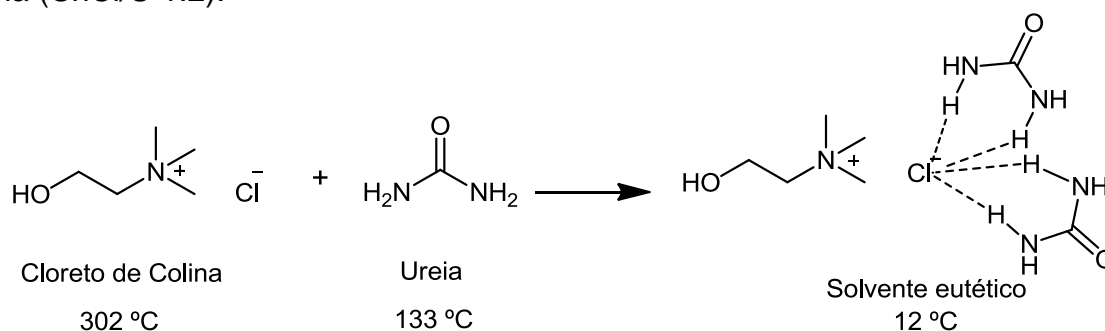
Essa metodologia faz uso de acetato de pirrolidíneo em benzeno a temperatura de 50 °C por 24 h. Trata-se de um método eficiente, onde a obtenção do derivado arilidênico é exclusiva, sendo obtidos com bons rendimentos (60-92%), além de ser aplicado na síntese utilizando diversos aldeídos aromáticos e também aldeídos alifáticos (Dumas, A. M., 2007).

### 1.1.4 Solventes eutéticos

Na busca por metodologias eficientes e que compartilhem dos preceitos da química verde, constatamos que reações sem solventes e/ou que utilizam solventes de baixa toxicidade, ditos “solventes verdes” tem ganhado destaque nos últimos anos, principalmente os líquidos iônicos e os solventes eutéticos.

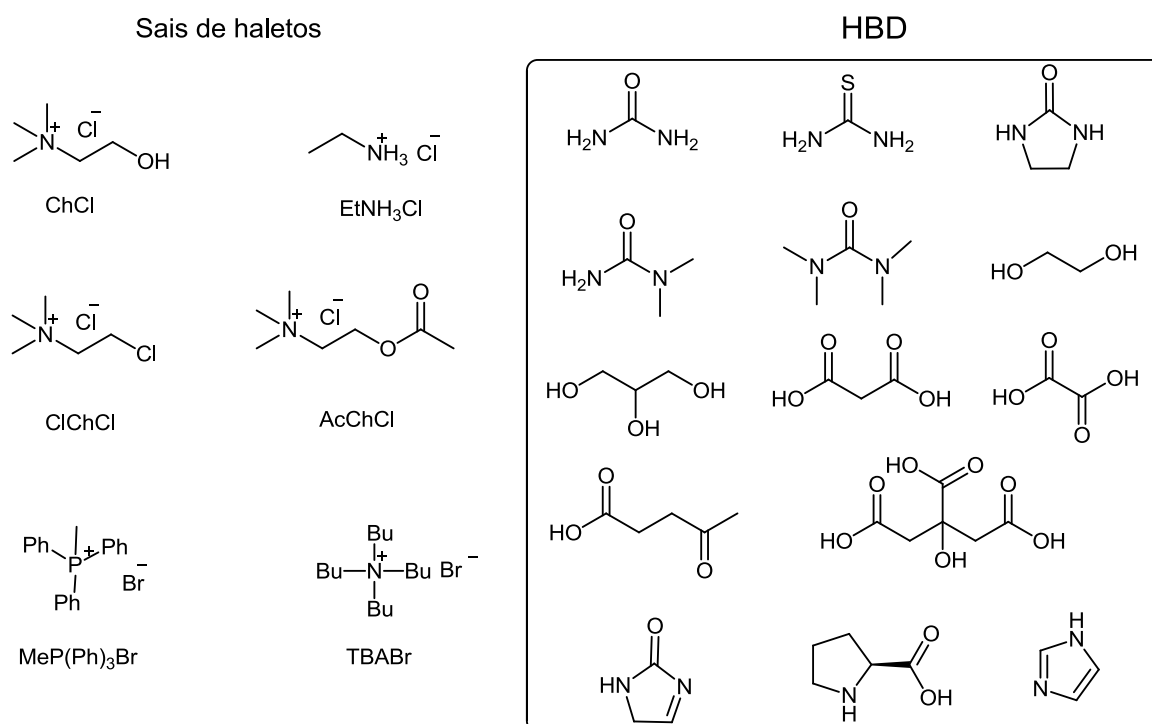
Solventes eutéticos ou DES (do inglês, *deep eutetic solvents*) são geralmente formados por dois ou mais componentes que são capazes de se associar, muitas vezes através de ligações de hidrogênio, resultando na formação de uma mistura eutética. Essas misturas eutéticas caracterizam-se por contérem íons grandes e não simétricos e com isso apresentam baixa energia de rede, o que resulta em uma mistura com ponto de fusão mais baixo do que o apresentado por seus constituintes individuais. É o caso da mistura formada pelo cloreto de colina (ChCl) e ureia na razão molar de 1:2, respectivamente, a qual apresenta um ponto de congelamento igual a 12 °C, que é consideravelmente mais baixo que os dos componentes individuais (ChCl 302 °C e ureia 133 °C), (**Esquema 8**) (Smith, E. L. 2014; Zhang, Q., 2012).

**Esquema 8.** Formação de solvente eutético a partir do cloreto de colina e ureia (ChCl/U 1:2).



Na maioria dos casos, o DES é composto principalmente por um sal quaternário de amônio (sais de haletos ou aceptores de ligação de hidrogênio) e um doador de ligação de hidrogênio (HBD) em uma determinada razão molar. Entre os HBDs destacam-se a ureia e seus derivados, ácidos orgânicos, álcoois e aminoácidos (**Figura 4**). As propriedades físico-químicas de um solvente eutético (DES) estão diretamente relacionadas com o tipo de HBDs utilizados e a razão molar desses na mistura.

**Figura 4.** Principais estruturas de sais de haleto e doadores de ligação de hidrogênio (HBD) utilizados em DES\*.

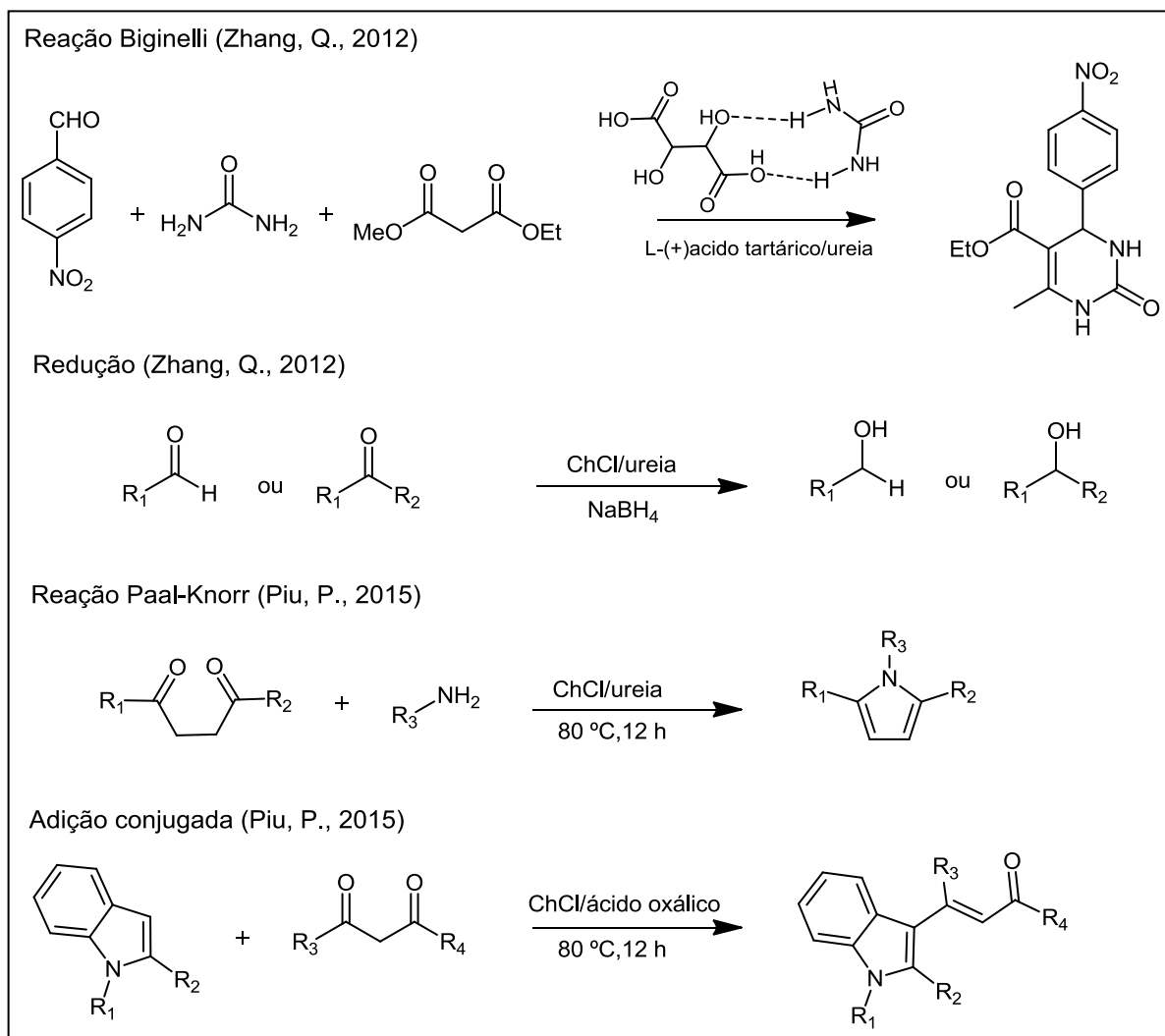


\* Adaptado da literatura (Zang, Q. 2012) e (Liu, P. 2015).

Os DES também são chamados de líquidos iônicos de terceira geração, sendo potenciais substitutos dos líquidos iônicos convencionais, pois possuem baixo custo, podem ser preparados de forma mais simples, não são tóxicos, não voláteis, não reativos em água (inertes), reutilizáveis e biodegradáveis (Maugeri, Z., 2013 e Handy, S., 2014).

Assim sendo, os DES têm sido amplamente utilizados em diversas áreas como eletroquímica, em nanomateriais, bioquímica, em análises e separações, bem como solventes em processos sintéticos (Tang, B., 2013). Constatamos a aplicação dos DES em reações de Biginelli, reduções com borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>), reações de ciclizações, como a reação de Paal-Knorr, condensações e adições conjugadas, e várias outras, como mostrado no **Esquema 9**.

**Esquema 9.** Reações na presença de solventes eutéticos.



### 1.1.5 Redução por transferência catalítica de hidrogênio

A busca por metodologias seletivas de redução de ligações múltiplas carbono-carbono e/ou ligações duplas conjugadas em compostos carbonílicos são de extrema importância e bastante desafiadora na síntese orgânica.

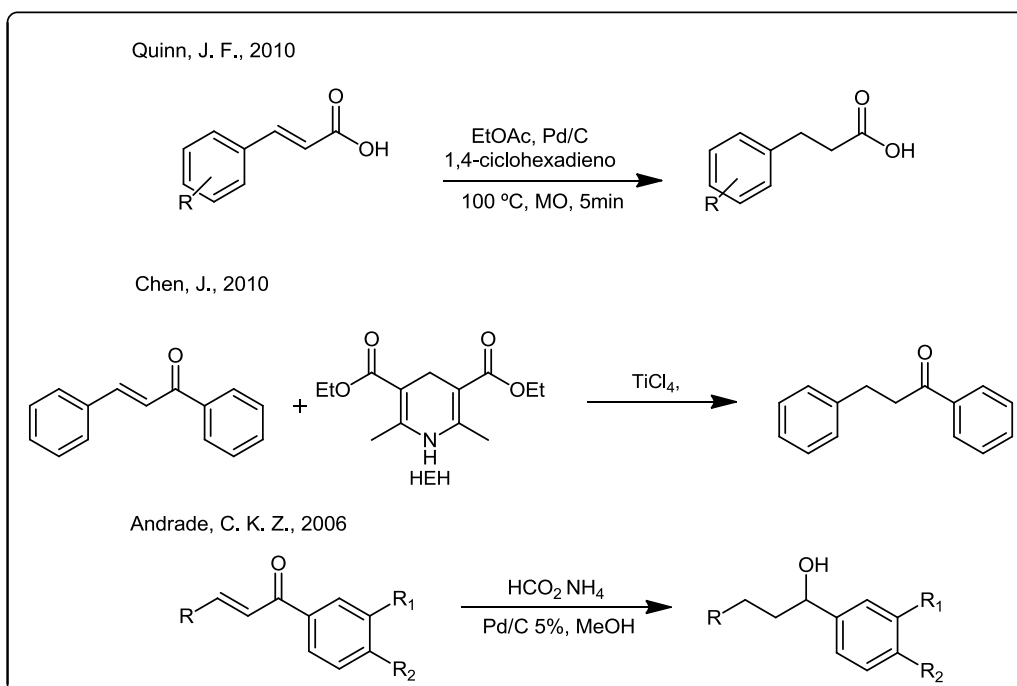
Vários são os métodos de redução, como a hidrogenação catalítica que ocorre na presença de gás hidrogênio ( $H_{2(g)}$ ) sob pressão, que demanda de um aparelho específico e sendo seletiva apenas em condições suaves é a mais utilizada (Mirza-Aghayan, M., 2007). Há também a hidrogenação por transferência catalítica (CTH), que possuem alta seletividade diante de uma grande variedade de grupos funcionais. Essa redução ocorre com auxílio de uma molécula (hidrogênio-doador) que é capaz de gerar hidreto ( $H^-$ ) ou hidrogênio ( $H_2$ ) no meio reacional, sendo que o processo é promovido por catalisadores metálicos. Os metais de transição, tais como Pd, Pt, Ru, Ni, Cu e seus complexos são usados como catalisadores nestas reações de redução (Mirza-Aghayan, M., 2007; Johnstone, R. A. W., 1985).

Os hidrogênio-doadores podem ser moléculas orgânicas ou inorgânicas, dentre as quais se podem citar o formiato de trietilamônio (TEAF) (Cortese, N.A., 1978), formiato de sódio, formiato de amônio (Andrade, C. K. Z., 2006), ácido fórmico (Paryzek, Z., 2003), ciclo-hexadieno, limoneno, 2-propanol (Brieger, G., 1974), hidrazina (Haldar, P., 2004), hipofosfito de sódio (Sala, R., 1984), ácido hipofosfórico (Guyon, C. e Métay, E. ; 2015), éster de Hantzsch (Che, J., 2010), entre outros.

Muitos são os exemplos encontrados na literatura para a redução de ligações múltiplas utilizando o processo de transferência catalítica de hidrogênio (CTH), com diversos doadores de hidrogênios, alguns exemplos da sua utilização são encontrados no **Esquema 10**.



### Esquema 10. Reduções de compostos $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando CTH.



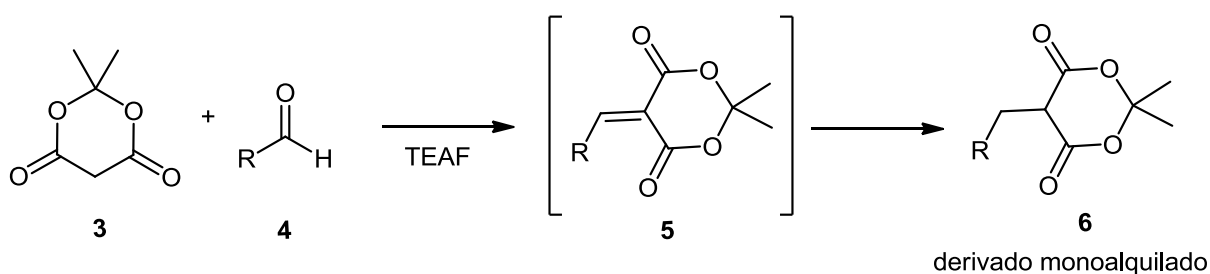
#### 1.1.6 Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum

Os derivados monoalquilados do ácido de Meldrum tem se destacado como um importante precursor para a obtenção de diversos heterocíclis, os quais apresentam um amplo potencial biológico e farmacológico (Tóth, G., 1997, Meyer, E. 2003).

O desenvolvimento de novas metodologias de monoalquilação de compostos do tipo metileno ativados, tais como o ácido de Meldrum, se faz necessário devido à dificuldade em se obter tais produtos por métodos convencionais, que utilizam base e haletos de alquila. Nesses casos, observa-se tanto a formação de derivados mono- quanto derivados dialquilados. Desta forma, a metodologia mais indicada para a obtenção desses derivados, com a preponderância do último, corresponde à condensação reductiva, em que temos inicialmente a formação de um derivado insaturado e em seguida a redução do mesmo, pela combinação de agentes redutores e de um catalizador (Guyon, C. e Duclos, M-C. ; 2015).

Assim, a obtenção desta classe de derivados torna-se possível, através da utilização do processo de transferência catalítica de hidrogênio (CTH), sendo relatada na literatura apenas uma metodologia. Esta metodologia emprega o formiato de trietilamônio (TEAF) tanto como hidrogênio-doador quanto como solvente da reação. Sob tais condições, ocorre um processo *one pot* de condensação/redução, com a formação exclusiva do respectivo derivado monoalquilado do ácido de Meldrum, como mostrado no **Esquema 11** (Tóth, G.,1995).

**Esquema 11.** Síntese do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum.



Com isso, a busca por novas metodologias para a redução através de transferência catalítica de hidrogênio para os derivados arilidênicos do ácido de Meldrum é ainda um protocolo a ser estudado e desenvolvido, principalmente conhecendo-se a grande variedade de hidrogênio-doadores que podem ser empregados e a ausência de relatos na literatura para esse tipo de processo.

Baseado nisso, propõem-se no presente trabalho a redução dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum por este método a fim de se obter os respectivos derivados monoalquilados, já que verifica-se na literatura a existência de poucos relatos de metodologias que levam a sua formação.

## 2. OBJETIVOS

Neste trabalho, procuramos testar metodologias simples e diretas para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum a partir da reação de condensação entre o ácido de Meldrum (AM) e aldeídos aromáticos, utilizando solvente eutéticos, micro-ondas, reações em água e em líquido iônico (acetato de trietilamônio, TEAA).

Buscamos estabelecer uma relação entre a estrutura dos aldeídos e a formação dos adutos de Knoevenagel do ácido de Meldrum, os respectivos adutos 1:1 e 2:1.

Desenvolver metodologias de redução para a formação dos respectivos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum, através de reações de transferência catalítica de hidrogênio.

E adicionalmente, realizar testes iniciais para estudos do mecanismo da reação *one pot* (condensação de Knoevenagel/redução) utilizando TEAF, por espectrometria de massas.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 *Metodologias de síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum*

Para a síntese dos derivados arilidênicos do AM foram testadas diversas metodologias, tais como:

Reações em água (aquecimento convencional),

Reações em água/etanol, sob irradiação de micro-ondas,

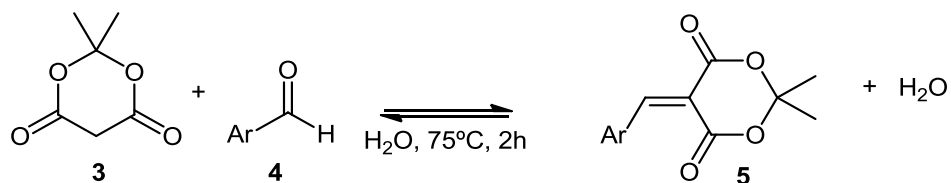
Reações em solventes eutéticos derivados da colina,

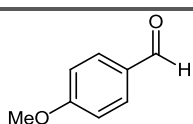
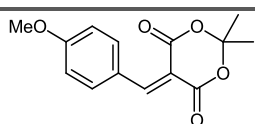
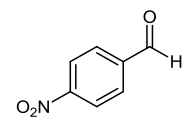
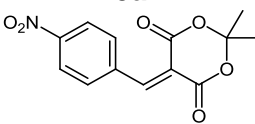
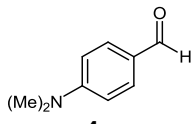
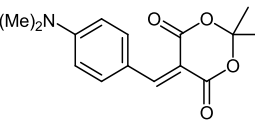
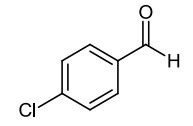
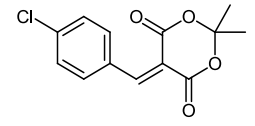
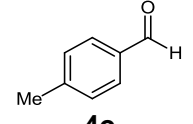
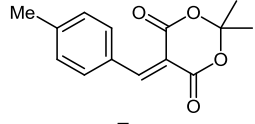
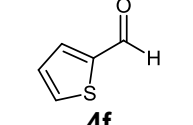
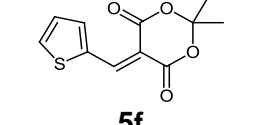
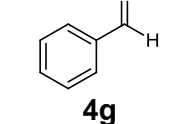
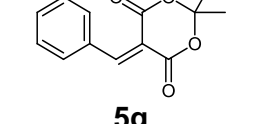
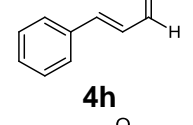
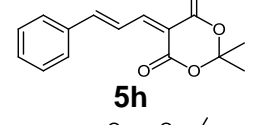
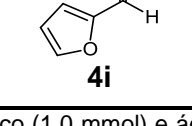
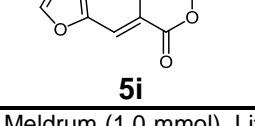
Algumas reações com acetato de trietilamônio aquoso (TEAA).

##### 3.1.1 *Síntese em água, método convencional (A).*

A síntese de derivados arilidênicos do ácido de Meldrum foi realizada de acordo com a literatura (Bigi, F., 2001), que reporta a síntese desses compostos por meio de uma condensação livre de catálise entre o ácido de Meldrum **3** e aldeídos aromáticos **4**, utilizando água como solvente, temperatura de 75°C e tempo reacional de 2 h. Os resultados obtidos são mostrados na **Tabela 1**.

Realizou-se a síntese para avaliar a eficiência do método e caracterização dos produtos obtidos, bem como o emprego de aldeídos não reportados na literatura, (aldeídos **4c**, **4e**, **4f** e **4g**). Os derivados arilidênicos do AM (**5a-i**) foram obtidos com rendimentos que variaram de 63 a 90 %, sendo que o produto **5g** foi obtido como mistura de 16:84 do respectivo derivado dialquilado (aduto 2:1), como mostrado na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (**5a-i**) em água.

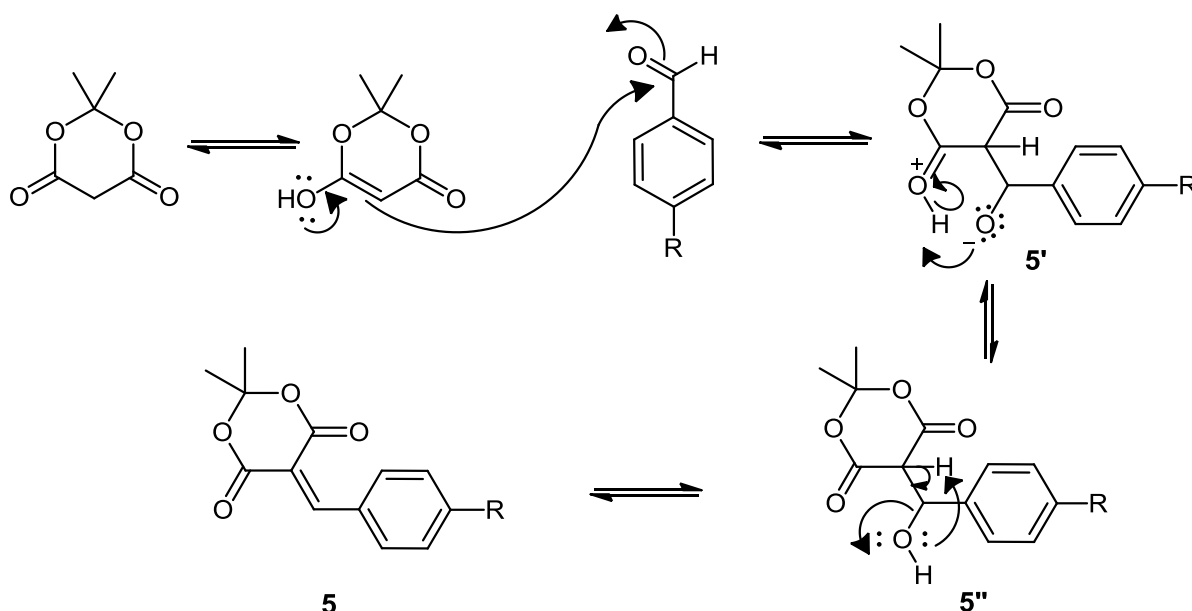
Entrada <sup>a</sup>	Aldeído	Produto	Rendimento (%)	Rend. Literatura (%)
1	 <b>4a</b>	 <b>5a</b>	75	92 <sup>b/c</sup>
2	 <b>4b</b>	 <b>5b</b>	69	84 <sup>b</sup> e 87 <sup>c</sup>
3	 <b>4c</b>	 <b>5c</b>	90	82 <sup>c</sup>
4	 <b>4d</b>	 <b>5d</b>	76	60 <sup>b</sup> e 92 <sup>c</sup>
5	 <b>4e</b>	 <b>5e</b>	70	-
6	 <b>4f</b>	 <b>5f</b>	86	-
7	 <b>4g</b>	 <b>5g</b>	d	-
8	 <b>4h</b>	 <b>5h</b>	82	96 <sup>b</sup>
9	 <b>4i</b>	 <b>5i</b>	83	93 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Aldeído aromático (1,0 mmol) e ácido de Meldrum (1,0 mmol). Literatura <sup>b</sup> (Bigi, F., 2001) e <sup>c</sup> (Cunha, S., 2012).

<sup>d</sup> Produto em mistura com o aduto 2:1.

A formação do derivado arilidênico do ácido de Meldrum ocorre pela adição do ácido de Meldrum (nucleófilo) ao carbono carbonílico do aldeído, que atua como eletrófilo. O mecanismo proposto encontra-se no **Esquema 12**. Inicialmente há o ataque nucleofílico do enol do ácido de Meldrum ao carbono carbonílico, originando o intermediário **5'** que sofre prototropismo, seguido de eliminação de água (desidratação) **5''** e assim levando à formação do respectivo derivado arilidênico do ácido de Meldrum **5**.

**Esquema 12.** Proposta de mecanismo de formação do derivado arilidênico do ácido de Meldrum.



Pode-se verificar ainda que os substituintes presentes no aldeído tem clara influência sobre o rendimento (**Tabela 1**). Por exemplo, os aldeídos contendo grupos doadores de elétrons forneceram melhores resultados do que os contendo grupos retiradores de elétrons. Embora o mecanismo (**Esquema 12**) indique que grupos retiradores de elétrons favorecem o ataque nucleofílico à carbonila, os grupos doadores auxiliam na eliminação de água, através da ressonância promovida pelo substituinte no anel aromático.

Assim sendo, torna-se muito difícil o estabelecimento de uma ordem de reatividade absoluta para aldeídos aromáticos, já que cada aldeído aromático possui um comportamento específico.

Por se tratar de uma condensação (com eliminação de H<sub>2</sub>O) esperaríamos que a reação em água fosse desfavorável, porém, a mesma é favorecida devido à precipitação dos produtos no meio reacional, o que facilita muito o seu isolamento. Acreditamos que a eficiência da presente metodologia está relacionada diretamente com a etapa de desidratação do intermediário **5''** para a formação do produto **5** (**Esquema 12**).

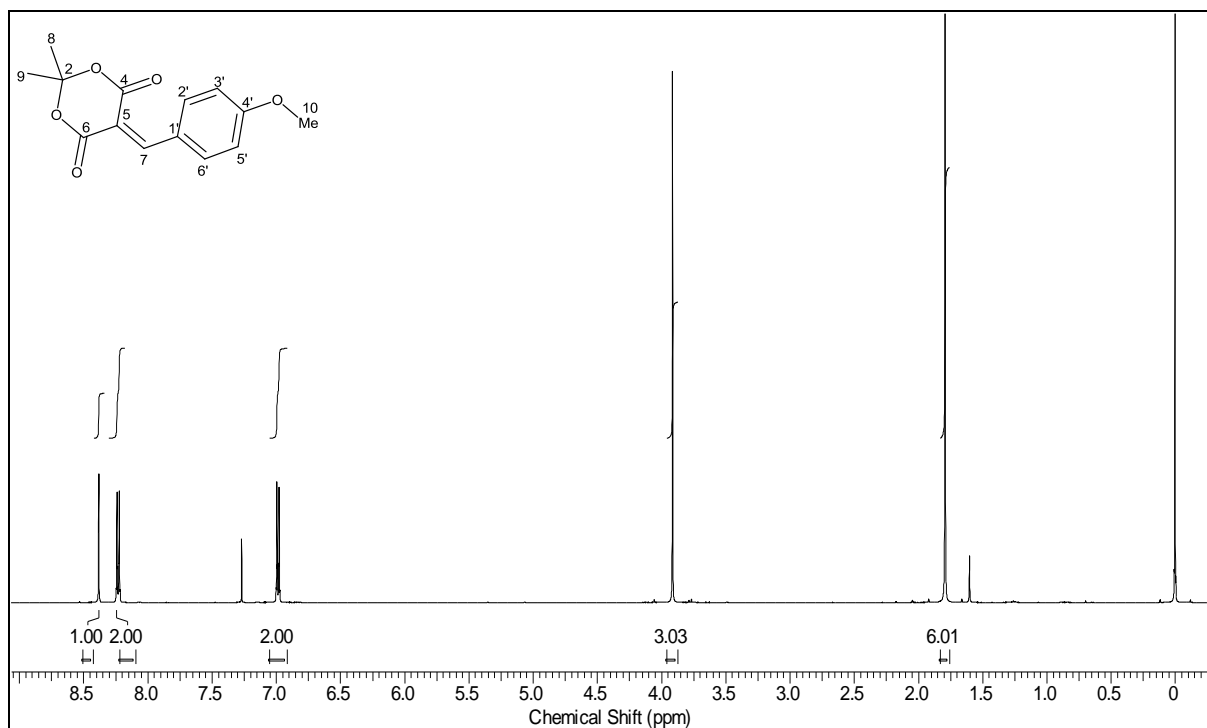
### 3.1.2 Caracterização dos derivados arilidênicos do AM

Os derivados arilidênicos do AM (**5a-i**) obtidos, foram caracterizados através da análise de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectroscopia de absorção no infravermelho (IV). Todos os espectros mostraram um padrão de sinais similares, e são apresentados nas **Figuras A4-A27 (Anexo A)**.

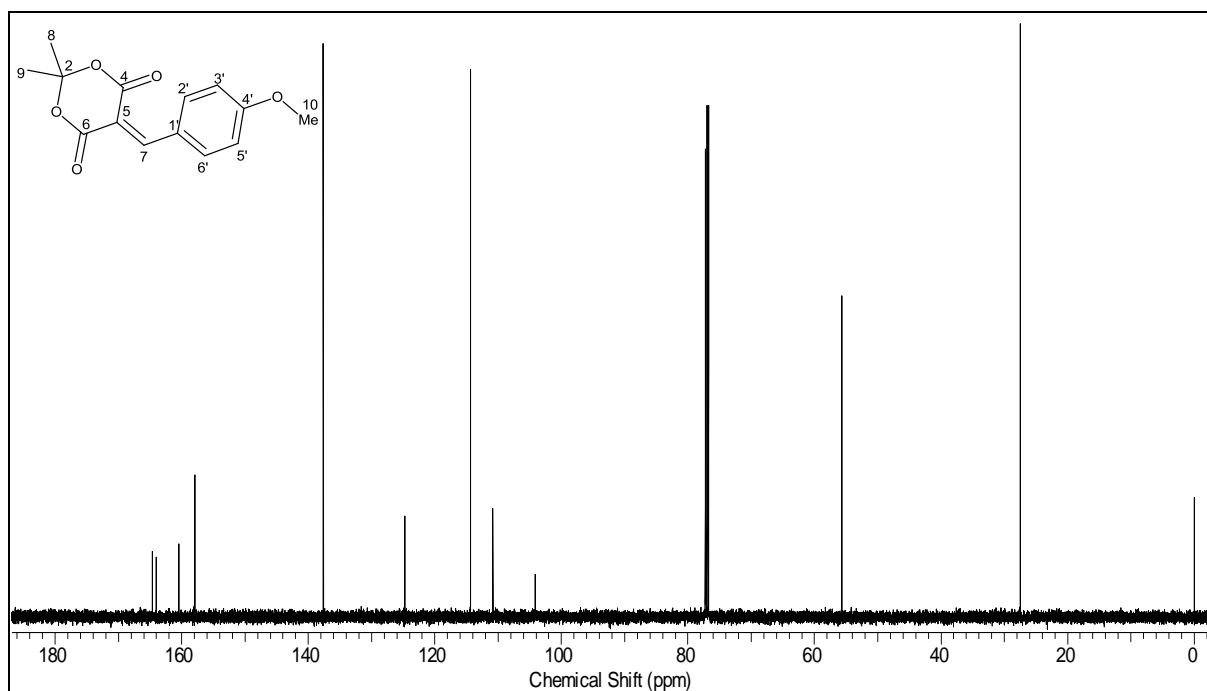
Como exemplo, são apresentados os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e IV para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**5a**), nas **Figuras 5, 6 e 7**, respectivamente. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5a** (**Figura 5**), observou-se um simpleto em 8,39 ppm atribuído ao hidrogênio 7 e dupletos centrados em 8,23 ppm (*J*= 9,2 Hz, 2H) e 6,98 ppm (*J*= 9,2 Hz, 2H) referentes aos hidrogênios aromáticos 2'/6' e 3'/5', respectivamente. Observou-se ainda um simpleto em 3,91 ppm referentes aos hidrogênios da metoxila e um simpleto em 1,79 ppm atribuído aos hidrogênios das metilas 8 e 9.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **5a** (**Figura 6**), foram observados dois sinais em 164,6 e 164,0 ppm atribuídos aos carbonos carbonílicos 4 e 6. Dois sinais em 157,9 e 110,8 ppm estes atribuídos aos carbonos 7 e 5, respectivamente. Observam-se também sinais em 137,6 ppm e 114,6 ppm atribuídos aos carbonos 2'/6' e 3'/5' do anel aromático e ainda sinais em 160,5, 124,7 e 104,1 ppm referentes aos carbonos 4', 1' e 2, nesta ordem, além de dois sinais em 55,6 e 27,5 ppm referentes ao carbono da metoxila e das metilas 8 e 9, respectivamente.

**Figura 5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5a**.



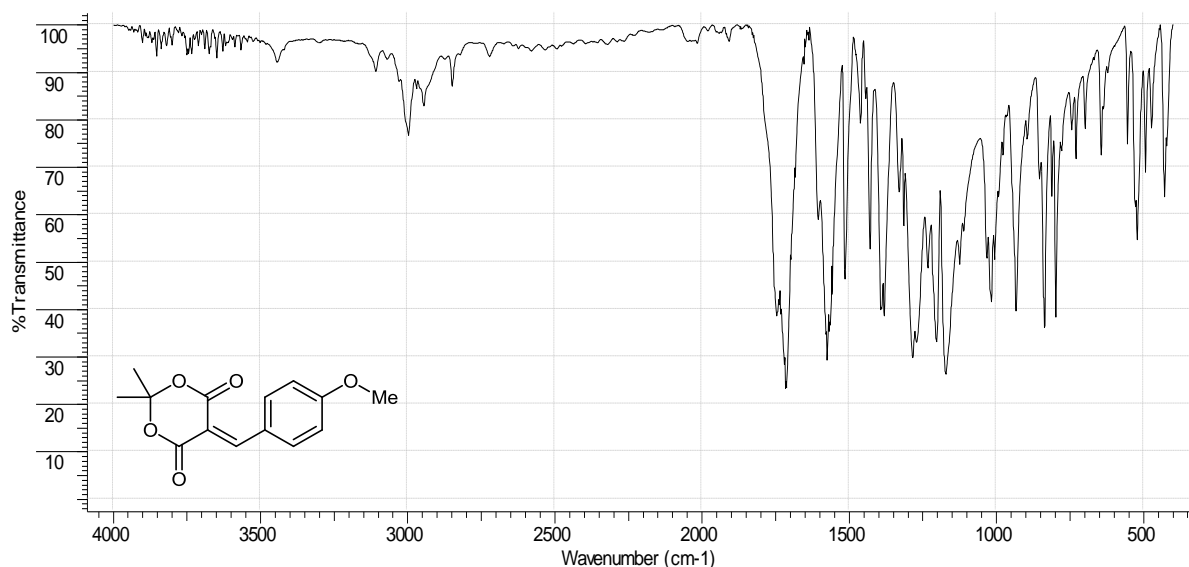
**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5a**.





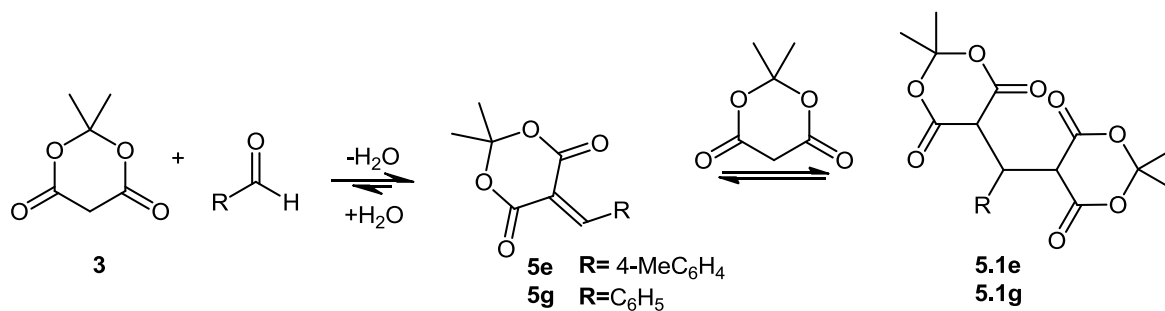
Através da análise de infravermelho do composto **5a** (Figura 7) foram observadas bandas na região de 3000-2810  $\text{cm}^{-1}$  referentes a estiramento C-H. Bandas fortes em 1746  $\text{cm}^{-1}$  e 1717  $\text{cm}^{-1}$  referente à carbonila de éster, e também banda de absorção em 1575-1381  $\text{cm}^{-1}$  correspondente a estiramento C=C do anel aromático e em 1284-1017  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento C-O.

**Figura 7.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5a**.



### 3.1.3 Formação dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum

Como mencionado anteriormente, o derivado arilidênico **5g** foi obtido em conjunto com o respectivo produto dialquilado **5.1g** (aduto 2:1). Ou seja, após a formação do respectivo derivado arilidênico do ácido de Meldrum **5** (aceptor de Michael) o mesmo sofre uma adição conjugada por uma segunda molécula de ácido de Meldrum **3** (doador de Michael), originando o derivado dialquilado **5.1**, conforme mostrado no **Esquema 13**.

**Esquema 13.** Formação dos derivados dialquilados do AM.

Observou-se este comportamento na formação do derivado **5g** na reação por 2h e no derivado **5e**, quando houve um aumento no tempo reacional de 2h para 8h. Sendo que na literatura é apenas relatada a formação do produto dialquilado derivado do benzaldeído, o composto **5.1g**.

A formação desses produtos foi confirmada a partir de análise de RMN de <sup>1</sup>H da mistura, tornando possível a determinação de uma proporção referente ao produto formado **5** e **5.1**, através do valor da integração dos sinais característicos de cada produto no espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura. Para a reação utilizando o benzaldeído, observou-se uma mistura de 16:84 dos produtos **5g** e **5.1g**, respectivamente, ou seja, o derivado dialquilado apresentou-se como majoritário. Já utilizando-se o 4-metilbenzaldeído na reação, este forneceu uma mistura de 83:17 entre **5e** e **5.1e** e assim o derivado arilidênico foi formado preferencialmente.

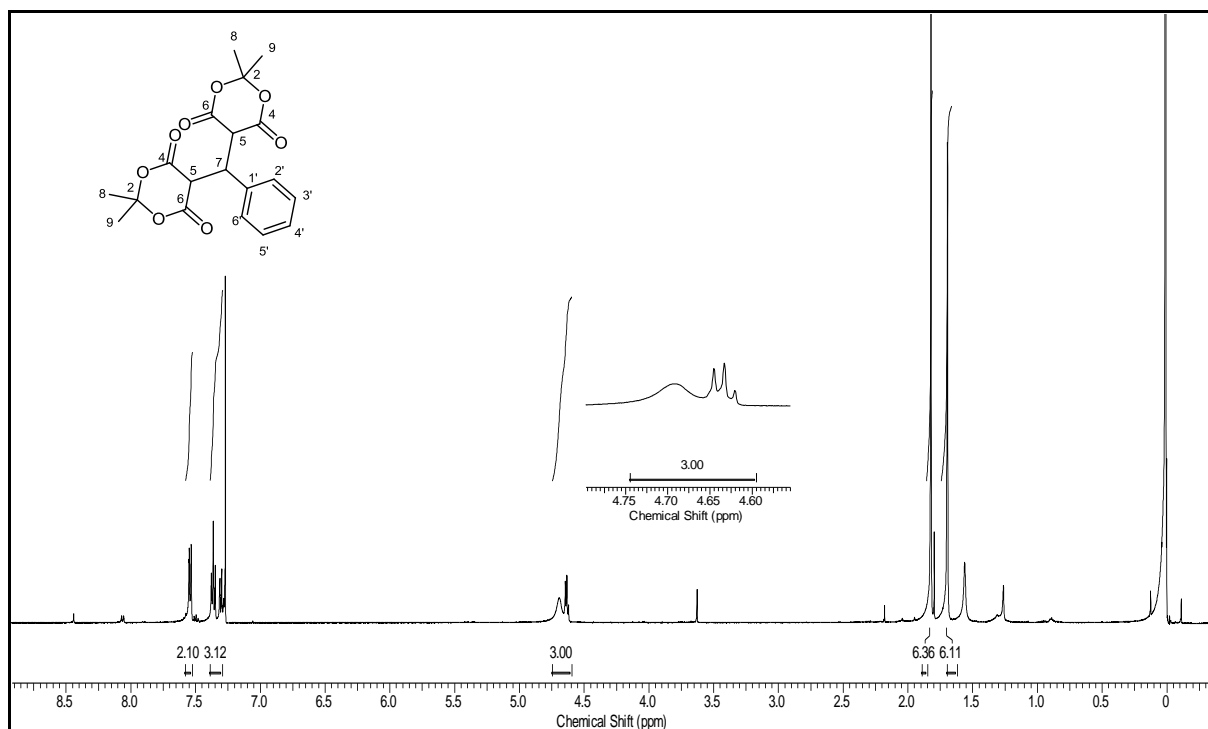
### 3.1.4 Caracterização dos derivados dialquilados do AM

Assim como os derivados arilidênicos do AM, os derivados dialquilados **5.1e** e **5.1g** também foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (**Figuras A52 à A55, Anexo A**). Como exemplo é apresentado o espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o derivado **5.1g** em mistura (**Figura 8**).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5.1g** (**Figura 8**), foram observados sinais centrado em 7,56 ppm (dd, 7,5Hz, 1,9Hz, 2H) referente aos hidrogênios 2' e 6' e em 7,38 ppm (dd, 7,5Hz, 1,9Hz, 2H) atribuídos aos hidrogênios 3' e 5' e ainda um multiplete em 7,31ppm (1H), referente ao hidrogênio 4'. Um multiplete entre 4,76-4,60 ppm com integração de três hidrogênios referentes aos hidrogênios 7 e 5 de

cada ácido de Meldrum. E ainda, simpletos em 1,82 e 1,69 ppm com integração de seis hidrogênios atribuídos às metilas 8 e 9 da porção de cada ácido de Meldrum.

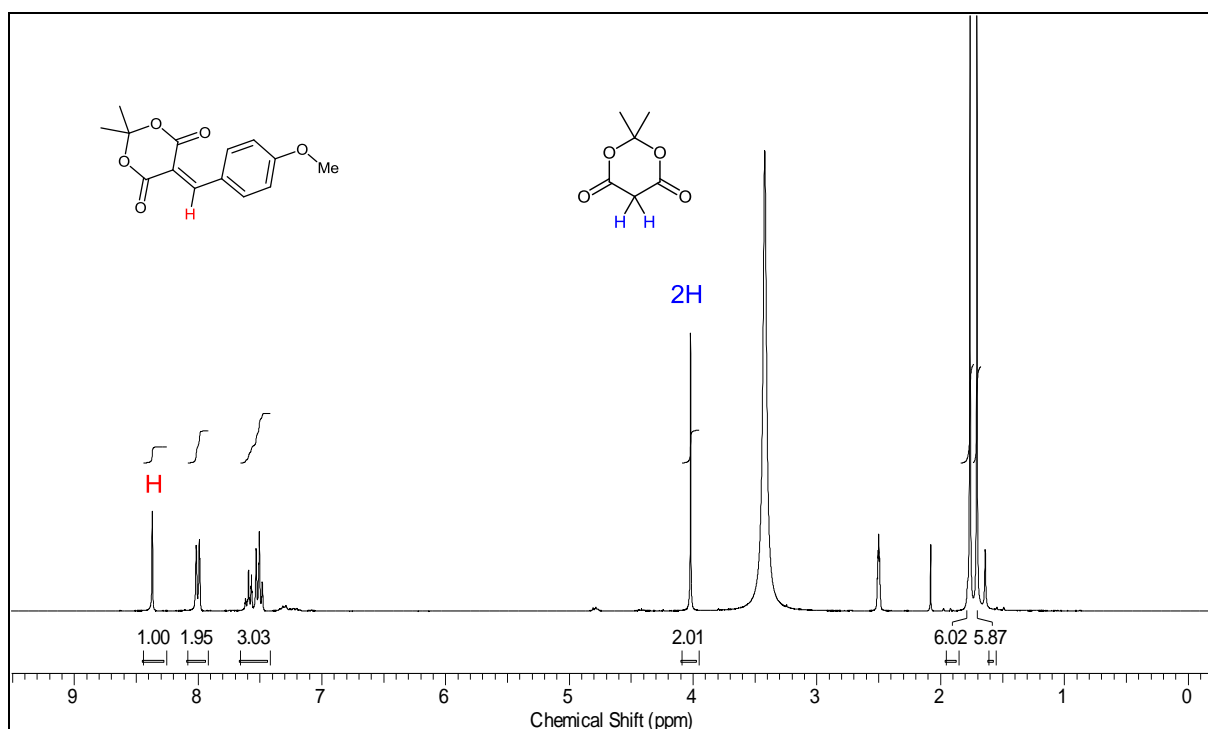
**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o derivado dialquilado, composto **5.1g**.



Como podemos observar, os espectros do derivado dialquilado e do derivado arilidênico do AM apresentam sinais distintos e característicos de cada estrutura. Como no caso do derivado dialquilado **5.1g** verificamos um sinal entre 4,76-4,60 ppm (multiplete) e no derivado arilidênico **5g** verificamos o sinal em 8,44 ppm (simpleto), ambos os sinais foram usados para a determinação da proporção da mistura de compostos, relatada anteriormente.

Com isso, não há dúvidas que houve a formação do produto de adição 1,4 (aduto 2:1). Vale ressaltar que os espectros devem ser obtidos em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) para observar este fato. Quando realizada a análise de RMN em DMSO- $d_6$  observamos que o produto dialquilado converte-se em uma mistura equimolar (1:1) do respectivo derivado arilidênico **5g** e do ácido de Meldrum **3**, conforme mostrado na **Figura 9**.

**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) para o 2,2-Dimetil-(5-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5g**, em mistura com ácido de Meldrum.



No espectro, (**Figura 9**) verificamos um sinal em 8,44 ppm referente ao hidrogênio vinílico do composto **5g** e o sinal em 4,05 ppm correspondente aos hidrogênios do ácido de Meldrum. Esta conversão ocorre devido ao efeito de retro-adição promovido pelo DMSO (caráter básico).

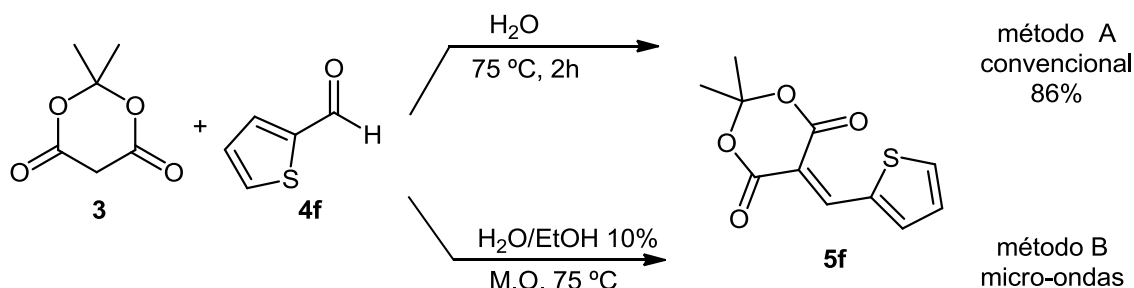
### 3.1.5 Síntese em água, método em micro-ondas (B).

Conforme verificamos, a reação em água, de forma geral, funciona bem para a condensação de Knoevenagel do AM com aldeídos aromáticos. Baseados nisso, decidimos testar o efeito da irradiação de micro-ondas, com intuito de diminuir o tempo reacional necessário para a condensação se processar.

Iniciamos os estudos, a partir da reação entre o 2-tiofenocarboxialdeído e ácido de Meldrum, a uma temperatura de 75 °C em água e sob irradiação de micro-ondas. Verificamos que após a irradiação, observou-se uma pequena precipitação do produto quando realizada em água pura e então adicionamos algumas gotas de etanol a mistura reacional e conseqüentemente houve uma maior precipitação do

respectivo produto. A partir disso, decidimos utilizar como solvente da reação uma mistura aquosa/etanólica 9:1, ao invés de água pura (**Esquema 14**).

**Esquema 14.** Síntese do derivado arilidênico do AM **5f** em micro-ondas.



As reações foram testadas utilizando as condições apresentadas no **Esquema 14** (método B), houve ainda a variação da potência de irradiação de 50W a 110W, e os resultados são mostrados na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Resultados obtidos para a síntese do derivado **5f** em micro-ondas.

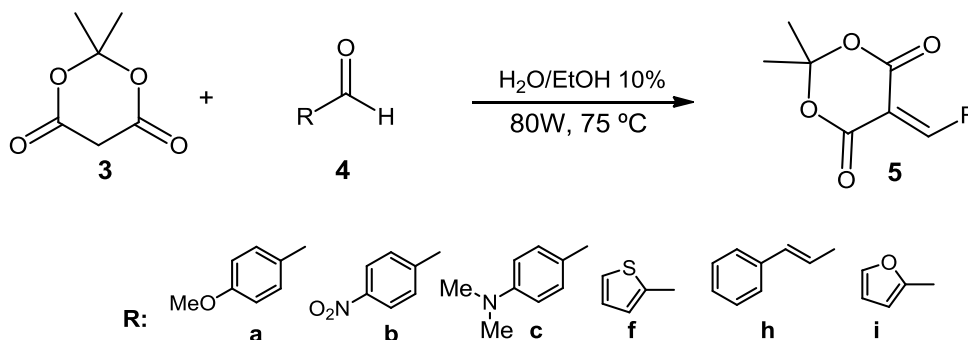
Entrada <sup>a</sup>	Potência (W)	t. reacional (min)	Rendimento (%)
1	50	5	70
2	80	5	73
3	80	10	84
4	110	5	74
5	110	10	76

<sup>a</sup>Aldeído (2,0 mmol), ácido de Meldrum (2,0 mmol) em 4mL de água/etanol 9:1.

A partir da aplicação do método B, obtivemos rendimentos de 70 e 84%. Ambas as variações reacionais testados mostraram resultados similares, destacando-se a condição reacional em que foi aplicada uma potência de 80 W por 10 min que apresentou o maior rendimento (**Tabela 2**, entrada 3).

Os rendimentos se mostraram relativamente bons, vale ressaltar que para o derivado **5f** obtém-se um rendimento de 86% no método A (convencional), logo a metodologia utilizando micro-ondas resultou em uma diminuição de tempo reacional, e os rendimentos obtidos foram similares, se comparado ao método convencional.

Outros aldeídos aromáticos também foram testados a fim de verificar a viabilidade do método, e os resultados encontram-se na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Síntese dos derivados arilidênicos do AM (**5a-i**) em micro-ondas.

Entrada <sup>a</sup>	Derivado	Potência (W)	t. reacional (min)	Rendimento (%)
1	5a	80	10	68
2	5b	80	10	60
3	5c	80	10	67
4	5f	80	10	84
5	5h	80	15	62
6	5i	80	10	71

<sup>a</sup>Aldeído (2,0 mmol), ácido de Meldrum (2,0 mmol) em 4mL de água/etanol 9:1.

Os rendimentos obtidos para os derivados arilidênicos do AM (**5a-i**) variaram de 60 a 84 % com um tempo reacional entre 10 e 15 min. Observou-se que a utilização de uma mistura de água/etanol é bastante importante para o isolamento do respectivo produto, pois este permitiu uma separação mais efetiva do mesmo e em sua maioria os derivados foram obtidos como sólidos cristalinos de fácil filtração, caso que não é observado quando da utilização de apenas água.

Para alguns derivados arilidênicos, testamos também o aumento da potência de irradiação, mas isso ocasionou um pico inicial de temperatura no meio reacional (>90 °C) o que causou um decréscimo no rendimento.

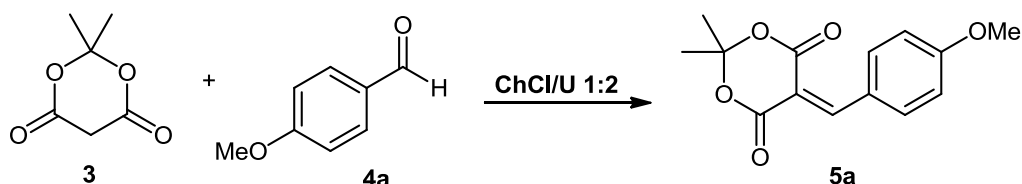
### 3.1.6 Síntese em solventes eutéticos

Na busca por metodologias simples e de baixo custo para a formação de derivados arilidênicos do ácido de Meldrum, resolveu-se testar a eficácia de solventes eutéticos derivados da colina na condensação de Knoevenagel.

Os estudos foram iniciados utilizando como modelo a reação do 4-metoxibenzaldeído na presença do solvente eutético proveniente da mistura de

cloreto de colina/ureia (ChCl/U) na proporção 1:2, respectivamente (Abbott, A. P., 2004 e Maugeri, Z., 2013). Diferentes temperaturas e tempos reacionais foram testados e os resultados obtidos encontram-se sumarizados na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Condições reacionais empregadas na síntese do derivado arilidênico do AM **5a**, utilizando ChCl/U 1:2.



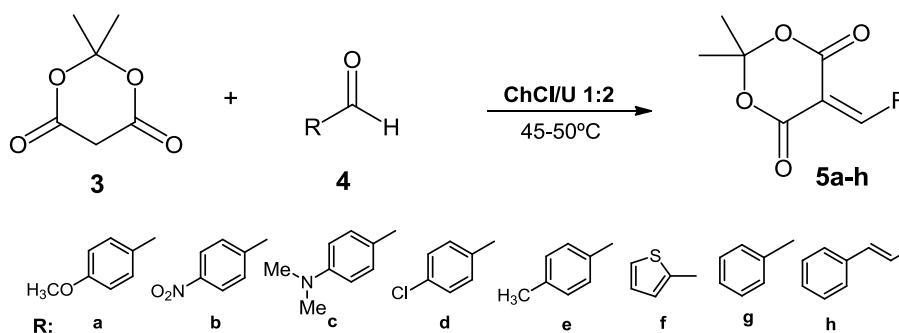
Entrada <sup>a</sup>	Temperatura (°C)	Tempo reacional (h)	Rendimento (%)
1	30-35	6	76
2	30-35	20	84
3	35-40	6	79
4	35-40	20	82
5	45-50	4	81
6	45-50	6	93
7	60-65	6	75

<sup>a</sup>Aldeído (2 mmol), ácido de Meldrum (2 mmol) em cloreto de colina/ureia (3 mL).

Os testes iniciais apresentaram bons resultados, com o produto sendo obtido com rendimentos entre 75 a 93%. Observou-se um incremento dos rendimentos com o aumento das temperaturas reacionais (**Tabela 4**, entrada 1, 3 e 6). Um pequeno decréscimo foi observado, porém, com temperaturas superiores a 65 °C. Períodos mais longos de tempo tiveram apenas uma pequena influência nos rendimentos (**Tabela 4**, entrada 1 vs. 2 e 3 vs. 4). Verificou-se ainda que o derivado **5a** apresentou rendimento superior (93%) utilizando solvente eutético, quando comparado ao método convencional em que o rendimento obtido foi de 75%.

Sendo assim, optou-se pela utilização da faixa de temperatura reacional de 45-50°C e por 6h para investigar a versatilidade da metodologia quando do uso de outros aldeídos aromáticos. Os resultados encontram-se sumarizados na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (**5a-h**) utilizando ChCl/U 1:2.



Entrada <sup>a</sup>	Derivado	T. reacional (h)	Rendimento (%)
1	5a	6	93
2	5b	6	28
3	5c	6	92
4	5d	6	27
5	5e	6	25
6	5f	6	88
7	5g	6	<sup>b</sup>
8	5h	6	59

<sup>a</sup>Aldeído (2 mmol), ácido de Meldrum (2 mmol) em cloreto de colina/ureia (7 mL). <sup>b</sup>Mistura do derivado 5g e 5.1g.

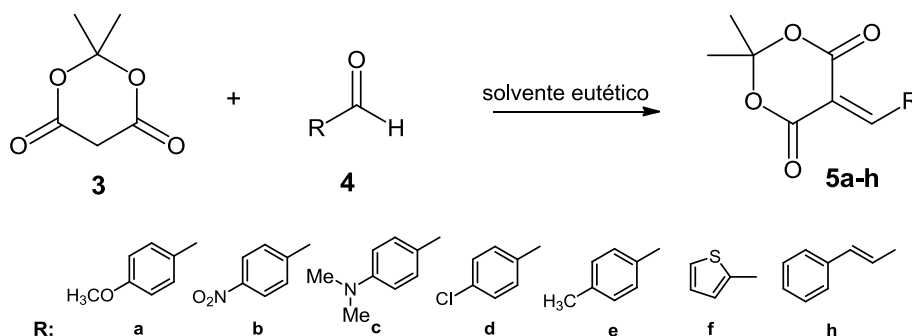
Os rendimentos obtidos variaram de 25 a 93%, sendo que os melhores rendimentos foram obtidos para os derivados **5a**, **5c**, **5f** e **5h**. Já os derivados **5b**, **5d** e **5e** apresentaram resultados pouco satisfatórios, utilizando essas mesmas condições reacionais. E ainda o derivado **5g** foi obtido em mistura com seu respectivo derivado dialquilado na proporção de 15:85 (**5g:5.1g**), verificando a formação preferencial do produto dialquilado como observado na síntese em água. Com os resultados preliminares, verificou-se que a reação em solvente eutético ChCl/U 1:2 mostrou em geral um favorecimento na formação dos respectivos produtos derivados de aldeídos contendo grupo doadores de elétrons em sua estrutura.

Com isso, a fim de melhorar a síntese dos derivados arilidênicos do AM tanto com grupos doadores de elétrons como contendo grupos retiradores de elétrons, outros solventes eutéticos foram testados. Os solventes eutéticos utilizados foram formados por misturas de: cloreto de colina e ácido oxálico 1:1 (ChCl/Oxa),



cloreto de colina e glicerol 1:2 (ChCl/Gli) e além do solvente formado pela mistura de cloreto de colina e ureia (ChCl/U). Os resultados encontram-se na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (**5a-h**) utilizando solventes eutéticos.



Entrada <sup>a</sup>	Derivado	T. reacional (h)	Temp. (°C)	Rendimento (%)		
				ChCl/U	ChCl/Oxa	ChCl/Gli
1	5a	6	45-50	94	58	81
2	5c	6	45-50	93	72	92
3	5f	6	45-50	88	41	78
4	5h	6	45-50	58	59	63
5	5b	6	35-40	65	62	46
6	5a	24	35-40	82	65	73
7	5d	24	35-40	48	38	27
8	5e	24	35-40	65	37	43

<sup>a</sup>Aldeído (2 mmol), ácido de Meldrum (2 mmol) em solvente eutético (7 mL).

Na **Tabela 6**, verificamos que aplicando as mesmas condições anteriores obtivemos bons rendimentos para os derivados **5a**, **5c**, **5f** e **5h** em todos os solventes eutéticos. Podemos destacar os solventes eutéticos ChCl/U e ChCl/Gli, que facilitaram a precipitação dos respectivos produtos e em especial o ChCl/Gli que além disso, apresenta uma menor viscosidade que permite uma agitação mais efetiva ao longo da reação, quando comparado aos outros solventes.

Os demais derivados, **5b**, **5d** e **5e** apresentaram rendimentos moderados. Observou-se que utilizando o solvente eutético ChCl/U o derivado **5b** forneceu um rendimento de 65% a uma temperatura de 35-40 °C (**Tabela 6**, entrada 5) enquanto que em 45-50 °C (**Tabela 5**, entrada 2) o rendimento foi de apenas 28%. Com isso,

os derivados **5d** e **5e**, foram obtidos utilizando a temperatura de 35-40 °C e um tempo reacional de 24h. Nestes casos, verificamos que em comparação aos solventes eutéticos, o ChCl/U apresentou rendimentos mais satisfatórios para a obtenção desses derivados.

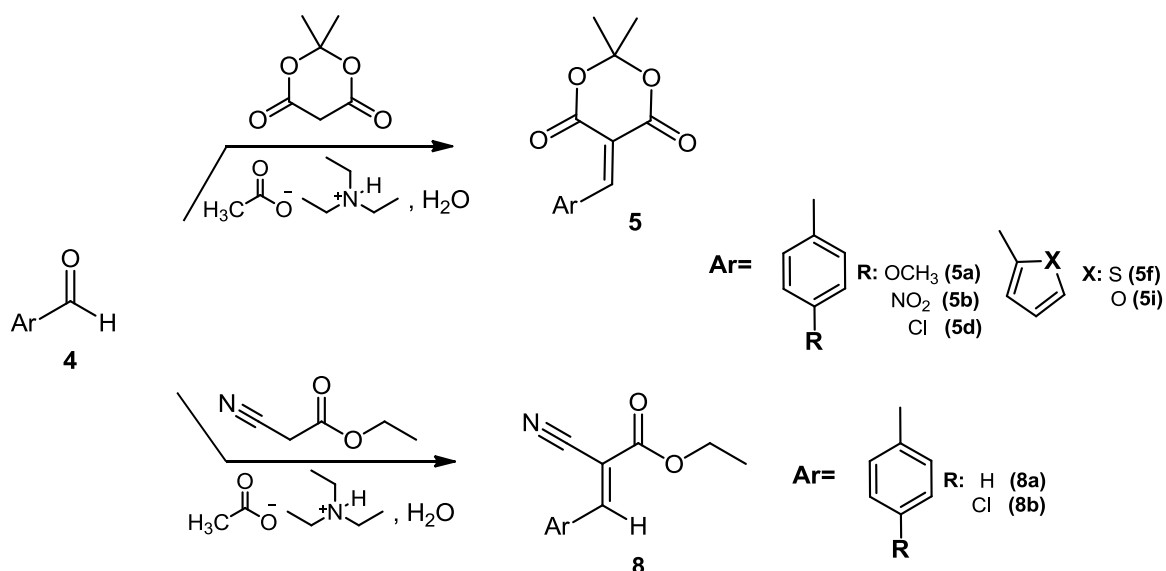
Verificamos que assim como em outras condições reacionais empregadas, a formação dos derivados arilidênicos do AM está relacionada com a natureza do aldeído. Em solventes eutéticos, observamos que as reações utilizando aldeídos com grupos doadores, forneceram os melhores resultados e ainda que, no geral, o solvente eutético ChCl/U foi melhor em todos os aldeídos testados.

### 3.1.7 Síntese em líquido iônico, acetato de trietilamônio TEAA.

Realizamos alguns testes preliminares utilizando uma solução aquosa contendo 20% de acetato de trietilamônio ( $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , 1:1) como solvente. Em reações de condensação de Knoevenagel tanto com o ácido de Meldrum, quando com o cianoacetato de etila, o qual é comumente utilizado.

Todas as reações foram efetuadas a temperatura ambiente, por 2 horas, dando origem aos respectivos derivados arilidênicos do AM **5**, e do cianoacetato de etila, **8**, como mostrado no **Esquema 15**.

**Esquema 15.** Síntese dos derivados arilidênicos em líquido iônico (TEAA).



Os derivados arilidênicos do ácido de Meldrum foram obtidos utilizando uma solução aquosa de acetato de trietilamônio 20% como solvente, esse solvente é preparado de modo bastante simples além de ser facilmente separado do produto desejado. Aplicando-o na síntese de derivados **5a-i** foram obtidos rendimentos de 53 a 93 %, conforme mostrado na **Tabela 7**. Esta metodologia se mostrou muito eficiente, destacando-se os derivados **5a**, **5b** e **5f** cujos rendimentos foram maiores se comparados à síntese utilizando o método convencional (em água).

**Tabela 7.** Síntese dos derivados arilidênicos do AM e do cianoacetato de etila.

Entrada	Derivado	Rend. TEAA(%)	Rend. conv.(%)
1	<b>5a</b>	93	75
2	<b>5b</b>	78	69
3	<b>5d</b>	53	76
4	<b>5f</b>	93	86
5	<b>5i</b>	76	83
6	<b>8a</b>	82	-
7	<b>8b</b>	54	-

Já utilizando o cianoacetato de etila na reação, obtivemos os derivados **8a** e **8b**, que são produtos da condensação entre o cianoacetato de etila e aldeídos aromáticos (**Esquema 15**). Estes derivados foram obtidos com rendimentos de 82 e 54%, respectivamente (**Tabela 7**). Estes dados preliminares mostram que o acetato de trietilamônio aquoso 20% também possa ser usado na síntese desses compostos, e principalmente nos derivados arilidênicos o ácido de Meldrum, de maneira eficiente.

Os derivados **8a** e **8b** foram isolados e caracterizados por análise de RMN e  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e IV, e os espectros obtidos encontram-se em anexo (**Figura A28-A33, Anexo A**).

### **3.2 Metodologias de síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum**

A literatura mostra a existência de apenas um protocolo para a formação de derivados monoalquilados do ácido de Meldrum via redução por transferência catalítica de hidrogênio (CTH), o qual utiliza-se o TEAF (trietilamina / ácido fórmico 1:3) como hidrogênio-doador. (Tóth, G., 1995)

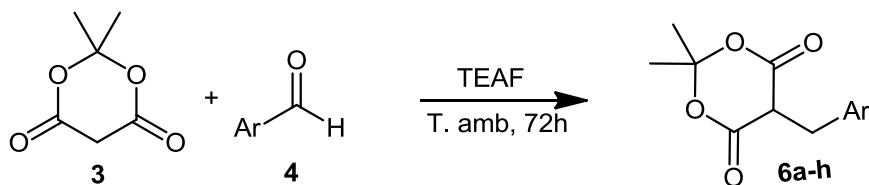
Sendo assim, resolvemos expandir os estudos envolvendo o TEAF bem como testar outros hidrogênio-doadores, tais como formiato de amônio (AF) e hipofosfito de sódio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ ).

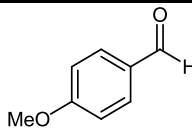
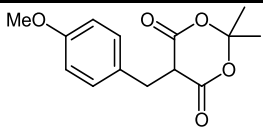
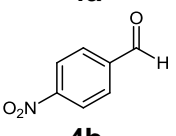
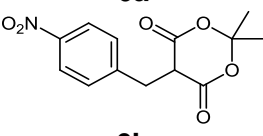
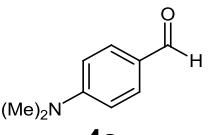
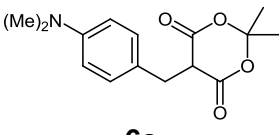
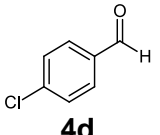
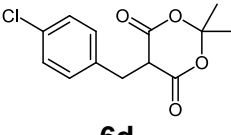
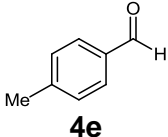
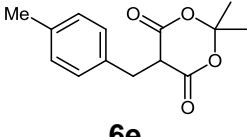
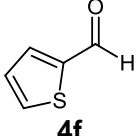
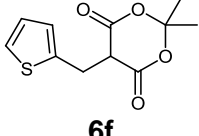
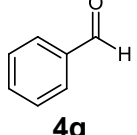
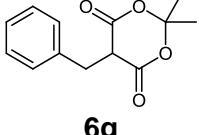
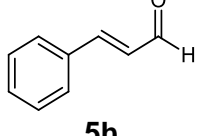
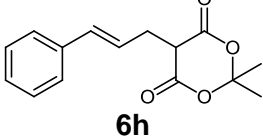
#### **3.2.1 Formiato de trietilamônio (TEAF)**

Os estudos de síntese de derivados monoalquilados do ácido de Meldrum foram realizados com base na metodologia desenvolvida por Tóth e Kövér (Tóth, G., 1995), que relataram a formação de derivados monoalquilados do AM a partir da condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos na presença de TEAF à temperatura ambiente por 2-3 dias, como mostrado na **Tabela 8**.

Além da aplicação da metodologia, realizou-se ainda a ampliação da série de derivados monoalquilados do AM já existentes, com a utilização de aldeídos aromáticos adicionais como os **4a- 4d**. Os respectivos produtos monoalquilados (**6a-h**) foram obtidos com rendimentos entre 52% a 78%.

Não foi observada a formação dos derivados **6c**, **6f** e **6h** (**Tabela 8**, entrada 3, 6 e 8) mesmo com tempos reacionais superiores a 3 dias. Nestes casos, obtivemos como único produto os derivados arilidênicos do AM com rendimentos de 77% (**5c**), 79% (**5f**) e 50% (**5h**) respectivamente, indicando que a redução não ocorreu nestes casos.

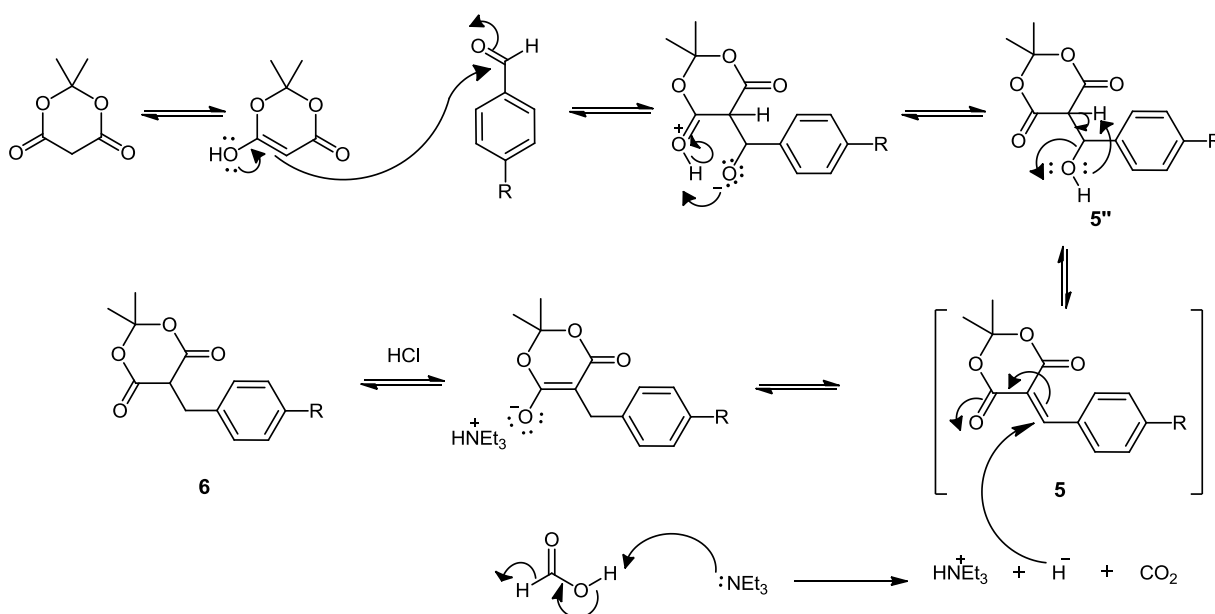
**Tabela 8.** Síntese dos derivados monoalquilados do AM (**6a-h**), em TEAF.

Entrada <sup>a</sup>	Aldeído	Produto	Rendimento (%)	Rend. Literatura (%)
1	 <b>4a</b>	 <b>6a</b>	<b>53</b>	-
2	 <b>4b</b>	 <b>6b</b>	<b>76</b>	-
3	 <b>4c</b>	 <b>6c</b>	<b>c</b>	-
4	 <b>4d</b>	 <b>6d</b>	<b>78</b>	-
5	 <b>4e</b>	 <b>6e</b>	<b>52</b>	<b>70<sup>b</sup></b>
6	 <b>4f</b>	 <b>6f</b>	<b>c</b>	<b>72<sup>b</sup></b>
7	 <b>4g</b>	 <b>6g</b>	<b>74</b>	<b>78<sup>b</sup></b>
8	 <b>5h</b>	 <b>6h</b>	<b>c</b>	-

<sup>a</sup> Aldeído (5,0 mmol) e ácido de Meldrum (5,0 mmol) em TEAF (10 mL). <sup>b</sup> (Tóth, G., 1995). <sup>c</sup> Formação do derivado arilidênico do AM, **5**.

O mecanismo proposto para a formação de derivados monoalquilados do ácido de Meldrum na presença de TEAF envolve, primeiramente, a condensação entre o ácido de Meldrum e o aldeído, levando à formação do produto da condensação de Knoevenagel **5**. Este derivado **5** é interceptado pelo hidreto ( $\text{H}^-$ ) que é gerado *in situ* a partir da decomposição do TEAF, promovendo assim a redução e formação do derivado monoalquilado do AM **6**, conforme mostrado no **Esquema 16**.

**Esquema 16.** Proposta de mecanismo de formação do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum em TEAF.

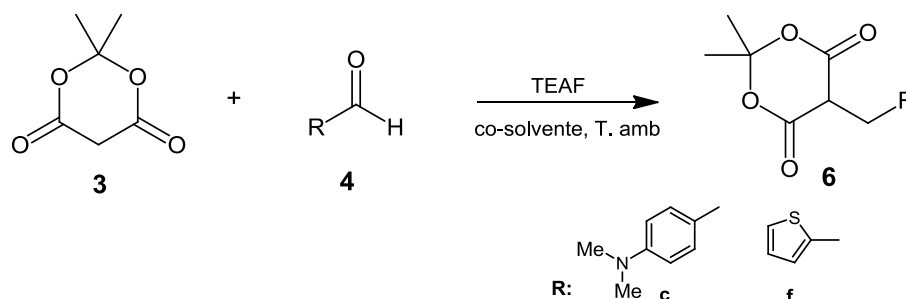


### 3.2.2 Formiato de trietilamônio (TEAF) e co-solventes.

Foram realizadas algumas variações nas condições reacionais testadas para a obtenção dos derivados **6c** e **6f**, exceto para o **5h**. Inicialmente, utilizou-se o TEAF em mistura com os solventes dimetilformamida (DMF) ou acetonitrila (MeCN) (**Tabela 9**).

Embora a literatura (Tóth, G., 1995) relate a utilização de TEAF puro ou em misturas de DMF, não são citados para quais aldeídos é necessária a utilização de um co-solvente. A partir disso, realizamos alguns testes variando o solvente da reação (**Tabela 9**) e verificamos apenas a formação do derivado **6f**, quando do emprego de misturas de TEAF/DMF e TEAF/MeCN.

**Tabela 9.** Síntese dos derivados monoalquilados do AM, na presença de TEAF e co-solventes.



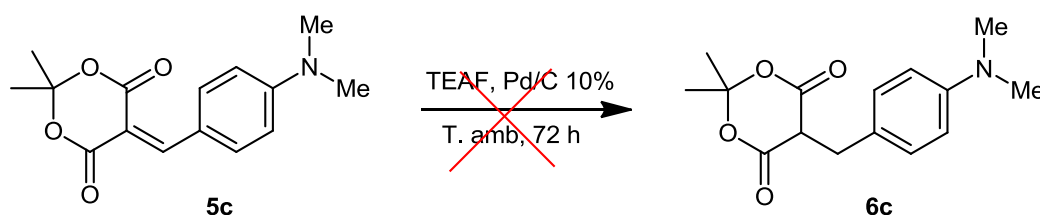
Entrada <sup>a</sup>	Derivado	Solvente	T. reacional (h)	Rendimento (%)
1	6f	TEAF	72	<sup>b</sup>
2	6c	TEAF	72	<sup>b</sup>
3	6f	TEAF/DMF (1:1)	72	68
4	6c	TEAF/DMF (1:2)	72	<sup>b</sup>
5	6f	TEAF/MeCN (1:1)	72	56
6	6c	TEAF/MeCN (1:1)	72	<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Aldeído (5,0 mmol) e AM (5,0 mmol) em 10 mL de solvente. <sup>b</sup> Formação do derivado arilidênico do AM 5.

Em TEAF/DMF (**Tabela 9**, entrada 3) obtivemos o derivado **6f** com rendimento de 68%, utilizando temperatura ambiente por 72 h. Já em TEAF/MeCN (**Tabela 9**, entrada 5) o derivado **6f** foi obtido com rendimento de 56%, neste caso, a reação foi aquecida a 40 °C durante 24 h, após ser mantida a temperatura ambiente por 2 dias. O mesmo procedimento foi testado para a formação do derivado **6c**, mas em ambos os casos (**Tabela 9**, entrada 4 e 6) não foi observada a redução do derivado arilidênico do AM, que foi formado durante a reação.

Outra tentativa de redução para a formação do derivado monoalquilado **6c** foi realizada utilizando o respectivo derivado arilidênico **5c** isolado (**Esquema 17**). O mesmo foi solubilizado em TEAF sendo então adicionado Pd/C 10% (10 mg), porém, mesmo após um período de 72 h, nenhuma conversão foi observada.

**Esquema 17.** Tentativa de síntese do derivado monoalquilado do AM, composto **6c**.



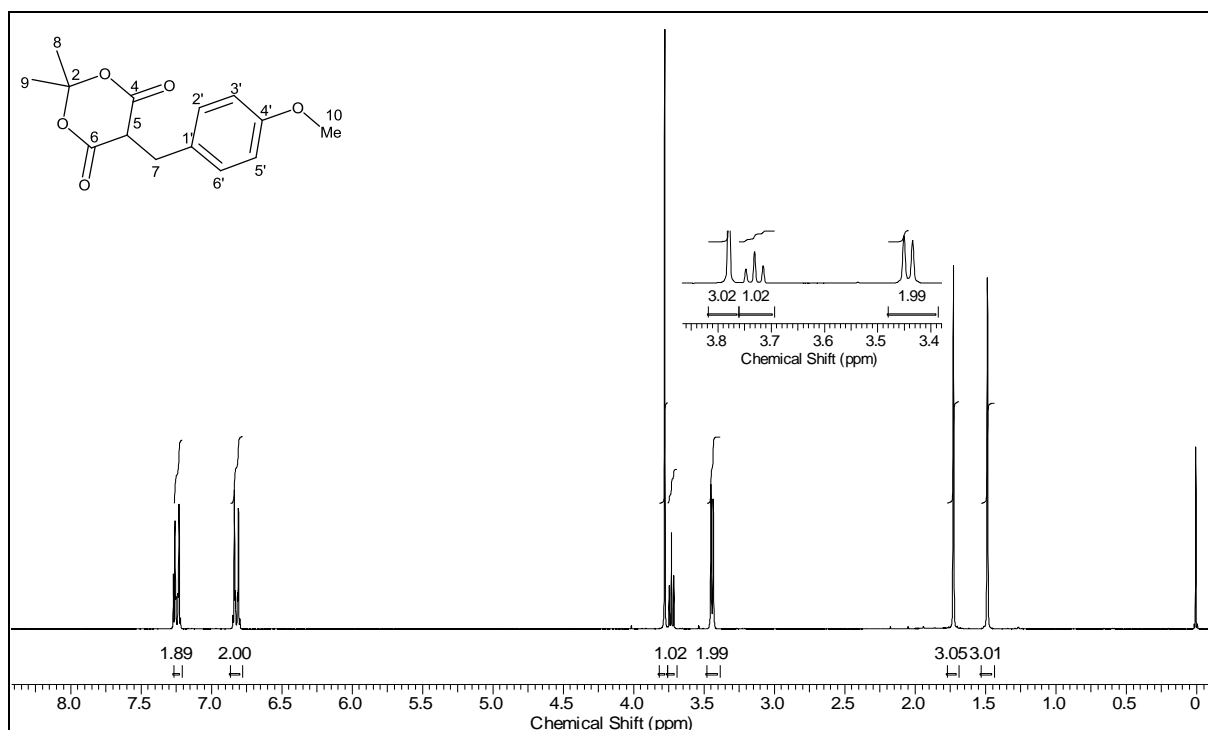


### 3.2.3 Caracterização dos derivados monoalquilados do AM

Os derivados monoalquilados do ácido de Meldrum (**6a-g**) obtidos, foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e IV, e os espectros se mostraram similares e encontram-se em anexo (**Figuras A34 à A51, anexo A**). Como exemplo, são apresentados os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e IV do 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, o derivado **6a**.

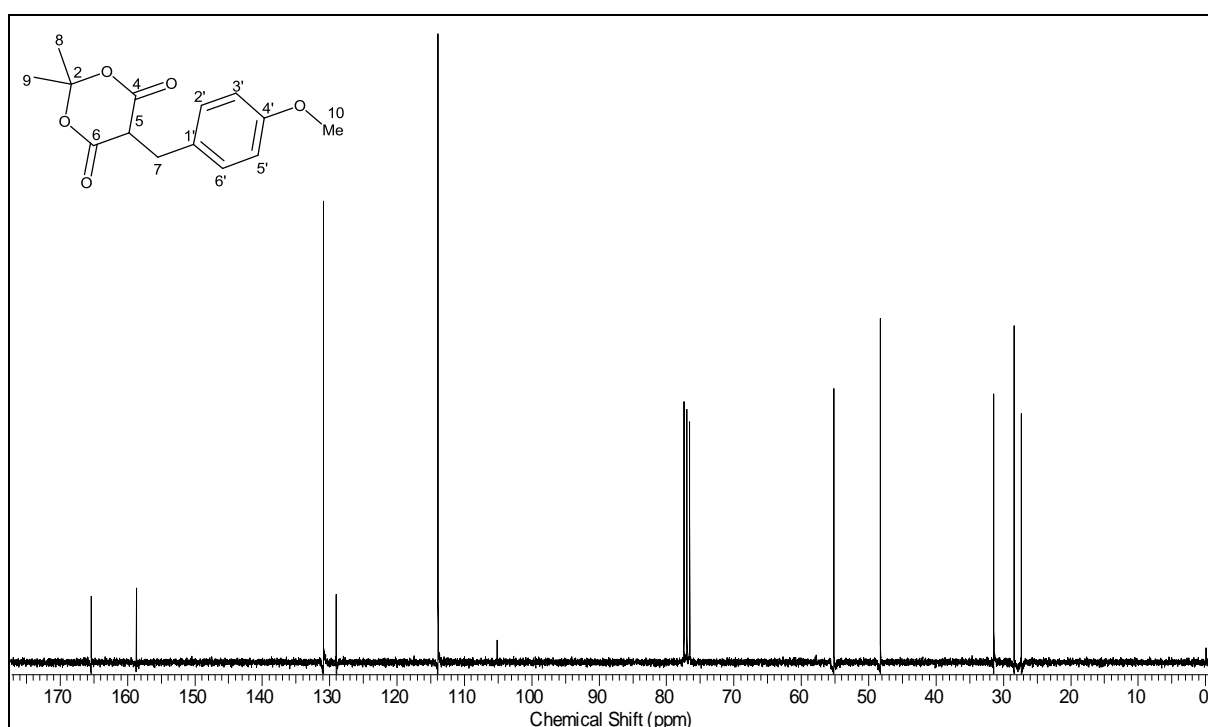
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6a** (**Figura 10**), foram observados dupletos centrados em 7,24 ( $J=8,7$  Hz, 2H) ppm e 6,82 ( $J=8,7$  Hz, 2H) ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos 2'/6' e 3'/5', respectivamente, um simpleto em 3,78 ppm referente aos hidrogênios 10, um tripleto centrado em 3,73 ppm ( $J=4,9$  Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio 5 e um duplete centrado em 3,44 ppm ( $J=4,9$  Hz, 2H) referentes aos hidrogênios 7, além de dois simpletos em 1,73 e 1,49 ppm atribuídos aos hidrogênios 8 e 9 da porção do ácido de Meldrum.

**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6a**.



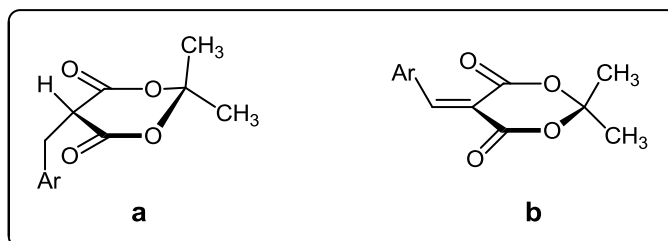
Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **6a** (Figura 11), observou-se um sinal em 165,3 ppm atribuído aos carbonos carbonílicos 4 e 6, sinais em 130,8 ppm e 113,8 ppm atribuídos aos carbonos 2'/6' e 3'/5' e ainda sinais em 158,6 e 129,0 ppm referentes aos carbonos 4' e 1' do anel aromático. Foram observados dois sinais em 48,1 e 31,3 ppm, atribuídos aos carbonos 5 e 7, respectivamente, um sinal em 105,1 ppm referente ao carbono 2, e sinais em 55,1, 28,3 e 27,1 ppm atribuídos ao carbonos 10, 8 e/ou 9, respectivamente.

**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6a**.



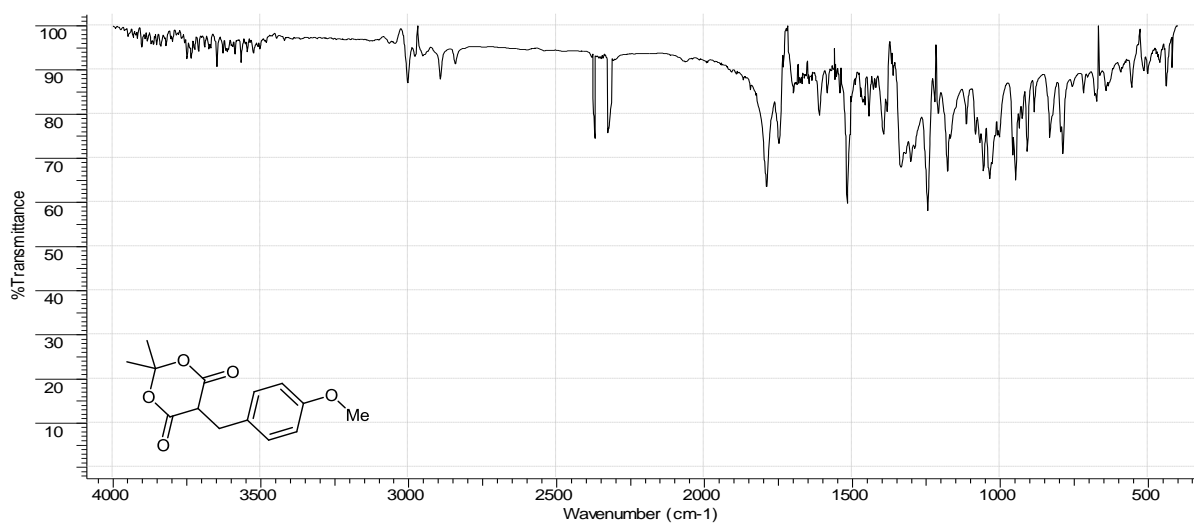
A partir da análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos derivados monoalquilados do AM, verificou-se o desdobramento dos sinais das duas metilas pertencentes a porção do ácido de Meldrum, caso que não ocorreu nos derivados arilidênicos do AM. Isto é possível devido ao derivado monoalquilado apresentar uma conformação pseudo-axial, conforme mostrado na **Figura 12** (estrutura **a**), onde as metilas encontram-se em um ambiente químico distintos. Já para o derivado arilidênico do AM (estrutura **b**) não se observa o desdobramento nos sinais, devido à simetria da molécula.

**Figura 12.** Estrutura do derivado monoalquilado do AM (a) e o derivado arilidênico do AM (b).



Através da análise de infravermelho (**Figura 13**) observou-se banda de absorção na região entre  $3003$  e  $2842\text{ cm}^{-1}$  que foram atribuídas aos estiramentos C-H e bandas de estiramento C=O, do grupo carbonila em  $1791$  e  $1789\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 13.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6a**.

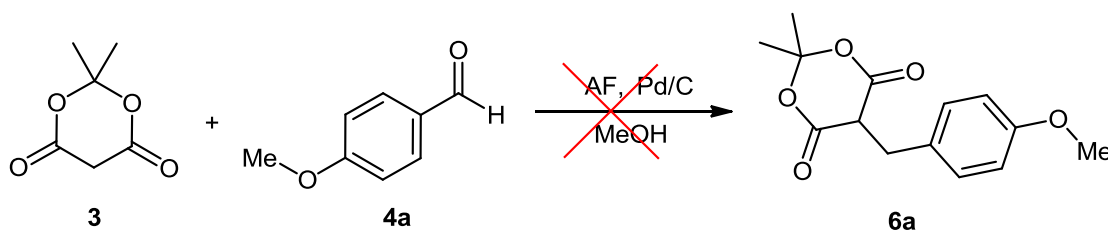


### 3.2.4 Formiato de amônio (AF)

Assim como o TEAF, o formiato de amônio também pode ser empregado em reduções por transferência catalítica de hidrogênio (CHT). Exemplos são conhecidos para a redução de nitro-álcoois para amino-álcoois, a redução de nitro alcenos  $\alpha,\beta$ -insaturados para oximas, redução de quinolinas e isoquinolinas e além de redução de duplas C-C em compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, entre outros (Ranu, B. C., 1998; Mirza-Aghayan, M, 2007; Paryzek, Z., 2003).

Com isso resolvemos testar o formiato de amônio para a redução de derivados arilidênicos do ácido de Meldrum, seguindo metodologia descrita na literatura (Paryzek, Z. 2003). Nesta metodologia, a reação é efetuada na presença de formiato de amônio, Pd/C e sob refluxo em metanol. Inicialmente solubilizou-se o 4-metoxibenzaldeído **4a** e o ácido de Meldrum **3** (ou derivado arilidênico AM, **5a**) em metanol e adicionou-se o Pd/C e em seguida adicionou-se pequenas porções de formiato de amônio (AF) à mistura, mantendo o aquecimento e agitação. As variações das condições reacionais testadas encontram-se na **Tabela 10**.

**Tabela 10.** Condições reacionais testadas para a síntese do derivado monoalquilado do AM na presença de AF.



Entrada	AF (eq)	Pd/C (mg)	Temp. (°C)	T. reac. (h)	Rendimento (%)
<b>1</b>	10	-	Refluxo	24	N.O
<b>2</b>	8	20,0	Refluxo	24	N.O
<b>3</b>	10	20,0	Refluxo	8	N.O
<b>*4</b>	25	20,0	Refluxo	36	N.O
<b>*5</b>	15	20,0	Refluxo	2	40%
<b>*6</b>	8	10,0	40	9	N.O

\*A partir do derivado arilidênico **5a**. N.O.: não obtido.

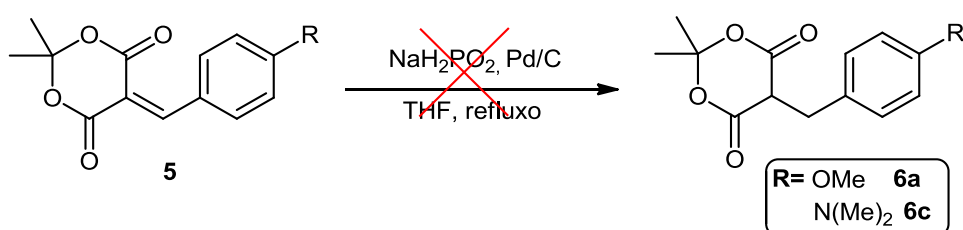
Primeiramente, realizamos a reação entre o ácido de Meldrum e o aldeído utilizando o formiato de amônio (10 eq.) e a reação na ausência de Pd/C (**Tabela 10**, entrada 1), acreditando que o formiato de amônio fosse capaz de promover a redução, mas houve a formação de uma mistura complexa em CCD e o produto não foi formado mesmo após 24 horas de reação. Testamos também a reação com o Pd/C (20,0 mg) e o formiato de amônio (8 eq.) (**Tabela 10**, entrada 2), porém a análise de CCD se mostrou bastante complexa e não houve a formação do produto. Acreditando que a reação fosse instantânea, reduziu-se o tempo reacional (**Tabela 10**, entrada 3), no entanto não houve isolamento de nenhum produto. Nestas condições, não foram isolados o derivado arilidênico do AM e nem o produto desejado.

Sendo assim, resolvemos testar a metodologia a partir do derivado arilidênico **5a** isolado. Aplicando as condições reacionais (**Tabela 10**, entrada 4, 5 e 6), verificamos o descoloramento da mistura reacional (inicialmente amarela) com a adição de formiato de amônio, indicando a formação do produto monoalquilado, mas somente na condição reacional (**Tabela 10**, entrada 5) foi possível o isolamento do derivado monoalquilado com 40% de rendimento, visto que a mistura resultante da reação apresentava um aspecto de goma, o que tornou bastante difícil a recristalização da mesma.

### 3.2.5 Hipofosfito de sódio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ )

Testamos também reações utilizando o hipofosfito de sódio como agente doador de hidrogênio. A metodologia testada (Boyer, 1985) consiste no emprego de hipofosfito de sódio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ ) sob refluxo de THF, na presença de Pd/C (4,0 mg), por um período de 4h à 24h. Conforme mostrado no **Esquema 18**.

**Esquema 18.** Tentativa de redução do derivado arilidênico do ácido de Meldrum na presença de  $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ .



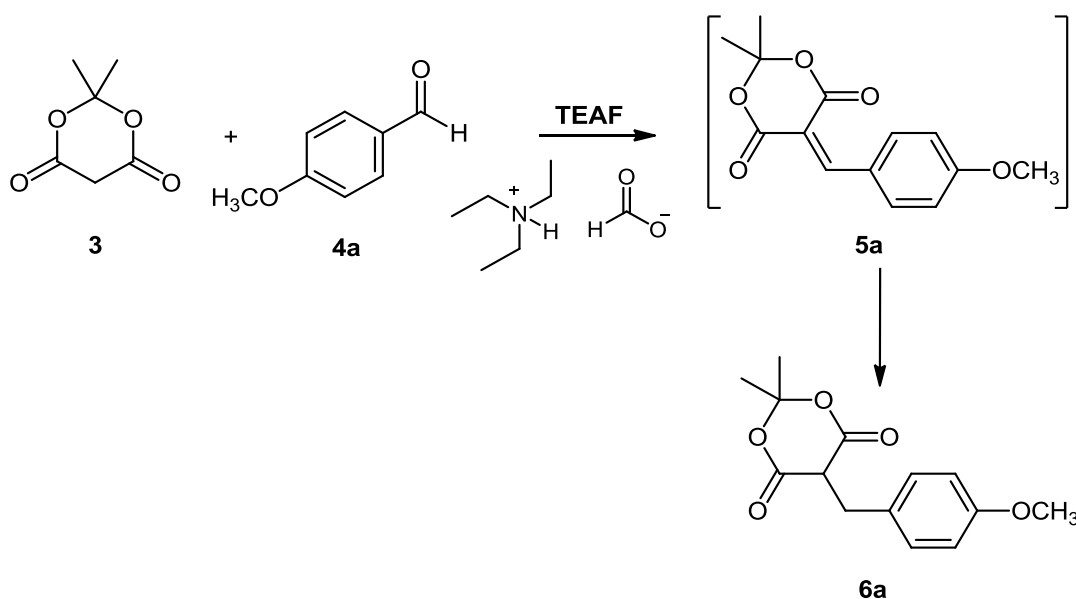
Em ambos os casos, não foi possível a obtenção do derivado monoalquilado do ácido de Meldrum. Embora, possamos verificar na literatura (Sala, R., 1984) que o hipofosfito de sódio, na presença de catalisador metálico seja capaz de gerar  $\text{H}_{2(g)}$  *in situ*, este não foi capaz de promover a redução de derivados arilidênicos do ácido de Meldrum.

### 3.3 Estudos mecanísticos por espectrometria de massas (ESI-MS/MS)

A reação de condensação de Knoevenagel/redução teve seu mecanismo estudado por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS).

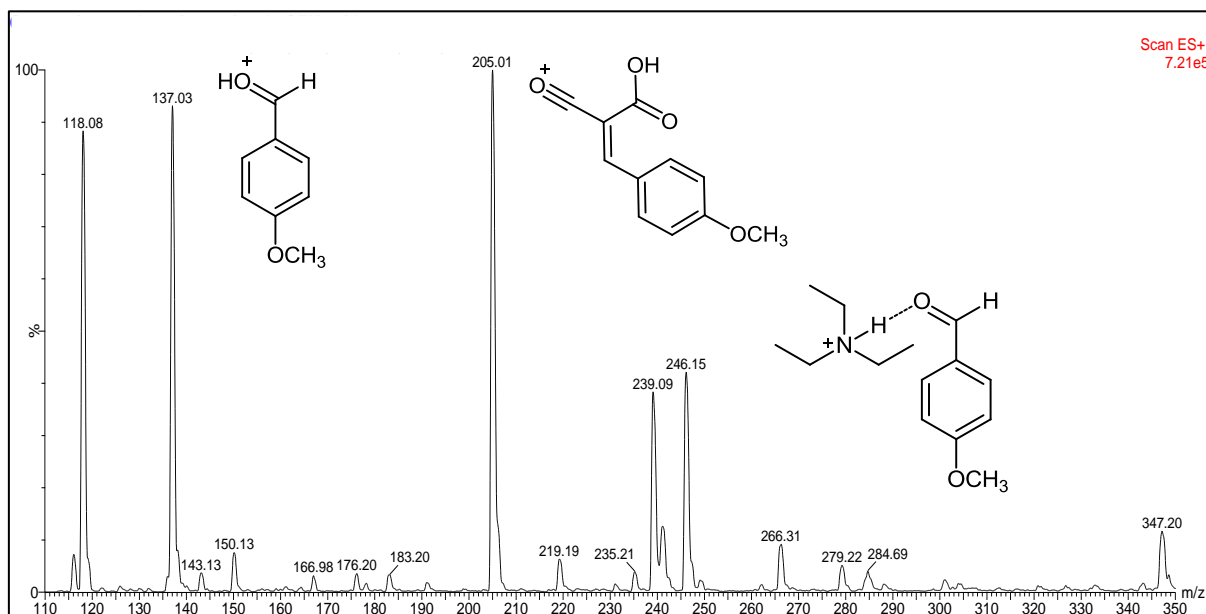
As análises foram realizadas em colaboração com o Prof. Dr. Eduardo Pilau do laboratório de Biomoléculas e Espectrometria de Massas (LaBioMass) do DQI-UEM. Iniciamos a investigação deste mecanismo pelo monitoramento da reação entre o 4-metóxi-benzaldeído (1 eq.) e o ácido de Meldrum (1 eq.) em 10 mL de TEAF (**Esquema 19**). Alíquotas do meio reacional foram retiradas (tempo=0 até tempo=90 minutos) e diluídas em 1 mL em uma mistura de acetonitrila/água 1:1 e ácido fórmico (10  $\mu$ L) e em seguida foram injetadas diretamente na fonte de ESI, com o espectrômetro operando em modo positivo e modo negativo.

**Esquema 19.** Reação de condensação/redução em TEAF monitorada por ESI-MS/MS.

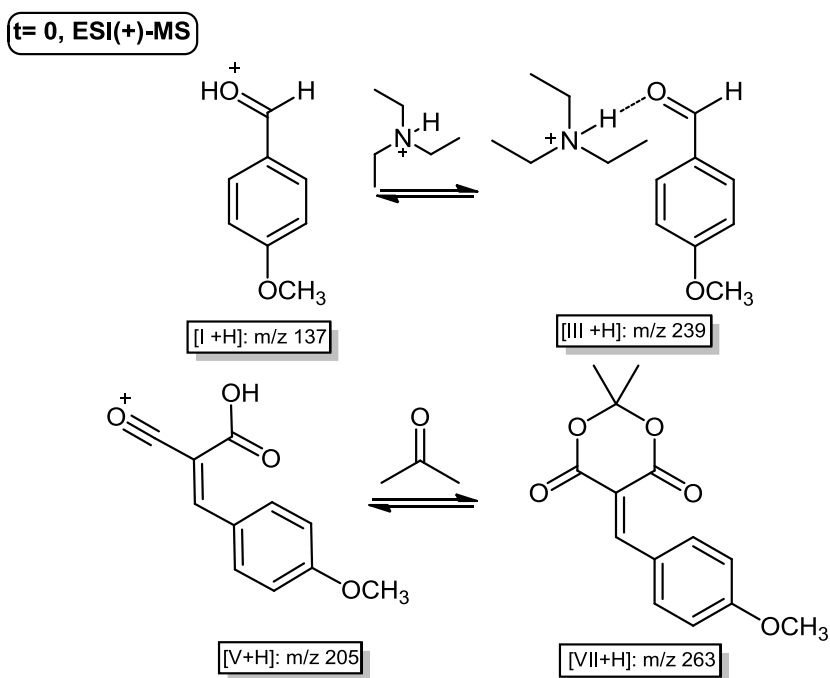


Os espectros de massas da alíquota no tempo zero (t=0) são mostrados nas **Figuras 14** e **15**. A partir da análise do espectro (**Figura 14**) foi possível a caracterização dos íons referentes ao material de partida conforme mostrado no **Figura 14a**.

**Figura 14.** Espectro de ESI-MS da reação entre o ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo zero ( $t=0$ ), modo positivo.



**Figura 14a.** Íons interceptados e caracterizados na reação de condensação/redução no  $t=0$ , modo positivo.



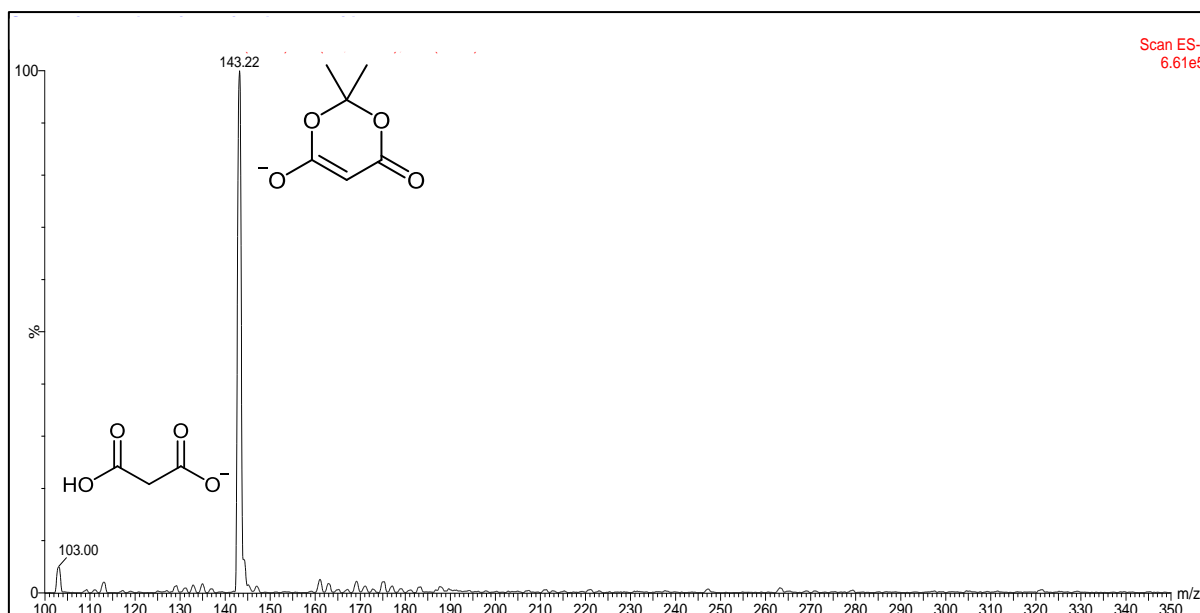
Na **Figura 14a**, verificamos o íon  $[I+H]^+$  de m/z 137, referente ao 4-metoxibenzaldeído, e o íon  $[III+H]^+$  de m/z 239, correspondente à associação do  $Et_3NH^+$  com o aldeído e, ainda, o íon  $[V+H]^+$  de m/z 205 referente ao derivado



arilidênico fragmentado (perda de uma molécula de acetona) e já o íon  $[VII+H]^+$  de  $m/z$  263 referente ao derivado arilidênico do AM, não foi interceptado durante a análise. Todas as espécies foram confirmadas através de análise de ESI-MS/MS (**Figuras A72, A73, A74, Anexo A**), de cada íon.

A partir da análise do espectro em modo negativo (**Figura 15**) foi possível a interceptação de apenas dois íons. Observou-se o íon  $[IV-H]^-$  de  $m/z$  143, referente ao ácido de Meldrum e íon  $[II-H]^-$  de  $m/z$  103, correspondente ao íon do ácido malônico e as espécies foram confirmados através de análise de ESI-MS/MS para cada íon (**Figuras A63, A64, Anexo A**).

**Figura 15.** Espectro de ESI-MS da reação entre o ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo zero ( $t=0$ ), modo negativo.

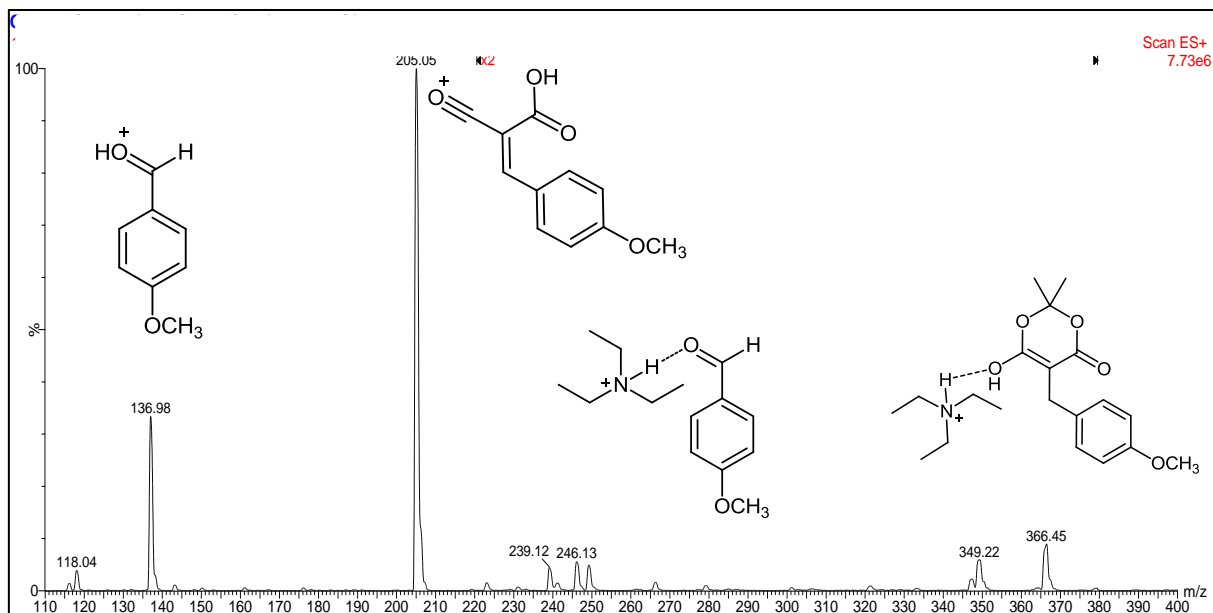


Após 10 min de reação, no espectro em modo positivo (**Figura 16**) observou-se além dos íons  $[I+H]^+$  de  $m/z$  137,  $[III+H]^+$  de  $m/z$  239,  $[V+H]^+$  de  $m/z$  205, o íon  $[IX+H]^+$  de  $m/z$  366, que corresponde ao derivado monoalquilado associado com a molécula de  $Et_3NH^+$ , sendo confirmado pela análise de ESI-MS/MS do íon (**Figura A76, Anexo A**).

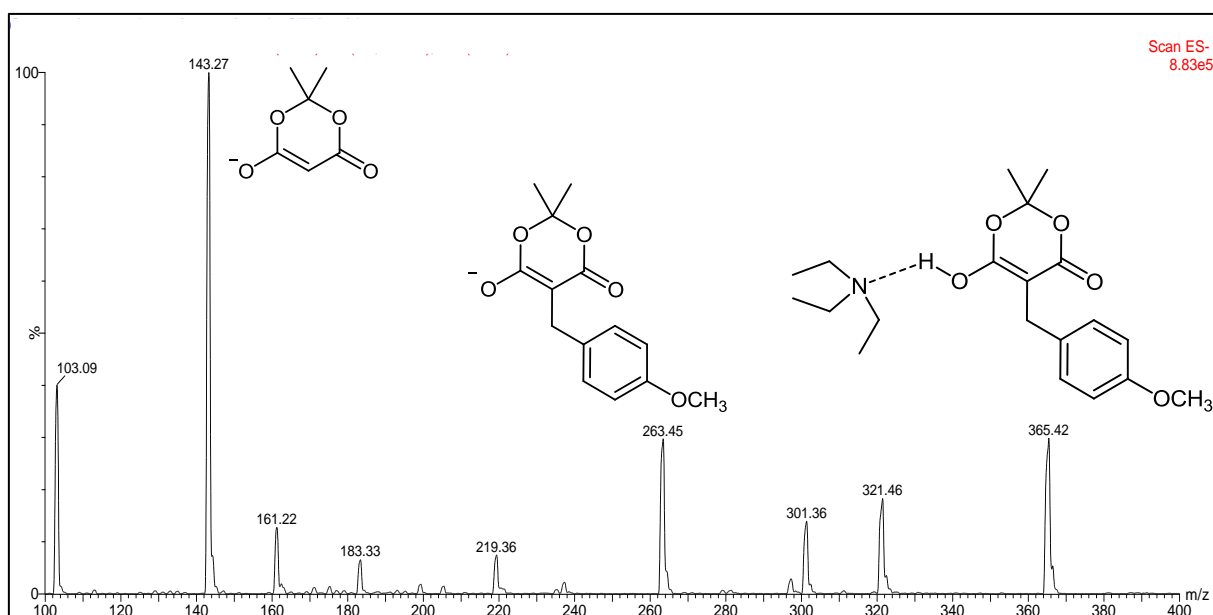
Já no espectro em modo negativo em  $t=10$  min (**Figura 17**) observou-se além do íon  $[II-H]^-$  de  $m/z$  103 e  $[IV-H]^-$  de  $m/z$  143 já caracterizados, o íon  $[VI-H]^-$  de  $m/z$  263 atribuído ao derivado monoalquilado do AM e ainda o íon  $[VIII-H]^-$  de  $m/z$  365 correspondente ao derivado monoalquilado associado ao  $Et_3NH^+$  em modo

negativo, estas espécies foram confirmadas pela análise de ESI-MS/MS de cada um dos íons (**Figuras A65, A66 e A67, Anexo A**).

**Figura 16.** Espectro de ESI-MS da reação entre o ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo  $t=10\text{min}$ , modo positivo.

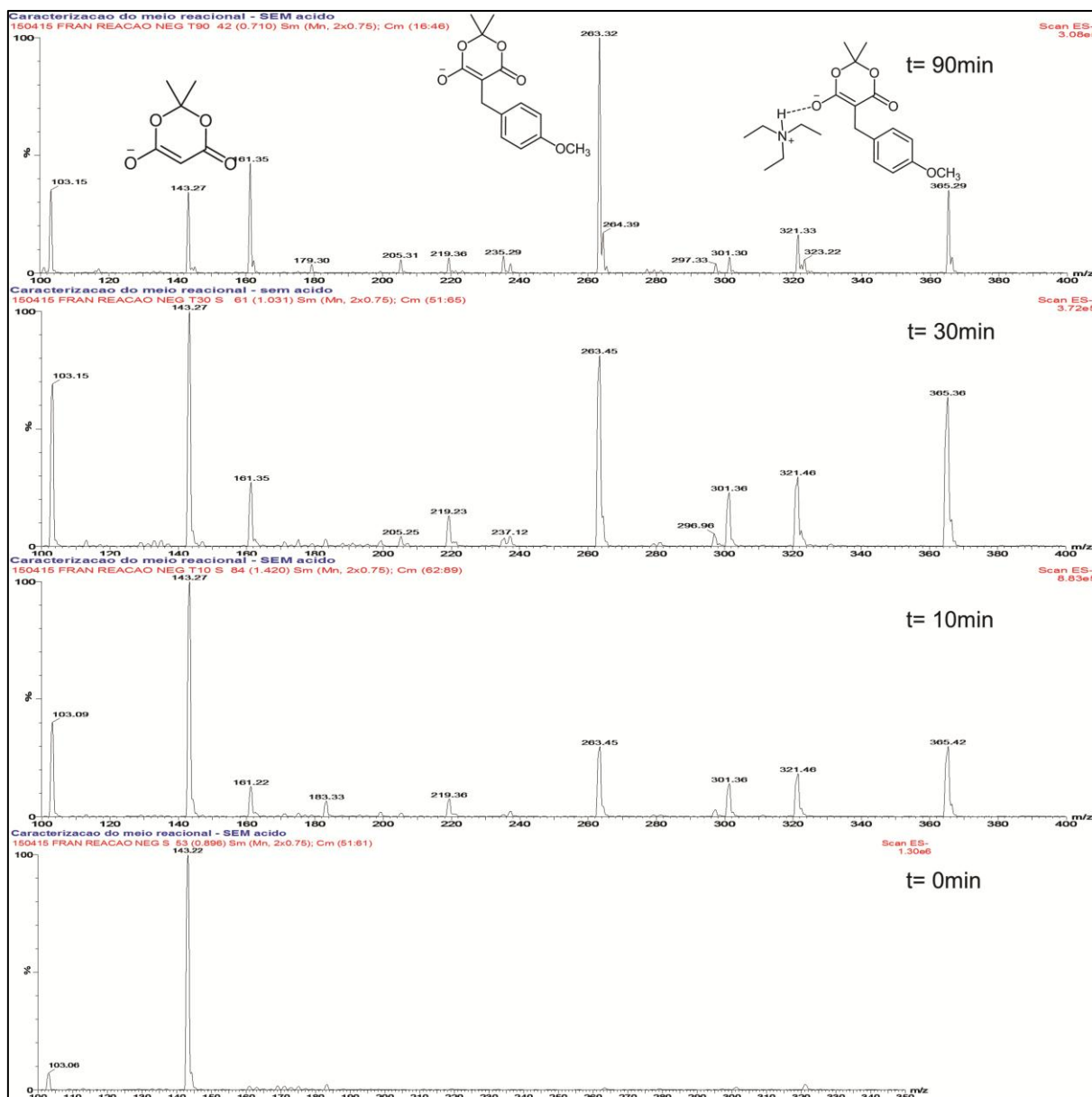


**Figura 17.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo  $t=10\text{min}$ , modo negativo.



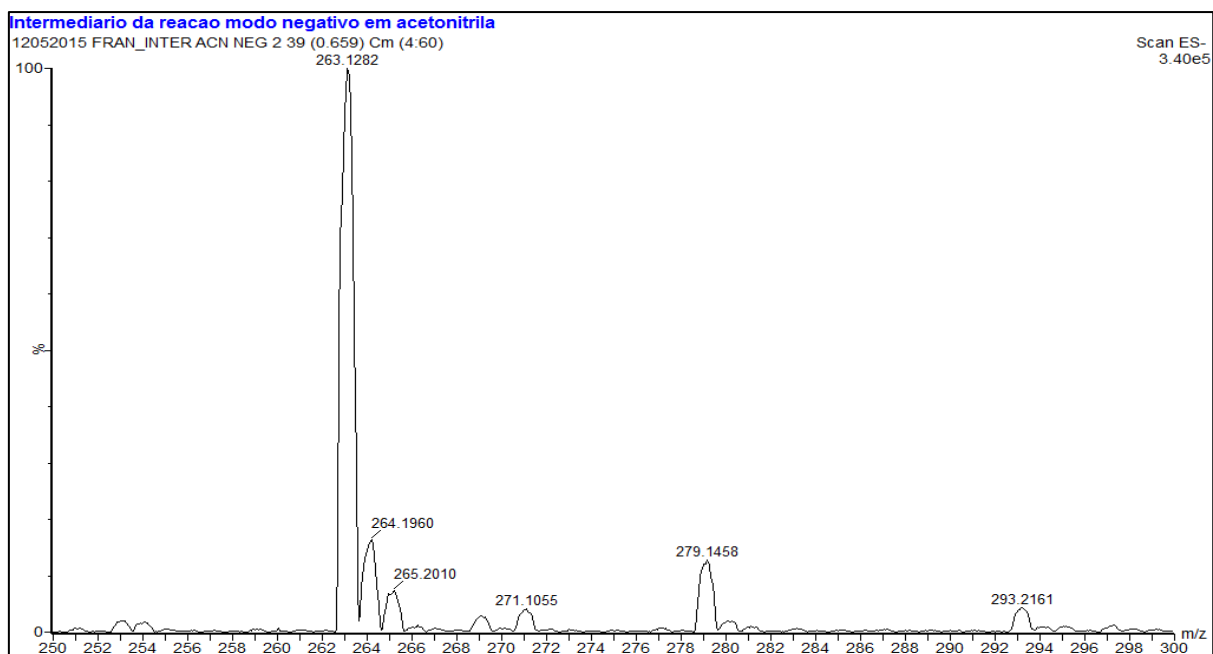
Continuou-se o monitoramento da reação em  $t=30\text{min}$ ,  $t=90\text{min}$  em modo positivo (**Figuras A70 e A71, Anexo A**) e modo negativo (**Figuras A60, A61 e A62, Anexo A**) Em todos os casos, foi possível a visualização dos íons já apresentados e também alguns íons que ainda não foram identificados. Verificou-se também o avanço da reação a partir da intensidade dos picos, como podemos visualizar na **Figura 18**. Observa-se o aumento do pico de  $m/z$  263 com o decorrer do tempo e também a diminuição do pico de  $m/z$  143.

**Figura 18.** Condensação de Knoevenagel/redução monitorada por ESI-MS/MS, modo negativo em  $t=0$ , 10, 30 e 90min.



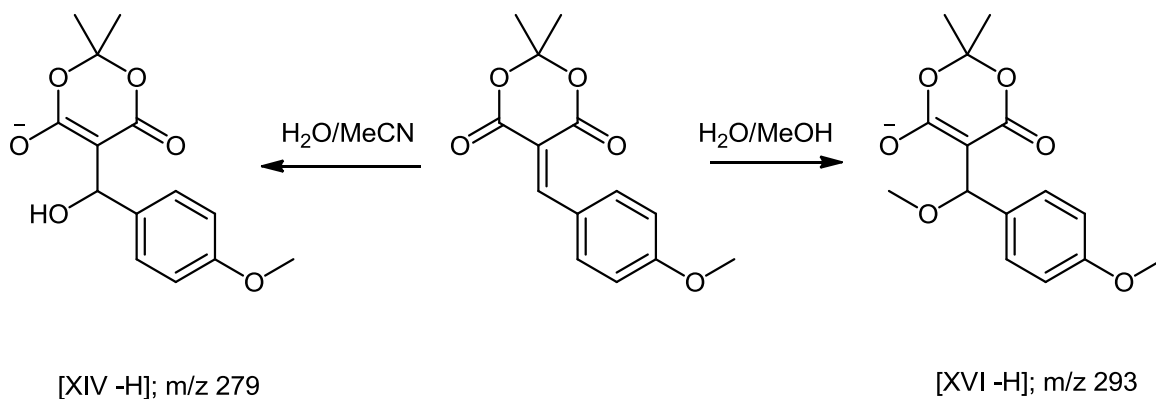
Realizamos também testes adicionais a fim de observar os íons formados a partir do derivado arilidênico do AM isolado. No ESI-MS (**Figura 19**, modo negativo) do derivado arilidênico em água/acetonitrila, observamos picos de  $m/z$  263 ( $[VI-H]^-$ ) e  $m/z$  279, caracterizando-os por ESI-MS/MS (**Figuras A78 e A79, Anexo A**) como as espécies  $[XII-H]^-$  e  $[XIV-H]^-$ , conforme mostrado na **Figura 19**. Indicando assim a formação do produto de hidratação para o derivado, sendo confirmado pela interceptação do íon  $m/z$  279.

**Figura 19.** Espectro de ESI-MS do derivado arilidênico do AM em água/acetonitrila, modo negativo.



Embora que o pico de  $m/z$  293 já pode ser visualizado na **Figura 19**, este apresentou baixa intensidade, logo resolvemos realizar a análise em água/metanol para o favorecimento de sua formação e o analisamos via ESI-MS/MS (**Figura A80, Anexo A**) caracterizando-o como o íon  $[XVI-H]$ , conforme **Esquema 20**. Isto confirma a presença deste intermediário de  $m/z$  293, quando realizou-se a análise em metanol.

**Esquema 20.** Íons interceptados e caracterizados na reação de condensação/redução como o derivado arilidênico do AM em H<sub>2</sub>O/MeCN e H<sub>2</sub>O/MeOH.



Por meio desta análise, conseguiu-se determinar íons que possam ser intermediários chave para a elucidação do mecanismo de reação, assim como o derivado arilidênico hidratado. Além disso, a atuação do TEAF, tanto como ativante da carbonila como agente redutor, também pode ser claramente observado.

#### 4. CONCLUSÃO

Neste trabalho estudou-se a aplicação de diversas metodologias para a preparação de derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-h). Os rendimentos obtidos para a síntese em água e com tempo reacional de 2 h (75 °C - método convencional) foi de 69 a 86%. Já utilizando irradiação de micro-ondas, os rendimentos obtidos foram de 67 a 84%, com 10 minutos de reação. A condensação de Knoevenagel do AM também foi testada com o uso de solventes eutéticos derivados da colina, como ChCl/U, ChCl/Gli e ChCl/Oxa e ainda utilizando o líquido iônico acetato de trietilamônio (TEAA), o qual foi melhor para o derivado R-NO<sub>2</sub>. No geral, estas metodologias forneceram bons rendimentos e garantiram que os produtos fossem facilmente isolados no meio reacional.

Quanto a tentativa de determinar uma ordem de reatividade para os derivados arilidênicos do ácido de Meldrum, verificamos o favorecimento da reação utilizando aldeídos com grupos doadores de elétrons. Pudemos observar também que a ausência de grupos, ou grupos fracamente doadores causam a formação de adutos 2:1 (dialquilado).

As tentativas de se obter os derivados monoalquilados do ácido de Meldrum com agentes transferidores de hidrogênio como formiato de amônio (AF) e hipofosfito de sódio (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) mostraram-se bastante problemáticas, sendo que o formiato de trietilamônio (TEAF) foi a melhor opção. Os derivados monoalquilados (**6a-h**) foram obtidos com rendimentos entre 52-76% quando realizada a síntese com o TEAF. E somente utilizando o TEAF em misturas de co-solventes conseguiu-se obter o derivado **6f**, já o derivado **6c** não foi obtido em ambas metodologias testadas.

A partir do monitoramento da reação *onepot* (condensação/redução) por espectrometria de massas (ESI-MS) foi possível interceptação e caracterização de alguns intermediários de reação, o que forneceu uma boa idéia do mecanismo operante no processo.

## 5. SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 5.1 Instrumentação, materiais e métodos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus, (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e espectrômetro BRUKER modelo Avance III HD (500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), com TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm e os espectros foram adquiridos utilizando-se  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$  como solventes.

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV), foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR Perkin Elmer modelo Spectrum two, com frequências de absorção na região de 400 a  $4.000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando pastilha de KBr.

Os pontos de fusão foram medidos em equipamento de ponto de fusão capilar M-560 da Büchi.

As reações em micro-ondas foram realizadas em um reator CEM, modelo Discover SP.

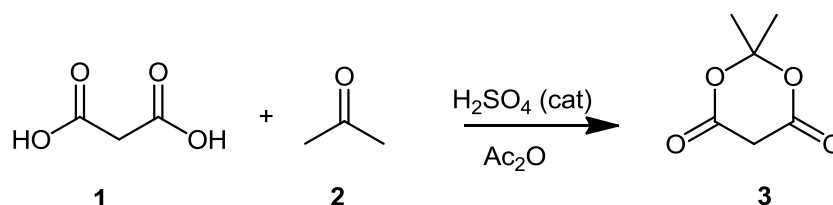
As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatofolhas de sílica gel 60 (Sigma Aldrich- com 0,2 mm de espessura sobre lâmina de alumínio). Como eluentes utilizou-se misturas de hexano e acetato de etila. As revelações das placas foram obtidas por irradiação com lâmpada ultravioleta em 254/366nm.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro Waters modelo Quattro Micro API (Beverly-EUA), software de aquisição MassLynx, com fonte de ionização por *electrospray* (ESI). Foram realizadas análises de ESI-MS e ESI-MS/MS, utilizando no modo varredura (scan) o intervalo de massa de  $m/z$  100 a 1000 e operando em modo positivo ou modo negativo.

Os reagentes utilizados foram: aldeídos (marca Sigma-Aldrich) com purezas entre 97 e 99%, cloreto de colina 98% (marca Sigma-Aldrich), ácido oxálico 98% (marca Synth), glicerol P.A. (Synth ). O ácido de Meldrum foi preparado conforme literatura (Meyer E., 2003) item **5.2.1** e os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e IV (**Figuras A1-A3, Anexo A**). Os solventes utilizados foram de qualidade P.A.).

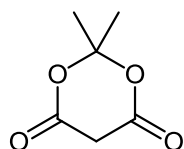
## 5.2 Procedimento geral de síntese

### 5.2.1 Procedimento geral para a síntese do ácido de Meldrum (2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona).



A uma suspensão de ácido malônico **1** (26,0 g; 0,25 mol) em anidrido acético (30 mL; 0,30 mol) e sob agitação, adicionou-se ácido sulfúrico concentrado  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,75 mL) à mistura. À solução resultante foi resfriada em banho de água e gelo, sendo adicionada gota-a-gota a acetona **2** (20,0 mL; 0,27 mol) mantendo-se a temperatura  $\approx 15\text{ }^\circ\text{C}$ . Após a adição da acetona, manteve-se a agitação por 30 minutos e levou-a para o refrigerador por 24 horas, havendo a formação de um sólido cristalino. O mesmo foi filtrado em funil de Büchner, e lavado com água destilada gelada. Posteriormente, o sólido foi recristalizado pela dissolução de acetona (40 mL) à temperatura ambiente seguido de adição de água gelada até o turvamento da solução. A mistura foi mantida em refrigerador por 24 horas. Os cristais foram filtrados e lavados com água gelada e secos em dessecador.

#### 2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**3**)



Rendimento: 42%; sólido branco cristalino; **P.f. ( $^\circ\text{C}$ ):** 94-95 (lit. 94-95 $^\circ$ , Dumas, 2009); **MM:** 144,13

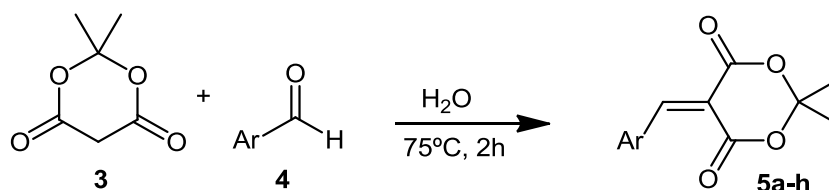
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta = 1,79$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3,63 (s, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta = 27,6$  ( $\text{CH}_3$ ); 36,1( $\text{CH}_2$ ); 106,2(C); 162,8(C).

**IV ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3004, 2930, 1793, 1752, 1070, 978.

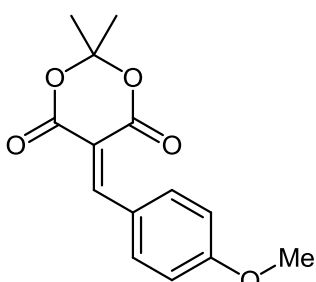


### 5.2.2 Procedimento geral para a síntese de derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-h), método em água.



À mistura do aldeído aromático (5,0 mmol) em água destilada (20 mL), adicionou-se o ácido de Meldrum **3** (5,0 mmol), sendo então a mistura posta sob agitação e aquecimento (75 °C) por 2h. A mistura foi filtrada e lavada com água gelada e hexano. O sólido resultante recristalizado em H<sub>2</sub>O / acetona.

#### 2,2-Dimetil-5-(4-metoxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (5a)



Rendimento: 75%; sólido amarelo; **P.f. (°C)**: 126,2-127,0 (lit 122-124, Fillion, 2006 e Santana, 2013); **MM**: 262,26

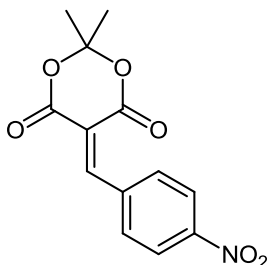
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm)**: δ = 1,79 (s; 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,98 (dd; *J*=9,2 Hz; 2H, ArH); 8,23 (dd; *J*=9,2 Hz; 2H, ArH); 8,38 (s; 1H, CH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm)**: δ = 27,5(CH<sub>3</sub>); 55,6(OCH<sub>3</sub>);

104,1(C); 110,8(C); 114,3(CH); 124,7(C); 137,6(CH); 157,9(CH); 160,5(C); 164,0(C); 164,62(C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**: 2997,1746, 1713, 1575, 1391, 1284, 1171, 933.

#### 2,2-Dimetil-5-(4-nitro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (5b)



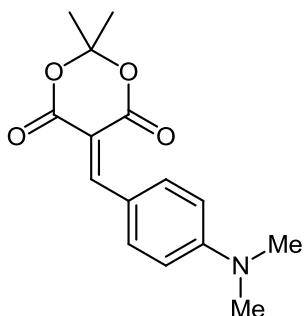
Rendimento: 69%; sólido amarelo palha; **P.f. (°C)**: 211,4-212,0 °C (lit 213,5-214,5, Santana, 2013); **MM**: 277,23

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm)**: δ = 1,85 (s; 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 8,07 (dd; *J*=8,8 Hz; 2H, ArH); 8,31 (dd; *J*=8,8 Hz; 2H, ArH); 8,46 (s; 1H, CH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm)**: δ = 27,8 (CH<sub>3</sub>); 105,4(C); 118,5(C); 123,5(CH); 133,0(CH); 137,4(CH); 154,4(CH); 158,9(C); 162,0(C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**: 2988,1752, 1729, 1630, 1591, 1527, 1350, 1307, 1199, 930.

**2,2-Dimetil-5-(4-dimetilamino-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (5c)**



Rendimento: 90%; sólido alaranjado; **P.f. (°C):** 166,1-167,0 (lit 166-168, Bigi, 2001 ou 165,1-165,2, Santana, 2013);

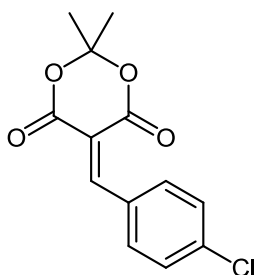
**MM:** 275,30.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,77 (s; 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 3,16 (s; 6H, CH<sub>3</sub>); 6,71 (dd; J=9,2 Hz; 2H, ArH); 8,26 (dd; J=9,0 Hz; 2H, ArH); 8,32 (s; 1H, CH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,3 (CH<sub>3</sub>); 40,1 (NCH<sub>3</sub>); 103,4(C); 104,9 (C ); 111,2(CH); 120,1(C); 138,9(CH); 154,5(CH); 158,0(C); 161,4 (C) e 165,2(C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1727, 1699, 1611, 1507, 1370, 1289, 1160, 1130, 819.

**2,2-Dimetil 5-(4-cloro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (5d)**



Rendimento: 76%; sólido branco; **P.f. (°C):** 163,1-165,3 (lit. 159,1-160,0, Santana, 2013 ou 160-161, Bigi, 2001);

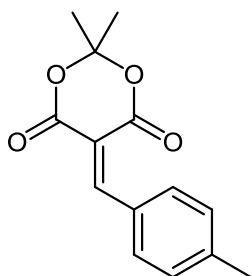
**MM:** 266,67.

**RMN de <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,81 (s; 6H, CH<sub>3</sub>); 7,46 (dd; J=8,3 Hz; 2H, ArH); 8,03 (dd; J=8,4 Hz; 2H, ArH); 8,37 (s; 1H, CH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,6(CH<sub>3</sub>); 104,7 (C ); 115,0(C); 129,1(CH); 130,1(C); 134,9(CH); 140,2(C); 156,5 (CH); 159,6(C); 163,1 (C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3009, 2987, 1770, 1738, 1622, 1381, 1217,1031, 934, 823.

**2,2-Dimetil-5-(4-metilbenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (5e)**

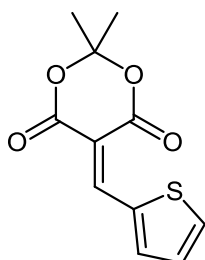


Rendimento: 70%; sólido branco; **P.f. (°C):** 120,4-121,6°C (lit 113-115 °C, Tahmasebi, D. 2009); **MM:** 266,67.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,81 (s; 6H, CH<sub>3</sub>); 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 7,30 (dd; J=8,2 Hz; 2H, ArH); 8,02 (dd; J=8,2 Hz; 2H, ArH); 8,41 (s; 1H, CH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 22,0 (CH<sub>3</sub>); 27,6(CH<sub>3</sub>); 104,4 (C); 113,4(C); 129,1 (CH); 129,6(C); 134,2(CH); 145,5(C); 158,3 (CH); 160,0(C);

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3004, 2915, 2865, 1773, 1738, 1602, 1381, 1315, 1196, 1022, 934, 819.

**2,2-Dimetil-5-(2-tiofenil)-1,3-dioxano-4,6-diona (5f)**

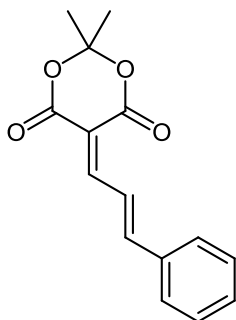
Rendimento: 86%; sólido alaranjado; **P.f. (°C):** 185,4-187,0 °C.

**MM:** 238,26

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,79 (s; 6H, CH<sub>3</sub>); 7,29 (m, 1H, ArH)  
7,92 (m; 1H, ArH); 8,03 (d; J=5,1 Hz; 1H, ArH); 8,68 (dd; J=1,1 e 0,4 Hz; 1H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,5 (CH<sub>3</sub>); 104,6 (C); 107,0(CH); 128,5(CH); 141,7(CH); 144,8(C); 149,1 (CH); 163,4(C);

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3090, 1713, 1568, 1398, 1287, 1189, 1073, 930.

**2,2-Dimetil-5-(3-fenil-2-propen-1-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (5h)**

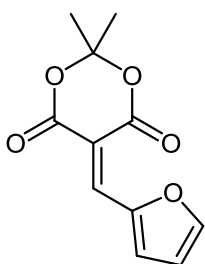
Rendimento: 82%, sólido amarelo **P.f. (°C):** 107,5-108,3 (lit.109, Bigi, 2001); **MM:** 258,26.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,77 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 7,43 (m, 4H); 7,66 (m, 2H); 8,18 (m, 1H); 8,23 (m, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,6 (CH<sub>3</sub>); 104,7 (C); 111,4 ; 124,5; 129,1, 129,2 ( ; 131,7 (CH); 134,9 (C); 154,3 (CH); 157,9

(CH); 160,6 (C); 162,8 (C)

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3000, 1741, 1714, 1610, 1575, 1382,1286, 933.

**2,2-Dimetil-5-(fúril-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (5i)**

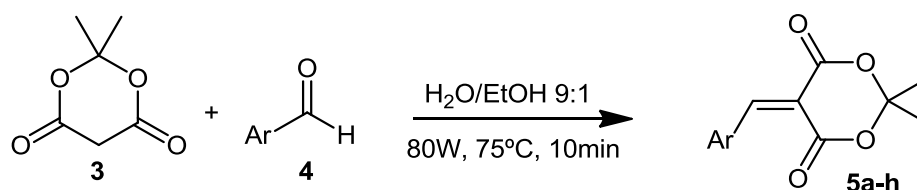
Rendimento: 83%; sólido verde; **P.f. (°C):** 89,8-90,5 (lit. 91,7-93,2 Cunha, 2012 ); **MM:** 222,19

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,77 (s; 6H, CH<sub>3</sub>); 6,76 (m, 1H, ArH)  
7,85 (dd; J=1,7;0,6 Hz; 1H, ArH); 8,36 (s; 1H); 8,47 (d; J=3,9 Hz; 1H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,5 (CH<sub>3</sub>); 104,5 (C); 115,2(CH); 128,1(CH); 141,2(CH); 150,2(C); 150,4 (CH); 163,2(C);

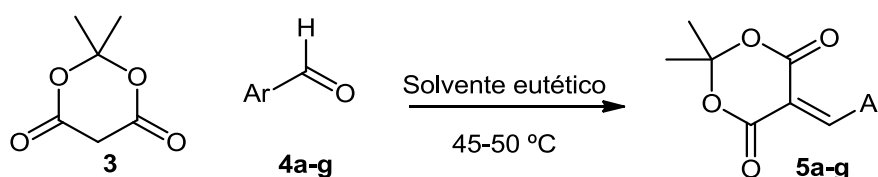
**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3117, 1743, 1706,1584, 1362,1282,1220,944, 783.

### 5.2.3 Procedimento geral para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-h), método utilizando micro-ondas.



A suspensão do aldeído aromático (2,0 mmol) e ácido de Meldrum **3** (2,0 mmol) em uma mistura de água/etanol 9:1 (4 mL), foram colocados num tubo para micro-ondas. Este foi levado ao reator e mantido sob agitação e aquecimento de 75 °C e com irradiação de potência igual a 80 W por 10min. O sólido formado após a irradiação foi filtrado e seco.

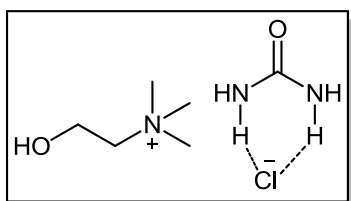
### 5.2.4 Procedimento geral para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (5a-h), método utilizando solvente eutético.



À solução de ácido de Meldrum (2 mmol) no respectivo solvente eutético (7mL) sob agitação, foi adicionado o aldeído aromático (2 mmol) a uma temperatura de 45-50 °C. Manteve-se a agitação e aquecimento por 6h. Ao término da reação, adicionou-se água à mistura. O sólido resultante foi filtrado em funil de Büchner e lavado como água gelada e hexano e depois seco em dessecador.

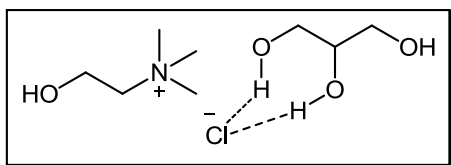
### 5.2.5 Preparação de solventes eutéticos

#### Cloreto de colina/ Ureia 1:2 (**ChCl/U** 1:2)



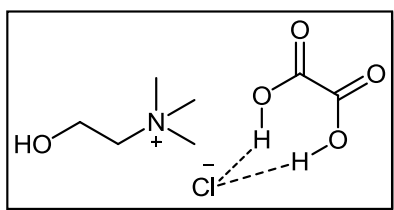
Misturou-se a ureia (12,0 g; 0,2 mol) ao cloreto de colina (13,9 g; 0,1 mol) e aqueceu-se a mistura sólida gradativamente até 75 °C e manteve-se sob agitação por aproximadamente 30 min. Após este tempo observou-se que a mistura tornou-se líquida.

### Cloreto de colina/Glicerol 2:1 (**ChCl/Gli 1:2**)



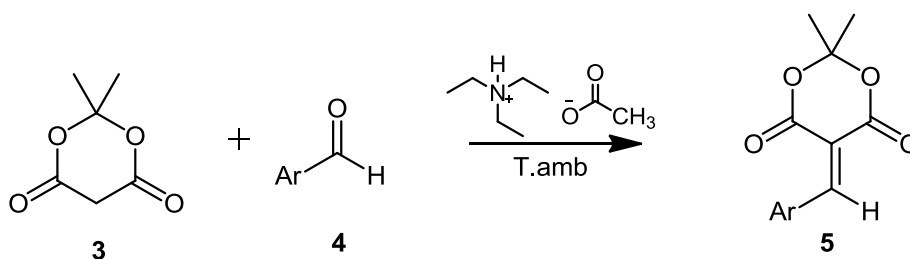
Misturou-se o glicerol (18,4 g; 0,2 mol) ao cloreto de colina (13,9 g; 0,1 mol) e aqueceu-se a mistura sólida gradativamente até 80°C e manteve-se a sob agitação e aquecimento por aproximadamente 30 min. Após este tempo observou-se que a mistura tornou-se líquida.

### Cloreto de colina/Ácido oxálico 1:1 (**ChCl/Oxa 1:1**)



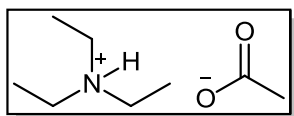
Misturou-se o ácido oxálico (12,6 g; 0,1 mol) ao cloreto de colina (13,9 g; 0,1 mol) e aqueceu-se a mistura sólida gradativamente até 80°C e manteve-se o aquecimento e agitação por aproximadamente 30 min nesta temperatura. Após este um tempo observou-se que a mistura tornou-se líquida.

### 5.2.6 Procedimento geral para a síntese dos derivados arilidênicos do ácido de Meldrum (**5a-i**), utilizando acetato de trietilamônio.



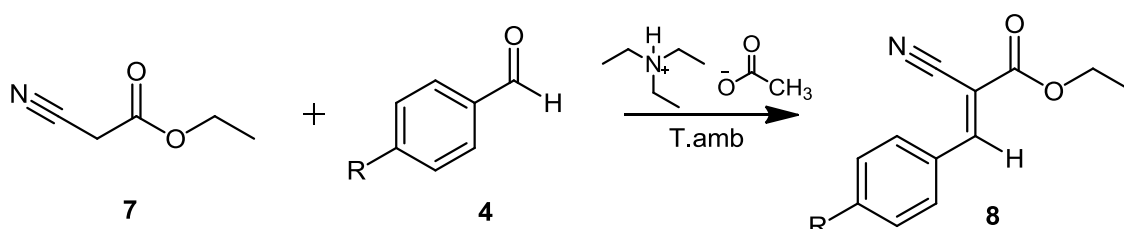
A mistura de ácido de Meldrum **3** (5,0 mmol) e do aldeído aromático (5,0 mmol) em uma solução aquosa 20% v/v de acetato de trietilamônio (6 mL) foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente por 2,5h. Ao término da reação, o sólido resultante foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água e depois seco em dessecador.

### 5.2.7 Preparação do acetato de trietilamônio, TEAA.



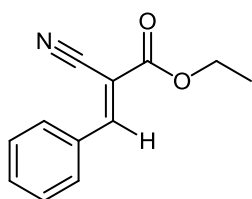
20mL (0,142mol) de trietilamina (Et<sub>3</sub>N) foram adicionados gota a gota a 8,13mL (0,142mol) de ácido acético glacial resfriado em banho de gelo. A mistura bifásica resultante foi então diluída com água destilada até a completa homogeneização da mistura.

### 5.2.8 Procedimento geral para a síntese de derivados do cianoacetato de etila, utilizando acetato de trietilamônio.



Uma mistura de cianoacetato de etila **7** (5,0 mmol) e do respectivo aldeído aromático (5,0 mmol) em solução aquosa 20% v/v de acetato de trietilamônio (6 mL) foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente por 2h. Ao término da reação, o sólido resultante foi filtrado em funil de Büchner e lavado como água e depois seco em dessecador.

#### (E)-Etil-2-ciano-3-fenilacrilato (**8a**)



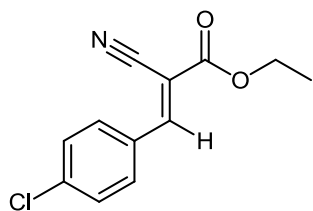
Rendimento: 82%; sólido branco; **P.f. (°C)**: 50,7-51,1 (lit. 52-54, Yeu, 2008). **MM**: 201,22

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm)**: δ = 1,41 (t, *J*=7,2Hz; 3H); 4,41 (q, *J*=7,2Hz; 2H); 7,54 (m, 3H, ArH); 8,01 (dd, *J*=8,1; 1,1Hz, 2H,

ArH); 8,26 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm)**: δ = 14,1 (CH<sub>3</sub>); 62,7 (CH<sub>2</sub>); 103,0(C); 115,4(C); 129,2 (CH); 131,0 (CH); 133,2 (CH); 155,0(CH); 162,5 (C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**: 3431, 3030, 2980, 2224, 1726, 1607, 1256, 1201, 1095, 768.

**(E)-Etil-3-(4-clorofenil)-2-cianoacrilato (8b)**

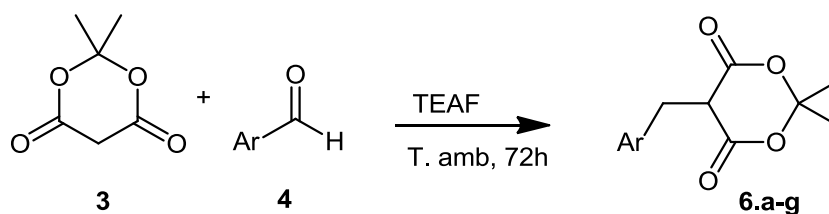
Rendimento: 54 %; sólido branco; **P.f. (°C):** 93,0-93,5 (lit. 92-94, Yeu, 2008). **MM:** 235,04

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,41 (t, *J*=7,2Hz; 3H); 4,41 (q, *J*=7,2Hz; 2H); 7,50 (d, *J*=8,1Hz 2H, ArH); 7,96 (d, *J*=8,1Hz, 2H, ArH); 8,22 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 14,5 (CH<sub>3</sub>); 63,3 (CH<sub>2</sub>); 103,7(C); 115,8(C); 130,0 (CH); 130,8 (C); 132,6 (CH); 140,0 (C); 153,6(CH); 162,6 (C).

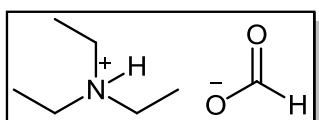
**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3036, 2989, 2224, 1723, 1612, 1256, 1263, 1080, 762.

### 5.2.9 Procedimento geral para a síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum (6.a-h), utilizando formiato de trietilamônio (TEAF).



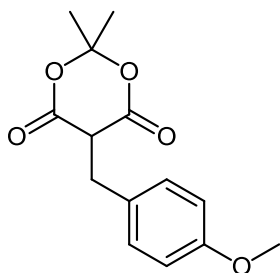
A uma solução do aldeído aromático (5,0 mmol) em 10 mL de formiato de trietilamônio (TEAF) foi adicionado o ácido de Meldrum (**3**) (5,0mmol). A mistura foi mantida sob agitação e à temperatura ambiente até que a evolução do CO<sub>2</sub> cessasse, (72h). Ao término da reação, a mistura reacional foi vertida em água gelada (~50 mL) e adicionou-se ácido clorídrico 10% até atingir o pH=1-2. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água gelada e foi seco em dessecador. A purificação foi realizada através de recristalização em hexano/acetato de etila.

### 5.2.10 Preparação do formiato de trietilamônio, TEAF.



O TEAF foi preparado, a partir da mistura de trietilamina (67,2 mL, 4,8 mmol) e ácido fórmico (45,3 mL, 12,0 mmol). Trietilamina (Et<sub>3</sub>N) foi adicionado gota a gota ao ácido fórmico resfriada em banho de gelo, resultando em uma mistura homogênea.

**2,2-Dimetil-5-(4-metoxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (6a)**



Rendimento: 53%; sólido amarelo palha; **P.f. (°C):** 74,0-75,5°C  
(lit ; 82-85°C (Frost, C. G., 2008)

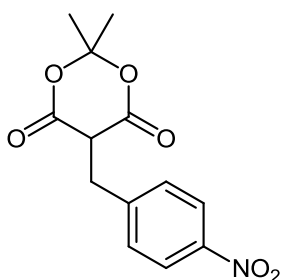
**MM:** 264,27.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,48 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 1,72 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 3,44 (d, *J*=4,9 Hz, 2H); 3,72(t, *J*=4,9 Hz, 1H); 3,77(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,81 (d, *J*=8,7Hz; 2H, ArH); 7,24(d, *J*=8,7Hz; 2H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,1(CH<sub>3</sub>); 28,3(CH<sub>2</sub>); 31,4(CH); 48,2(C); 55,2(OCH<sub>3</sub>); 105,1 (C); 113,9(CH); 129,0(CH); 130,9(C); 158,7(C); 165,4(C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3003, 2893,1789, 1748, 1518, 1245, 948.

**2,2-Dimetil-5-(4-nitrobenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (6b)**



Rendimento: 76%; sólido branco; **P.f. (°C):** 130,1-132,2 °C;

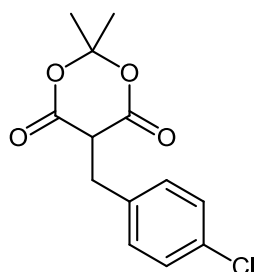
**MM:** 279,25.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,68 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 1,80 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 3,58 (d, *J*=4,9 Hz, 2H); 3,84(t, *J*=5,2 Hz, 1H); 7,51-7,57 (m, 2H, ArH); 8,11-8,17 (m, 2H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 26,9(CH<sub>3</sub>); 28,3(CH<sub>2</sub>); 31,4(CH); 47,6(C); 105,4(C); 123,7(CH); 130,9(CH); 144,7(C); 147,1(C); 164,6(C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2958, 2876, 1779, 1744, 1521, 1347, 1315, 1068, 944.

**2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (6d)**



Rendimento: 78%; sólido branco; **P.f. (°C):** 135,9-137,0 °C;

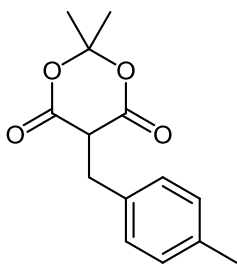
**MM:** 268,69.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,55 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 1,75 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 3,45 (d, *J*=4,9 Hz, 2H); 3,74(t, *J*=5,2 Hz, 1H); 7,23-7,30 (m, 4H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,2(CH<sub>3</sub>); 28,4(CH<sub>2</sub>); 31,3(CH); 48,0(C); 105,2(C); 128,7(CH); 131,3(CH); 133,2(C); 135,5(C); 165,0(C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3004, 2897, 1786, 1740, 1496, 1333, 1058, 950.



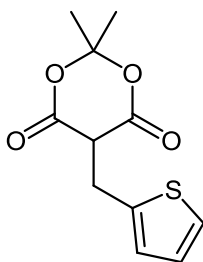
**2,2-Dimetil-5-(4-metilbenzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (6e)**

Rendimento: 52%; sólido branco; P.F: 107,4-108,3°C (lit. 110-112 °C, Frost, C. G., 2008); **MM**: 248,27.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,51 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 1,74 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,46 (d, *J*=4,9 Hz, 2H); 3,75(t, *J*=5,2 Hz, 1H); 7,11 (dd, *J*=7,9 Hz, 2H, ArH); 7,21(dd, *J*=7,9 Hz, 2H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 21,0 (CH<sub>3</sub>), 27,3(CH<sub>3</sub>); 28,4(CH<sub>2</sub>); 31,8(CH); 48,2(C); 105,2(C); 129,3(CH); 129,6(CH); 134,1(C); 136,8(C); 165,3(C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3005, 2897, 1786, 1750, 1317, 941.

**2,2-Dimetil-5-[(2-tionil-metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (6f)**

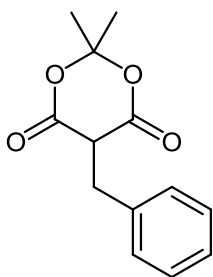
Procedimento utilizando mistura de TEAF/DMF; Rendimento: 68%; sólido branco; **P.f. (°C):** 93,3-94,7 (lit 95-96, Tóth, G., 1995);

**MM**: 248,27.

**RMN de <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,59 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 1,76 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 3,72 (d, *J*=4,6 Hz, 2H); 3,76 (t, *J*=4,6 Hz, 1H); 6,99 (ddt, *J*=3,5; 1,3; 0,7 Hz; 1H, ArH); 7,10-7,02 (m,1H, ArH); 7,17 (dd, *J*=5,1; 1,3Hz; 1H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 26,2(CH<sub>3</sub>); 27,2(CH<sub>2</sub>); 28,4(CH); 48,2(C); 105,0 (C); 125,0(CH); 126,9(CH); 127,9(CH); 138,2(C); 164,9 (C).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3099, 3019, 2877, 1792, 1778, 1297.

**2,2-Dimetil-5-(benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona (6g)**

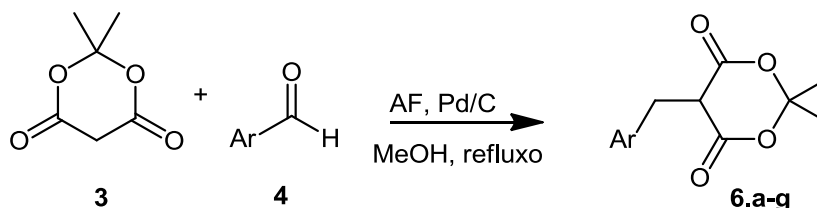
Rendimento: 74%; sólido branco; **P.f. (°C):** 80,0-80,5 (lit. 80-81, Tóth, G., 1995). **MM**: 234,25.

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 1,51 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 1,75 (s; 3H, CH<sub>3</sub>); 3,52 (d, *J*=4,9 Hz, 2H); 3,79(t, *J*=4,9 Hz, 1H); 7,22-7,39 (m, 5H, ArH).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ = 27,2(CH<sub>3</sub>); 28,4(CH<sub>3</sub>); 32,1(CH<sub>2</sub>); 48,1(C); 105,2(C); 127,2(CH); 128,6(CH); 129,7(CH), 137,2 (C); 165,3 (C).

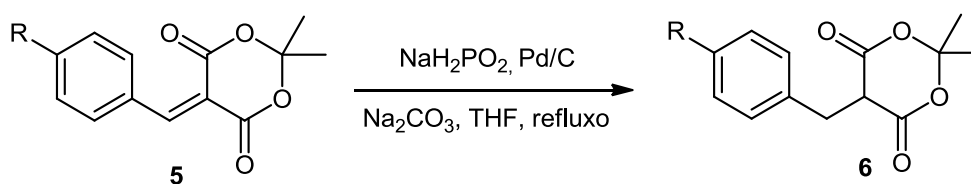
**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3009, 2903, 1788, 1756, 1392, 1334, 945.

**5.2.11 Procedimento geral para a síntese dos monoalquilados do ácido de Meldrum (6.a-i), método utilizando formiato de amônio (AF)**



A uma solução do aldeído aromático (3,0 mmol) e do ácido de Meldrum (3,0 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado paládio/carbono (Pd/C, 20 mg) sendo a mistura mantida sob agitação e aquecimento. Em seguida foi adicionado o formiato de amônio (45 mmol) à mistura em pequenas porções. A mistura foi mantida sob refluxo de metanol (65 °C). O acompanhamento da reação foi efetuado através de CCD (hexano/acetato de etila 7:3). Após o término da reação a mistura foi filtrada para remover o Pd/C e depois o solvente foi removido em rota-evaporada, obtendo-se o produto bruto com aspecto de goma. Ao produto obtido foi adicionado água gelada e em seguida acidificado com uma solução aquosa de HCl 10% até atingir o pH=1-2, e deixado sob refrigeração (~4°C) até a precipitação do produto. O produto foi filtrado e lavado com água gelada e depois seco.

**5.2.12 Procedimento geral para a síntese dos monoalquilados do ácido de Meldrum (6.a-i), método utilizando hipofosfito de sódio (NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>).**



A uma solução do derivado arilidênico **5** (3,0mmol) em tetrahidrofurano (THF) (10 mL) foi adicionado carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (0,445, 4,2mmol) e 10% Pd/C 4,0mg. A mistura foi mantida sob agitação e aquecida até refluxo. Em seguida, adicionou-se à mistura uma solução de hipofosfito de sódio gota-a-gota (5,4mmol NaPO<sub>2</sub>H<sub>2</sub> em 6,0 mL de H<sub>2</sub>O). Manteve-se o aquecimento por 4 ou 24 h. O solvente da reação foi então rota-evaporado e adicionou-se água (10mL) e em seguida a mistura foi acidificada com uma solução aquosa de HCl 10% até atingir o pH=1-2. O sólido formado foi filtrado e lavado com água e depois seco em dessecador.

## 6. REFERÊNCIAS

Abbott, A. P., Boothby, D., Capper, G., Davies, D. L., Rasheed, R. K. (2004). Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 126(29), 9142–9147. <http://doi.org/10.1021/ja048266j>

Andrade, C. K. Z., & Silva, W. a. (2006). One-Step Reduction of Chalcones to Saturated Alcohols by Ammonium Formate/Palladium on Carbon: A Versatile Method. *Letters in Organic Chemistry*, 3(1), 39–41. <http://doi.org/10.2174/157017806774964440>

Bigi, F., Carloni, S., Ferrari, L., Maggi, R., Mazzacani, A., & Sartori, G. (2001). Clean synthesis in water . Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes. *Tetrahedron*, 42, 5203–5205. [http://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00978-9](http://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00978-9)

Boyer, S. K.; Bach, J.; McKenna, J.; Jagdmann, E. (1985). Mild hydrogen-transfer reductions using sodium hypophosphite. *Journal Organic Chemistry*, 50, 3408–3411.

Brieger, G., & Nestrick, T. J. (1974). Catalytic transfer hydrogenation. *Chemical Reviews*, 74(5), 567–580. <http://doi.org/10.1021/cr60291a003>

Che, J., & Lam, Y. (2010). Rapid and regioselective hydrogenation of alfa ,beta-unsaturated ketones and alkylidene malonic diesters using Hantzsch ester catalyzed by titanium tetrachloride. *Synlett*, (16), 2415–2420. <http://doi.org/10.1055/s-0030-1258556>

Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. & Wothers, P (2000). *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 1<sup>a</sup> ed.,2000.

Cortese, N. A., & Heck, R. F. (1978). Palladium-catalyzed reductions of alfa,beta-unsaturated carbonyl compounds, conjugades dienes and acetylenes with trialkylammonium formates. *Journal of Organic Chemistry*, 43(7), 3985–3987.

Cunha, S., & De Santana, L. L. B. (2012). Condensação de knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de Meldrum em água: Uma aula experimental de química orgânica verde. *Quimica Nova*, 35(3), 642–647. <http://doi.org/10.1590/S0100-40422012000300036>

Cunha, S., Silva, V. C., Napolitano, H. B., Lariucci, C., & Vencato, I. (2003). Reaction of Acyclic Enaminones with Methoxymethylene Meldrum's Acid. Synthetic and Structural Implications. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 14(1), 107–112. <http://doi.org/10.1590/S0103-50532003000100017>

Davidson, D., & Bernhard, S. A. (1948). The structure of Meldrum's supposed beta-lactonic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 70(3), 3426–3428. Doi 10.1080/00397919708007072

Dumas, A. M. (2009). Development of New Domino Reactions of Alkylidene Meldrum's Acids Involving Friedel-Crafts Chemistry and Catalytic Conjugate Allylation of Alkylidene Meldrum's Acids. tese.

Dumas, A. M., & Fillion, E. (2009). Meldrum's Acids and 5-Alkylidene Meldrum's Acids in Catalytic Carbon - Carbon Bond-Forming Processes. *Accounts of Chemical Research*, 43, 440–454.

Dumas, A. M., Seed, A., Zorzitto, A. K., & Fillion, E. (2007). A general and practical preparation of alkylidene Meldrum's acids. *Tetrahedron Letters*, 48, 7072–7074. <http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.08.012>

Eberlin, M. N. (2007). Electrospray ionization mass spectrometry: a major tool to investigate reaction mechanisms in both solution and the gas phase. *European Journal of Mass Spectrometry*, 13, 19–28. <http://doi.org/10.1255/ejms.837>

Frost, C. G., Penrose, S. D., & Gleave, R. (2009). A practical synthesis of  $\alpha$ -substituted tert-butyl acrylates from meldrum's acid and aldehydes. *Synthesis*, (4), 627–635. <http://doi.org/10.1055/s-0028-1083351>

Ghosh, S., Das, J., & Chattopadhyay, S. (2011). A novel light induced Knoevenagel condensation of Meldrum's acid with aromatic aldehydes in aqueous ethanol. *Tetrahedron Letters*, 52, 2869–2872. <http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.123>

Guyon, C., Duclos, M.-C., Sutter, M., Méta, E., & Lemaire, M. (2015). Reductive Alkylation of Active Methylene Compounds with Carbonyl Derivatives, Calcium Hydride and a Heterogeneous Catalyst. *Org. Biomol. Chem.*, 13, 7067–7075. <http://doi.org/10.1039/C5OB00849B>.

Guyon, C., Méta, E., Popowycz, F., & Lemaire, M. (2015). Synthetic applications of hypophosphite derivatives in reduction. *Org. Biomol. Chem.*, 13(29), 7879–7906. <http://doi.org/10.1039/C5OB01032B>

Haldar, P., & Mahajani, V. V. (2004). Catalytic transfer hydrogenation: o-nitro anisole to o-anisidine, some process development aspects. *Chemical Engineering Journal*, 104(1-3), 27–33. <http://doi.org/10.1016/j.cej.2004.08.002>

Handy, S., & Westbrook, N. M. (2014). A mild synthesis of bis(indolyl)methanes using a deep eutectic solvent. *Tetrahedron Letters*, 55, 4969–4971. <http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.024>

Hedge, J. A., Kruse, C. W., & Snyder, H. R. (1961). Some Condensation Reactions of Isopropylidene Malonate. *Journal of Organic Chemistry*, 26(14), 3166–3170. <http://doi.org/10.1021/jo01067a032>

Ivanov, A. S. (2008). Meldrum's acid and related compounds in the synthesis of natural products and analogs. *Chemical Society Reviews*, 37(4), 789–811. <http://doi.org/10.1039/b716020h>

Jin, T., Zhao, R., Li, M., Zhao, Y., & Li, T. (2006). A quick and clean procedure for synthesis of 5-arylmethylene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones in aqueous media. *Arkivoc*, (xiv), 53–58.

Johnstone, R. A. W., Wilby, A. H., & Entwistle, I. D. (1985). Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation and its relation to other methods for reduction of organic compounds. *Chemical Reviews*, 85(2), 129–170. <http://doi.org/10.1021/cr00066a003>

Le, W.-J., Lu, H.-F., Zhou, J.-T., Cheng, H.-L., & Gao, Y.-H. (2013). Synthesis of a new urea derivative: a dual-functional organocatalyst for Knoevenagel condensation in water. *Tetrahedron Letters*, 54(39), 5370–5373. <http://doi.org/10.1039/CT9089300598>

Li, G. W., Xiao, J., & Zhang, W. Q. (2013). Highly efficient Knoevenagel condensation reactions catalyzed by a proline-functionalized polyacrylonitrile fiber. *Chinese Chemical Letters*, 24(1), 52–54. <http://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.12.007>

Liu, P., Hao, J., Mo, L., & Zhang, Z. (2015). RSC Advances recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in. *RSC Advances*, 5, 48675–48704. <http://doi.org/10.1039/C5RA05746A>

Mallouk, S., Bougrin, K., Laghzizil, A., & Benhida, R. (2010). Microwave-Assisted and Efficient Solvent-free Knoevenagel Condensation. A Sustainable Protocol Using Porous Calcium Hydroxyapatite as Catalyst. *Molecules*, 15, 813–823. <http://doi.org/10.3390/molecules15020813>

March, J. (1992). *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*; Wiley-Interscience publication, 4<sup>a</sup> ed., New York, 1992.

Maugeri, Z., Leitner, W., & Domínguez De María, P. (2013). Chymotrypsin-catalyzed peptide synthesis in deep eutectic solvents. *European Journal of Organic Chemistry*, 4223–4228. <http://doi.org/10.1002/ejoc.201300448>

Mcnab, H. (1978). Meldrum's Acid. *Chemical Society Reviews*, 7, 345–358. <http://doi.org/10.1039/CS9780700345>

Mcnulty, J., Steere, I. J. A., & Wolf, S. (1998). The Ultrasound Promoted Knoevenagel Condensation of Aromatic Aldehydes. *Tetrahedron Letters*, 39, 8013–8016.

Meldrum, A. N. (1908). A beta-lactonic Acid from Acetone and Malonic Acid. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 93, 598–601. <http://doi.org/10.1039/CT9089300598>

Meyer, E. (2003). Síntese de Novos Potenciais Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II Contendo Unidades Heterocíclicas. Universidade Federal de Santa Catarina (Tese).

Mirza-Aghayan, M., Boukherroub, R., Bolourtchian, M., & Rahimifard, M. (2007). Palladium catalyzed mild reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds by triethylsilane. *Journal of Organometallic Chemistry*, 692(23), 5113–5116.  
<http://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2007.08.017>

Paryzek, Z., Koenig, H., & Tabaczka, B. (2003). Ammonium formate/palladium on carbon: A versatile system for catalytic hydrogen transfer reductions of carbon-carbon double bonds. *Synthesis*, (13), 2023–2026.  
<http://doi.org/10.1055/s-2003-41024>

Quinn, J. F., Bryant, C. E., Golden, K. C., & Gregg, B. T. (2010). Rapid reduction of heteroaromatic nitro groups using catalytic transfer hydrogenation with microwave heating. *Tetrahedron Letters*, 51(5), 786–789.  
<http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.005>

Ranu, B. C., Sakkar, A., Sankar, G., K., & Ghosh, K. (1998). Catalytic Hydrogen Transfer Reductions Using Ammonium Formate - A Review. *Journal of the Indian Chemical Society*, 75, 690–694.

Sala, R., Doria, G., & Passarotti, C. (1984). Reduction of carbon-carbon double and hydrogenolysis by sodium hypophosphite. *Tetrahedron Letters*, 25(40), 4565–4568.

Santana, L. L. B. de. (2013). Síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de aza-anelação [3+3], [3+2+1] E [3+1+1+1] entre enaminonas e derivados do ácido de Meldrum. Universidade Federal da Bahia.

Smith, E. L., Abbott, A. P., & Ryder, K. S. (2014). Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews*, 114(21), 11060–11082.  
<http://doi.org/10.1021/cr300162p>

Tahmassebi, D., Wilson, L. J. a., & Kieser, J. M. (2009). Knoevenagel Condensation of Aldehydes with Meldrum's Acid in Ionic Liquids. *Synthetic Communications*, 39(14), 2605–2613. <http://doi.org/10.1080/00397910802663345>

Tang, B., Row, K. H. (2013). Recent developments in deep eutectic solvents in chemical sciences. *Monatshefte Fur Chemie*, 144(10), 1427–1454.  
<http://doi.org/10.1007/s00706-013-1050-3>

Tóth, G., Kovér, K. E. (1995). Simple, safe, large scale synthesis of 5-rylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 3-aryl-propanoic acids. *Synthetic Communications*, 25(19), 3067–3074.  
<http://doi.org/10.1080/00397919508011439>

Tóth, G., Molnár S., Tamás, T., Borbély, I. (1997). An efficient synthesis of 4-5-Dihydri-3(2H)-pyridazinone derivatives. *Synthetic Communications*, 27(20), 3513–3523.

Yue, C., Mao, A., Wei, Y., & Lu, M. (2008). Knoevenagel condensation reaction catalyzed by task-specific ionic liquid under solvent-free conditions. *Catalysis Communications*, 9, 1571–1574.

<http://doi.org/10.1016/j.catcom.2008.01.002>

Zhang, Q., Vigier, K. D. O., Royer, S., & Jérôme, F. (2012). Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society Reviews*, 41, 7108–7146.

<http://doi.org/10.1039/c2cs35178a>

Zhu, L., Lei, N., Miao, Z., Sheng, C., Zhuang, C., Yao, J., & Zhang, W. (2012). Beta-alanine-DBU: A highly efficient catalytic system for knoevenagel-doebner reaction under mild conditions. *Chinese Journal of Chemistry*, 30(1), 139–143.

<http://doi.org/10.1002/cjoc.201180455>

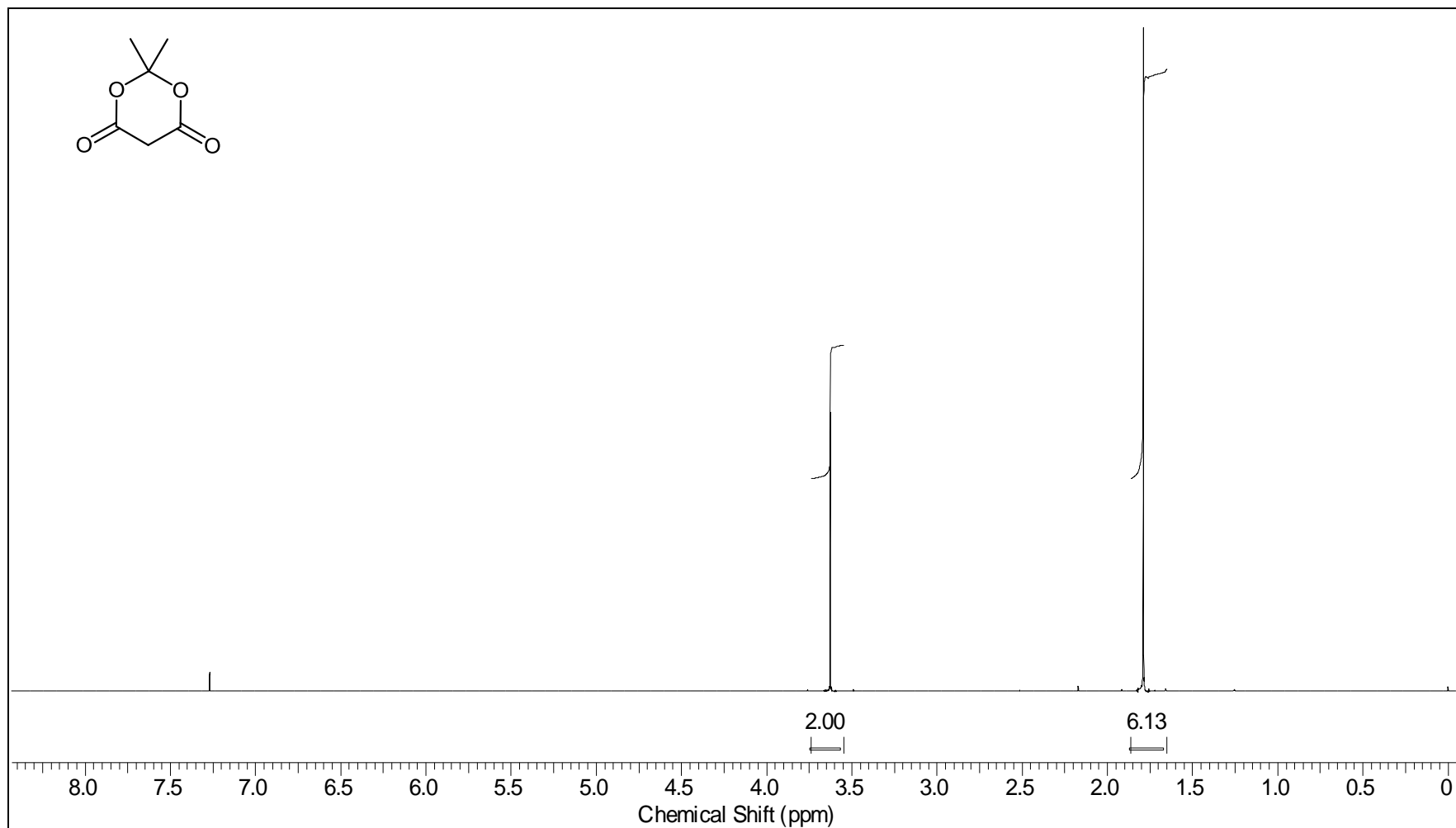
**Adutos de Knoevenagel do ácido de Meldrum:  
Metodologias de acoplamento e redução via  
transferência catalítica de hidrogênio**

**ANEXOS**

**Espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV.  
Espectros de ESI-MS e ESI-MS/MS.**



**Figura A1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o Ácido de Meldrum **3**.



**Figura A2.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o Ácido de Meldrum **3**.

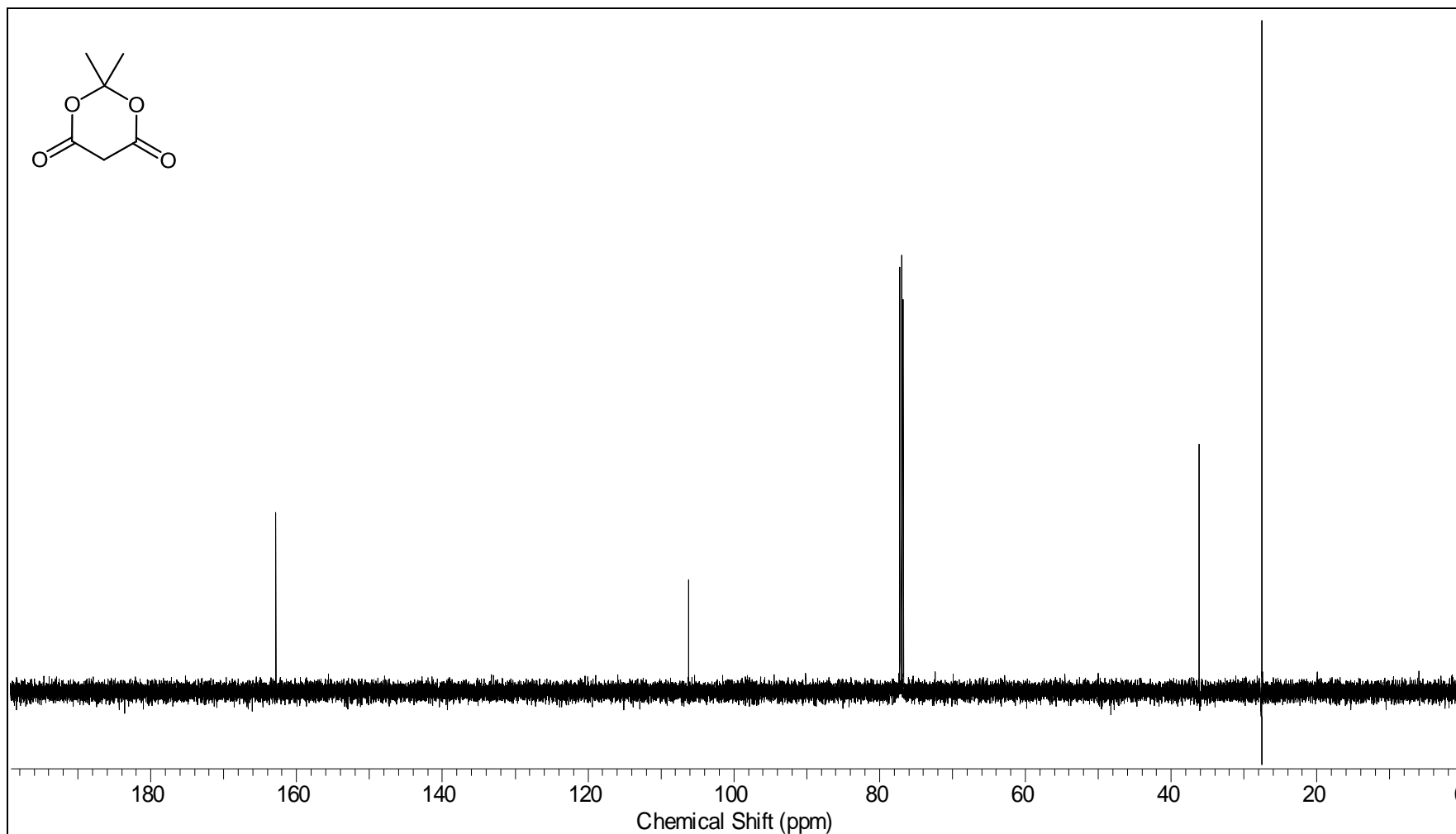
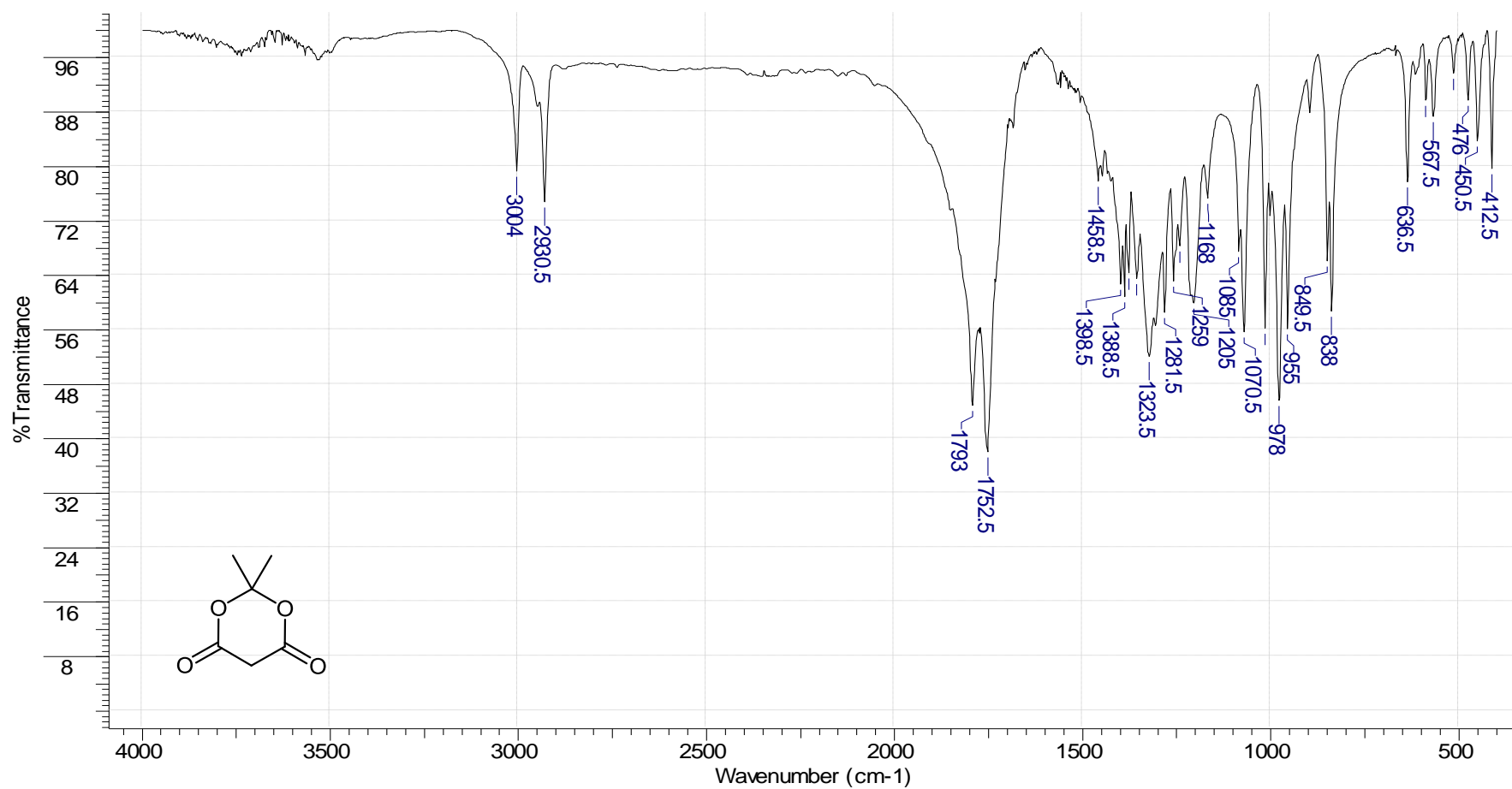
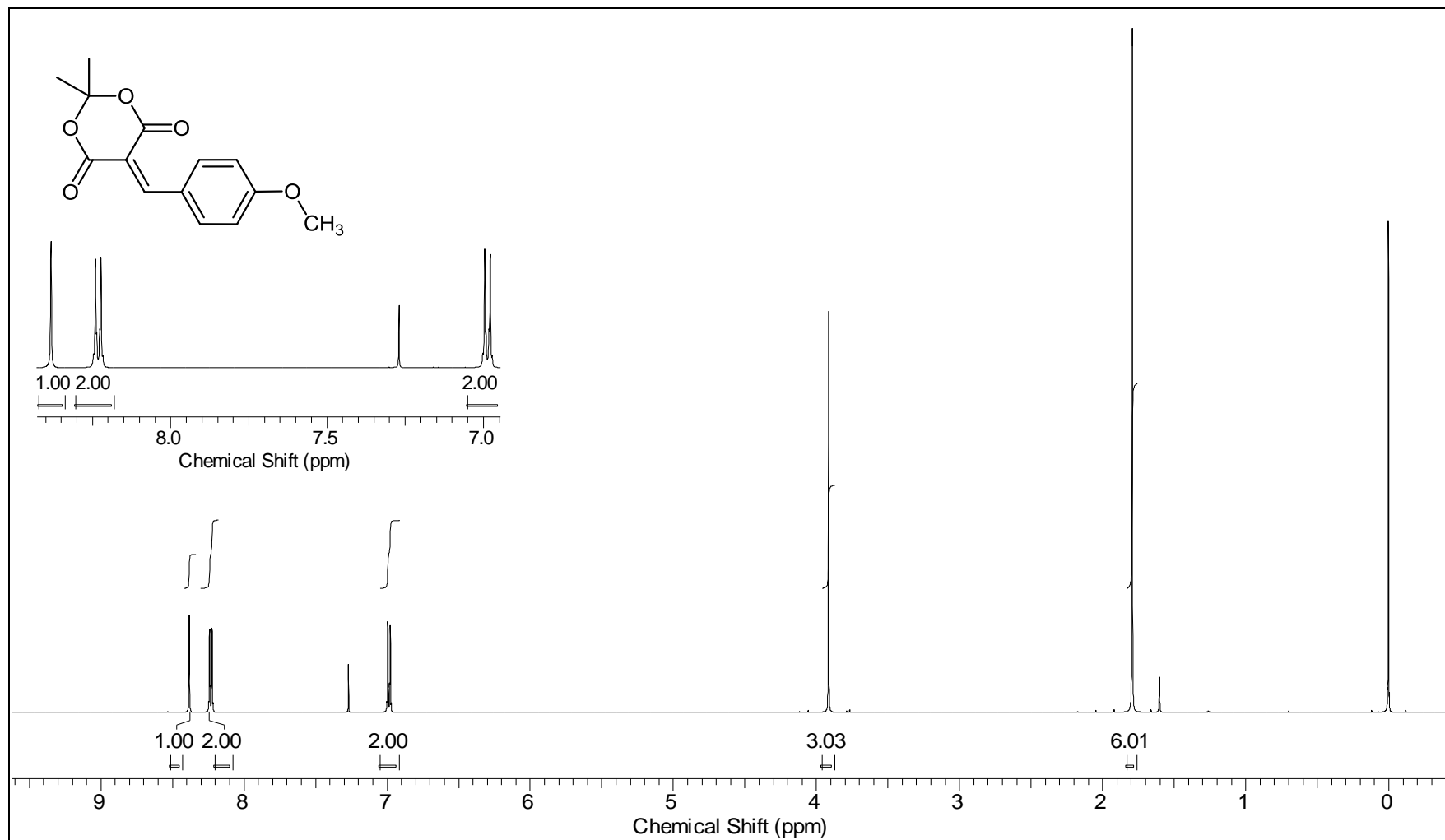


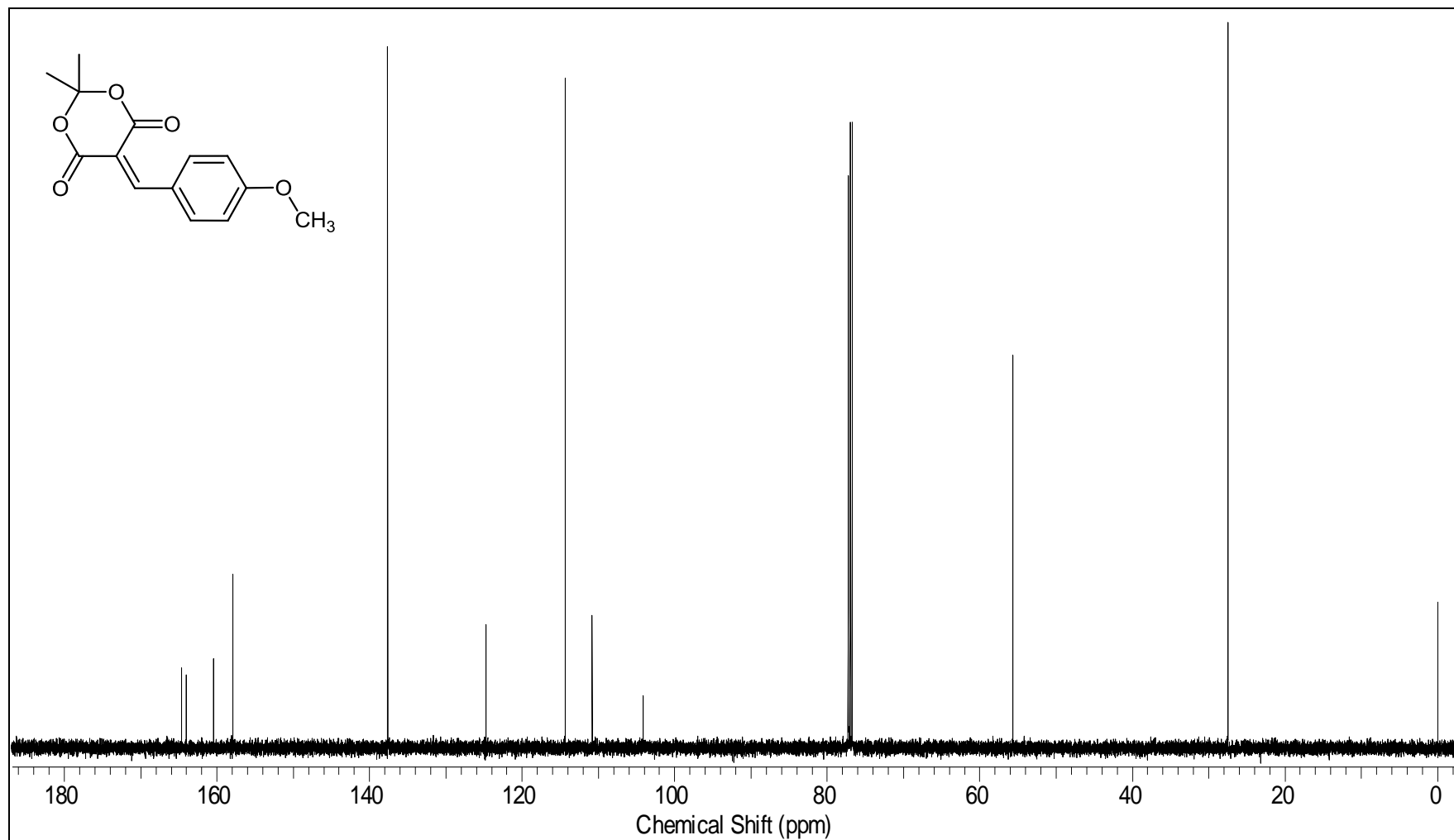
Figura A3. Espectro de IV (pastilha de KBr) para o Ácido de Meldrum 3.



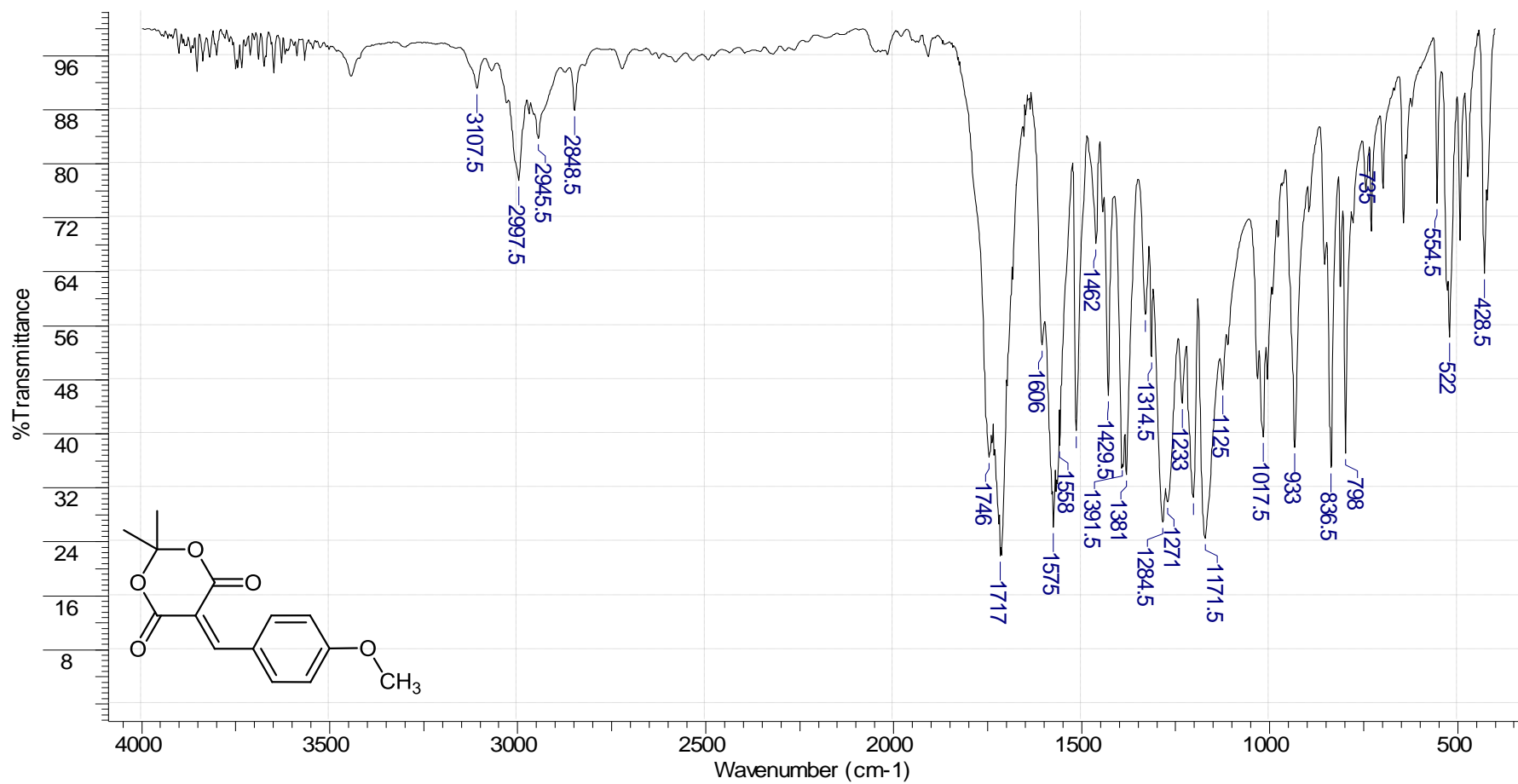
**Figura A4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5a**.



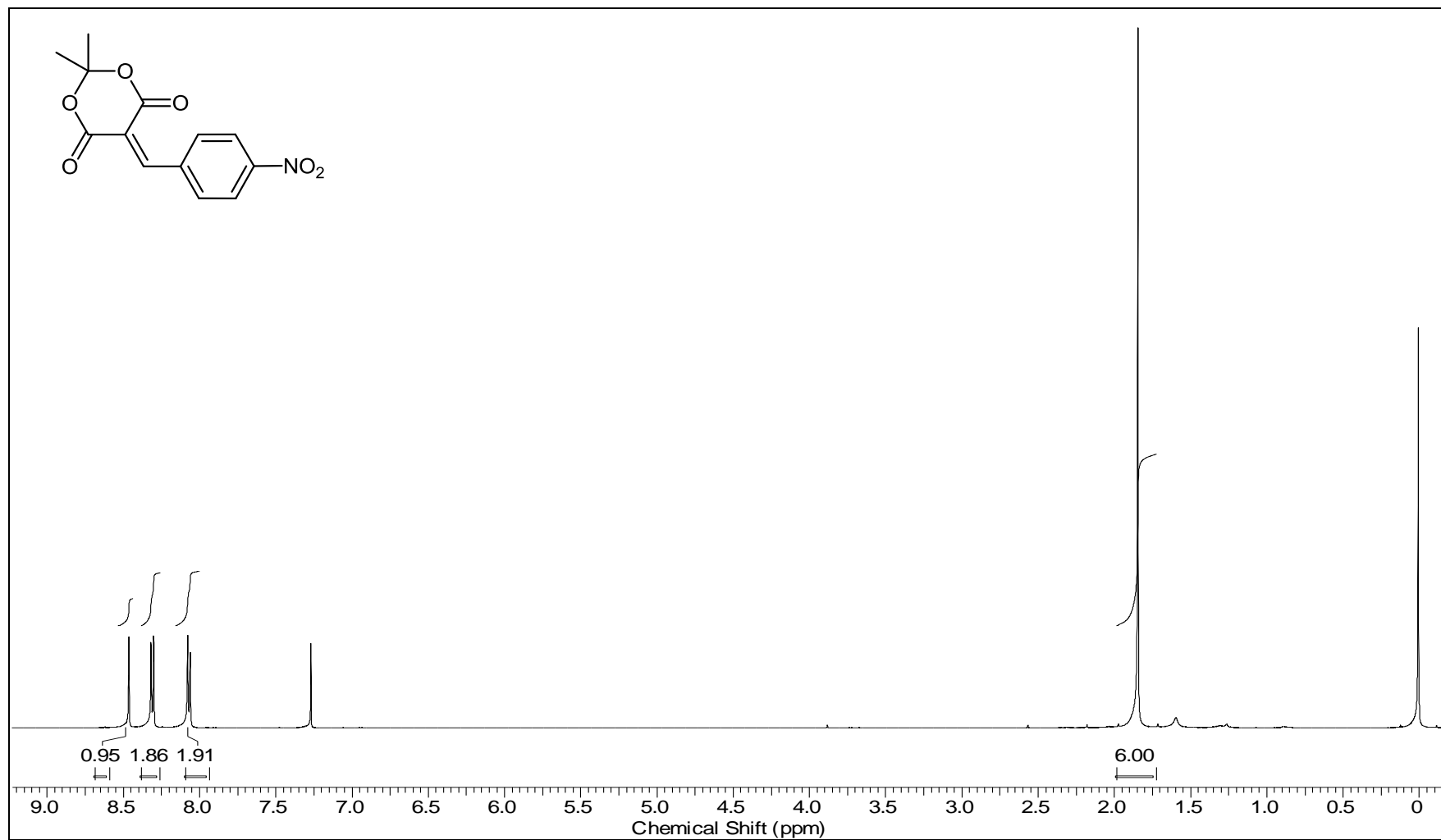
**Figura A5.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5a**.



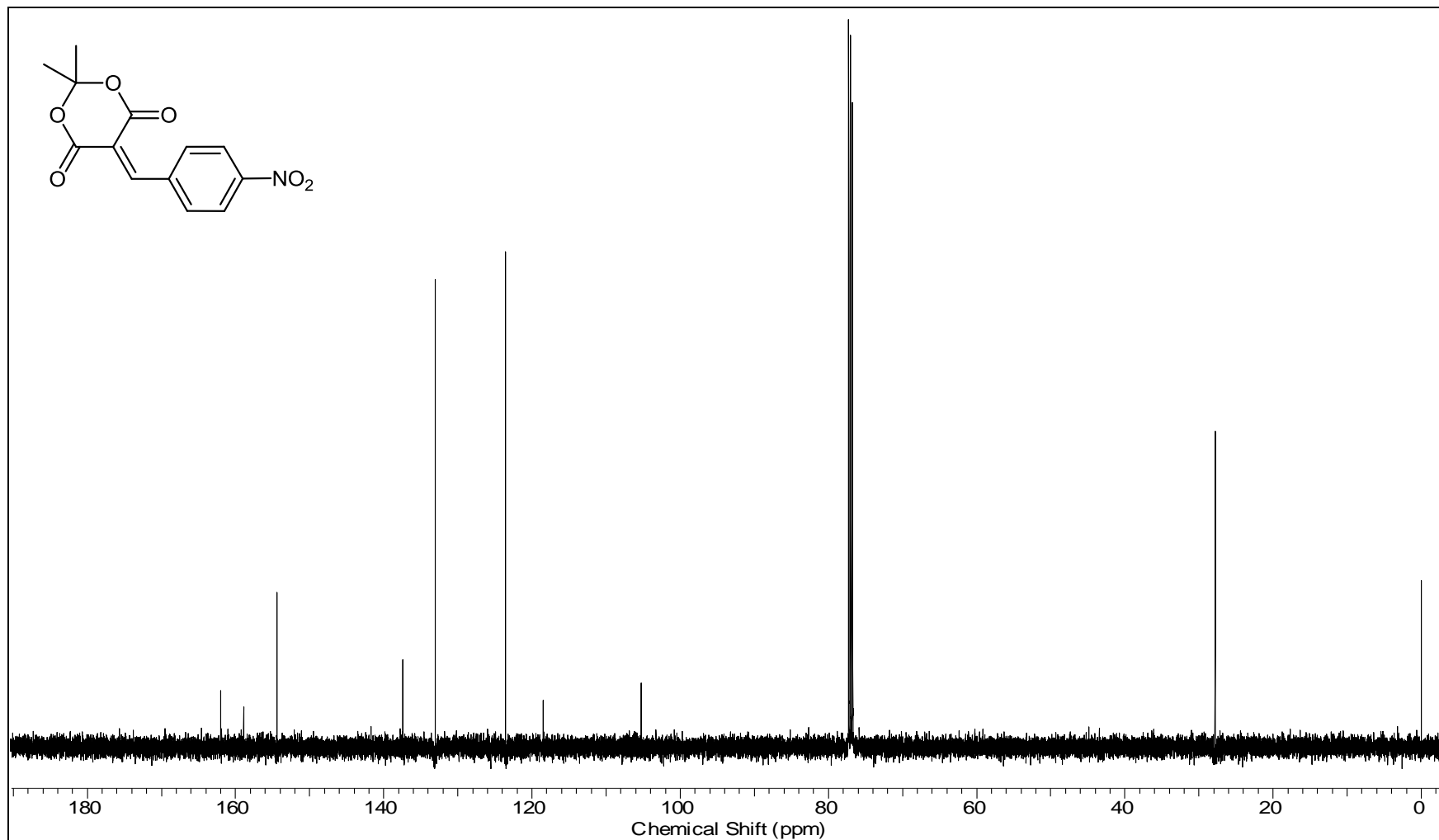
**Figura A6.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5a**.



**Figura A7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-nitro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5b**.

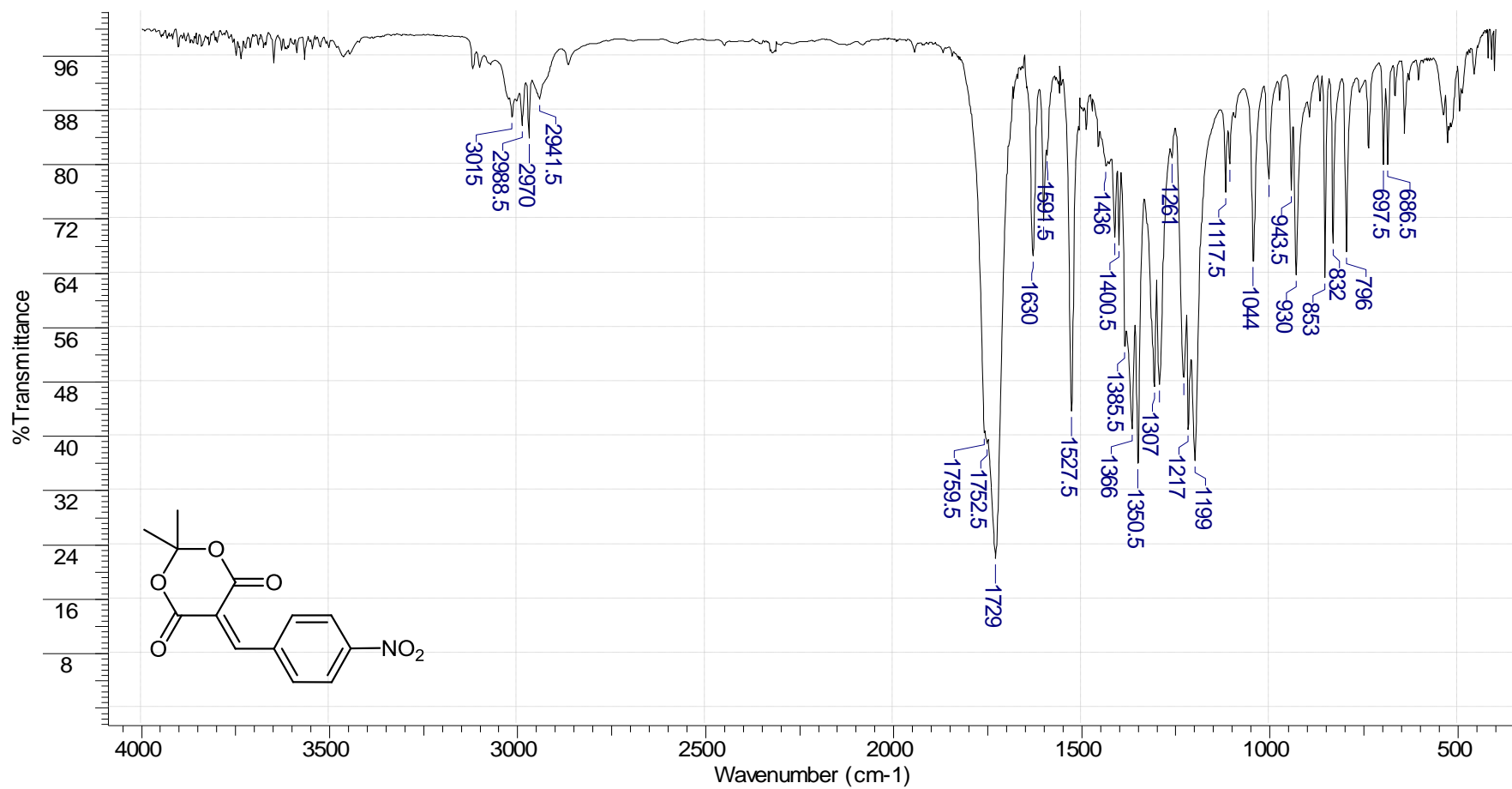


**Figura A8.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-nitro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5b**.

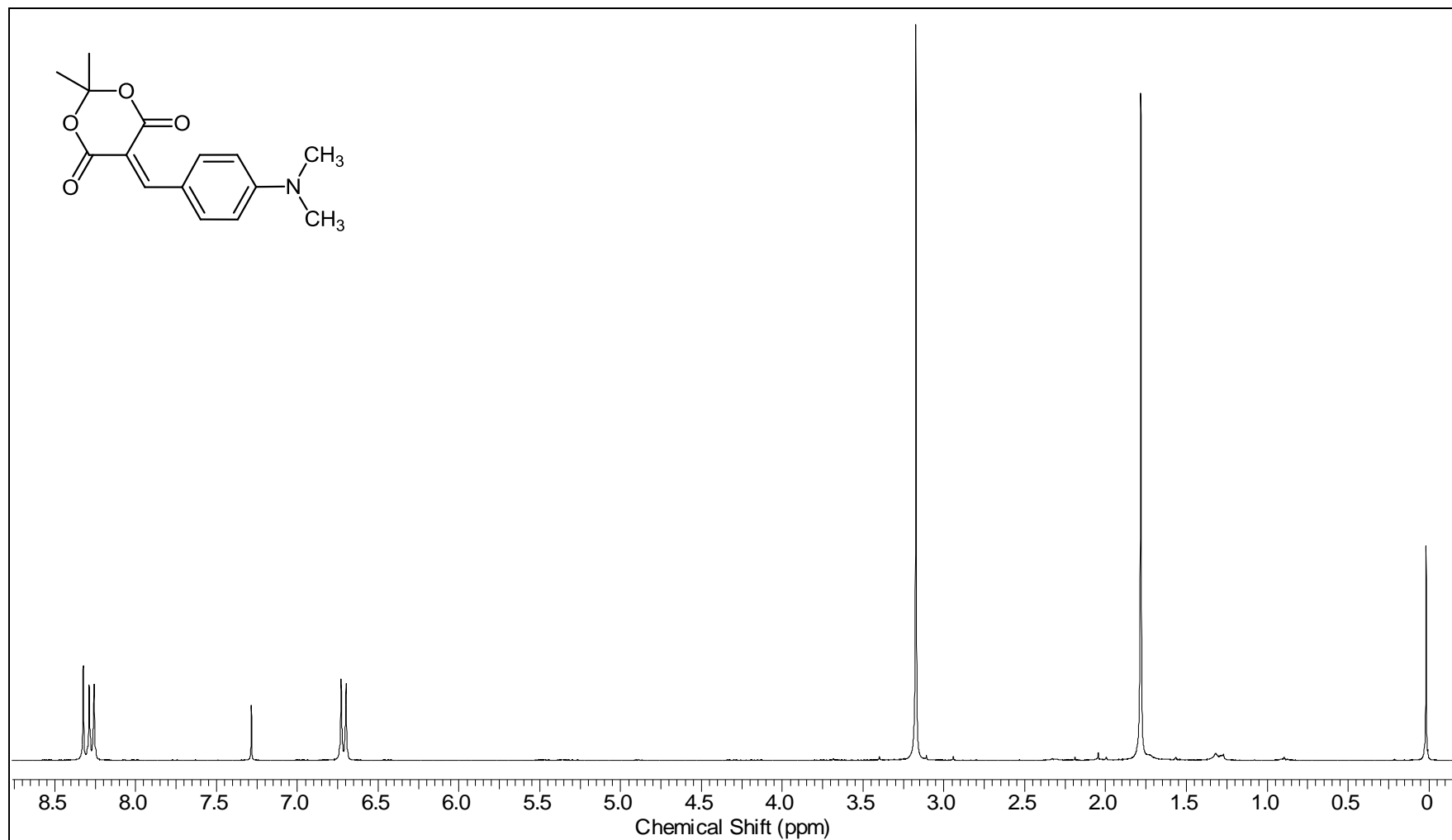




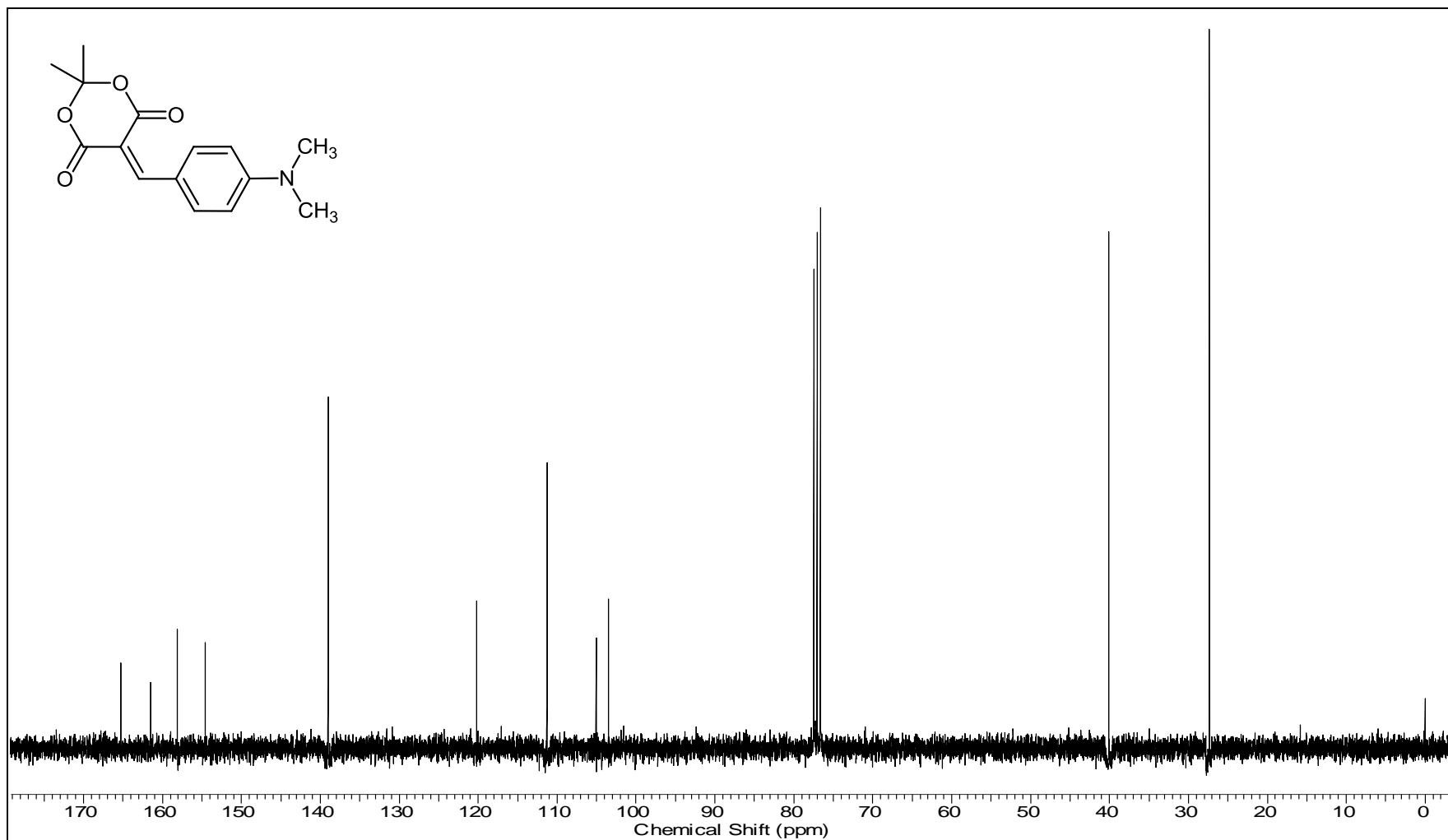
**Figura A9.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-nitro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5b**.



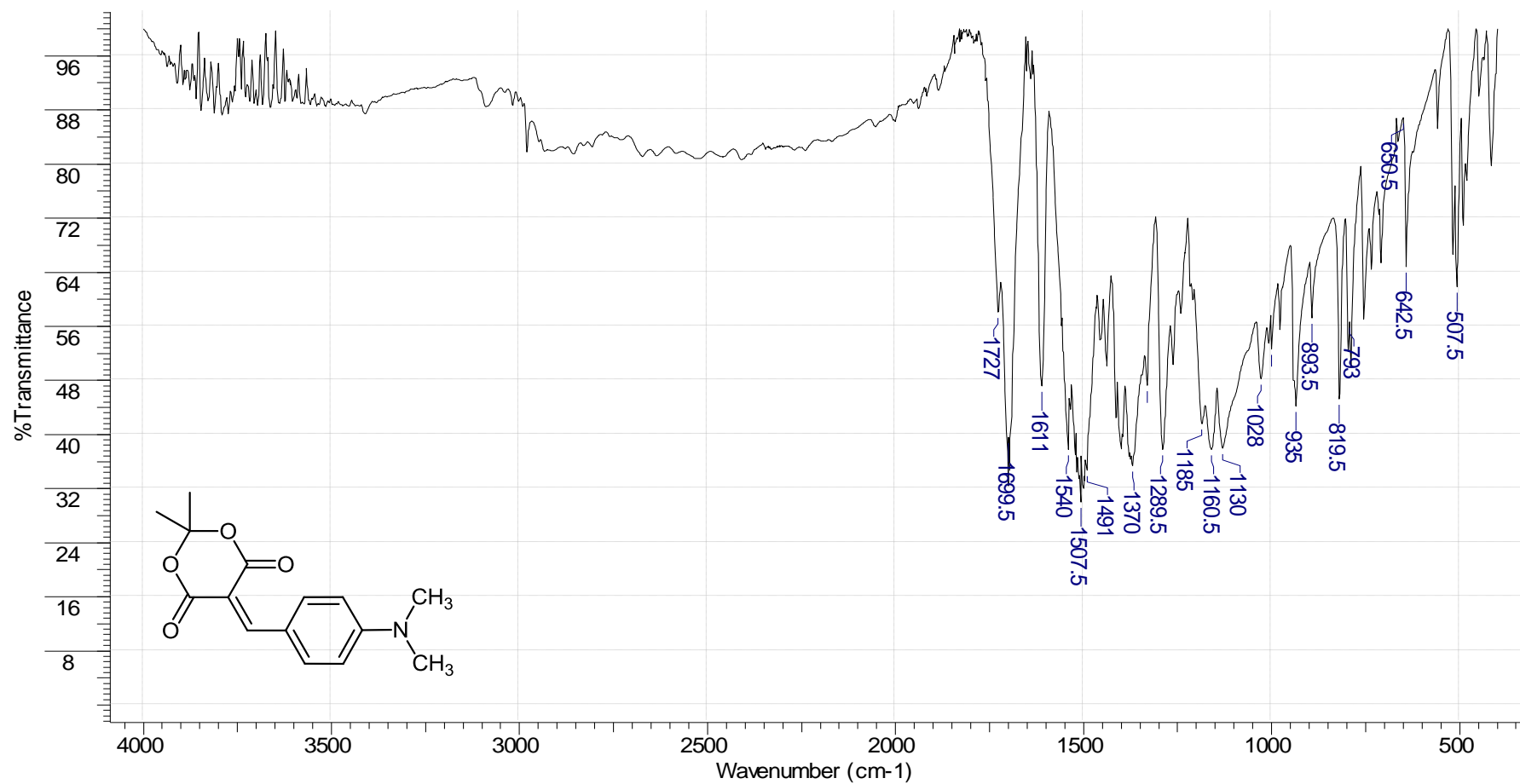
**Figura A10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-dimetilamino-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5c**.



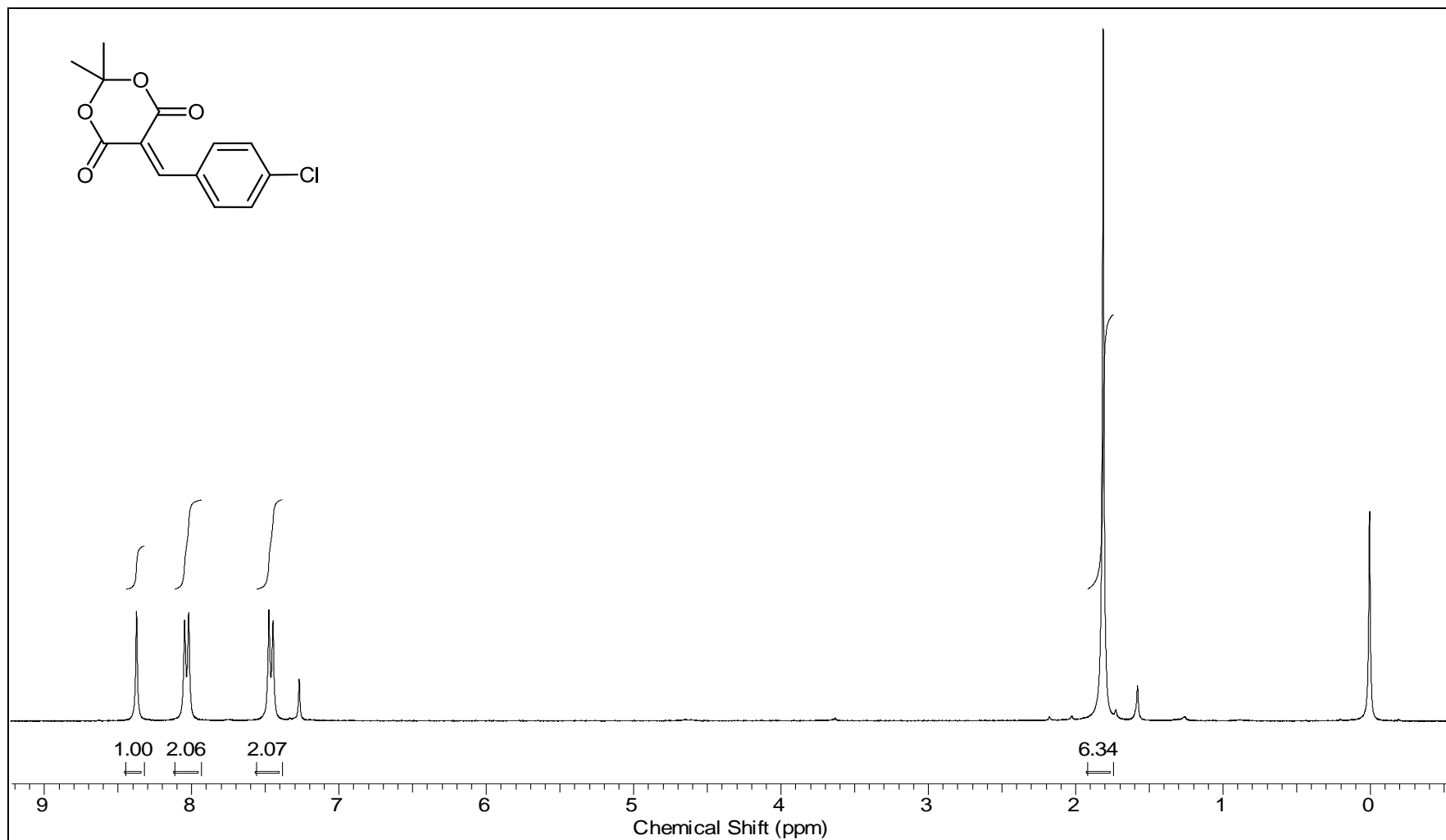
**Figura A11.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-dimetilamino-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5c**.



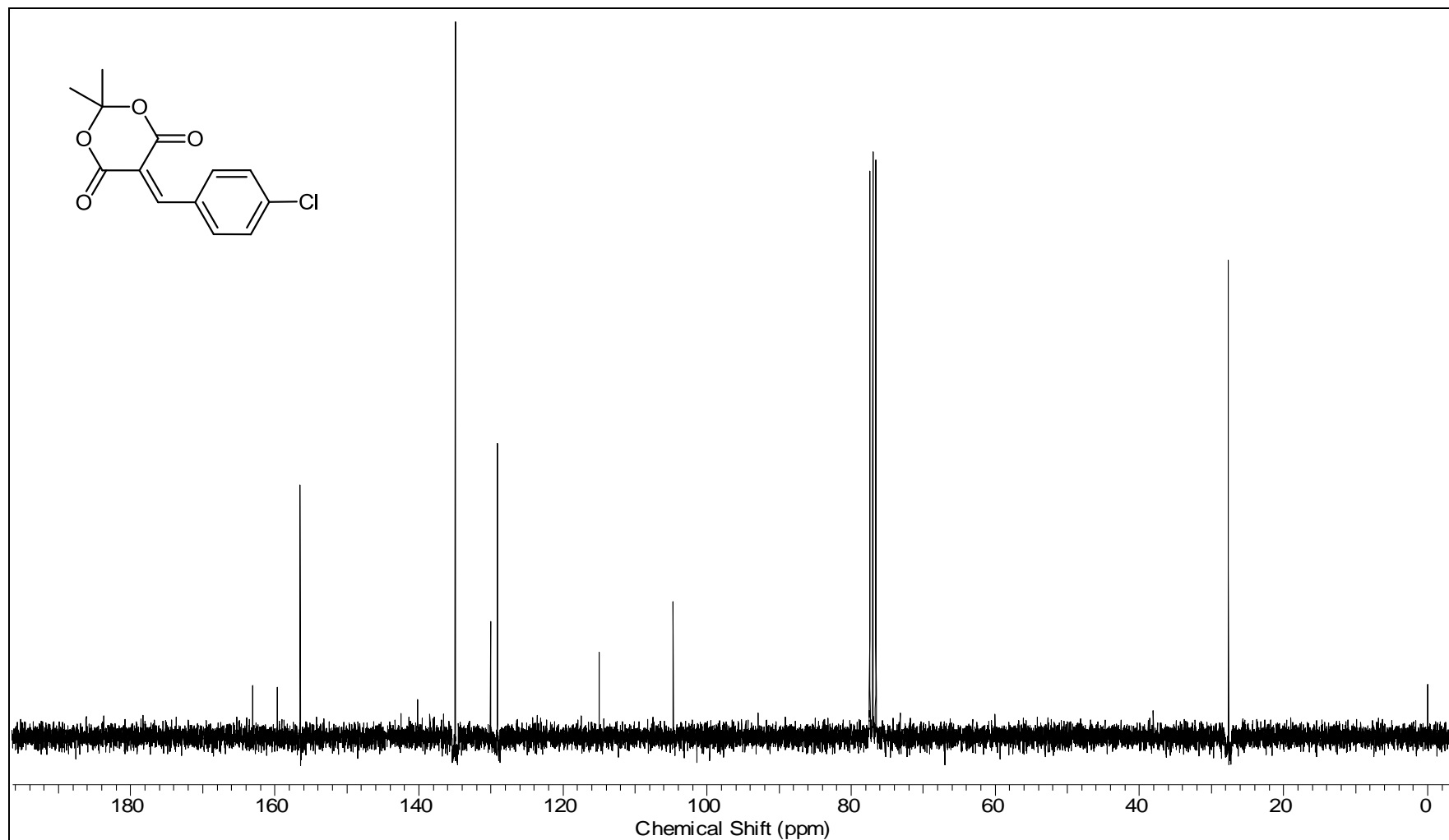
**Figura A12.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-dimetilamino-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5c**.



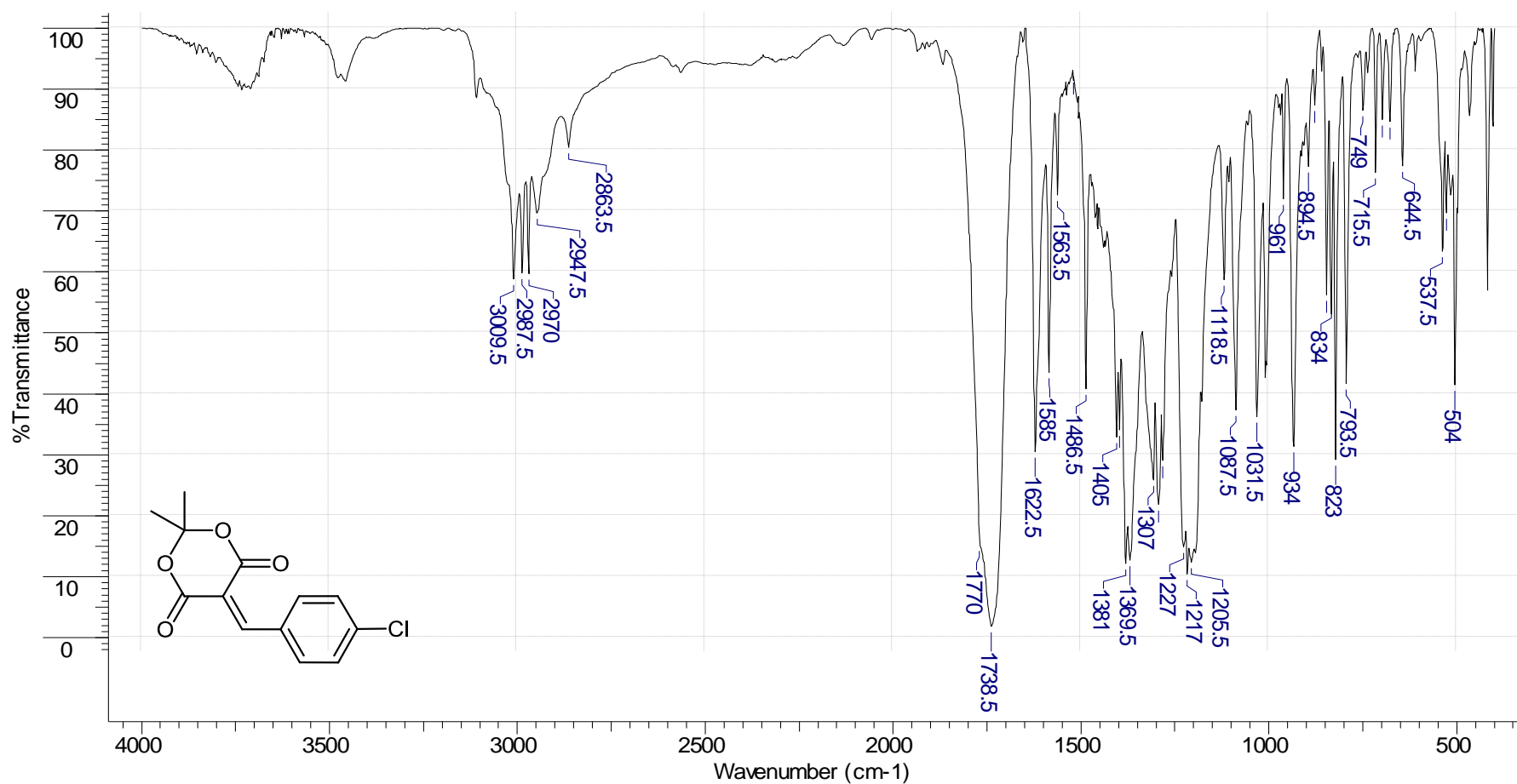
**Figura A13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5d**.



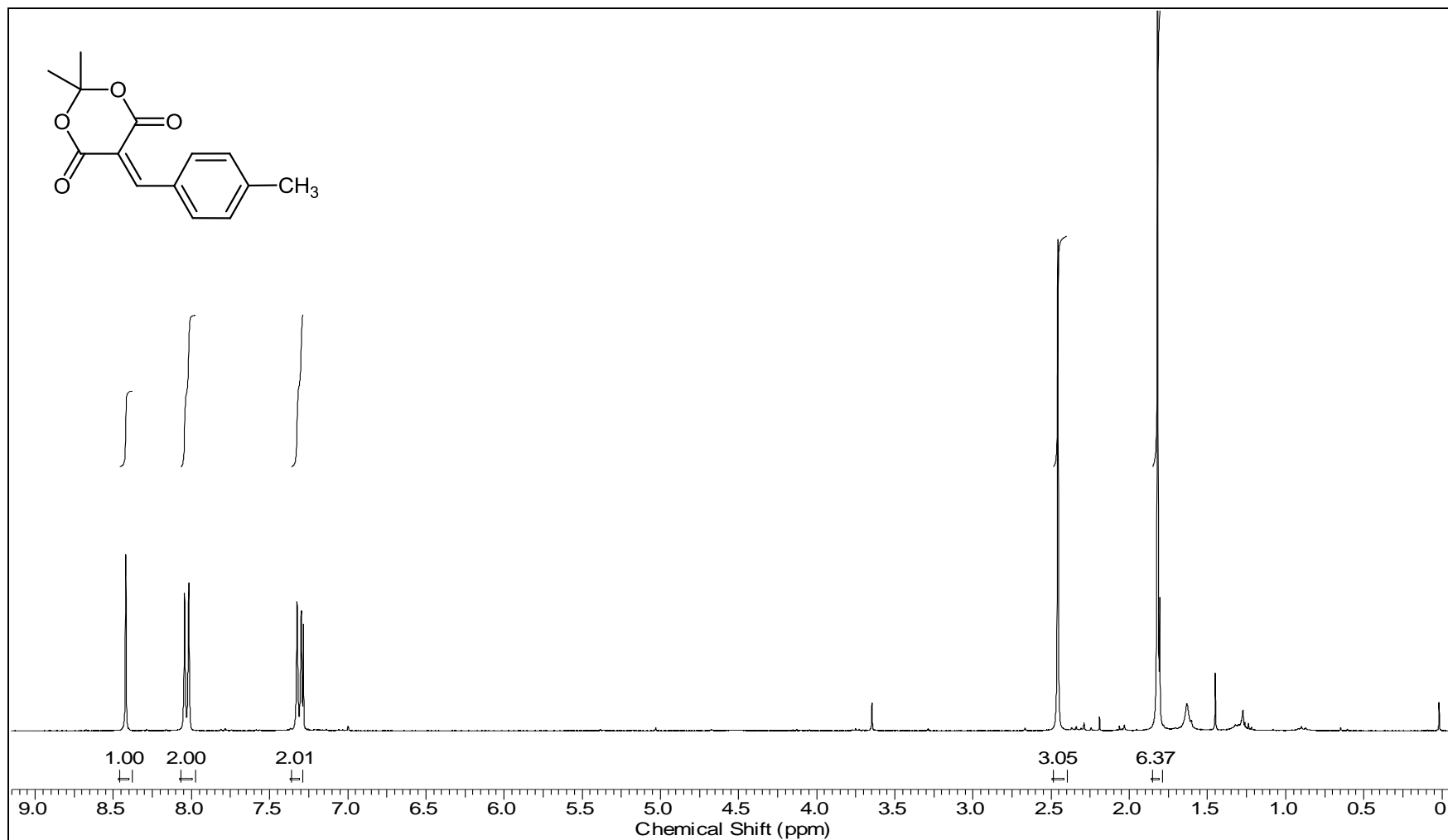
**Figura A14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5d**.



**Figura A15.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5d**.

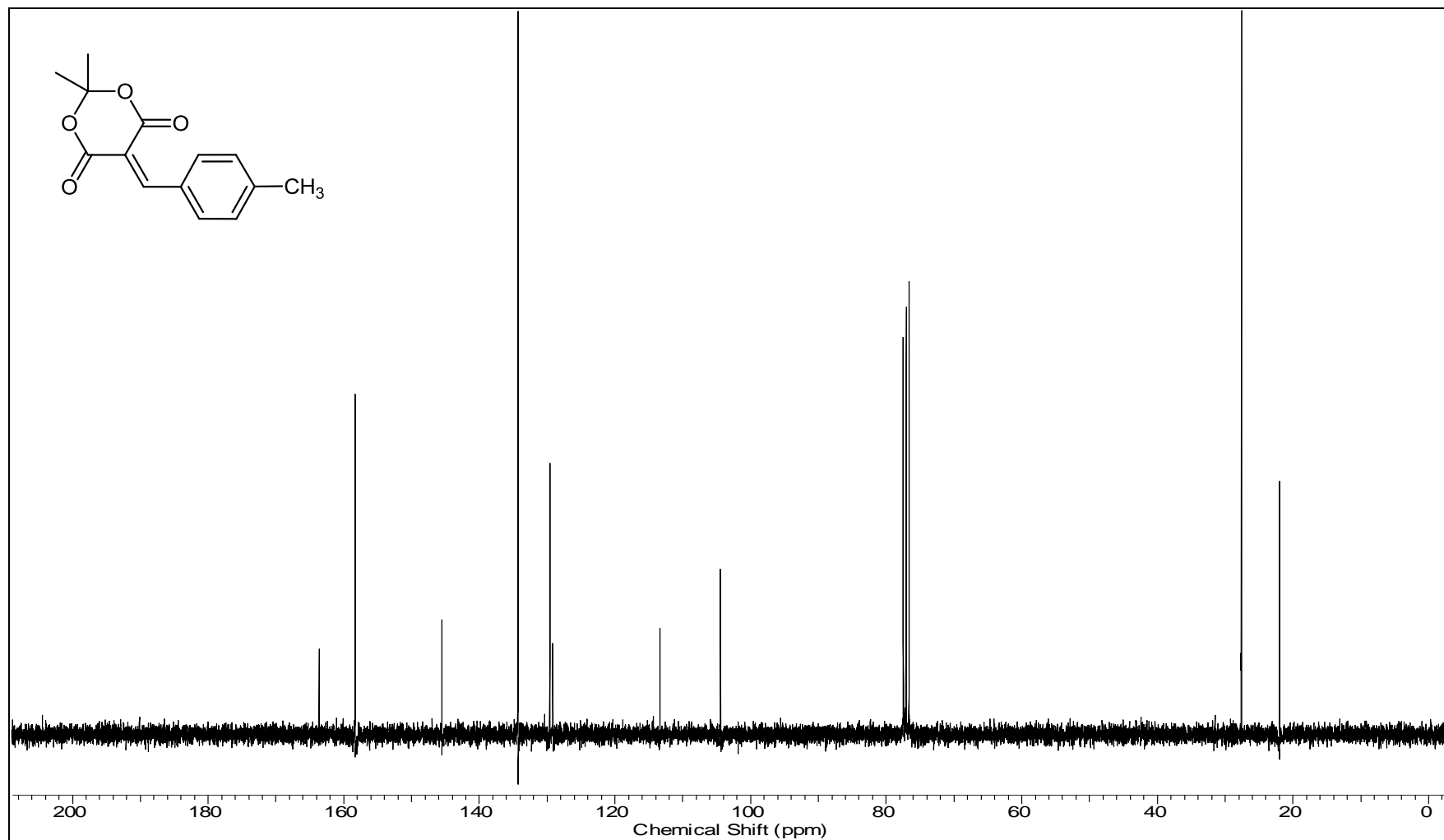


**Figura A16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metil-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5e**.

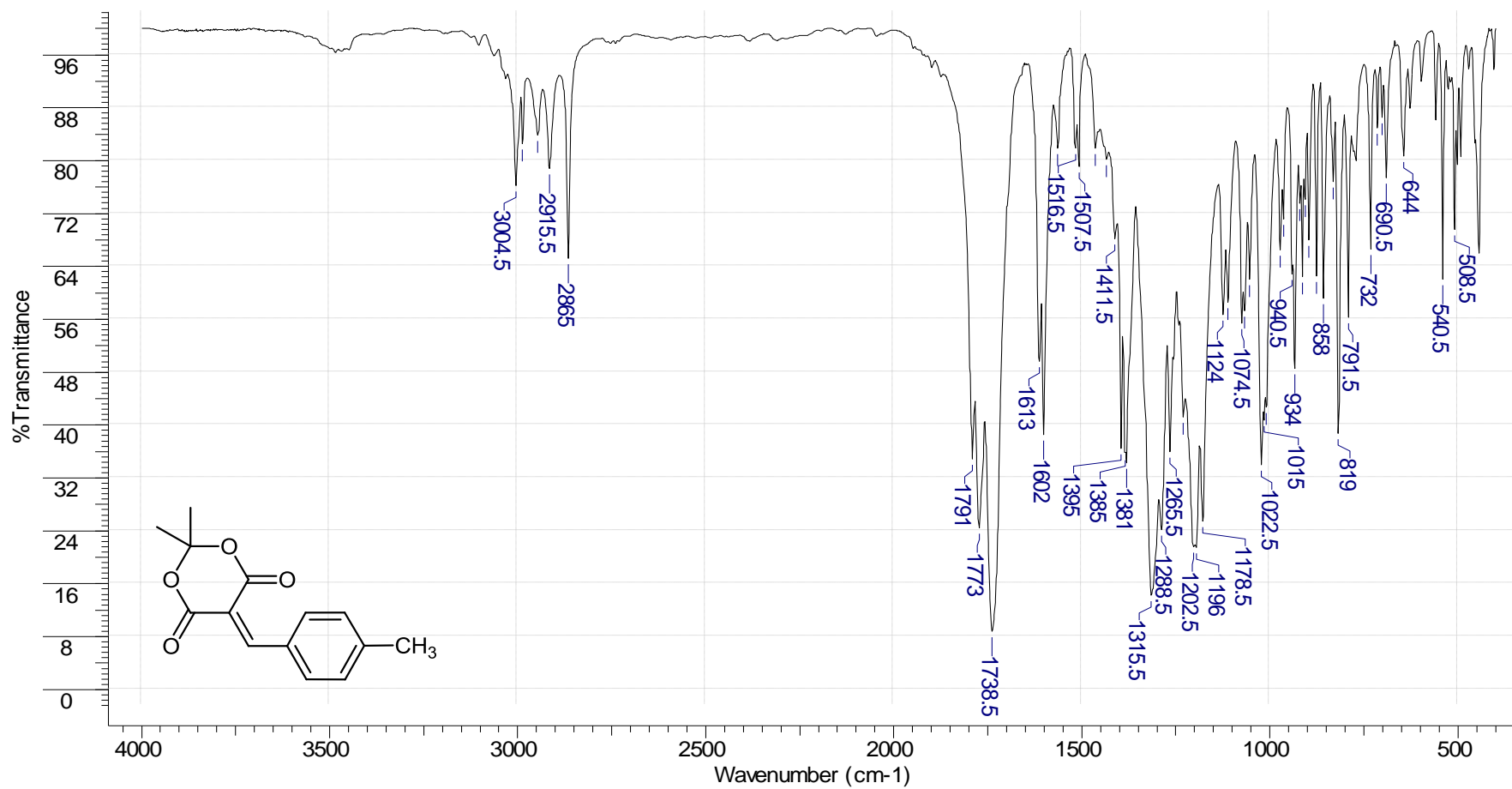




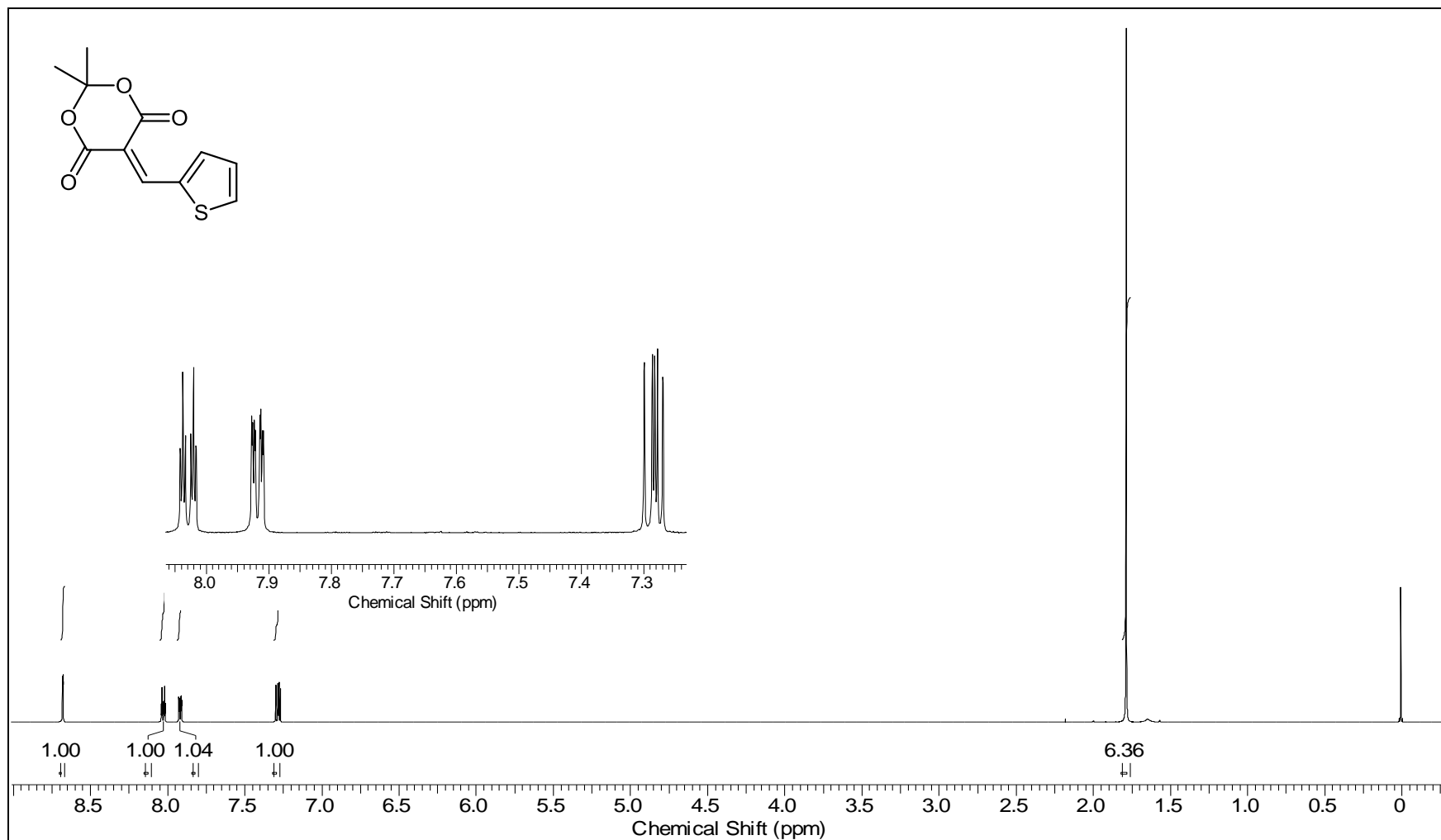
**Figura A17.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metil-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5e**.



**Figura A18.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metil-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5e**.



**Figura A19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(2-tiofenil-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5f**.



**Figura A20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(2-tiofenil-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5f**.

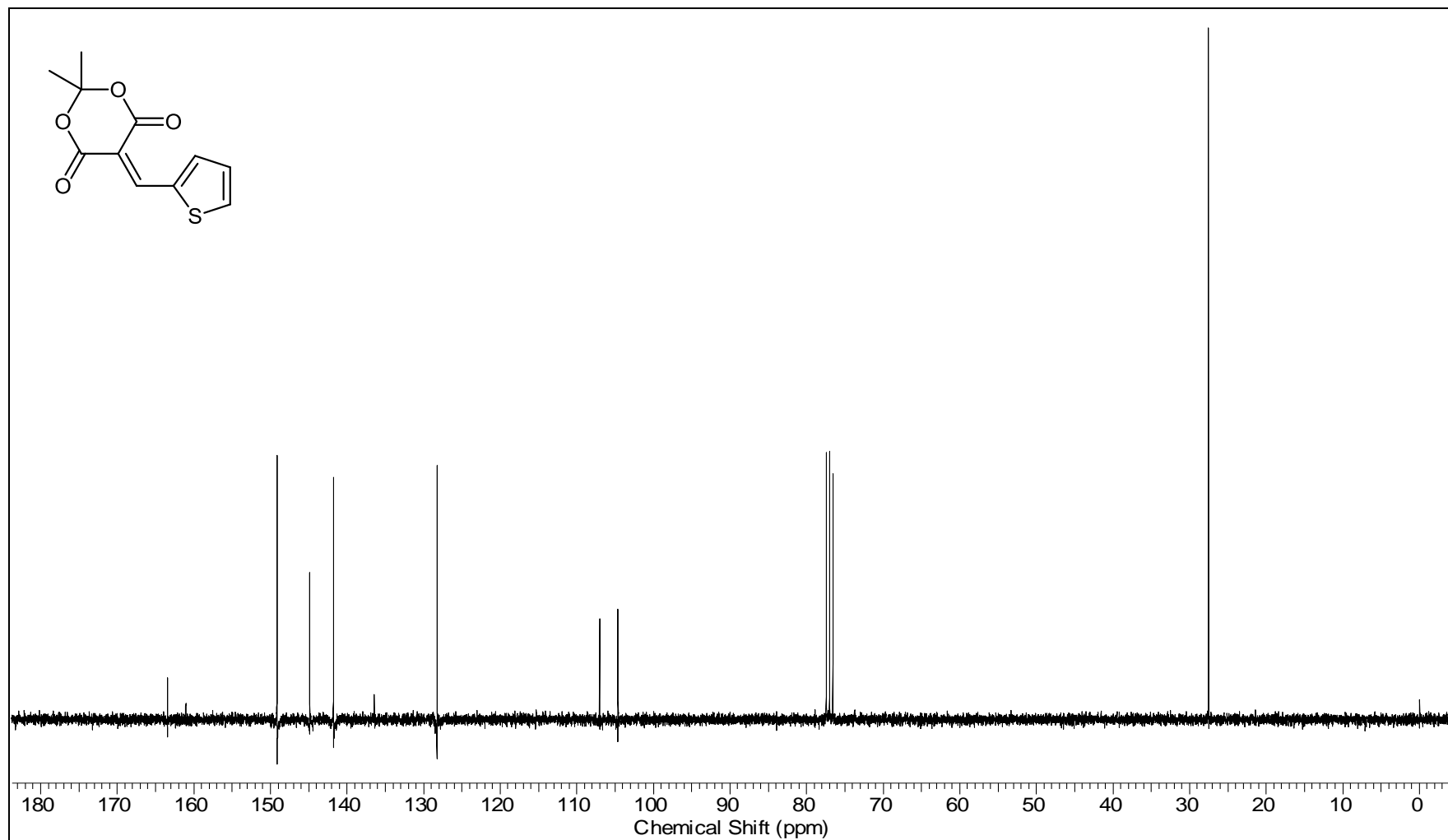
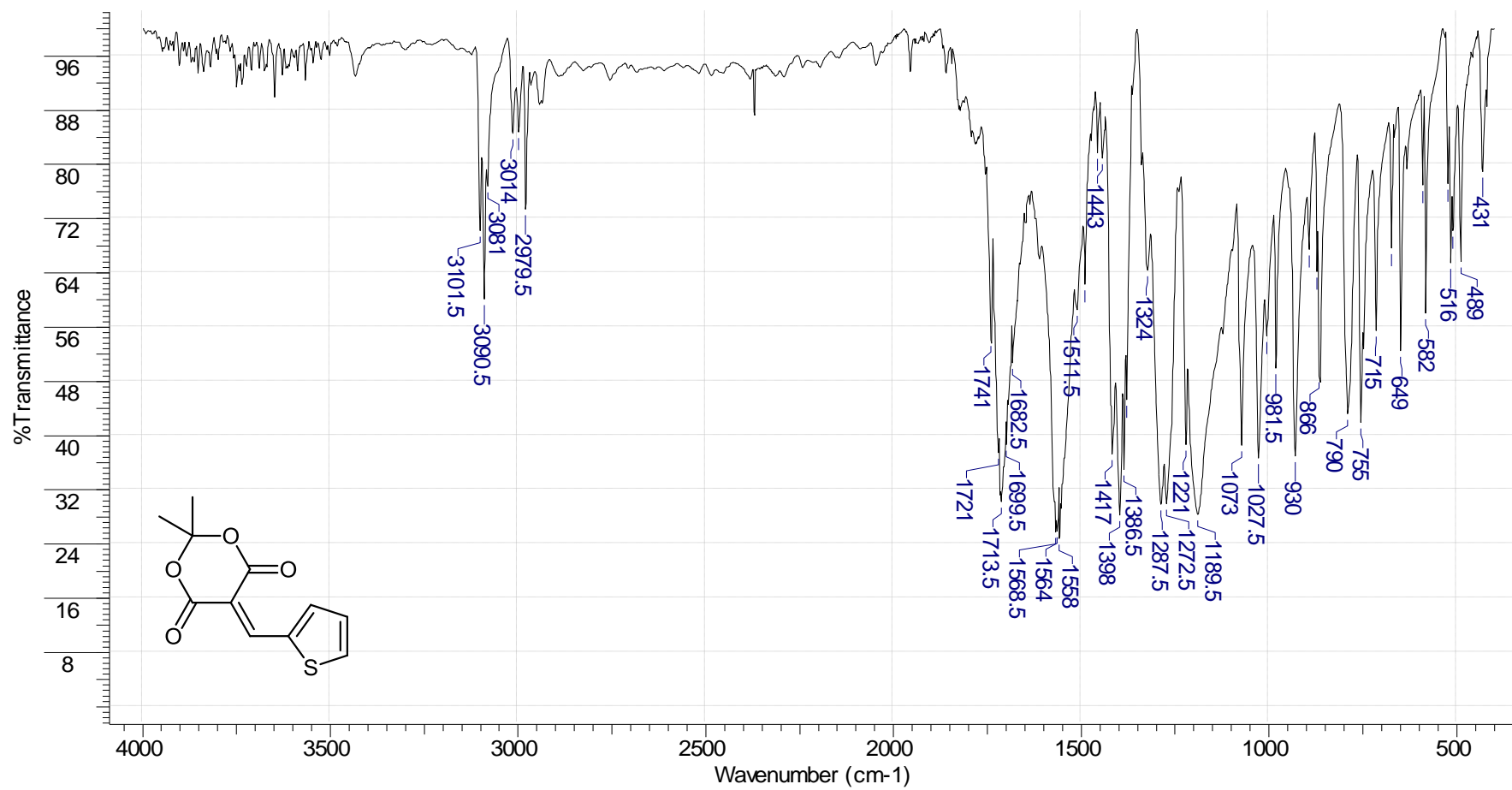
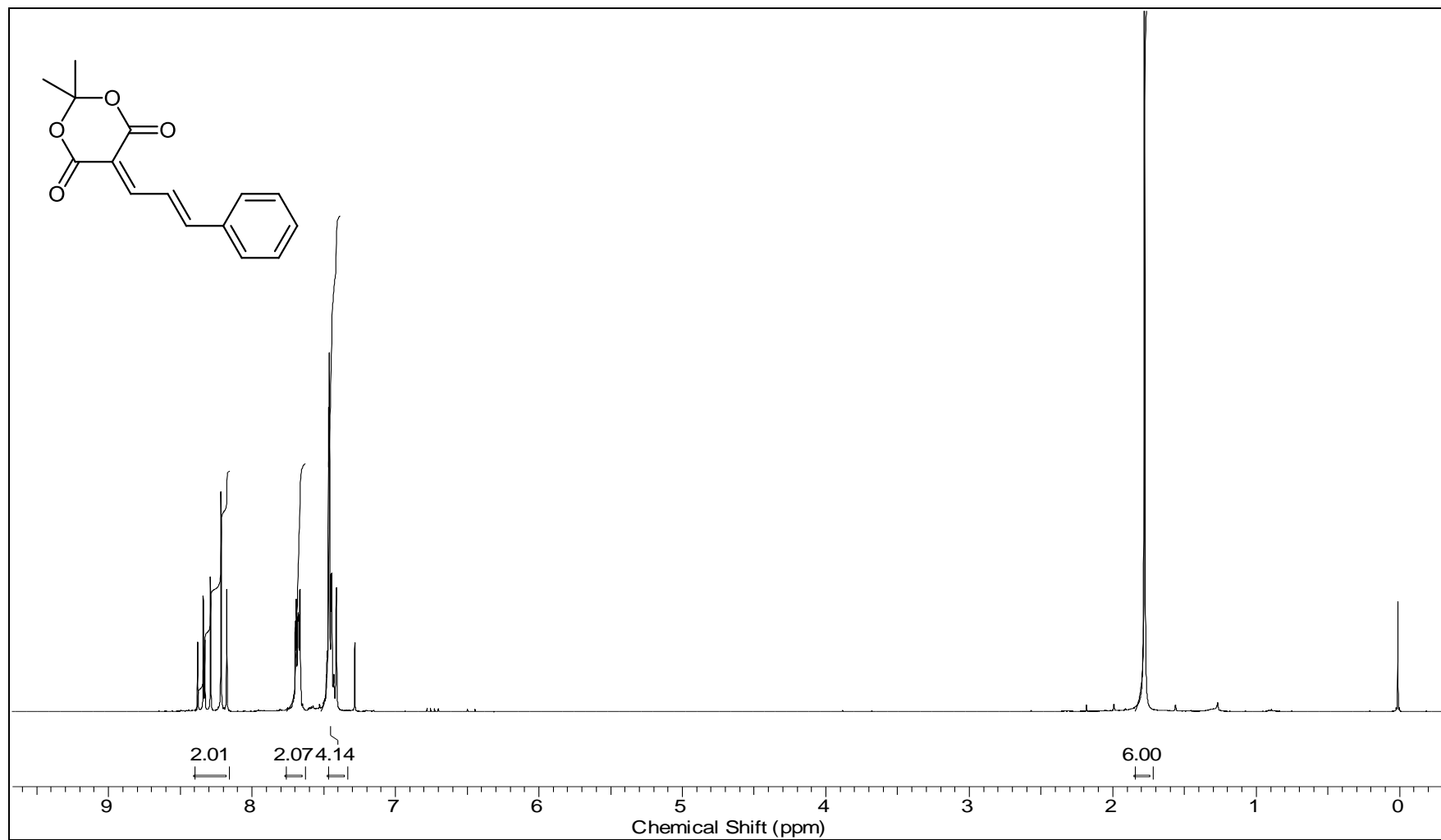


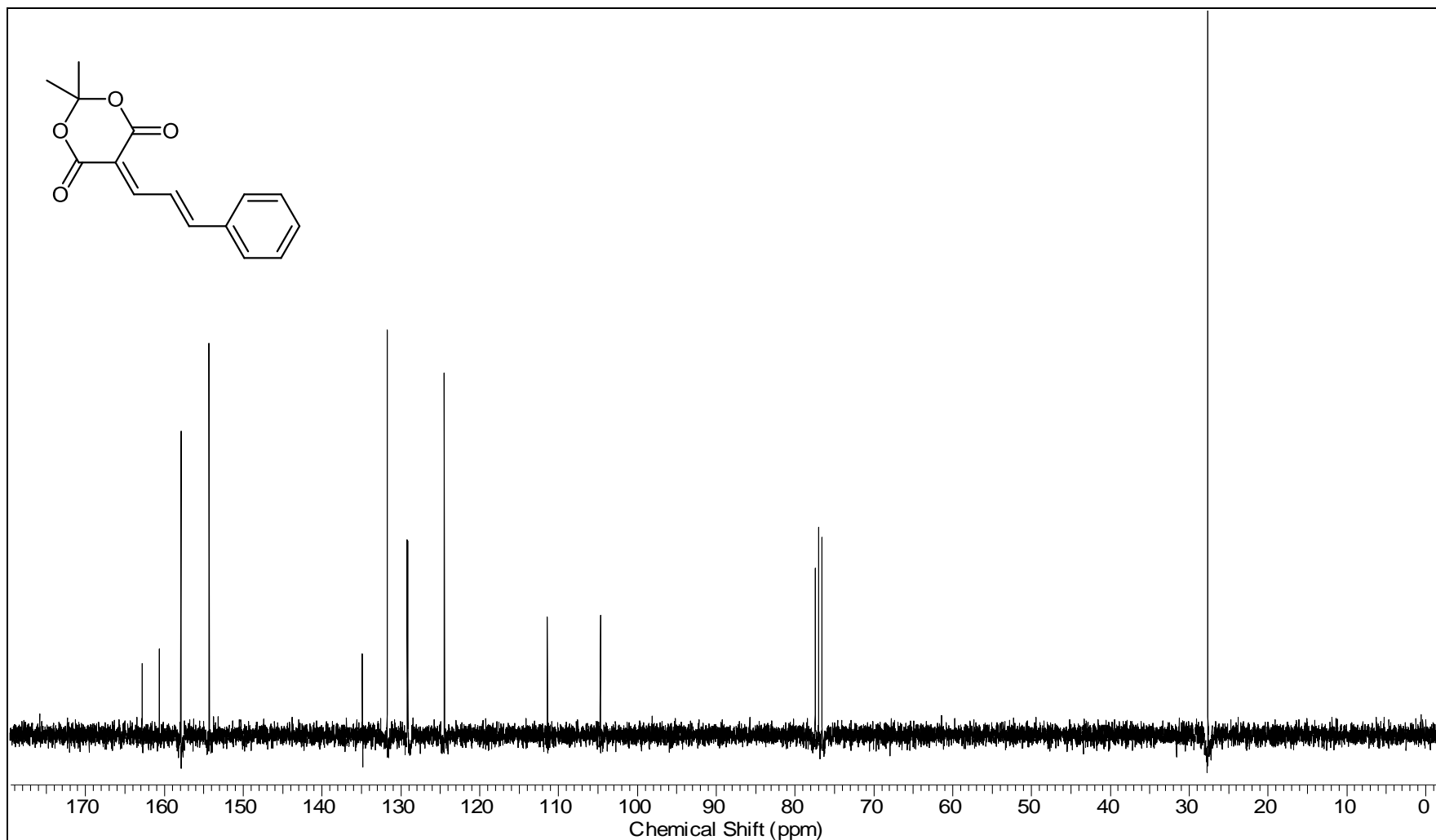
Figura A21. Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(2-tiofenil-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto 5f.



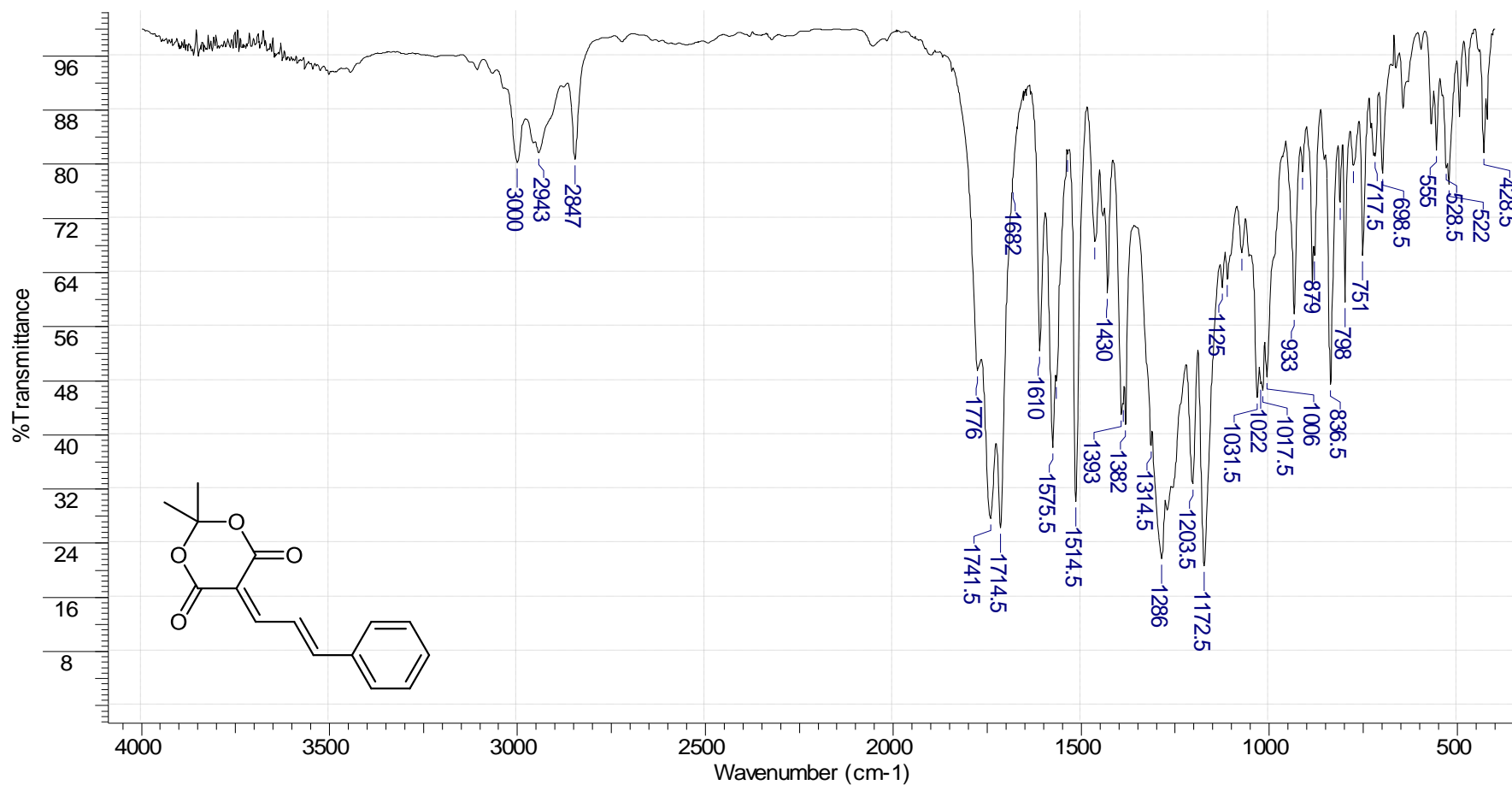
**Figura A22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(3-fenil-2-propen-1-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5h**.



**Figura A23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(3-fenil-2-propen-1-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5h**.

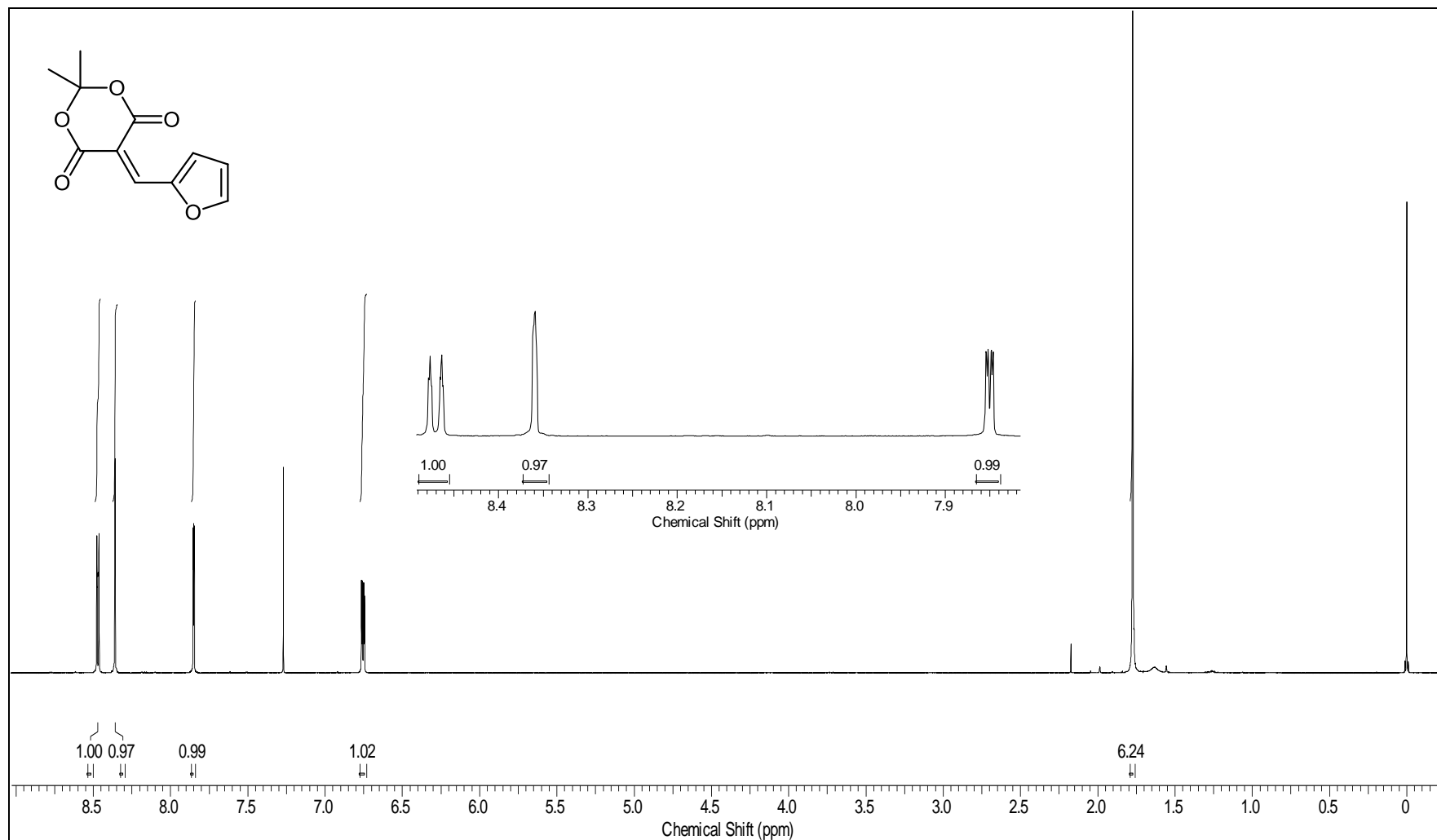


**Figura A24.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(3-fenil-2-propen-1-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5h**.

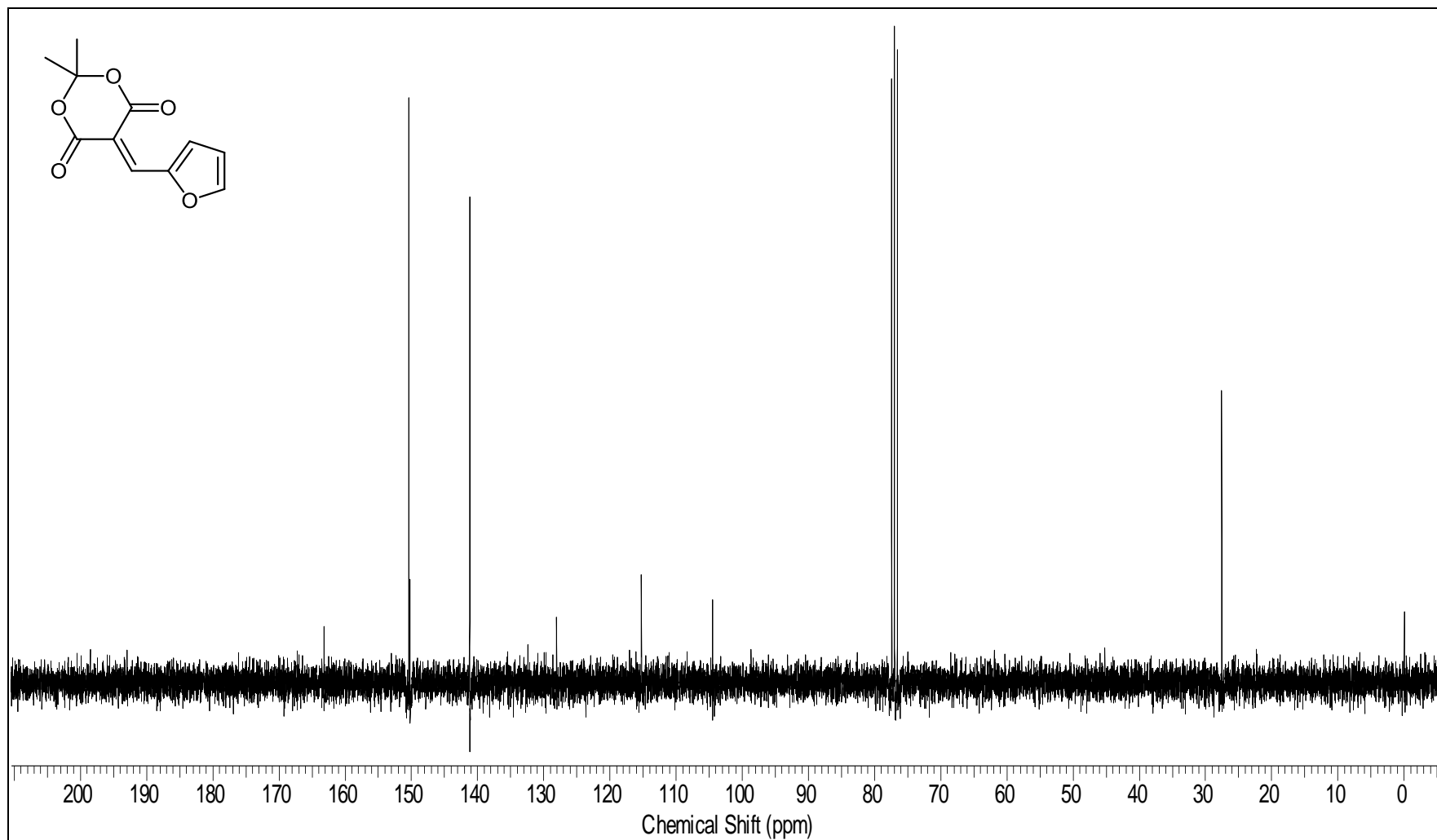




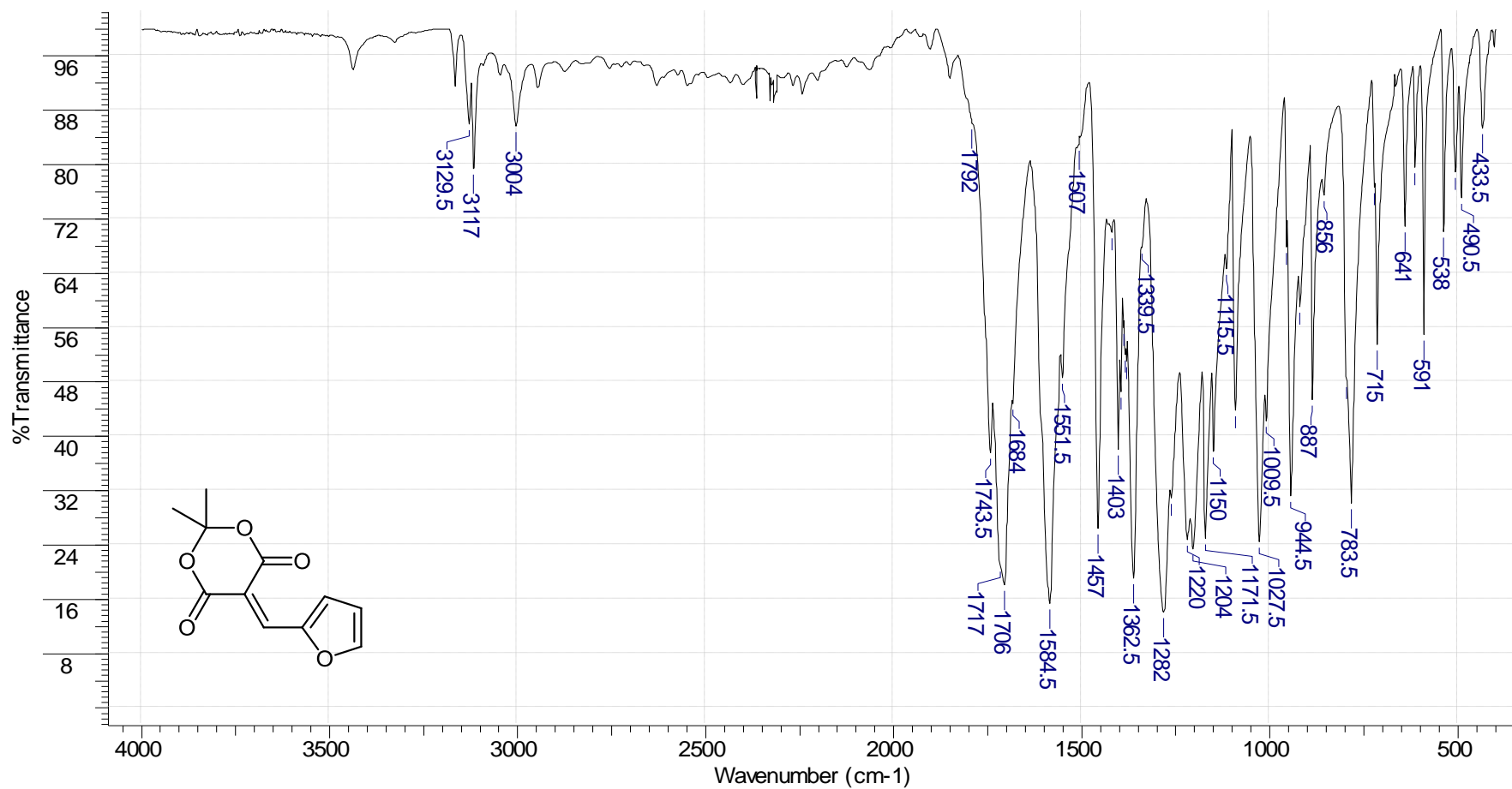
**Figura A25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(fúril-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5i**.



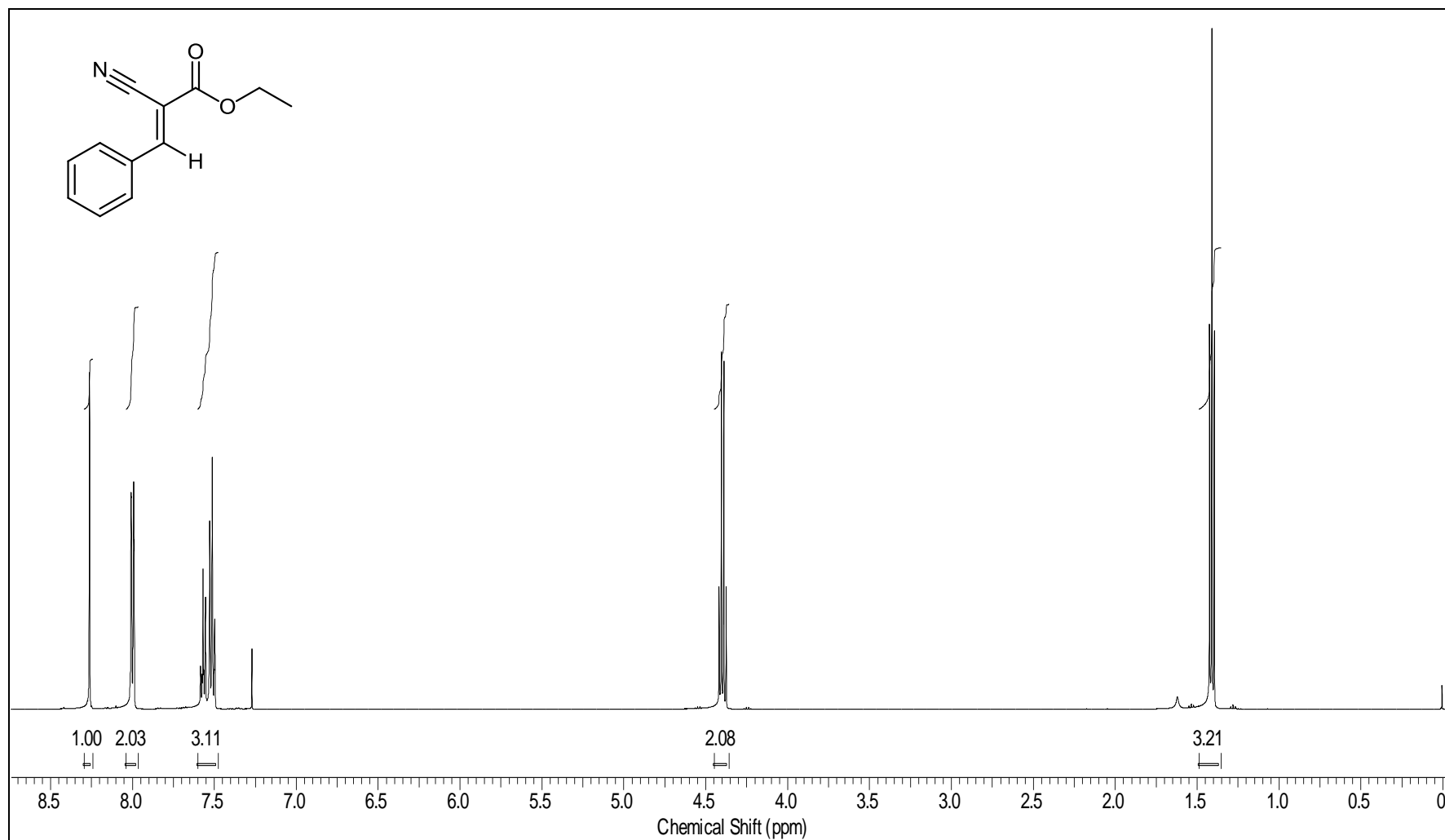
**Figura A26.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(fúril-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5i**.



**Figura A27.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(fúril-metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5i**.



**Figura A28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o (E)-Etil-2-ciano-3-fenilacrilato, composto **8a**.



**Figura A29.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o (E)-Etil-2-ciano-3-fenilacrilato, composto **8a**.

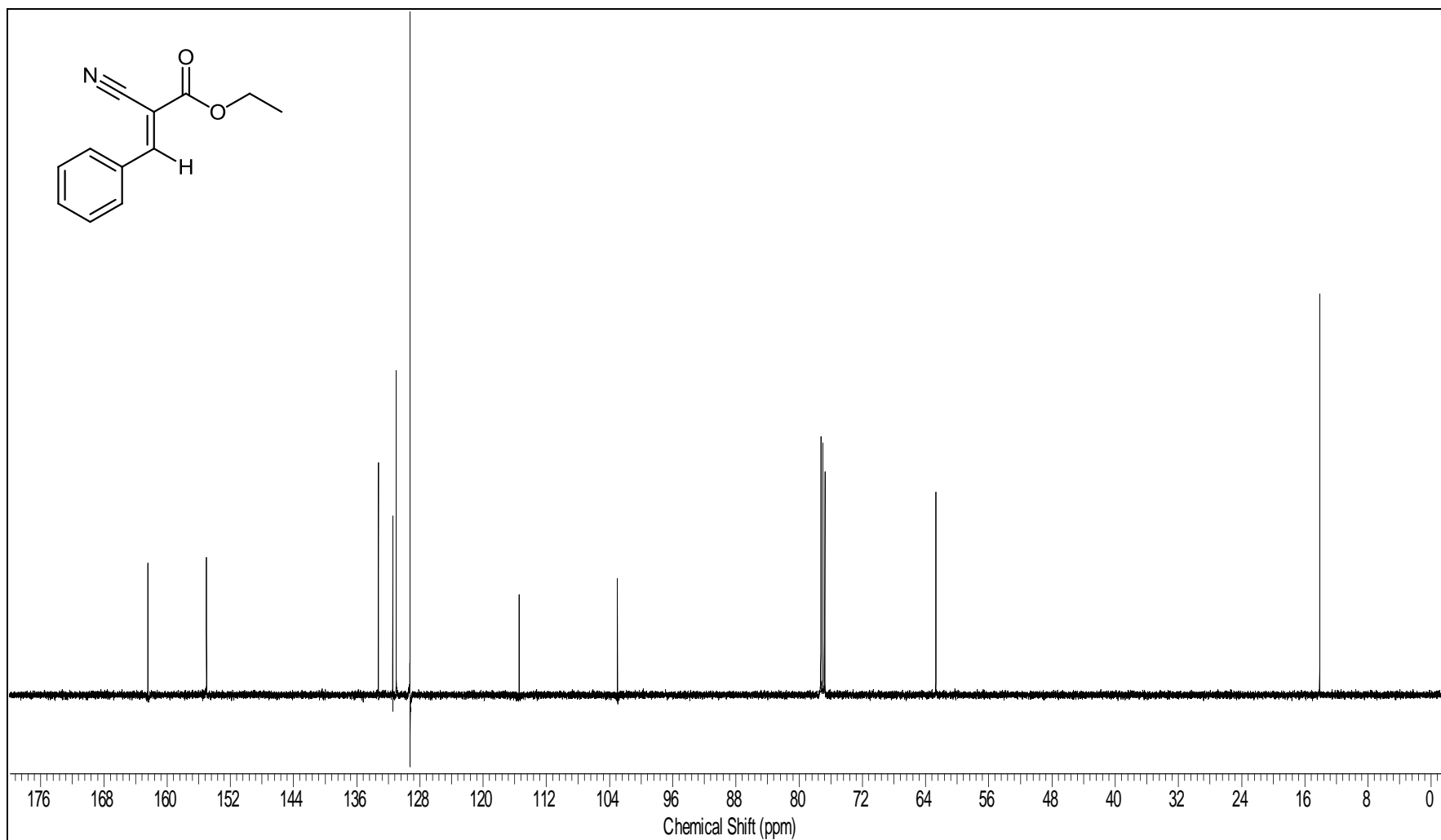
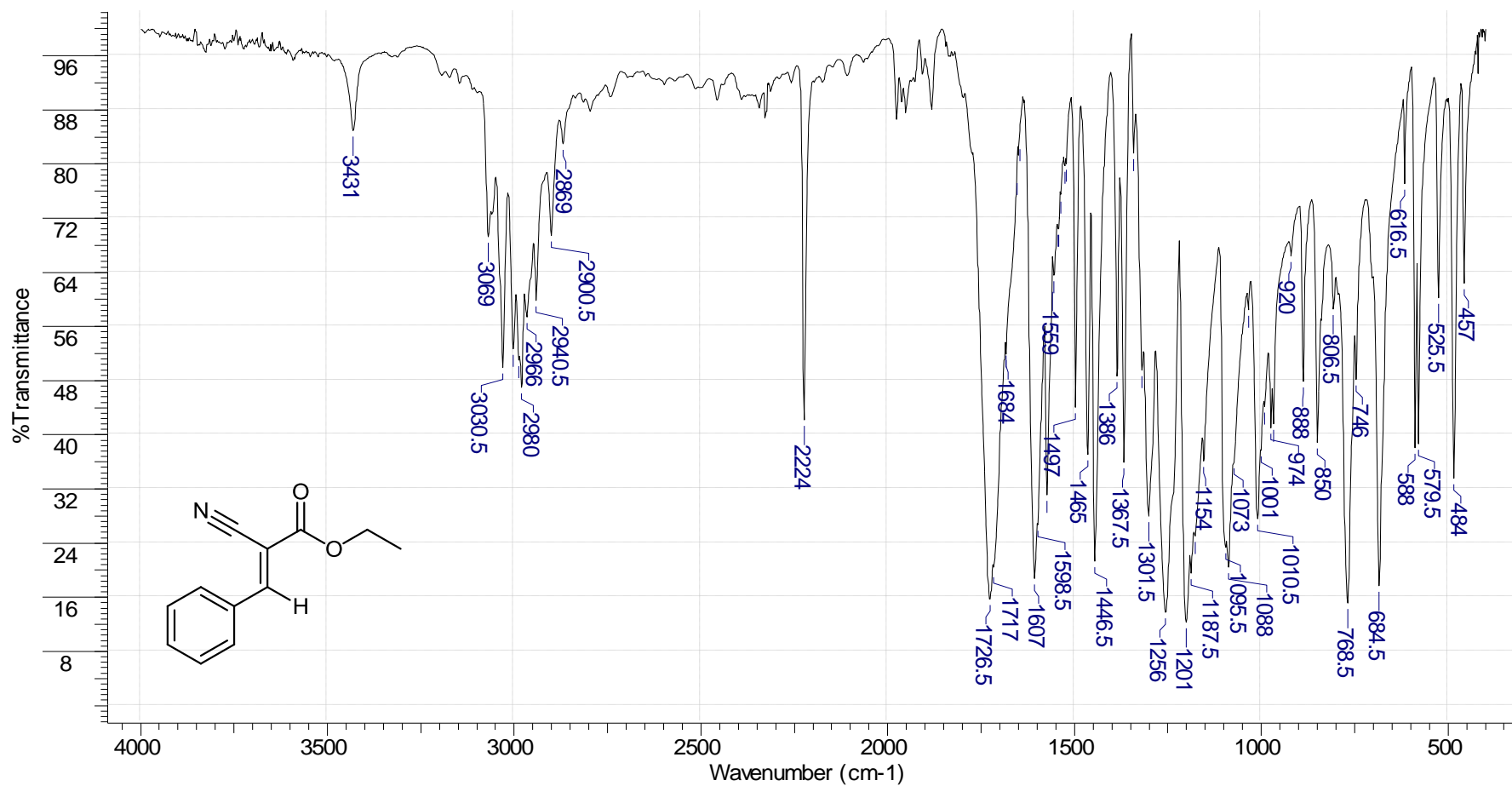
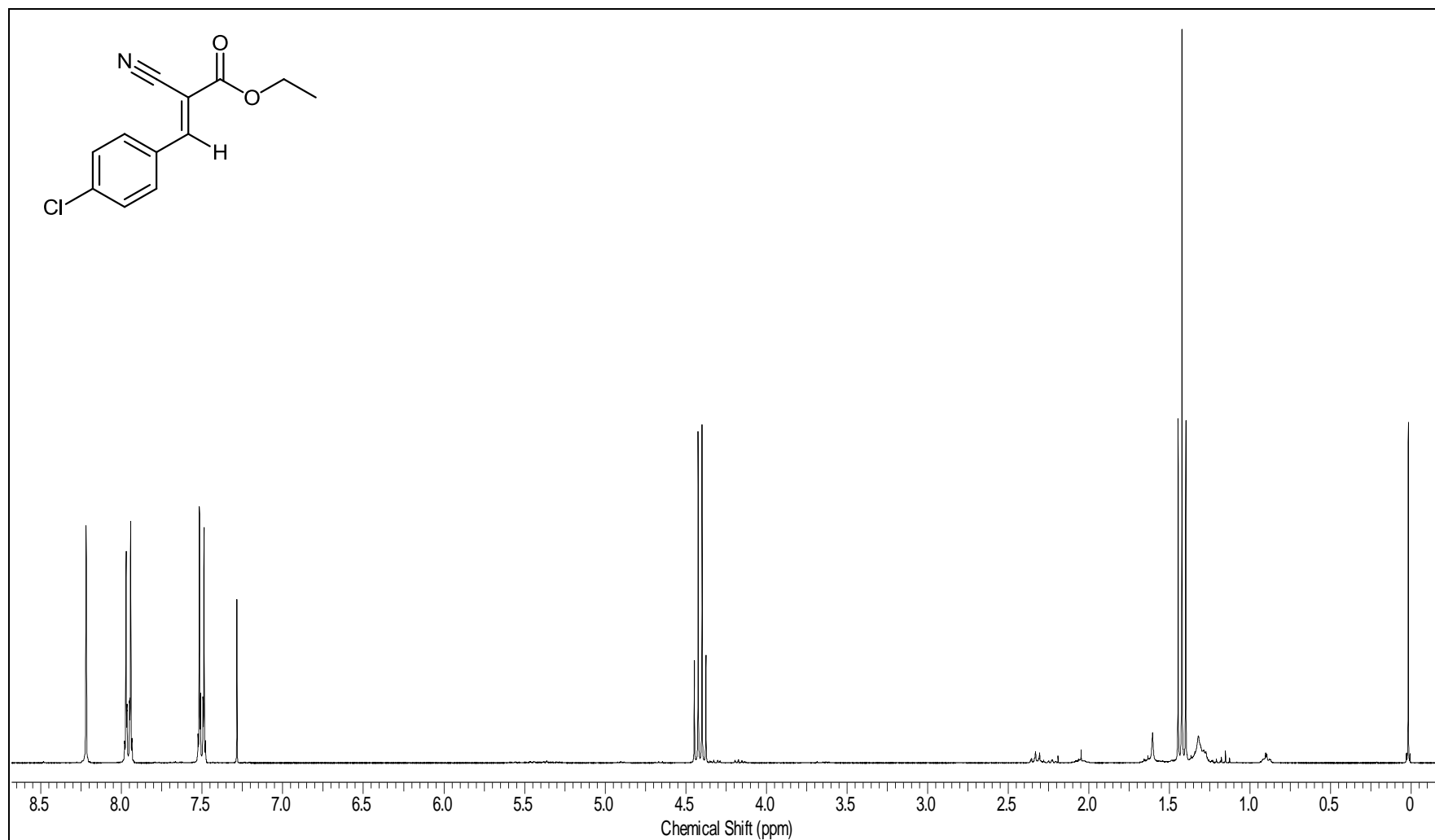


Figura A30. Espectro de IV (pastilha de KBr) para o (E)-Etil-2-ciano-3-fenilacrilato, composto **8a**.



**Figura A31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o (E)-Etil-3-(4-cloro-fenil)-2-cianoacrilato, composto **8b**.



**Figura A32.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o (E)-Etil-3-(4-cloro-fenil)-2-cianoacrilato, composto **8b**.

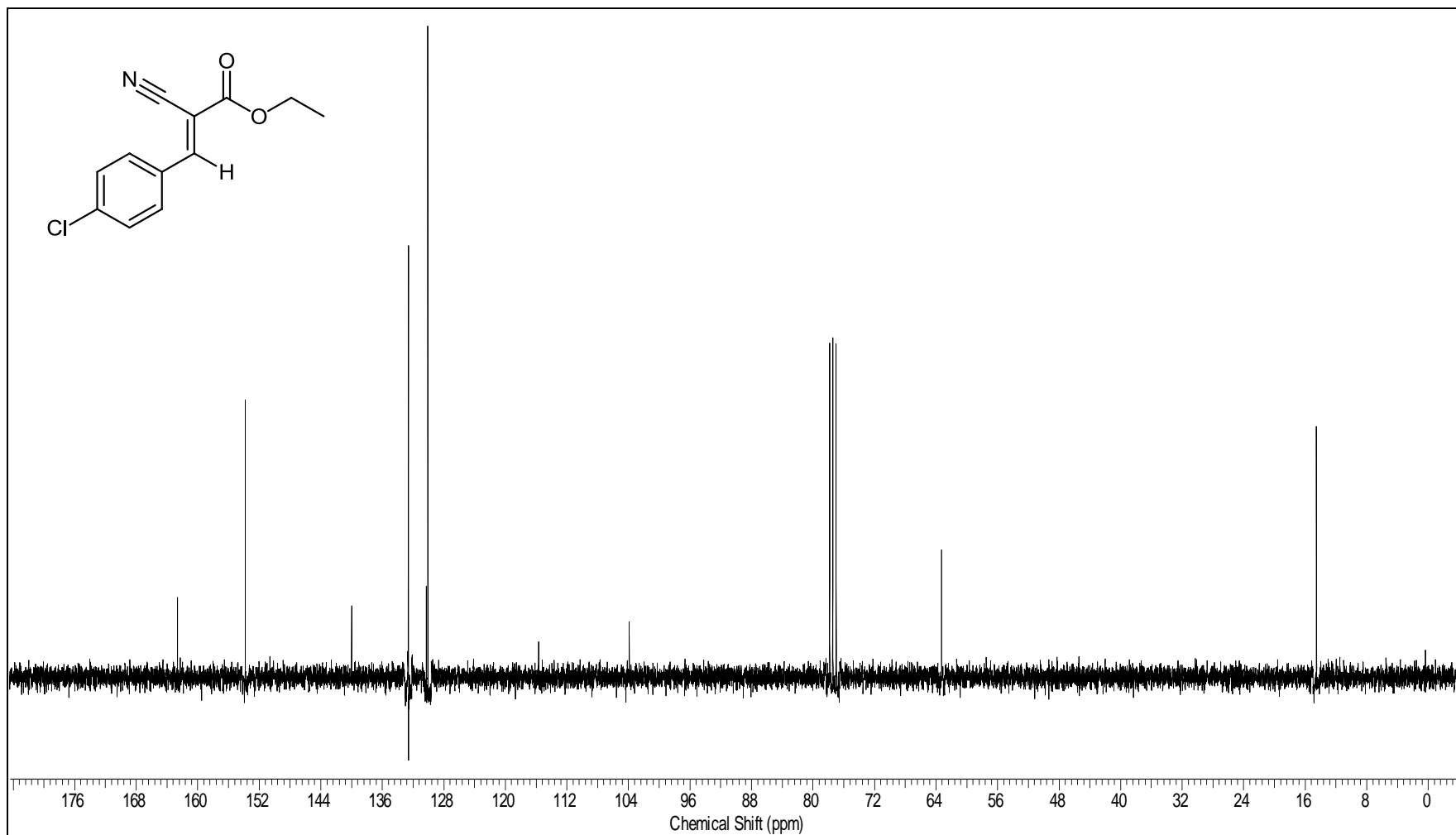
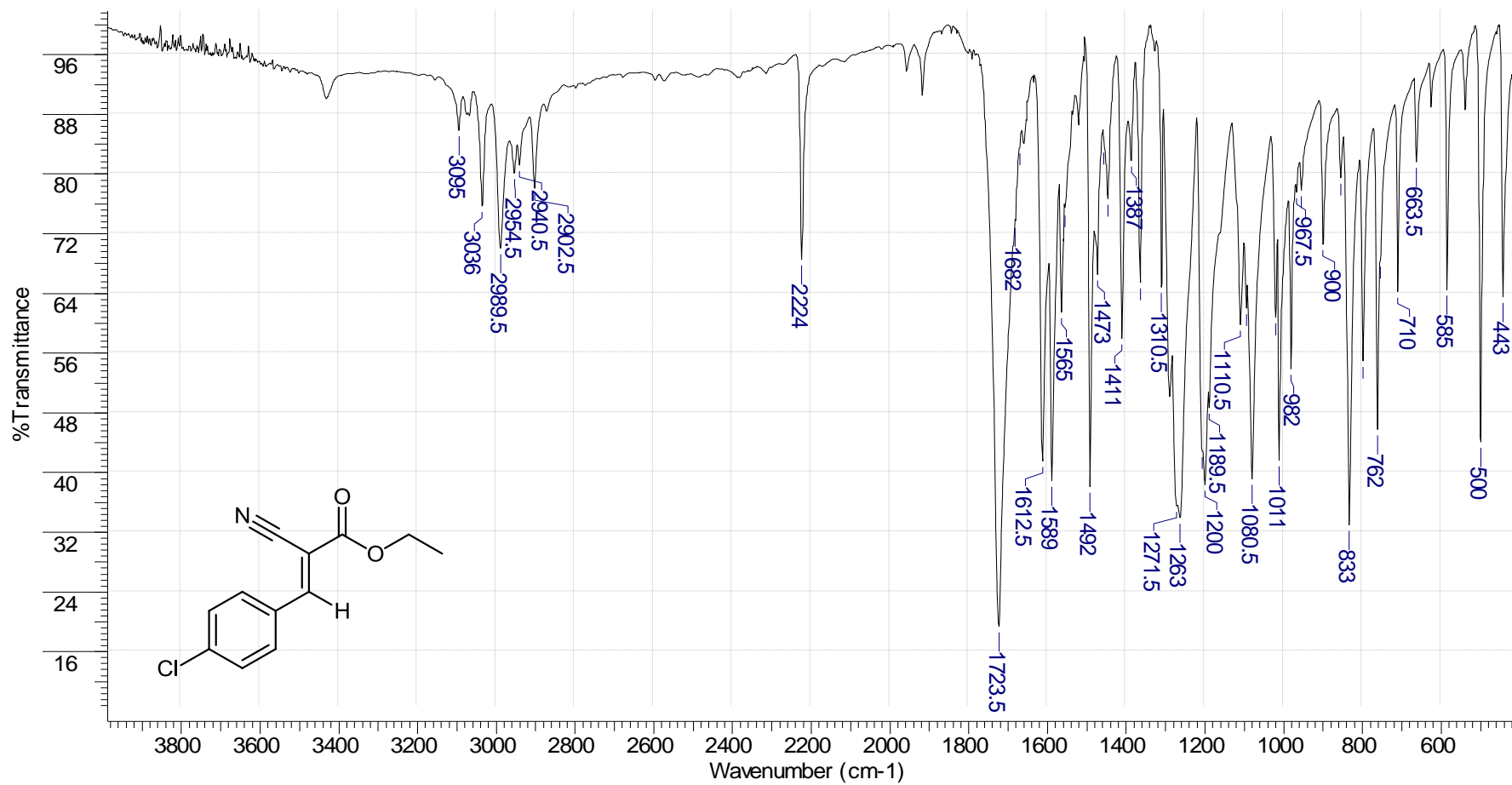
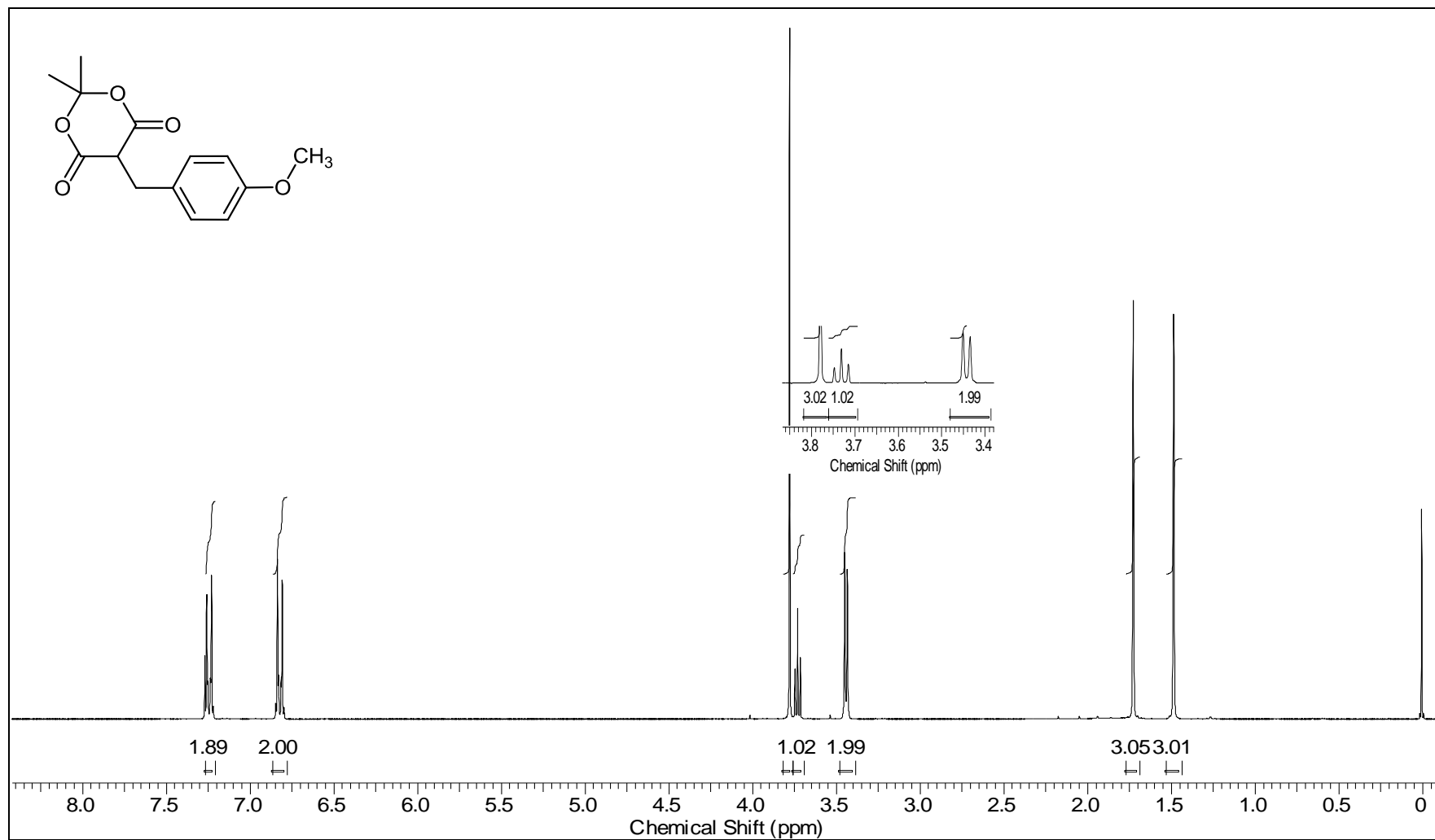




Figura A33. Espectro de IV (pastilha de KBr) para o (E)-Etil-3-(4-cloro-fenil)-2-cianoacrilato, composto **8b**.



**Figura A34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6a**.



**Figura A35.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6a**.

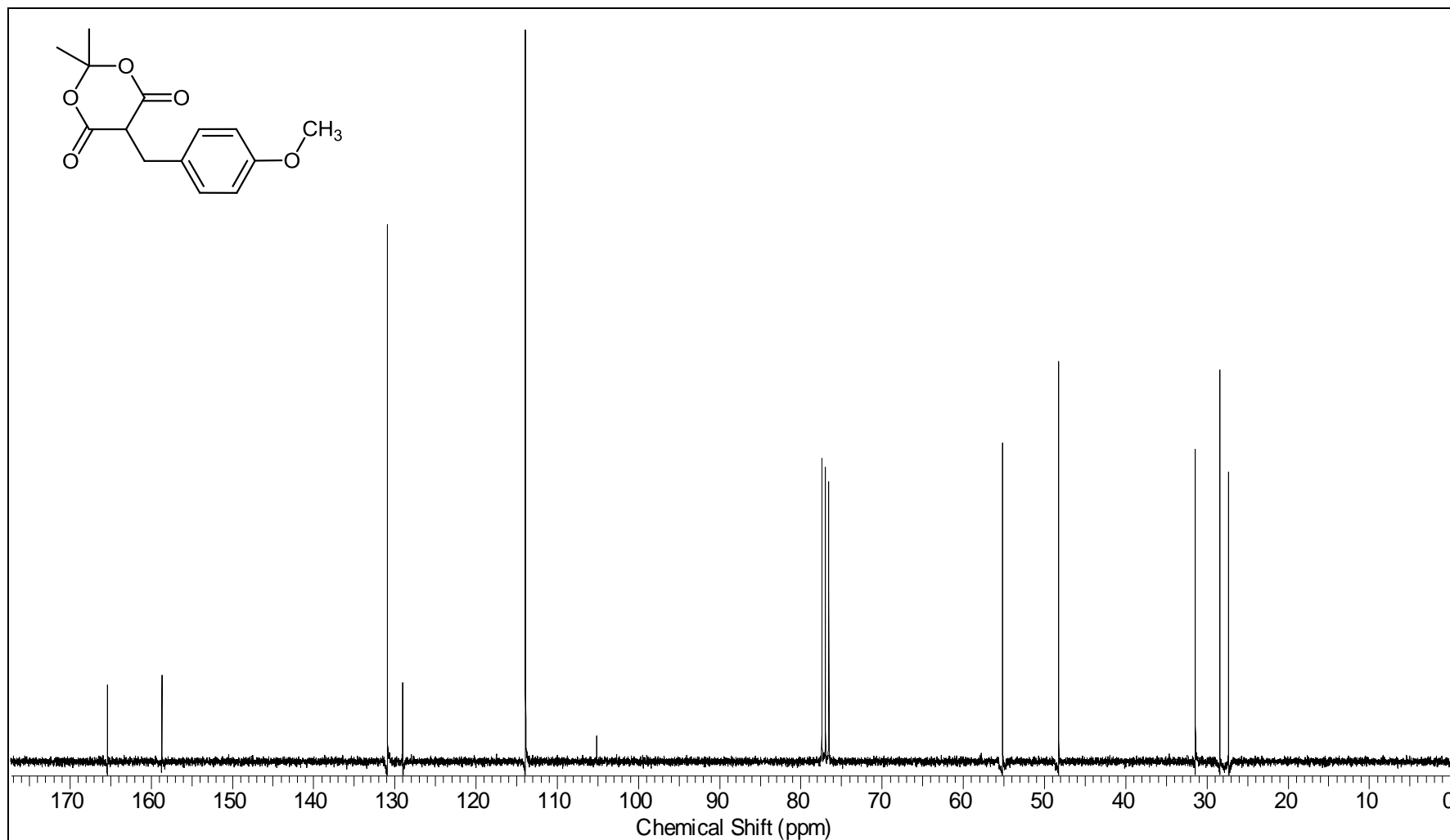
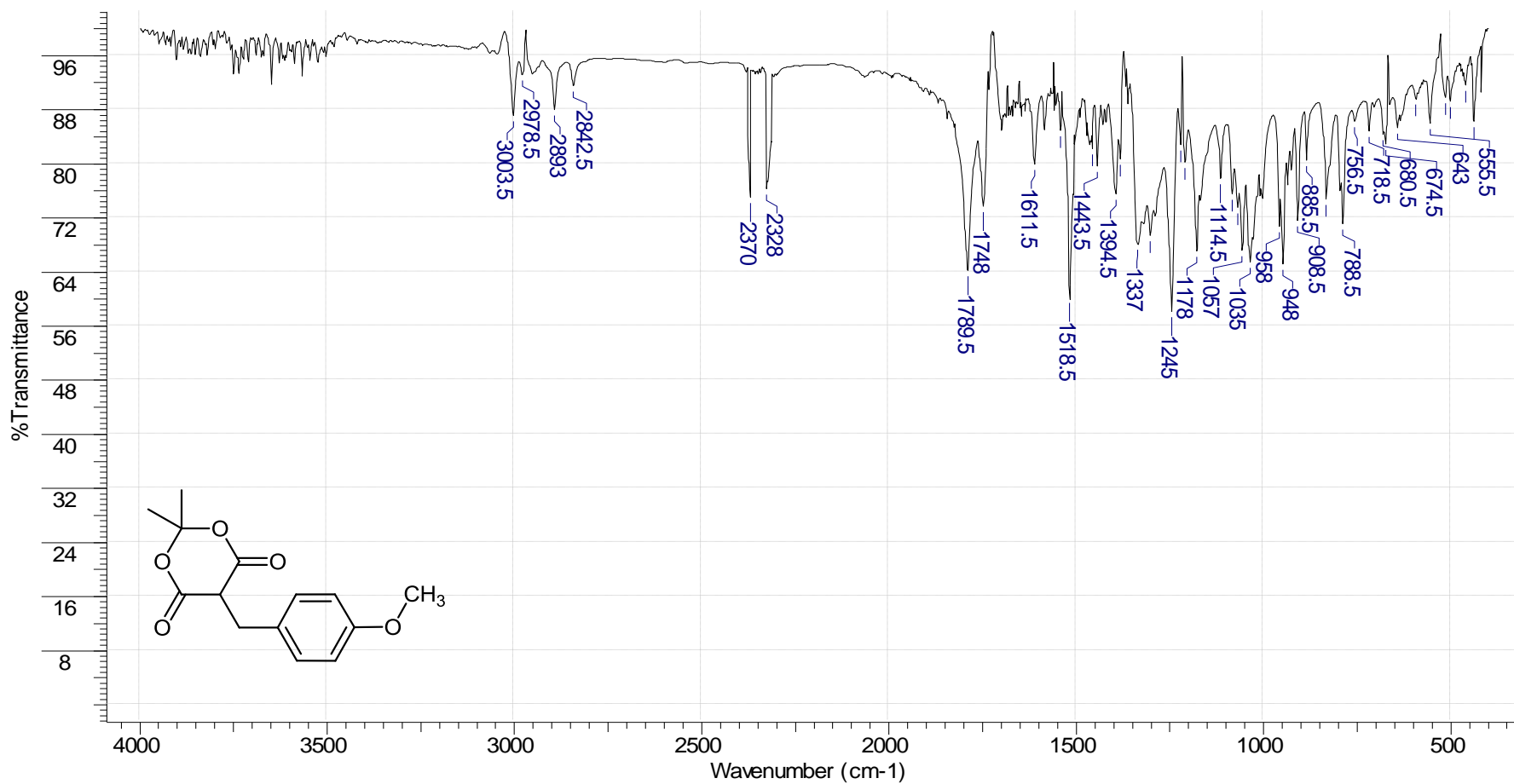
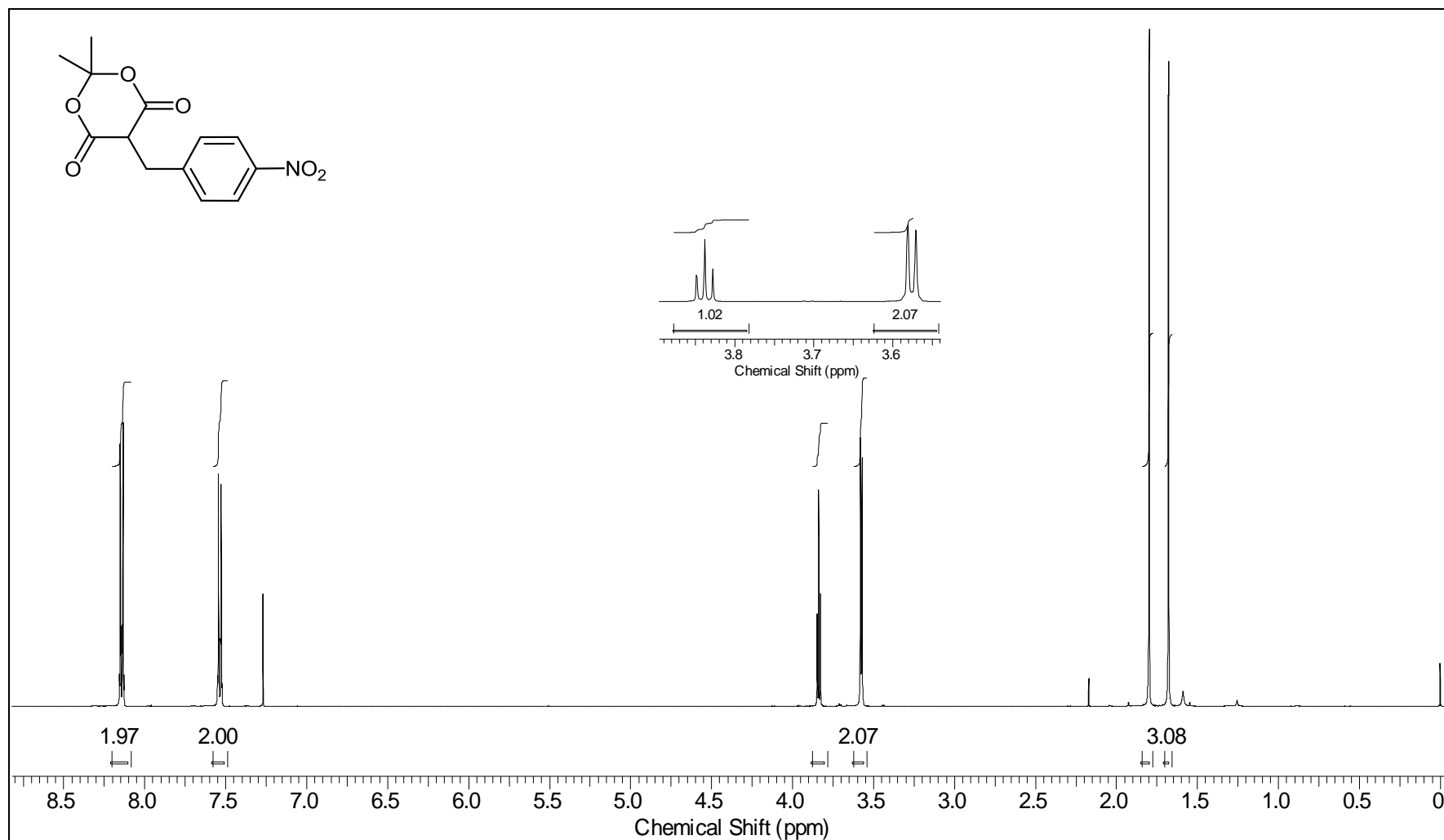


Figura A36. Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metóxi-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6a**.



**Figura A37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-nitro-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6b**.



**Figura A38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-nitro-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6b**.

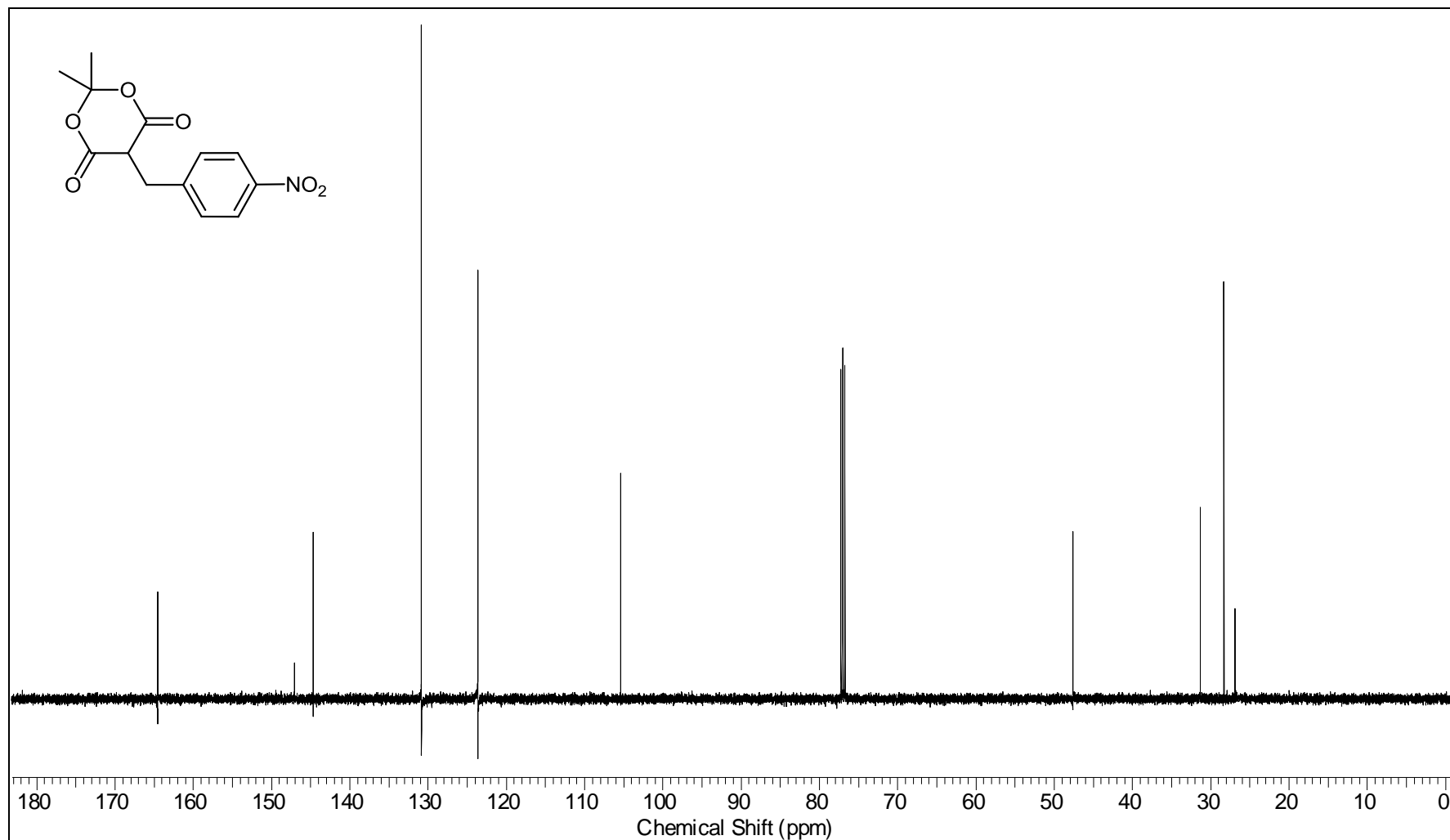
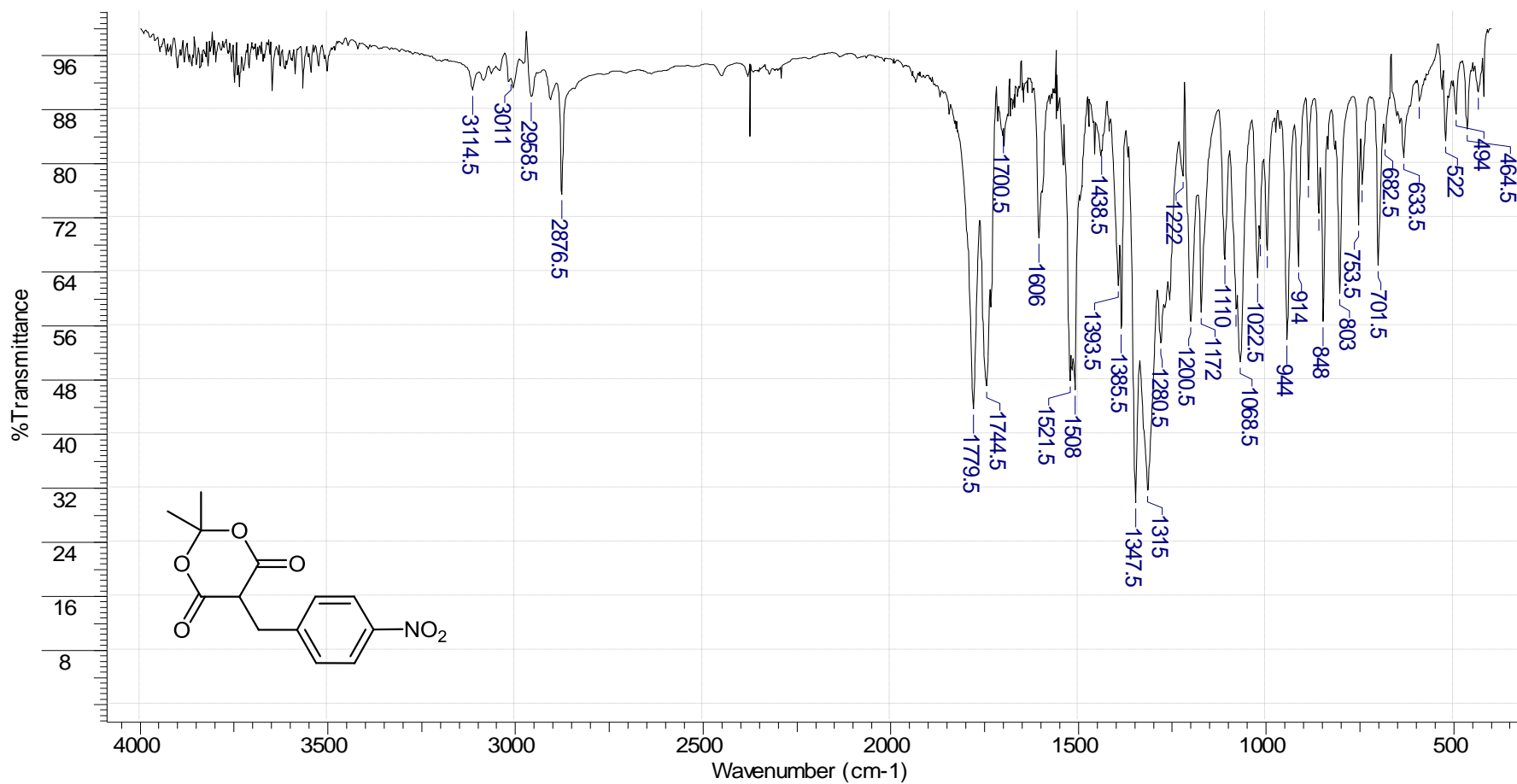
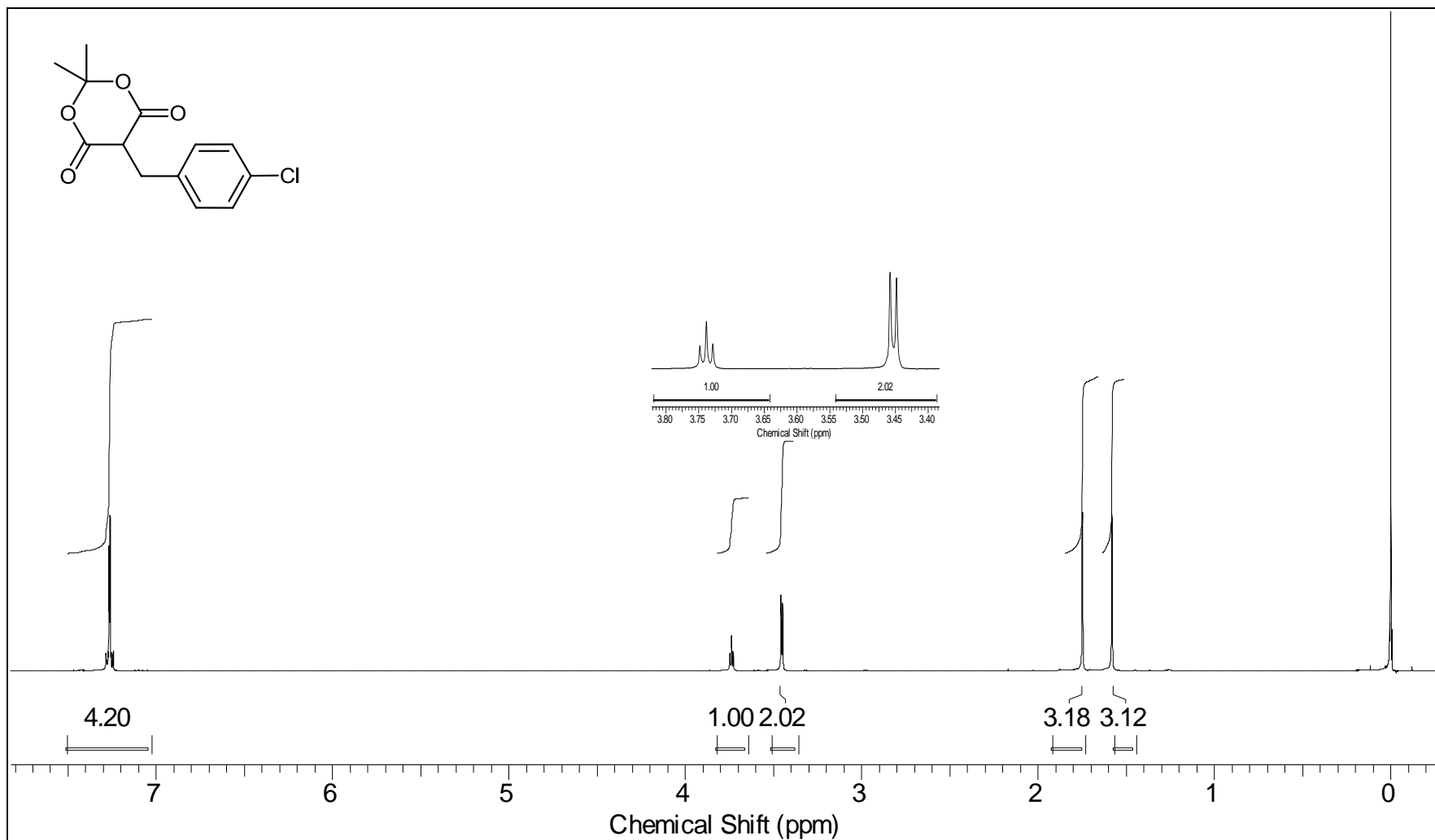


Figura A39. Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-nitro-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6b**.

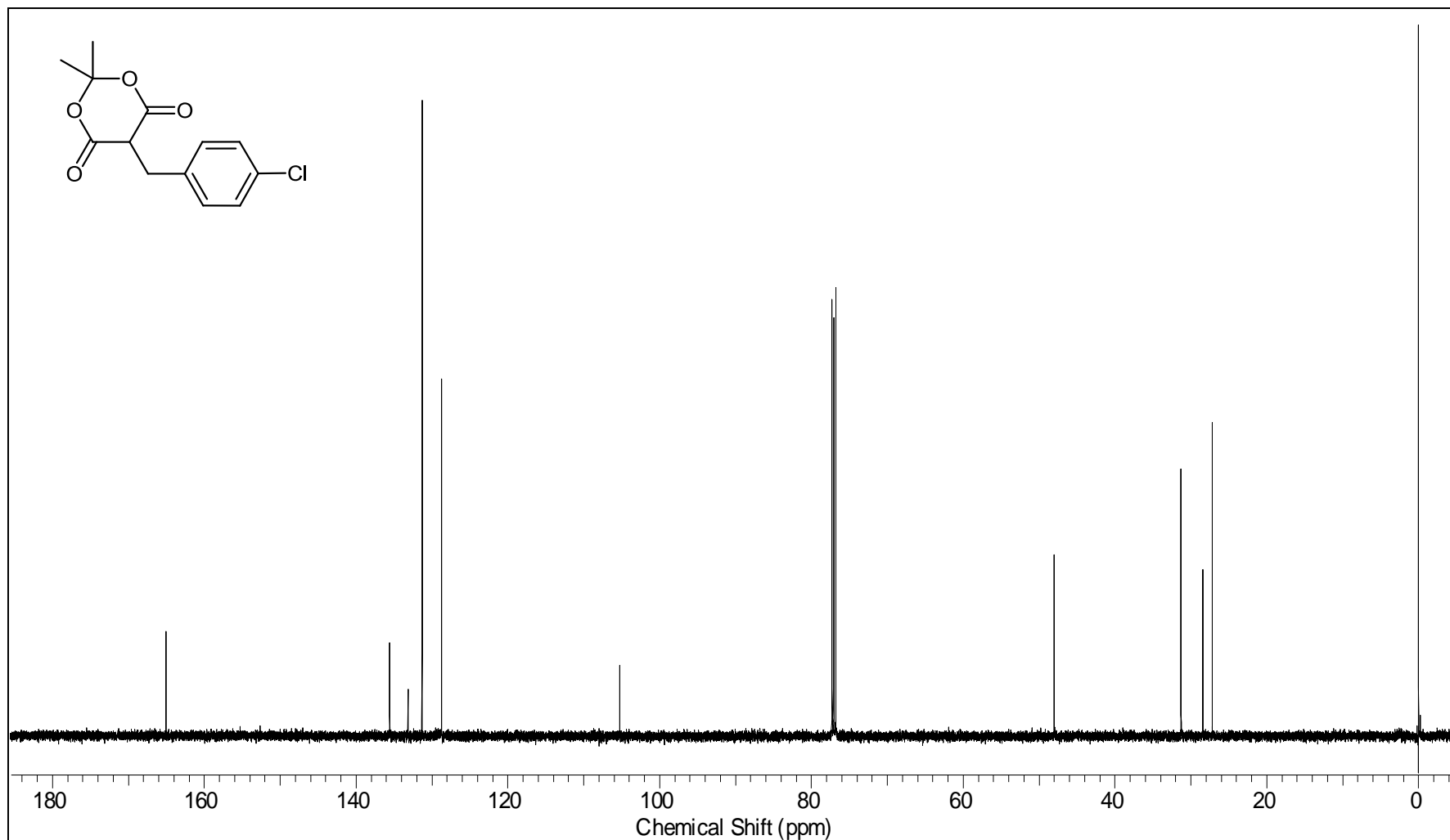


**Figura A40.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6d**.

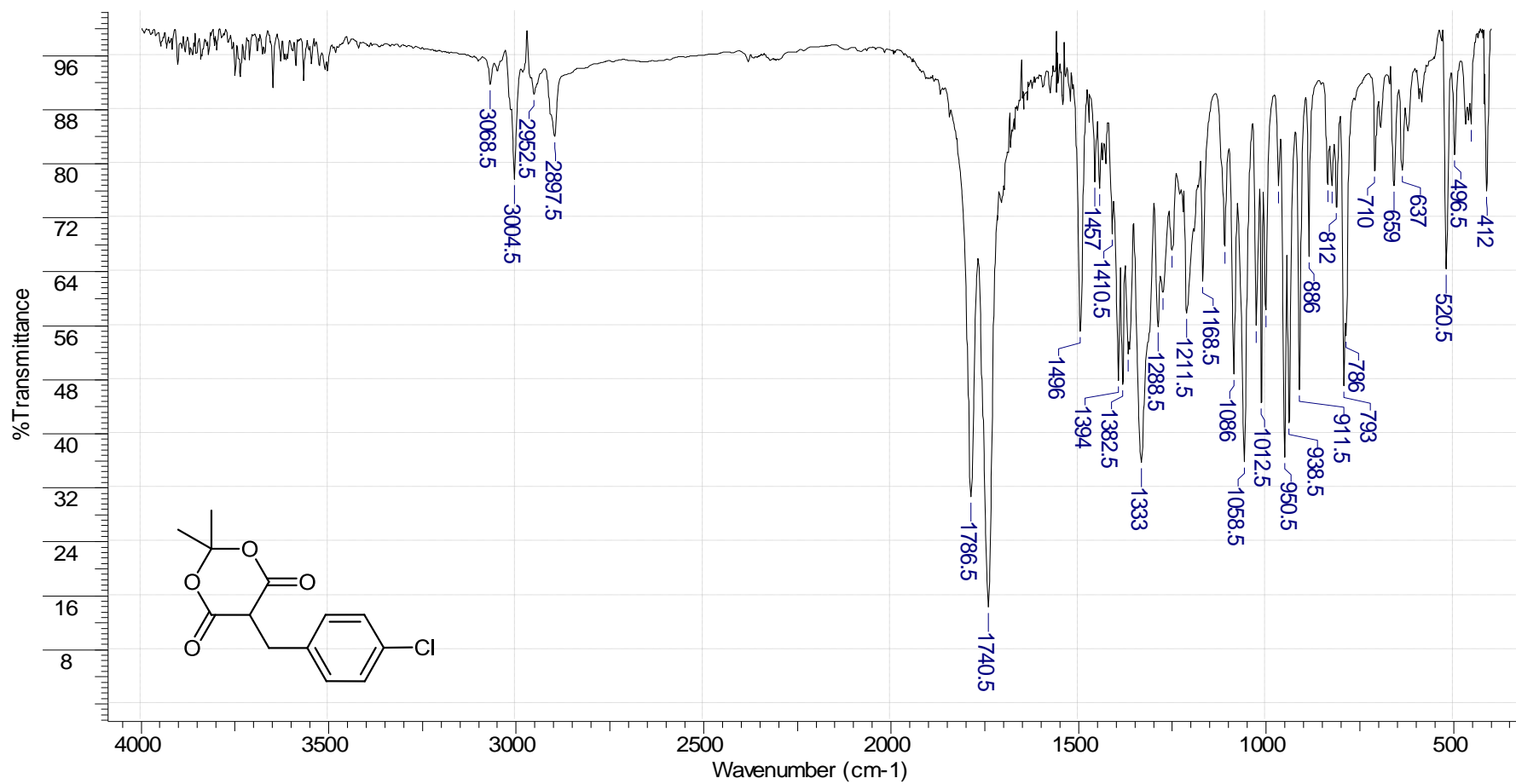




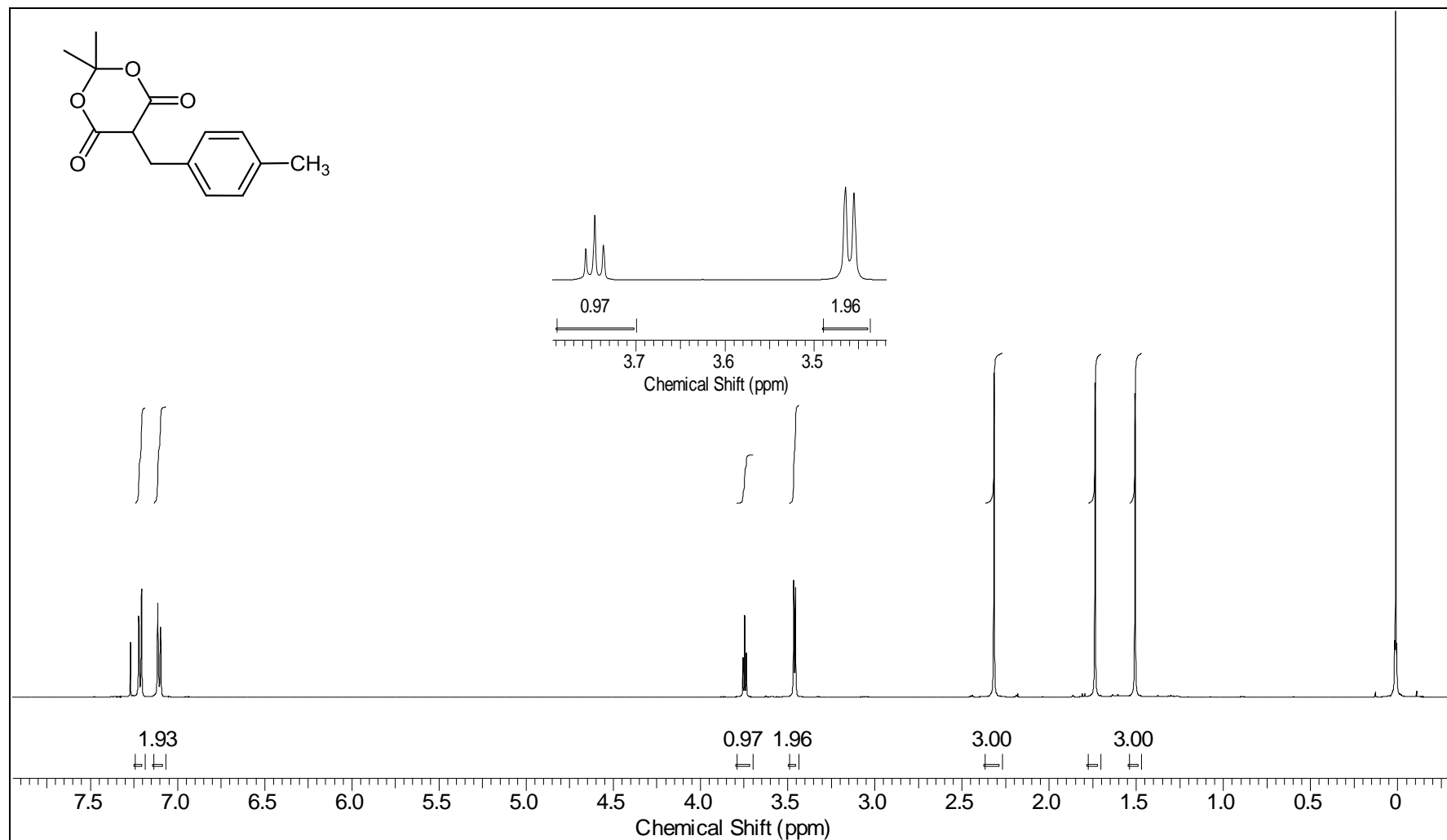
**Figura A41.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6d**.



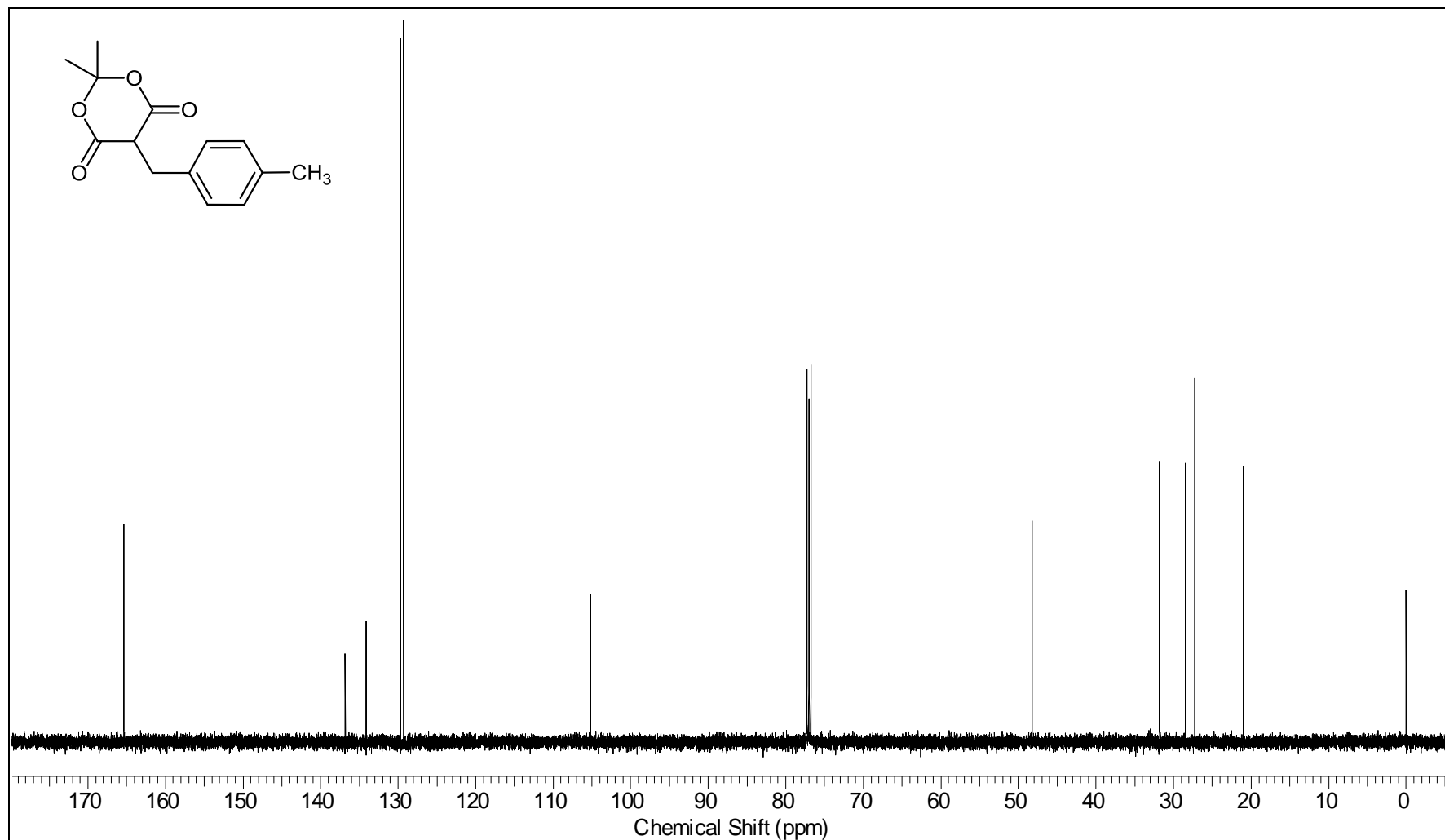
**Figura A42.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6d**



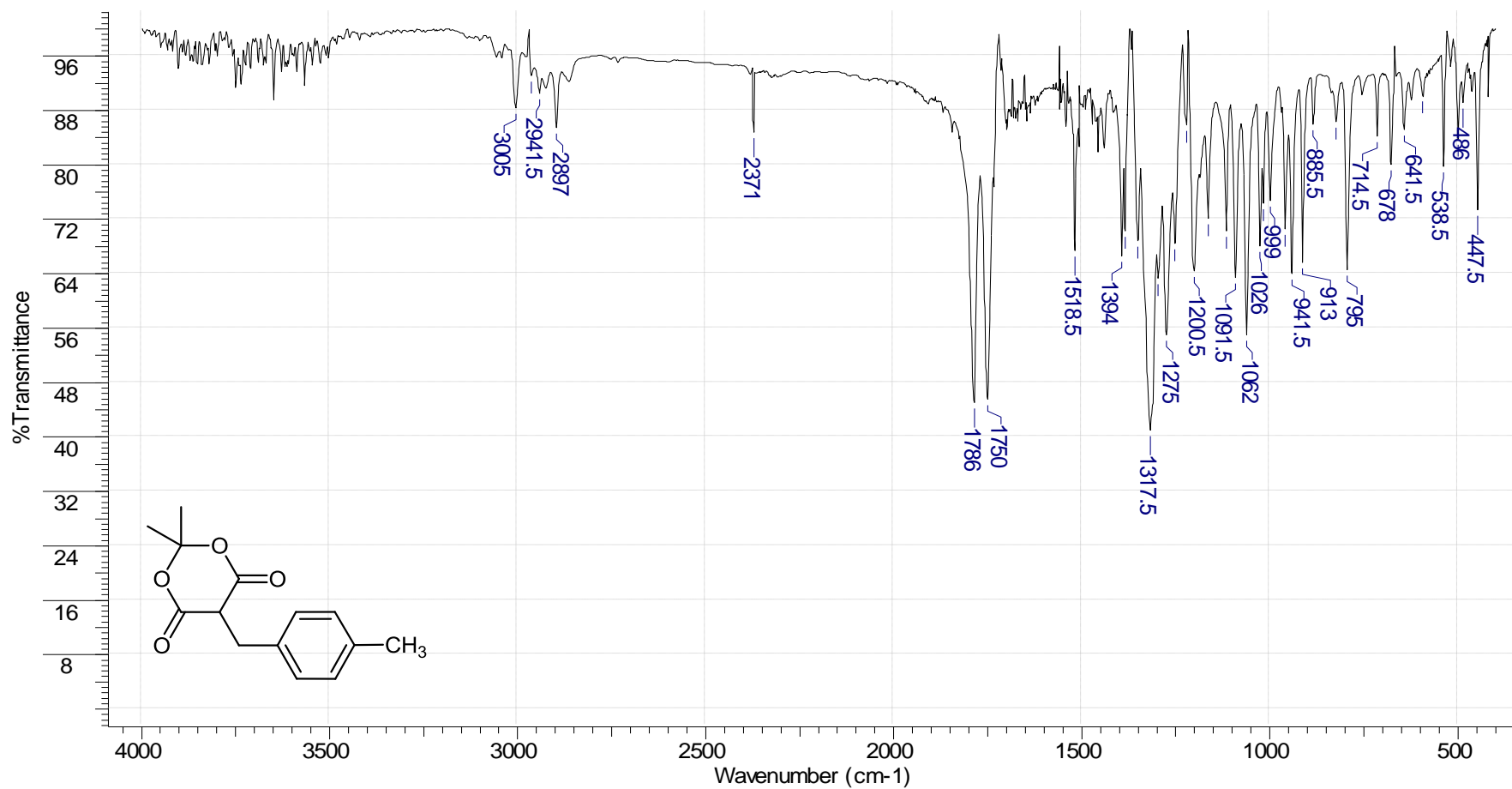
**Figura A43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metil-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6e**.



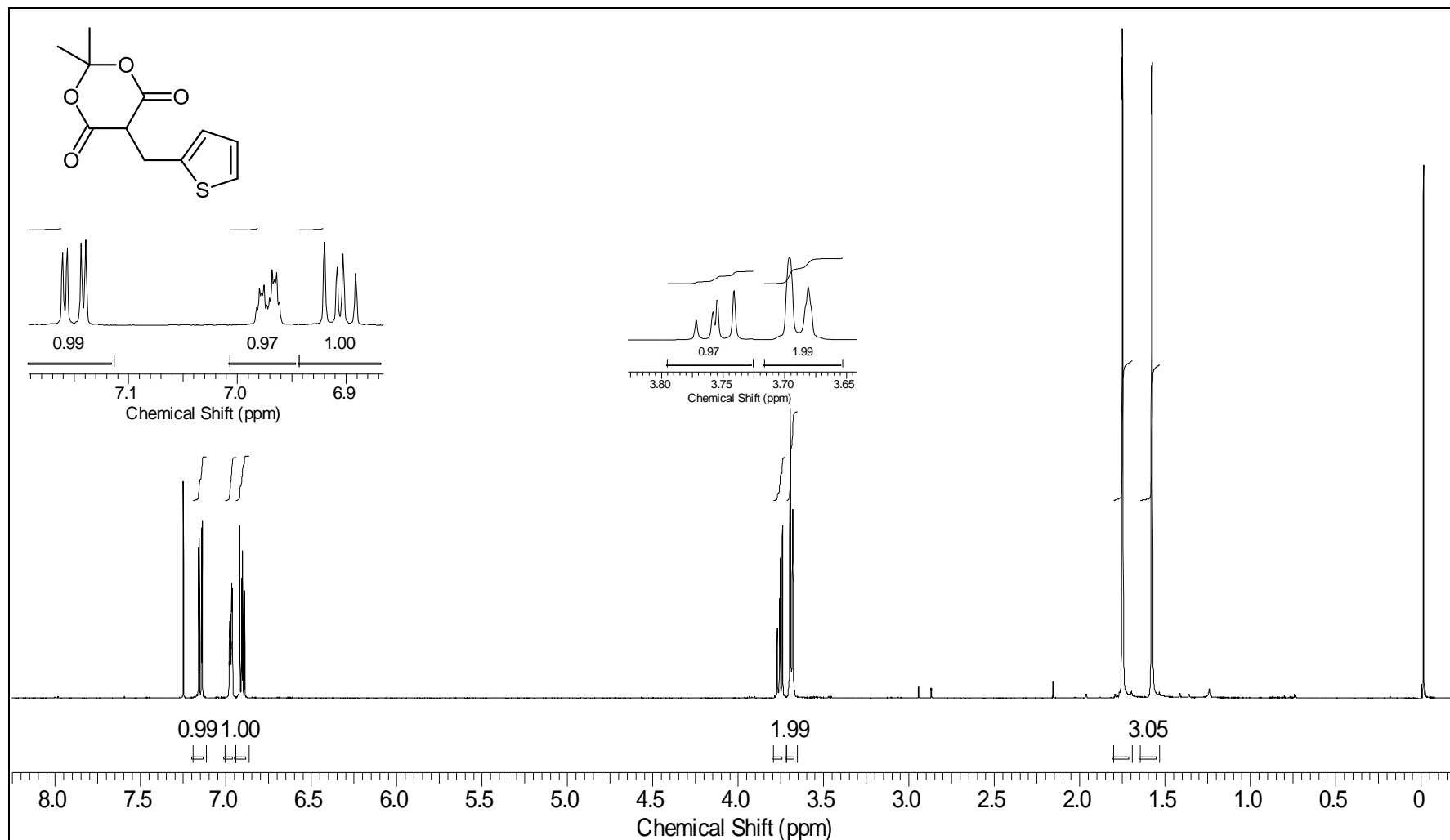
**Figura A44.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metil-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6e**.



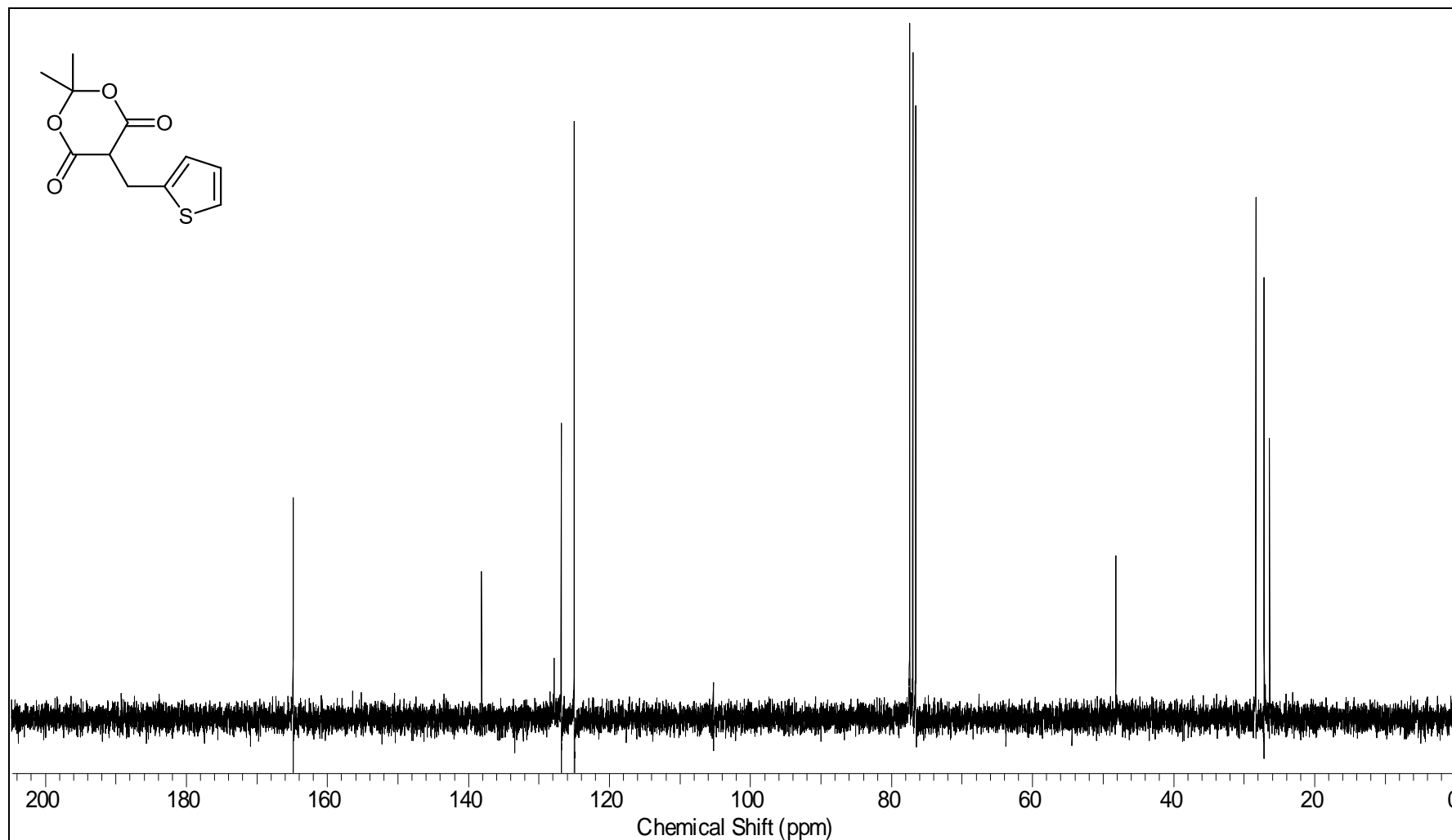
**Figura A45.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(4-metil-benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6e**.



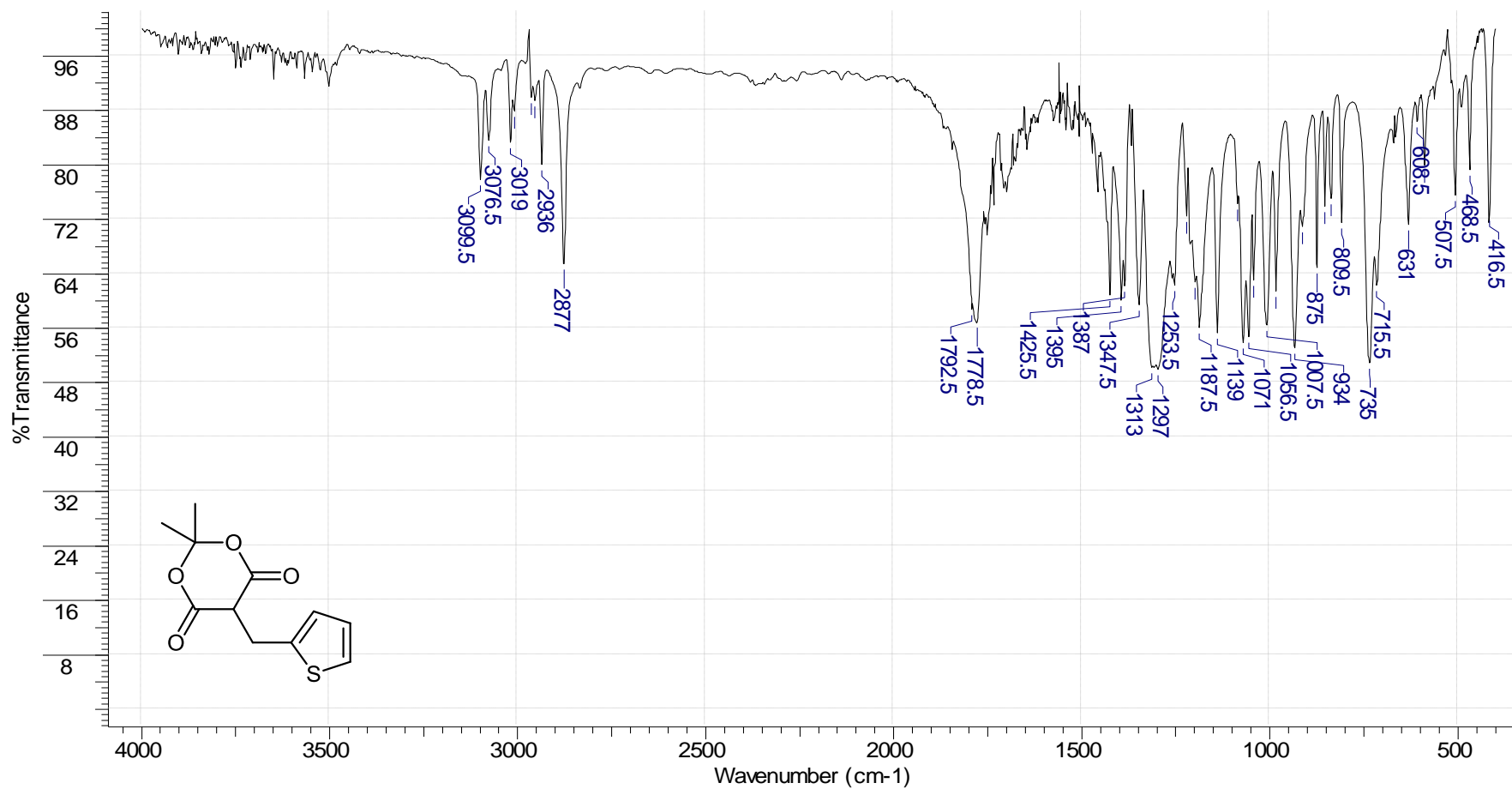
**Figura A46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-[(2-tionil-metil)-1,3-dioxano-4,6-diona], composto **6f**.



**Figura A47.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-[(2-tionil-metil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6f**.

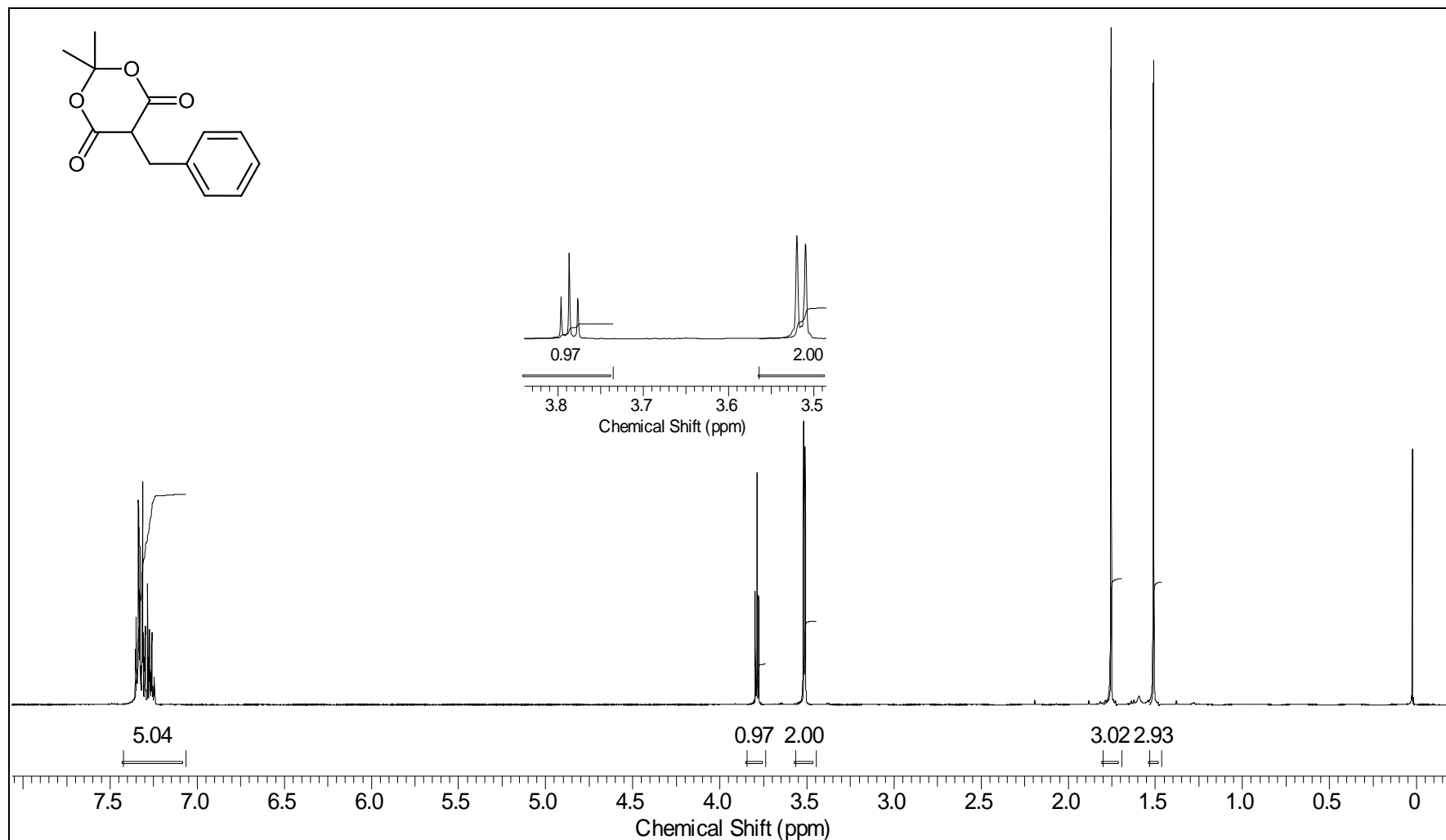


**Figura A48.** Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-[(2-tionil-metil]-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6f**.





**Figura A49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6g**.



**Figura A50.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 2,2-Dimetil-5-(benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6g**.

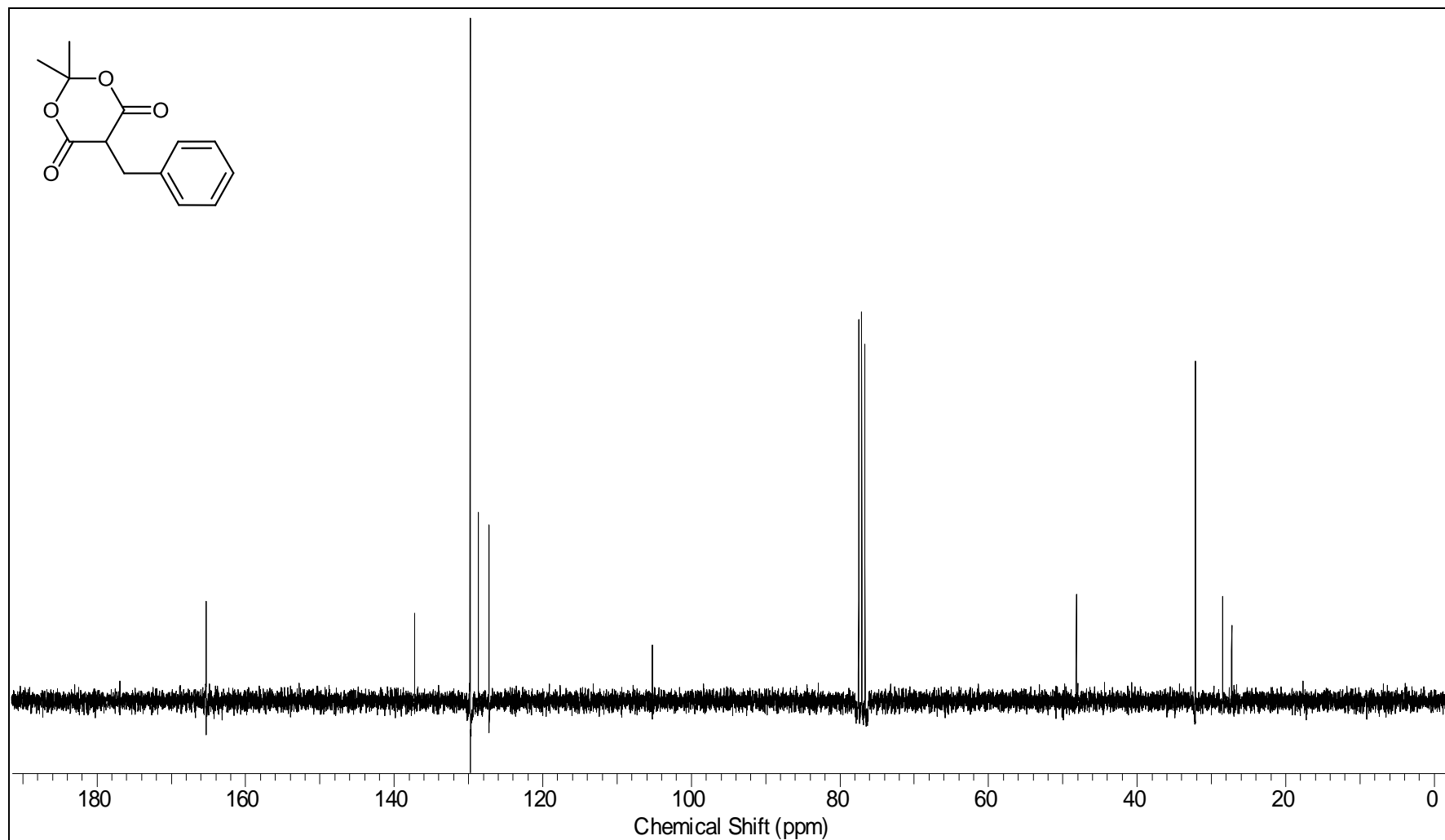
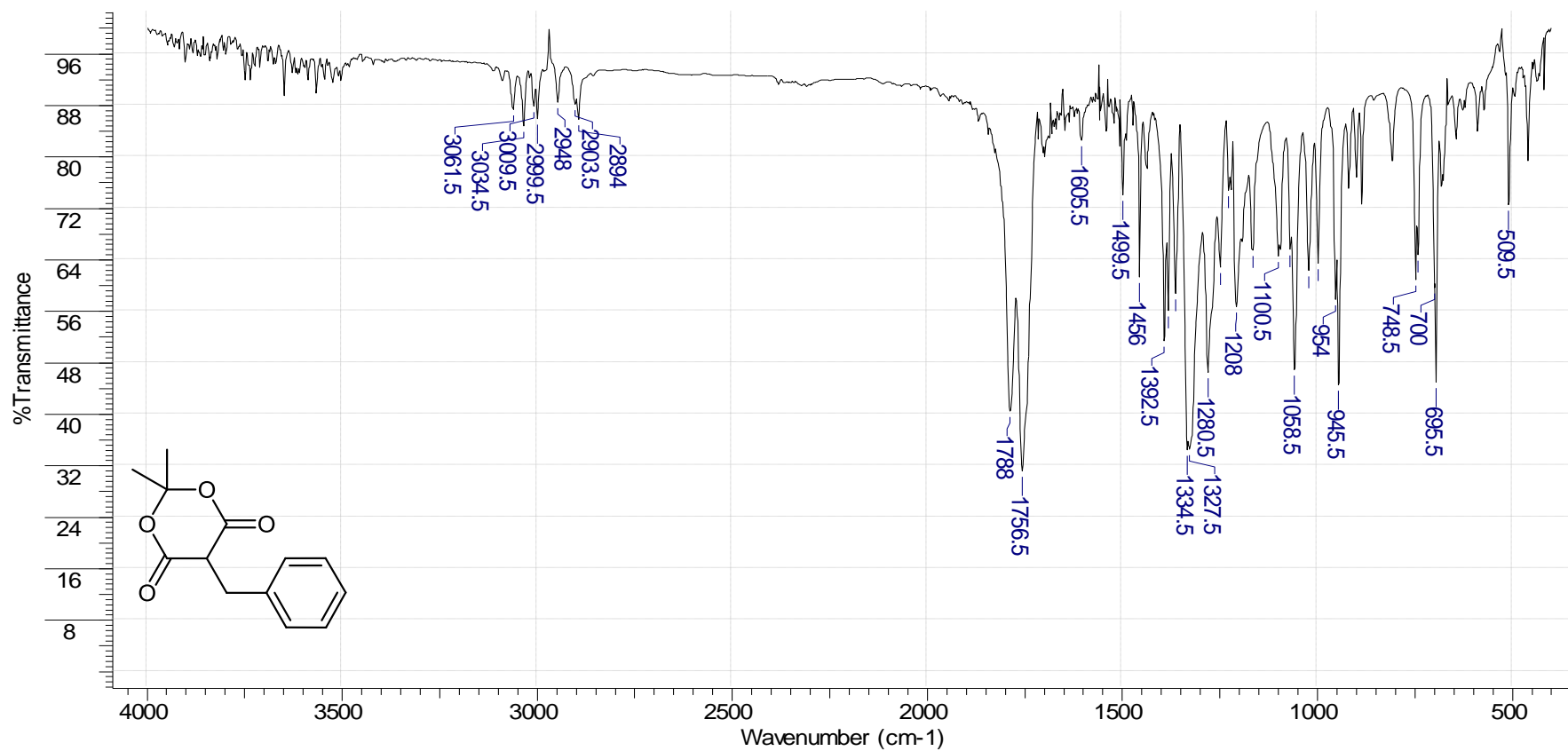
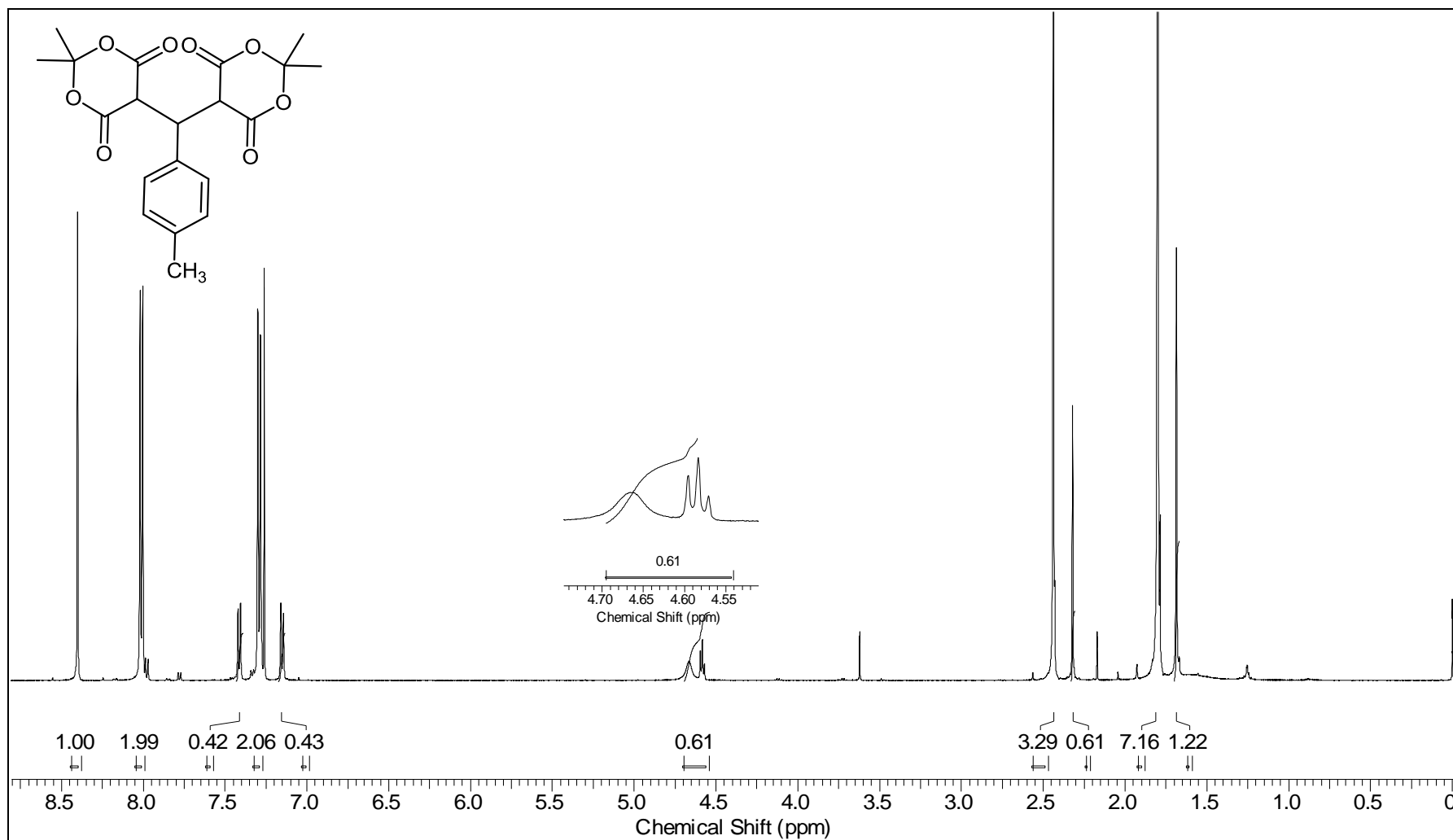


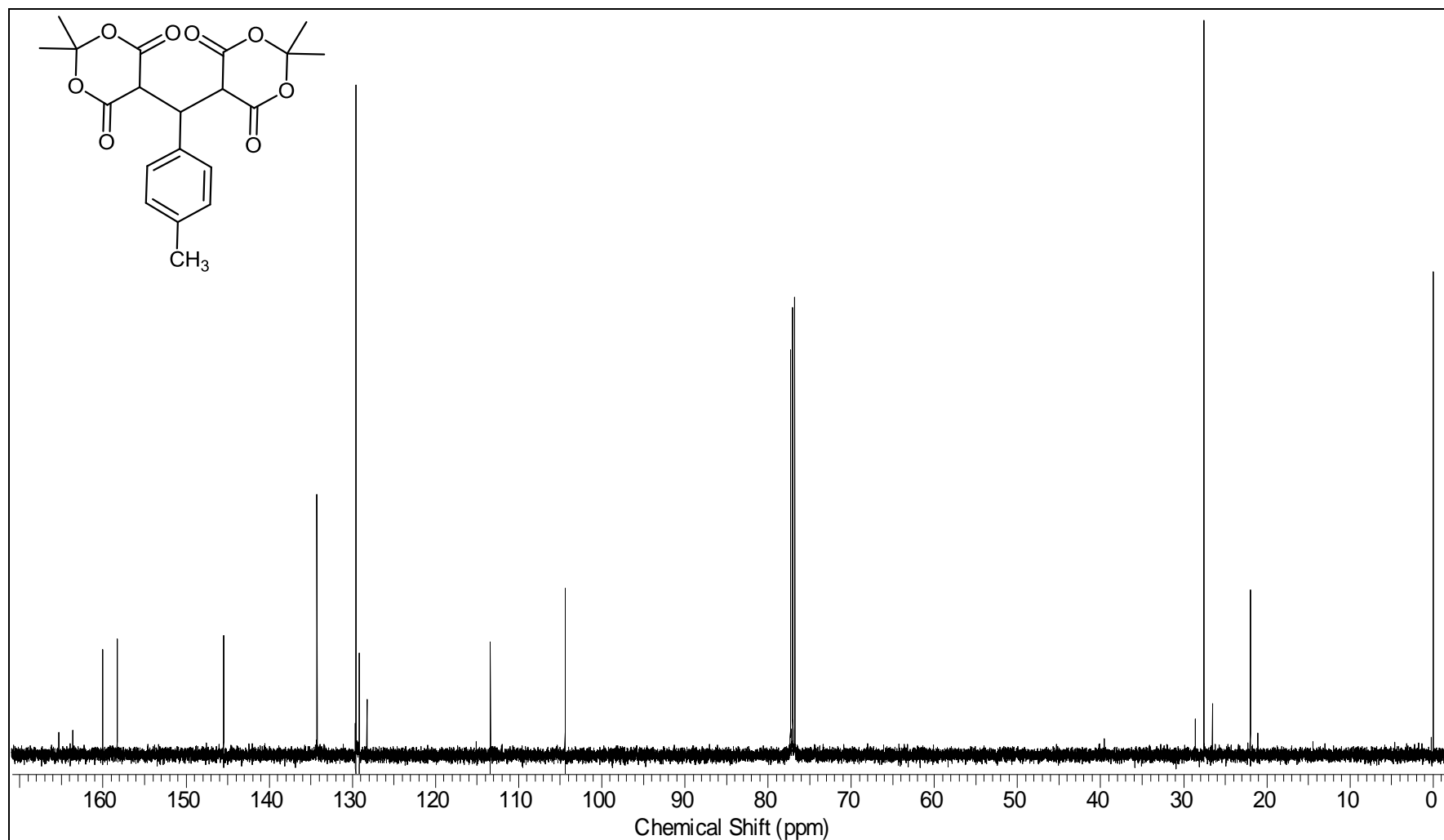
Figura A51. Espectro de IV (pastilha de KBr) para o 2,2-Dimetil-5-(benzil)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **6g**.



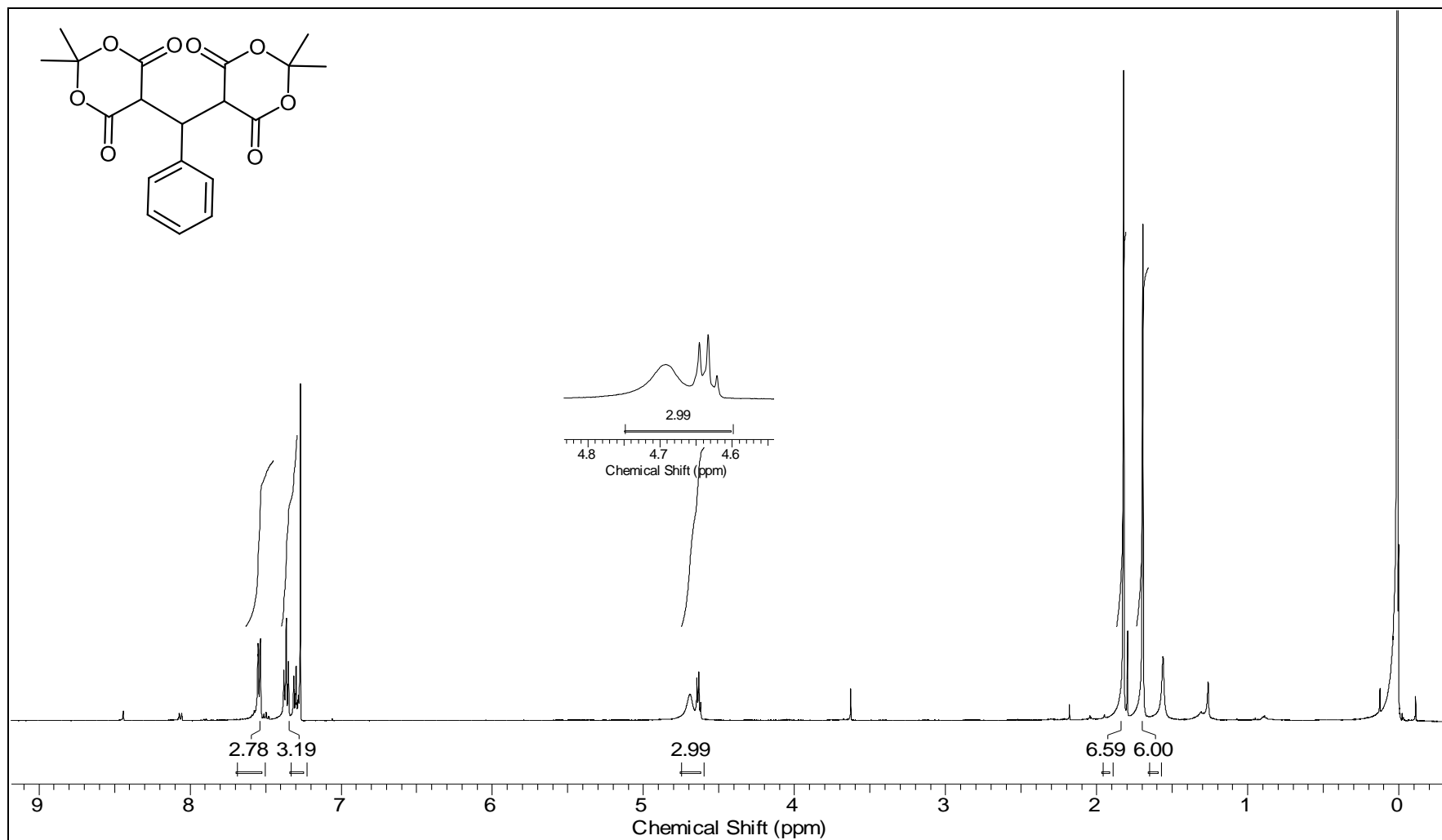
**Figura A52.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 5,5'-(4-toluilmetileno)bis(2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), composto **5.1e**, em mistura como o **5e**.



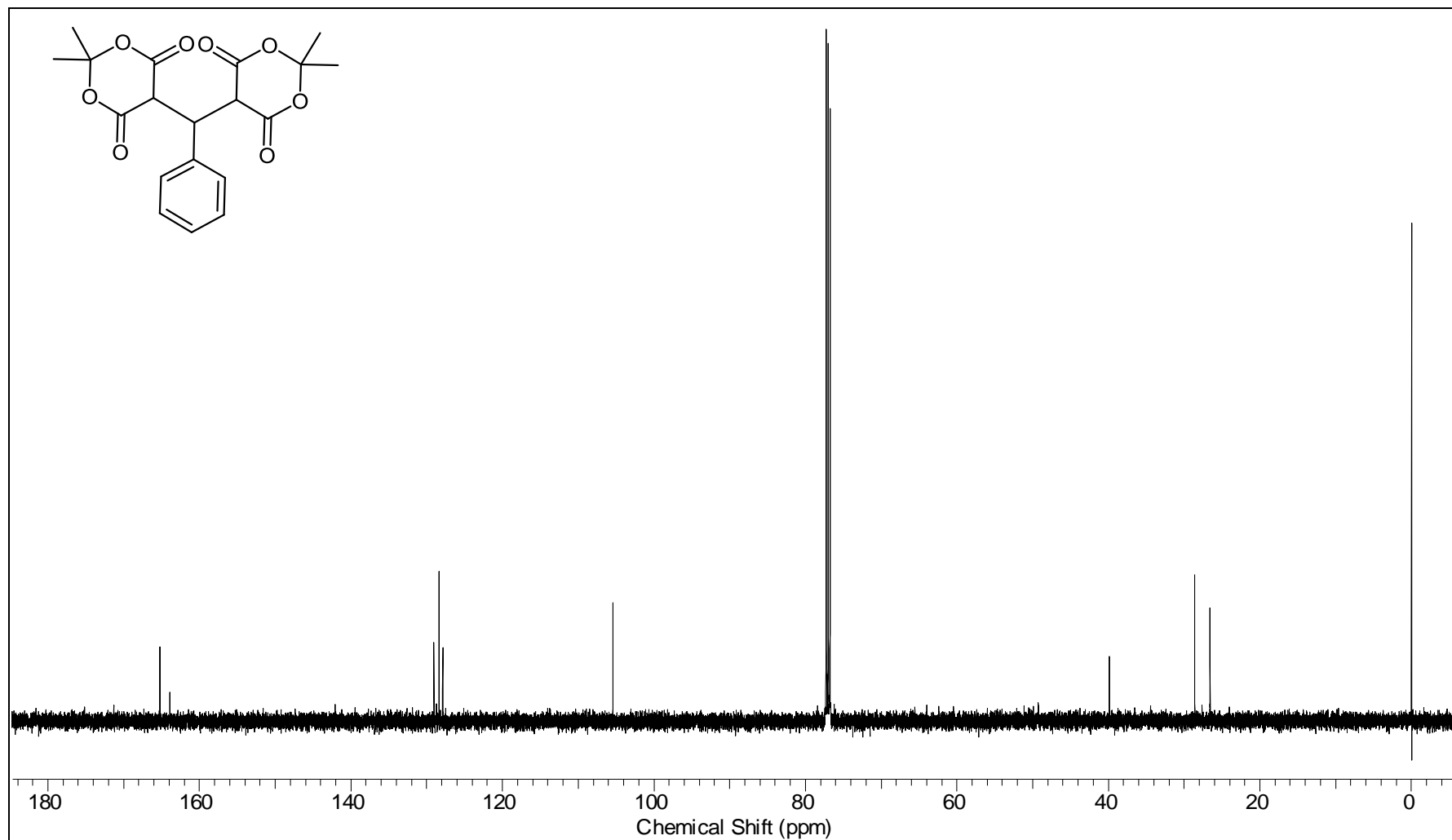
**Figura A53.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 5,5'-(4-toluilmetileno)bis(2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), composto **5.1e**, em mistura como o **5e**.



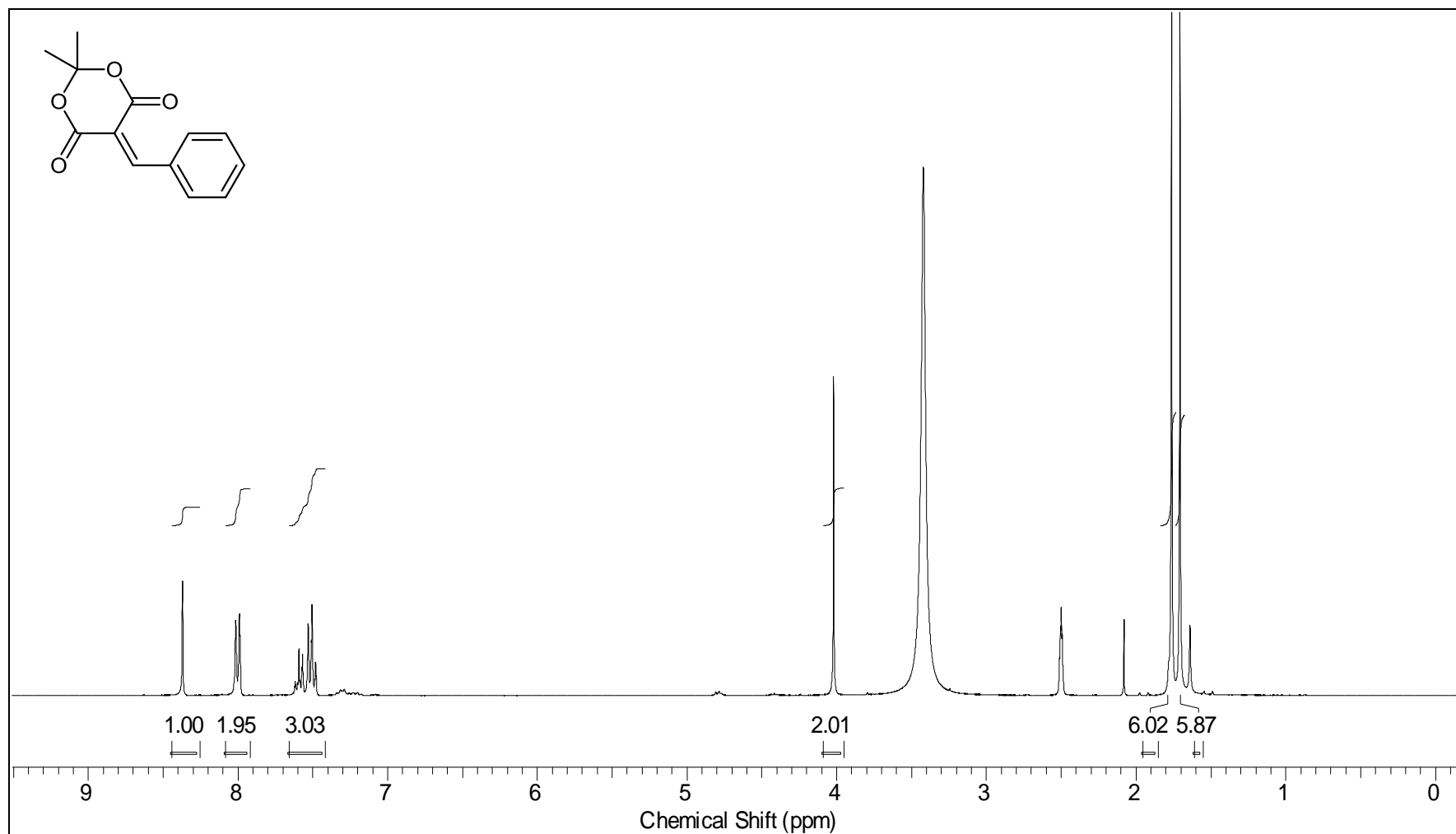
**Figura A54.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 5,5'-(fenil-metileno)bis(2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), composto **5.1g**.



**Figura A55.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o 5,5'-(fenil-metileno)bis(2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), composto **5.1g**.

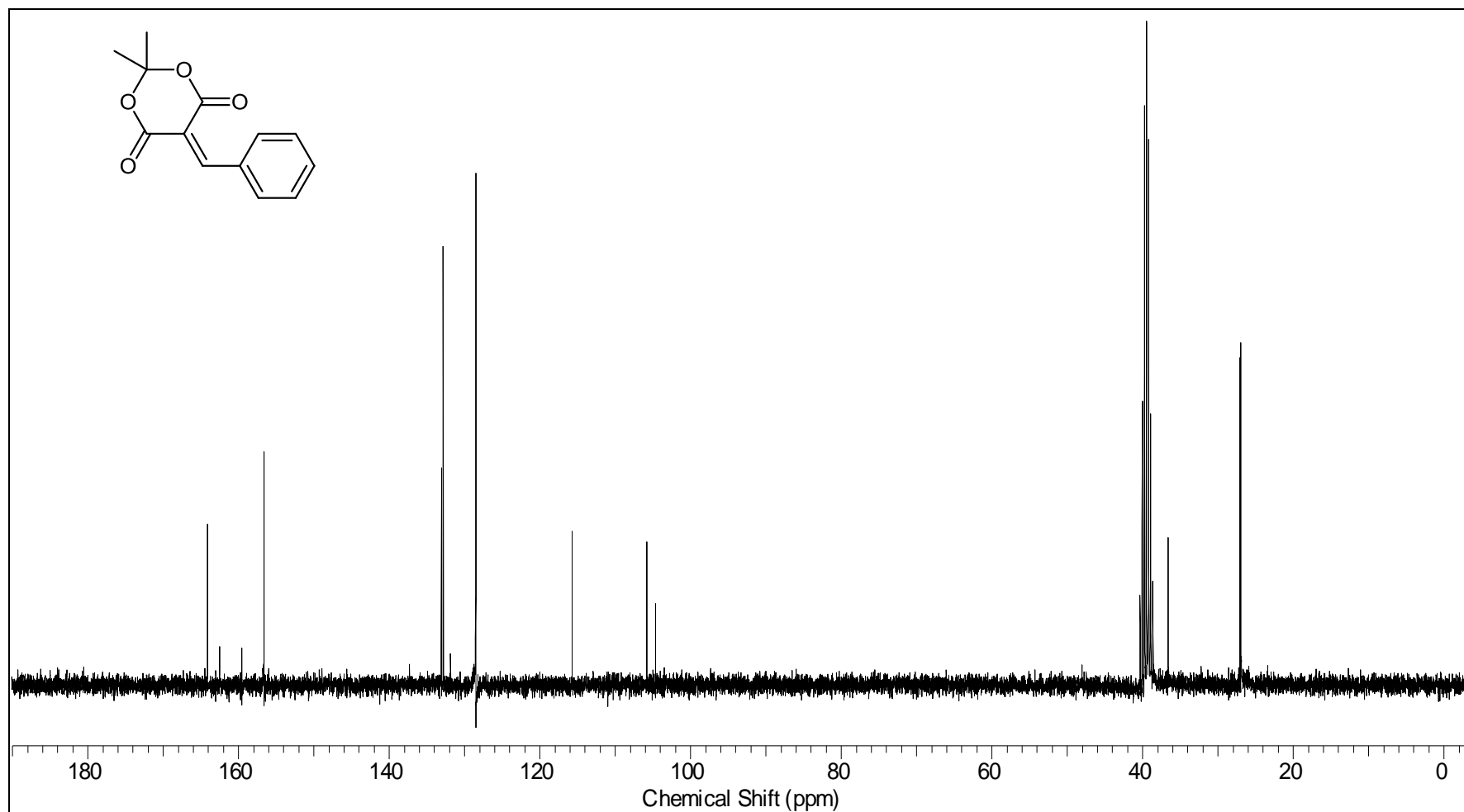


**Figura A56.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o 2,2-Dimetil-(5-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona, composto **5g**, em mistura com ácido de Meldrum **3**.





**Figura A57.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto **5g**, em mistura com o ácido de Meldrum **3**.

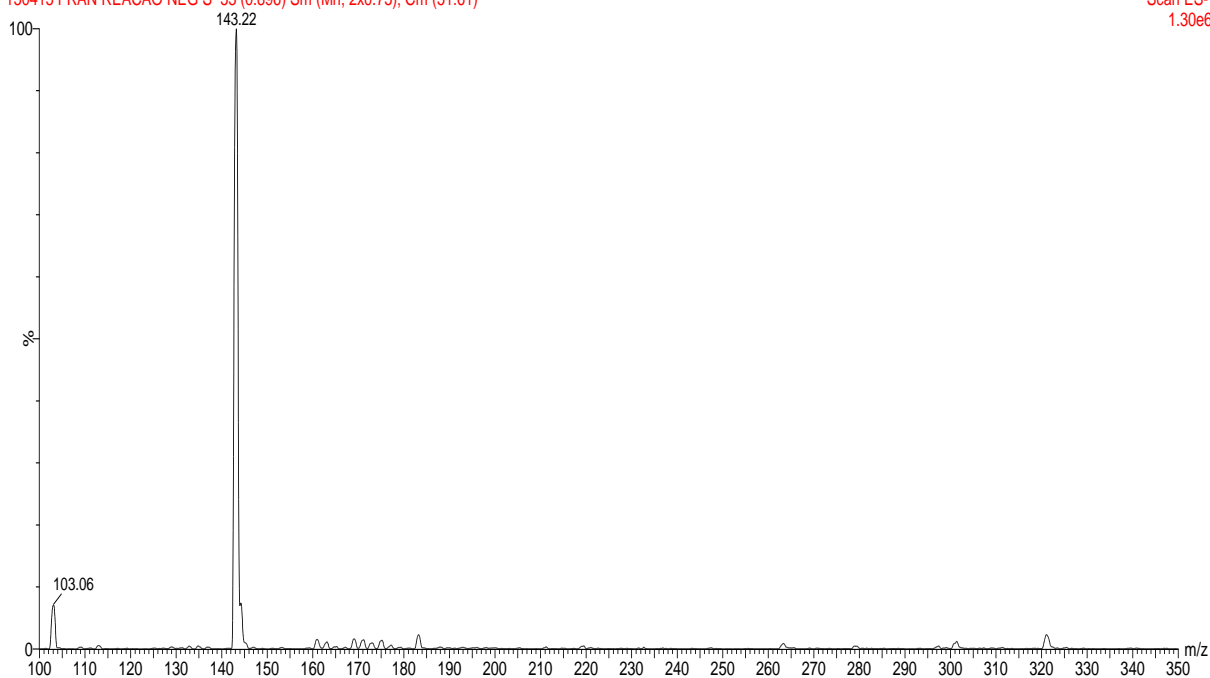


**Figura A58.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=0min, modo negativo.

Caracterizacao do meio reacional - SEM acido

150415 FRAN REACAO NEG S 53 (0.896) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (51:61)

Scan ES-  
1.30e6

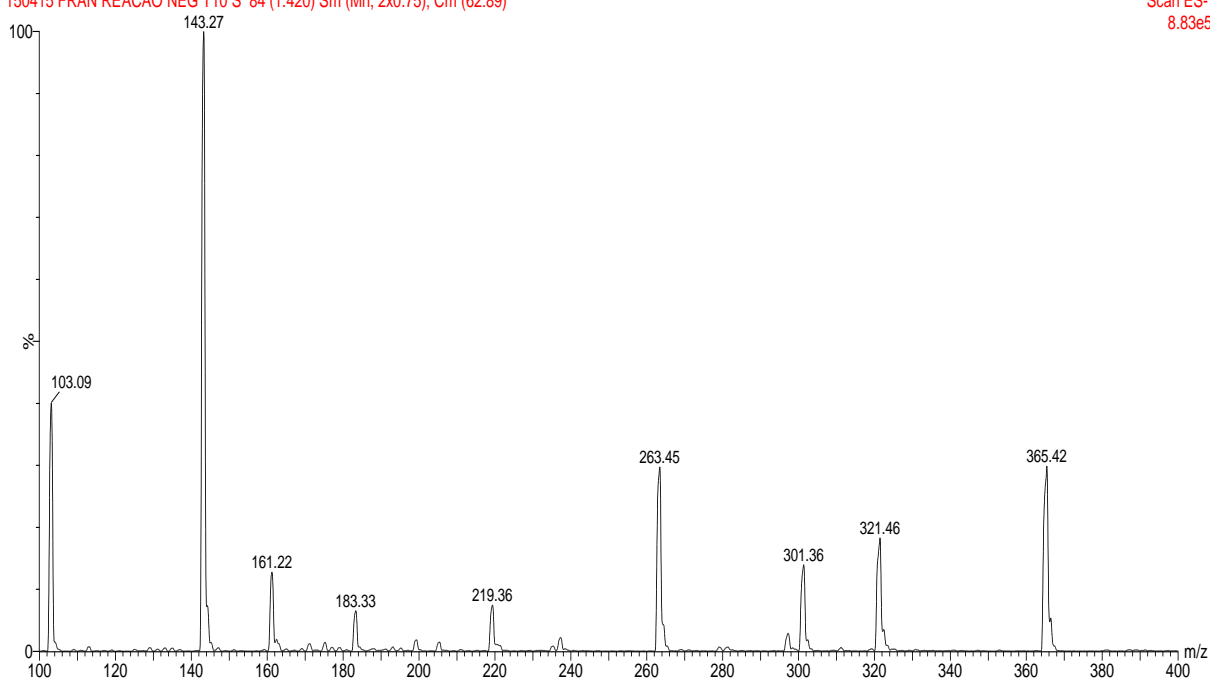


**Figura A59.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=10min, modo negativo.

Caracterizacao do meio reacional - SEM acido

150415 FRAN REACAO NEG T10 S 84 (1.420) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (62:89)

Scan ES-  
8.83e5

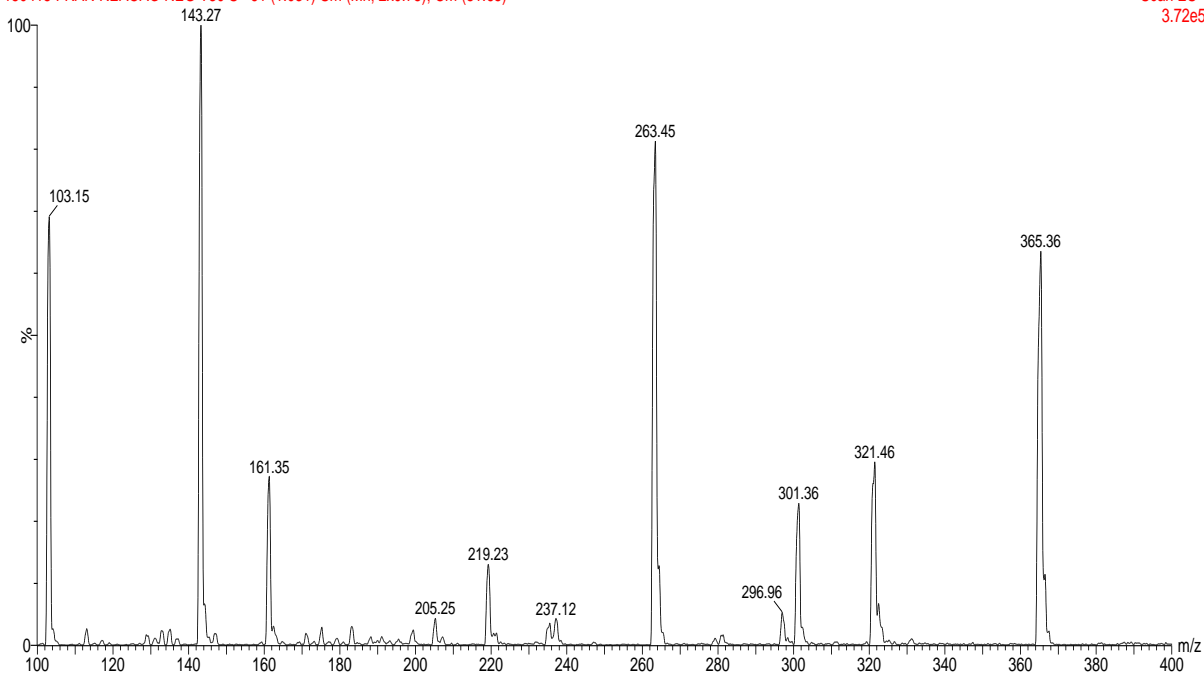


**Figura A60.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo  $t=30\text{min}$ , modo negativo.

Caracterizacao do meio reacional - sem acido

150415 FRAN REACAO NEG T30 S 61 (1.031) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (51:65)

Scan ES-  
3.72e5

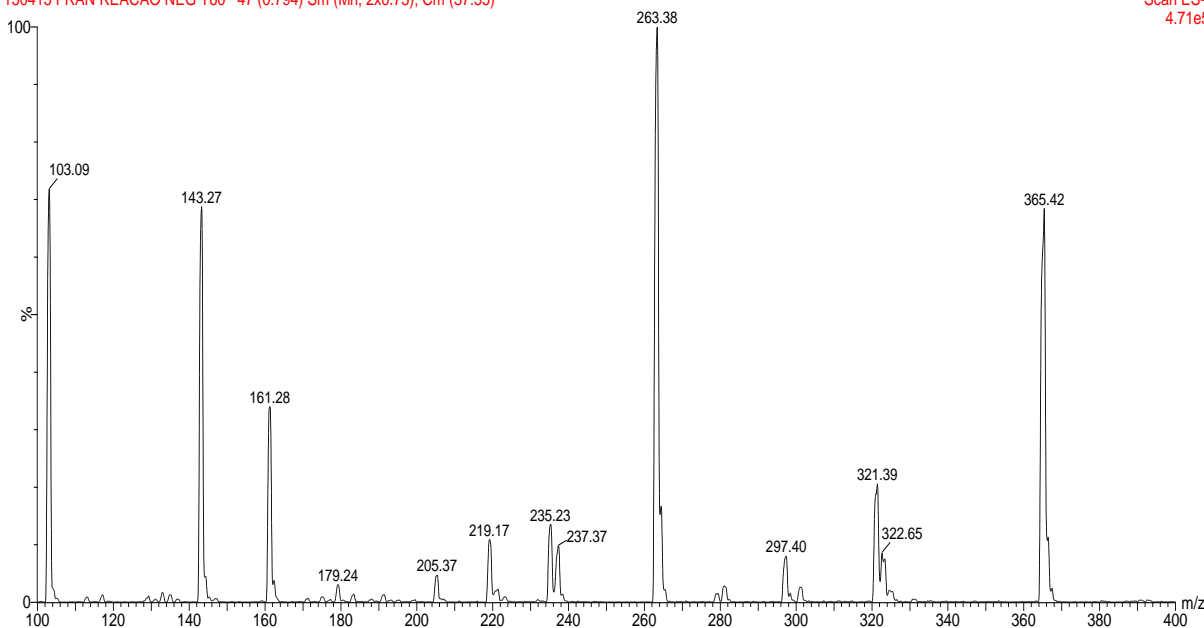


**Figura A61.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo  $t=60\text{min}$ , modo negativo.

Caracterizacao do meio reacional - COM acido

150415 FRAN REACAO NEG T60 47 (0.794) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (37:55)

Scan ES-  
4.71e5

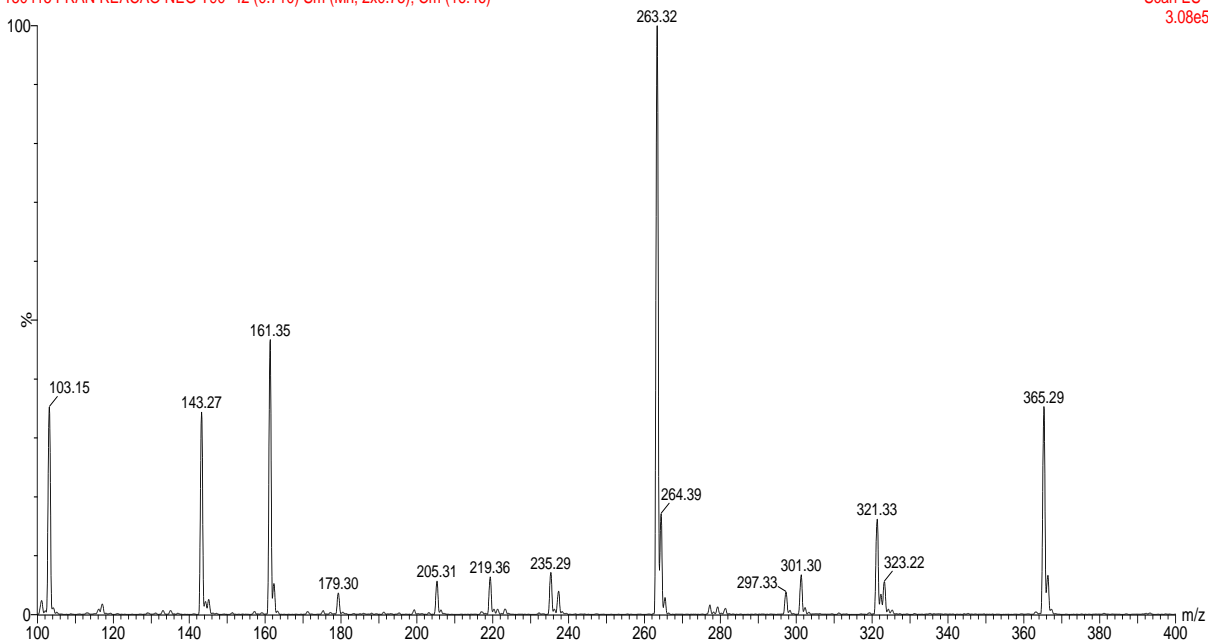


**Figura A62.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=90min, modo negativo

Caracterizacao do meio reacional - SEM acido

150415 FRAN REACAO NEG T90 42 (0.710) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (16:46)

Scan ES-  
3.08e5

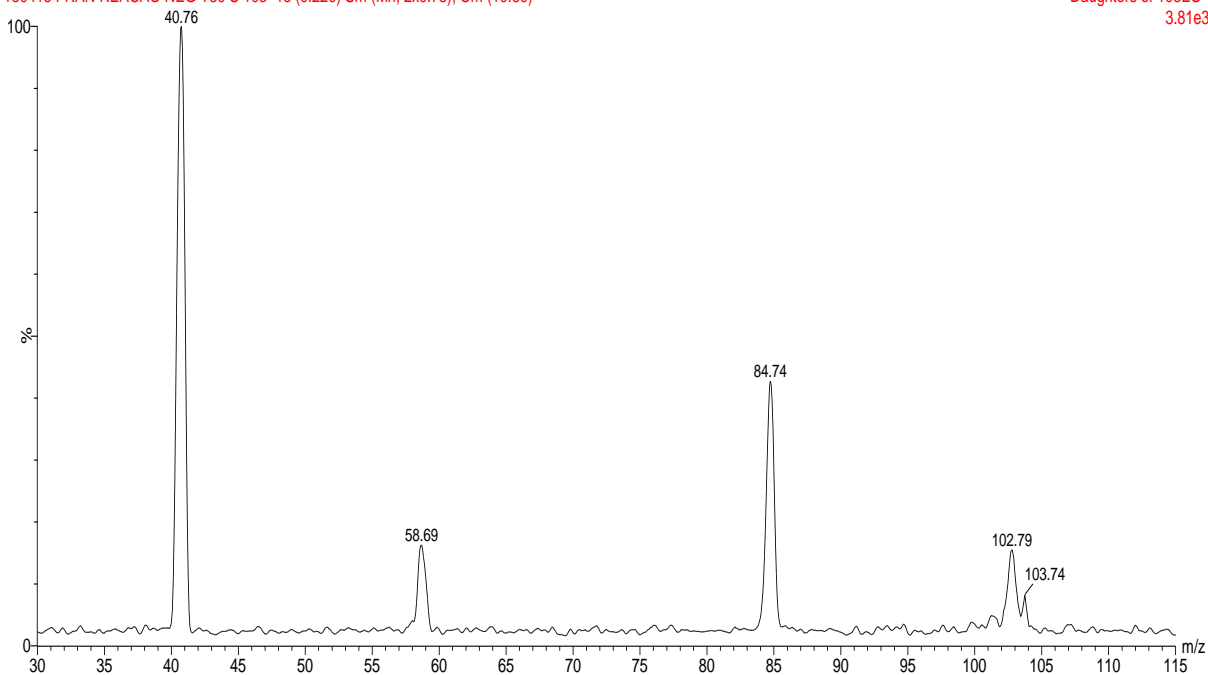


**Figura A63.** Espectro de ESI-MS/MS do íon m/z 103, modo negativo.

Caracterizacao do meio reacional - sem acido

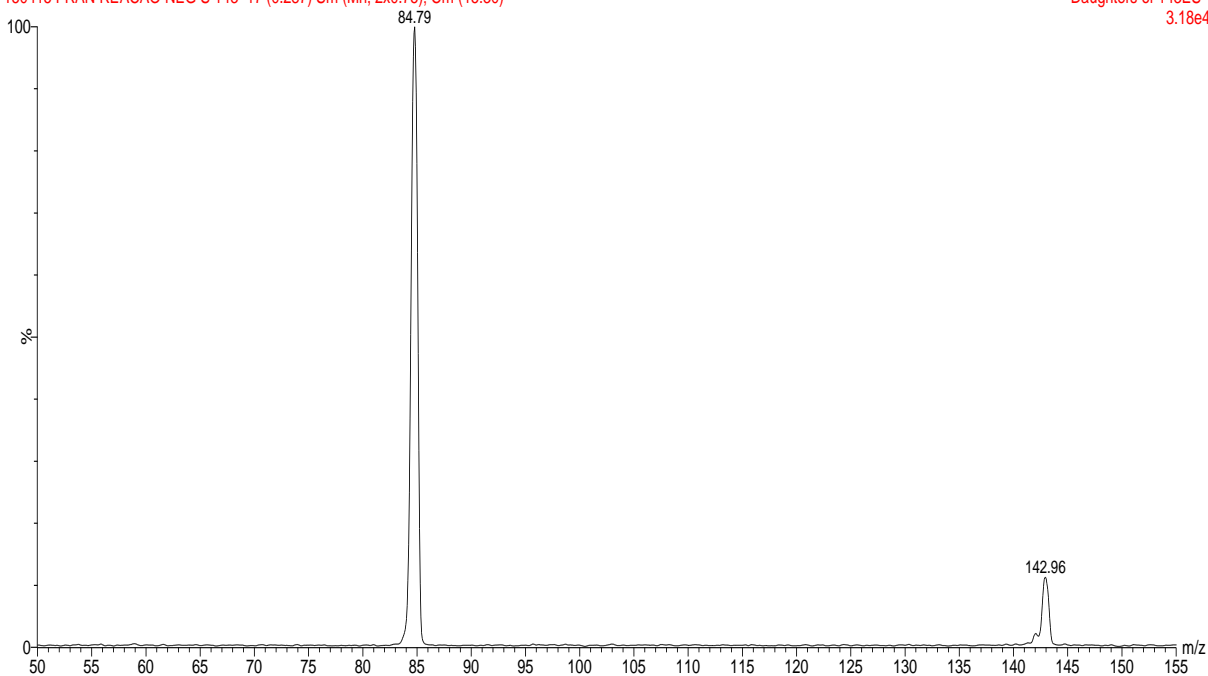
150415 FRAN REACAO NEG T30 S 103 13 (0.220) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (10:39)

Daughters of 103ES-  
3.81e3

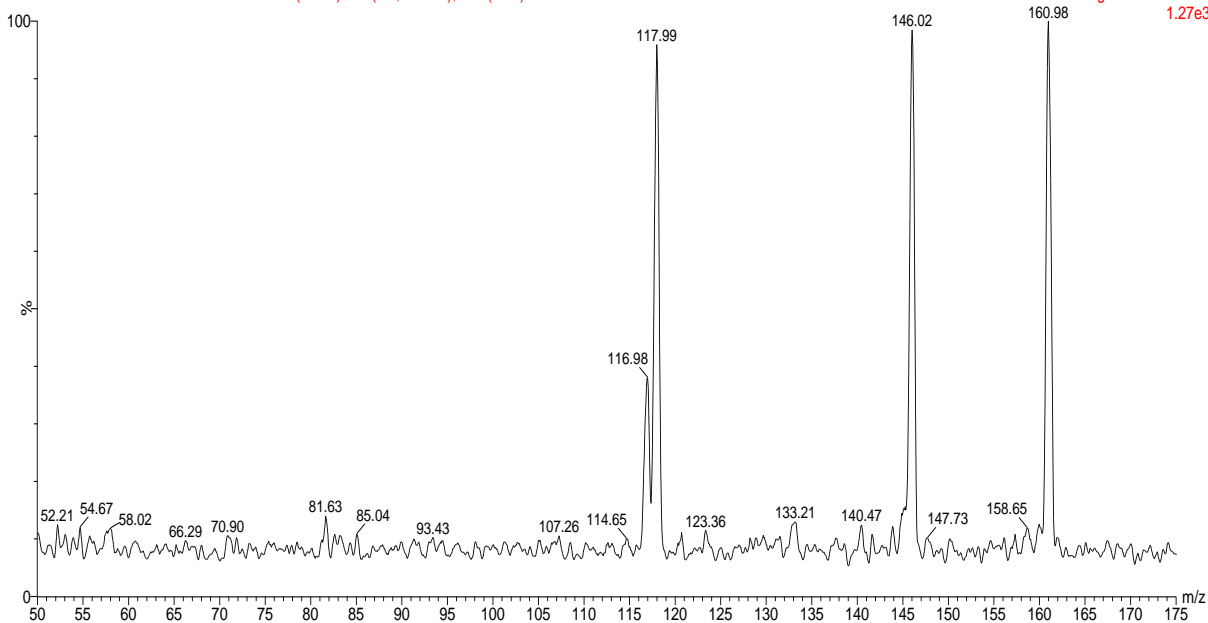


**Figura A64.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  143, modo negativo.**Caracterizacao do meio reacional - SEM acido**

150415 FRAN REACAO NEG S 143 17 (0.287) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (15:30)

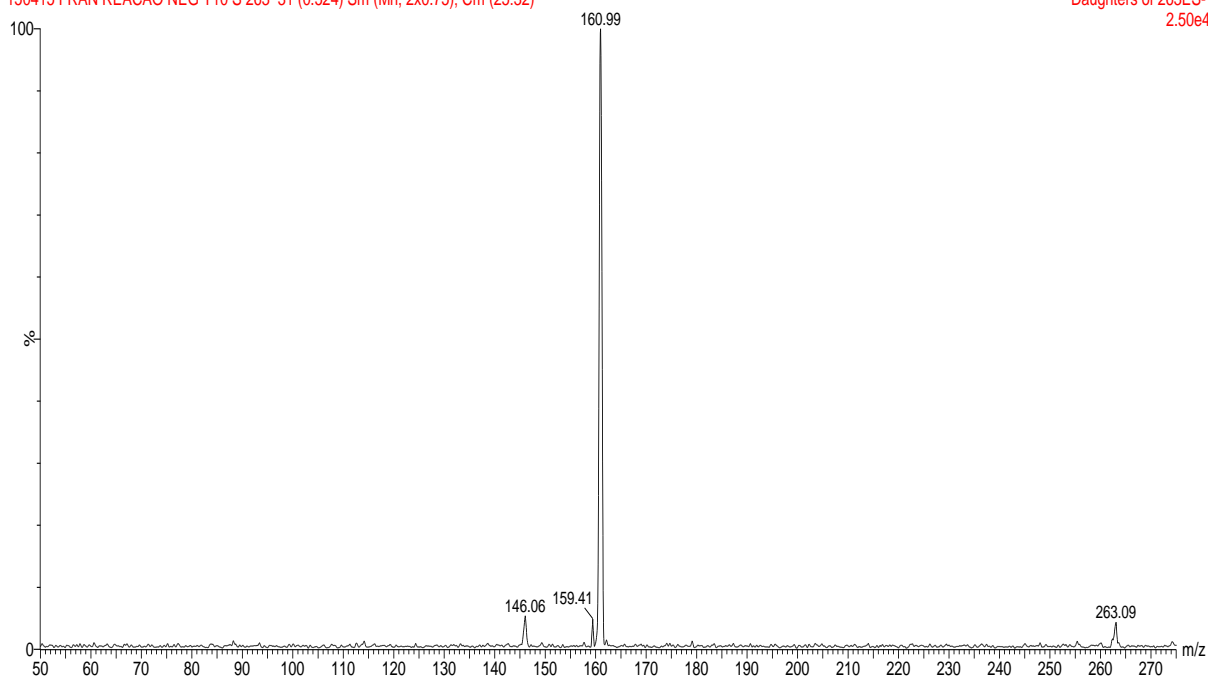
Daughters of 143ES-  
3.18e4**Figura A65.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  161, modo negativo.**Caracterizacao do meio reacional - sem acido**

150415 FRAN REACAO NEG T30 S 161 14 (0.236) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (6:40)

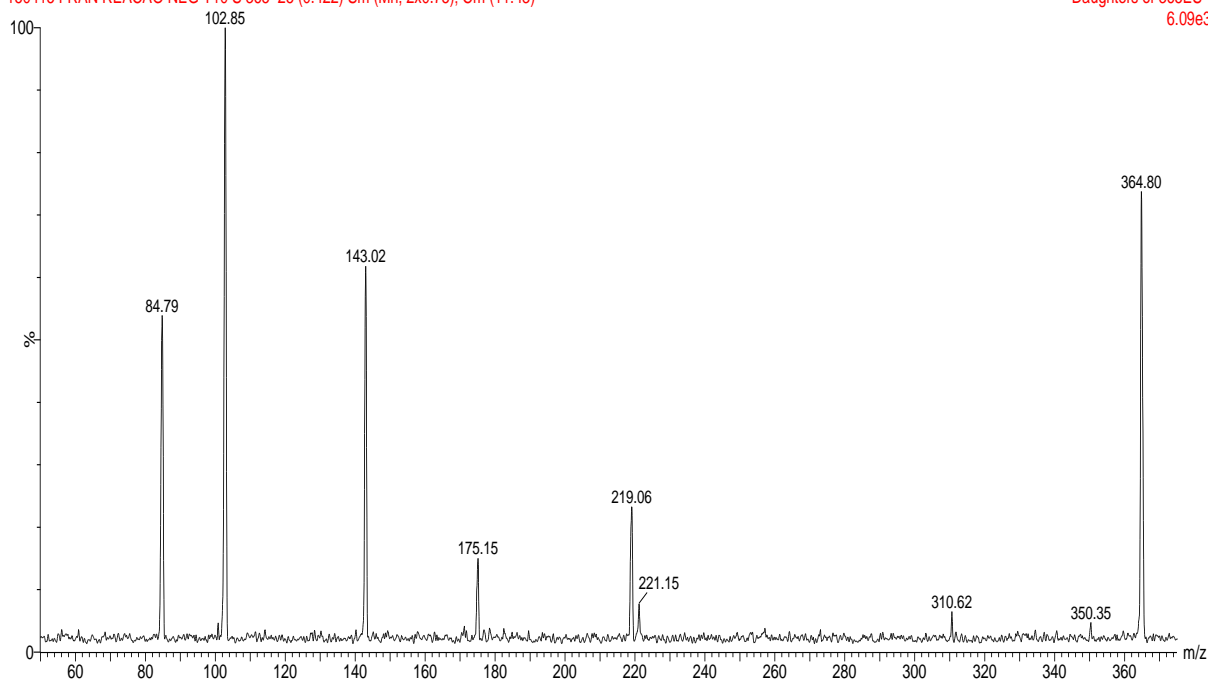
Daughters of 161ES-  
1.27e3

**Figura A66.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  263, modo negativo.**Caracterizacao do meio reacional - SEM acido**

150415 FRAN REACAO NEG T10 S 263 31 (0.524) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (25:32)

Daughters of 263ES-  
2.50e4**Figura A67.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  365, modo negativo.**Caracterizacao do meio reacional - SEM acido**

150415 FRAN REACAO NEG T10 S 365 25 (0.422) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (11:43)

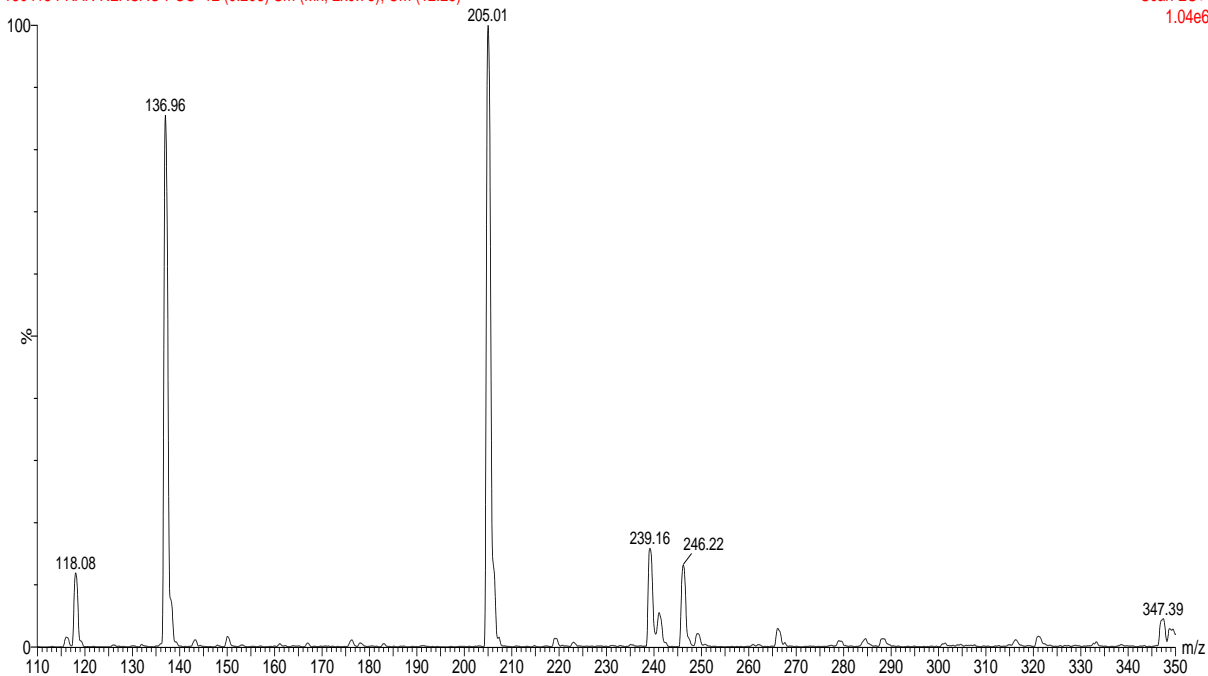
Daughters of 365ES-  
6.09e3

**Figura A68.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=0min, modo positivo.

Caracterizacao do meio reacional - com acido

150415 FRAN REACAO POS 12 (0.203) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (12:25)

Scan ES+  
1.04e6

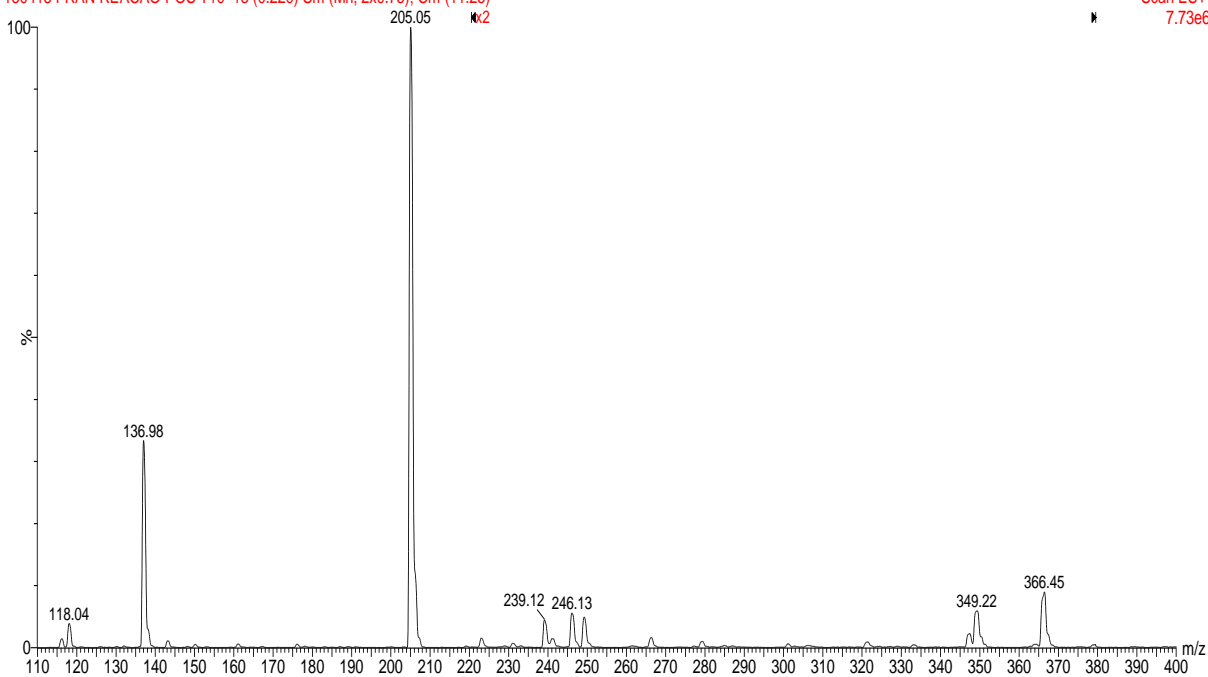


**Figura A69.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=10min, modo positivo.

Caracterizacao do meio reacional - com acido

150415 FRAN REACAO POS T10 13 (0.220) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (11:25)

Scan ES+  
7.73e6



**Figura A70.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=30min, modo positivo.

Caracterizacao do meio reacional - COM acido

150415 FRAN REACAO POS T30 113 (1.910) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (111:118)

Scan ES+  
1.33e7

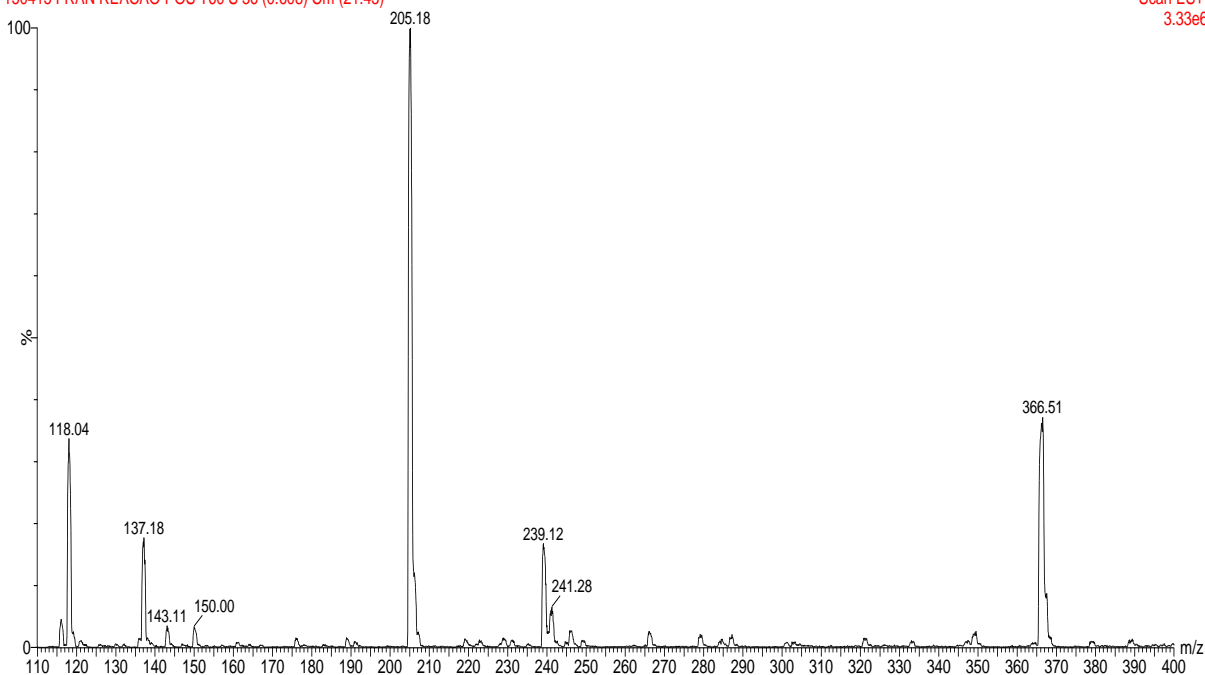


**Figura A71.** Espectro de ESI-MS da reação entre ácido de Meldrum e o 4-metoxibenzaldeído em TEAF no tempo t=60min, modo positivo.

Caracterizacao do meio reacional - SEM acido

150415 FRAN REACAO POS T60 S 36 (0.608) Cm (21:45)

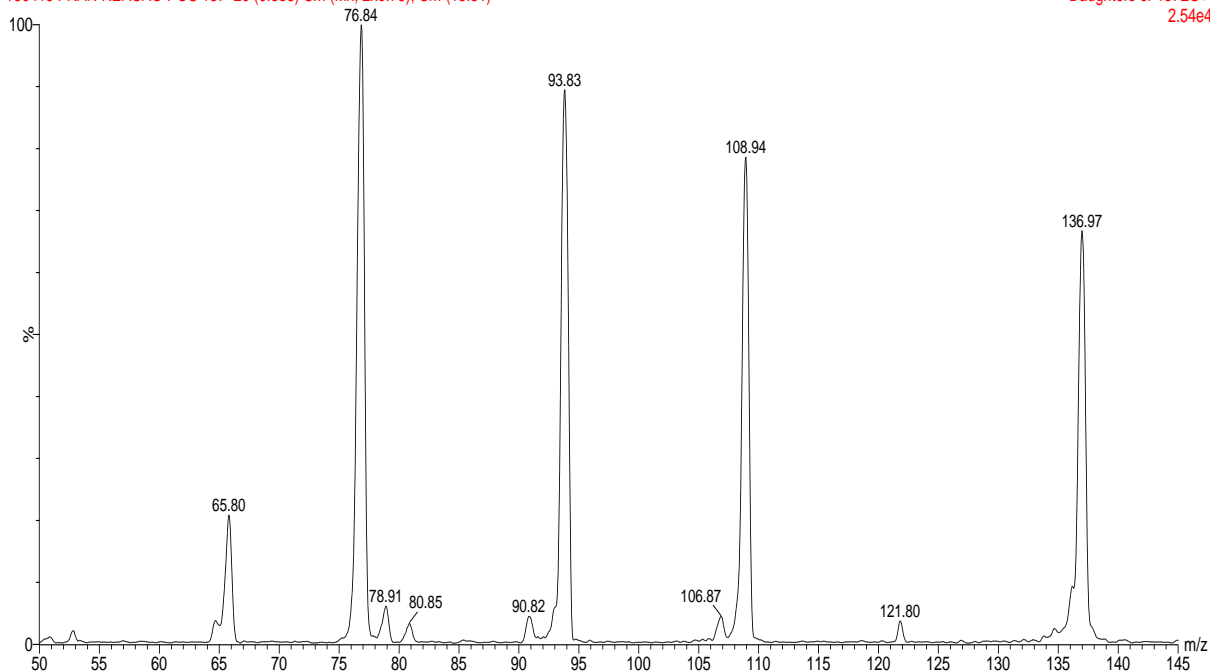
Scan ES+  
3.33e6



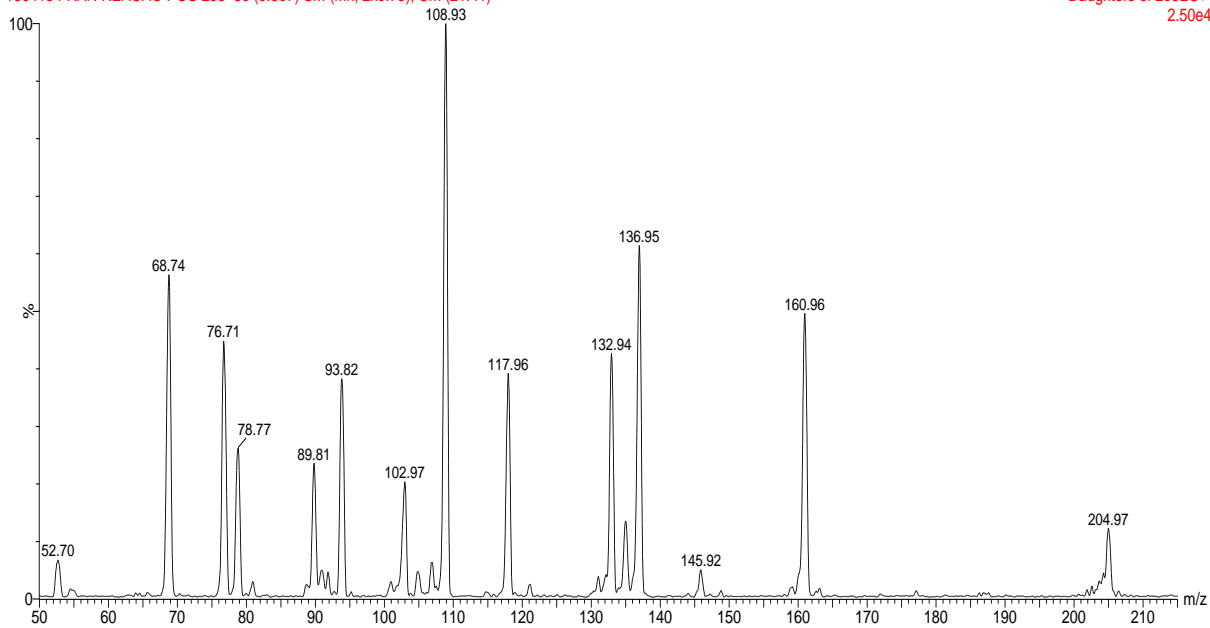


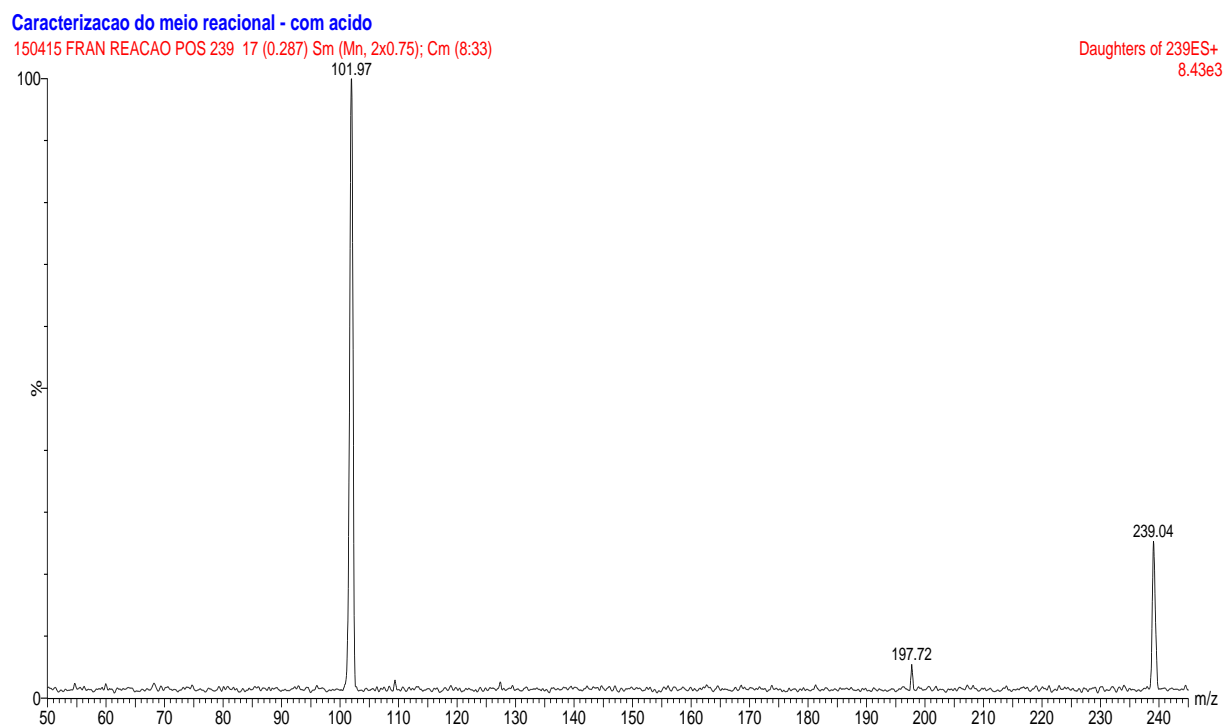
**Figura A72.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  137, modo positivo.**Caracterizacao do meio reacional - com acido**

150415 FRAN REACAO POS 137 20 (0.338) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (15:31)

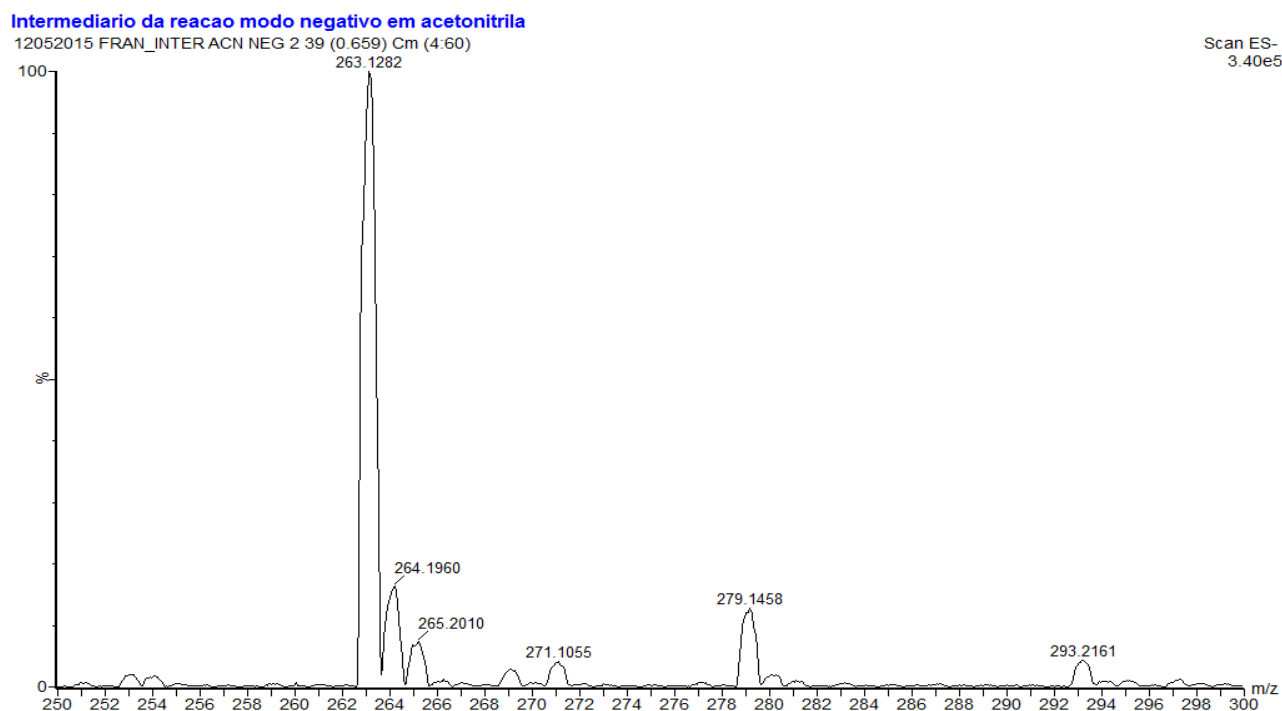
Daughters of 137ES+  
2.54e4**Figura A73.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  205, modo positivo.**Caracterizacao do meio reacional - com acido**

150415 FRAN REACAO POS 205 30 (0.507) Sm (Mn, 2x0.75); Cm (21:41)

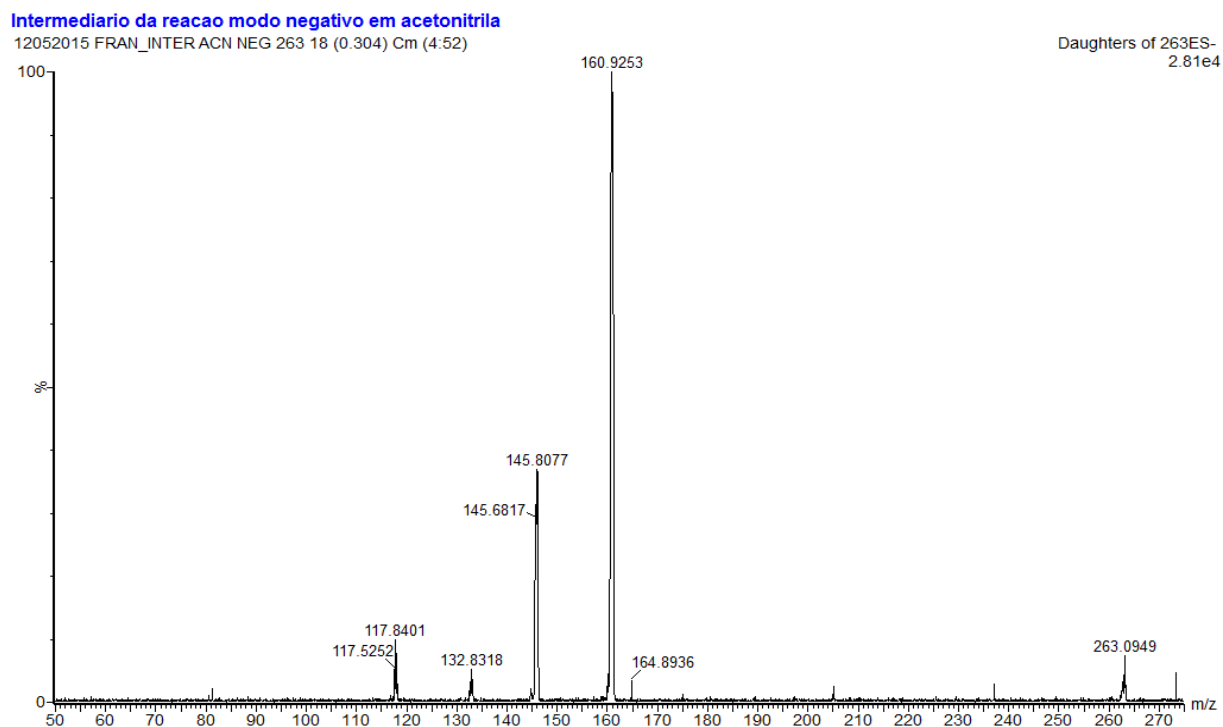
Daughters of 205ES+  
2.50e4

**Figura A75.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  239, modo positivo.**Figura A76.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  366, modo positivo.

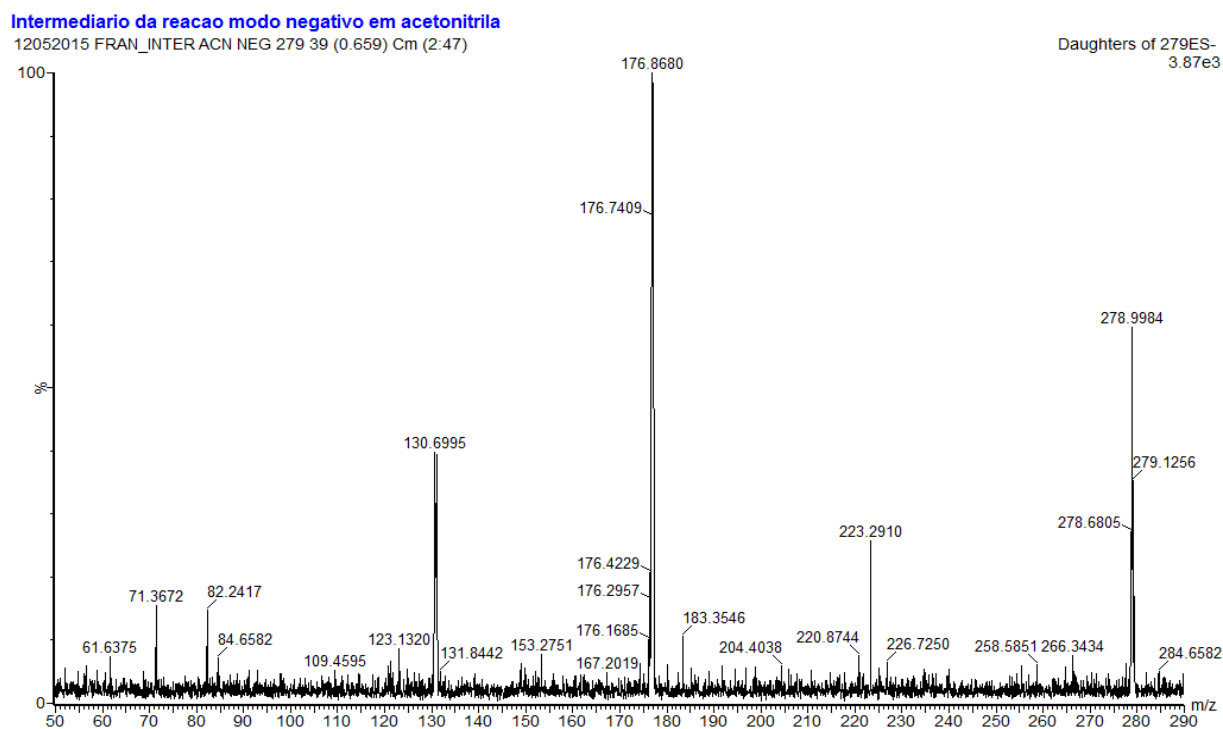
**Figura A77.** Espectro de ESI-MS do derivado arilidênico em água/acetonitrila, modo negativo.



**Figura A78.** Espectro de ESI-MS/MS do íon m/z 263, referente ao derivado arilidênico em água/acetonitrila, modo negativo.



**Figura A79.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  279, referente ao derivado arilidênico em água/acetonitrila, modo negativo.



**Figura A80.** Espectro de ESI-MS/MS do íon  $m/z$  293, referente ao derivado arilidênico em água/ metanol, modo negativo.

