

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MICAELA JARDIM E SILVA

**REAÇÃO DE TROCA BORO ZINCO PARA ARILAÇÃO CONJUGADA EM
DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM**

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MICAELA JARDIM E SILVA

**REAÇÃO DE TROCA BORO ZINCO PARA ARILAÇÃO CONJUGADA EM
DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Angélica V. Moro

Porto Alegre

2019

FOLHA DE APROVAÇÃO

O presente trabalho de conclusão de curso foi realizado inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre 08/2019 e 12/2019, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtke e coorientação da Professora Doutora Angélica Venturini Moro. O trabalho de conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção de grau em Bacharel em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Paulo H. Schneider
PPGQ – UFRGS

PPGQ – UFRGS

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
PPGQ – UFRGS

Orientador

Prof^ª. Dr^ª. Angélica Venturini Moro
PPGQ – UFRGS

Coorientadora

Micaela Jardim e Silva

AGRADECIMENTOS

À minha família, principalmente aos meus pais, Adriano e Milene, por estarem sempre ao meu lado, me apoiando em todas as horas difíceis, e compartilhando os momentos felizes. Isso é uma conquista que sem vocês nunca seria possível, sou muito grata e orgulhosa de vocês, por serem pais maravilhosos e companheiros. Eu amo vocês.

À minha irmã, Amanda, por toda ajuda e companheirismo, por me animar em muitos momentos, tua companhia é com certeza muito importante pra mim, estarei sempre aqui pra ti maninha!

À minha gata Blairzinha, por ter me atrapalhado muito durante os estudos da graduação, ela tornou esses momentos alegres, e sempre esteve ao meu lado nos momentos de crise. Por mais que seja um animalzinho, meu amor por ela não tem limites.

À minha melhor amiga, Gabrielle, por tantos anos de amizade, e por estar presente em todos os momentos da minha vida. Tu comemorou comigo todas as minhas conquistas e me apoiou nas derrotas, essa conquista também é tua! Obrigada por tudo!

Ao meu orientador Diogo, por toda orientação e discussões de química, e além é claro das sugestões valiosas, sempre acompanhadas de um chimarrão!

A minha coorientadora Angélica, por confiar em mim e me aceitar, por fazer todo esforço para que eu fosse aluna da química orgânica, por ser tão humana e mãe muitas vezes, é um exemplo não só como professora, mas como pessoa. Obrigada por acreditar em mim!

À Maria Eduarda, apesar de termos passado pouco tempo juntas, é muito especial pra mim, e me ensinou muitas coisas que eu vou levar para vida. Obrigada por todas as conversas!

Ao Lucas, que me acompanhou durante esses 2 anos de iniciação científica, eu nem tenho como descrever o quanto sou grata por toda ajuda e orientação, e pela tua infinita paciência! Te admiro muito como pessoa e profissional, e isso me inspira em como eu quero ser no futuro. Agradeço imensamente por sermos amigos e de ter a chance de trabalhar contigo, tenho certeza que será um ótimo professor! Muito obrigada!

Ao Murilo, que foi uma pessoa fundamental na minha trajetória, que me apoiou muito, e foi meu ombro amigo muitas e muitas vezes, que sempre acreditou em mim, que sempre se orgulhou de mim, que sempre me deu forças para continuar. Saiba que eu não teria conseguido sem você. Eu te guardo com muito carinho. Obrigada por tudo!

As minhas colegas de laboratório e amigas, Bianca, Caren e Nathalia, por sempre me alegrarem durante dias difíceis no lab, por todos nossos cafés (e chá no meu caso) por todas as conversas, e almoços no RU e no chics. Vocês são incríveis!

Aos amigos que a UFRGS me deu: Augusto, Camila e Karen, desde o início estivemos sempre juntos, obrigada por sempre estarem ao meu lado, e por todas as horas que passamos juntos, seja estudando ou se divertindo! Somos da UFRGS pra vida, since 2015!

Aos colegas de graduação, que são muitos e não se sintam chateados de não serem nomeados, pois eu me lembro de cada um, e cada um teve um papel importante durante a minha graduação, seja nas horas e horas na biblioteca estudando, fazendo trabalhos e seminários ou então nas festas! Sem vocês tudo seria muito mais difícil. Obrigada por estarem sempre ao meu lado.

Aos colegas do LAMOCA 306 e 308, por fazerem parte do meu dia a dia, por todas as conversas e churrascos!

As agências de fomento (CNPq, FAPERGS, CAPES) e a UFRGS pelo apoio a pesquisa científica.

RESUMO

No presente trabalho foi realizado o estudo de reatividade de compostos mistos de zinco, do tipo $ArZnEt$, frente a reações de adição conjugada. Dessa forma, foi realizada a adição conjugada do reagente $ArZnEt$, formado mediante uma reação de troca Boro/Zinco entre ácido arilborônico e dietilzinco, em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum, com a transferência seletiva do grupo aril.

A partir do ácido malônico, que é disponível comercialmente e de baixo custo, foi realizada a síntese do ácido de Meldrum. Através da condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e diferentes aldeídos foram formados 21 derivados alquilidenos do ácido de Meldrum com rendimentos entre 14 - 80%. Estes compostos α,β -insaturados são substratos interessantes para reações de adição nucleofílica do tipo 1,4.

A reação de arilação foi otimizada e a partir dela foi possível obter uma gama de produtos arilados com bons rendimentos e excelente regioseletividade. O estudo de abrangência do método foi realizado e 17 produtos arilados foram obtidos com rendimentos de 29 a 91% mediante adição de $PhZnEt$ a diferentes derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.

Na sequência, visando estudar a versatilidade da metodologia, a reação foi estudada utilizando diferentes ácidos arilborônicos, permitindo assim que uma diversidade de substituintes fossem adicionados aos alquilidenos derivados do ácido de Meldrum. Os rendimentos dos 6 produtos arilados do segundo escopo ficaram compreendidos entre 65 a 77%. Por fim, foram realizadas reações de hidrólise descarboxilativa nos produtos de adição conjugada, fornecendo dois ácidos carboxílicos β -dissubstituídos correspondentes e uma amida β -dissubstituída, em ótimos rendimentos.

Palavras-chave: Reagentes mistos de Zinco, troca Boro/zinco, adição conjugada, derivados alquilidenos do ácido de Meldrum, dietilzinco, ácidos arilborônico, ácidos carboxílicos β -dissubstituídos

ABSTRACT

In this work, a study of the reactivity the mixed zinc species of ArZnEt was carried out in conjugate addition reactions. Thus, the conjugate addition of PhZnEt reagent, formed by a boron/zinc exchange reaction between phenylboronic acid and diethylzinc, was performed in alkylidene Meldrum's acid, with selective transfer of the phenyl group.

The synthesis of Meldrum's acid was performed from inexpensive commercially available low cost malonic acid. With this method through a Knoevenagel condensation between Meldrum's acid and different aldehydes, 21 alkylidene Meldrum's acid were formed in 14 – 80% yields. These α,β -unsaturated compounds are interesting substrates for 1,4 type nucleophilic additions.

The arylation reaction was optimized and from it was possible to obtain a range of arylated products with good yields and excellent regioselectivity. A comprehensive study of the method was performed, and composed the first scope of the work, in which 17 arylated products were obtained with yields of 29 – 91% by the addition of PhZnEt to a variety of alkylidene Meldrum's acid. Following next, in order to study the versatility of the methodology, different arylboronic acids were tested in the reaction, thus allowing a diversity of substituents to be added to the alkylidenes derived from Meldrum's acid. The yields of the 6 arylated range from 65 to 81%. Finally, decarboxylative hydrolysis reactions were performed on the conjugate addition products, providing two corresponding β -disubstituted acids and one β -disubstituted amide in optimal yields.

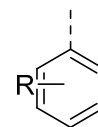
Keywords: Zinc mixed reagents, Boron/Zinc exchange, conjugated addition, alkylidenes Meldrum's acid, diethylzinc, arylboronic acids, β -disubstituted carboxylic acids

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. pKa dos compostos dicarbonílicos em água.	14
Figura 2. Interação orbitalar do ácido de Meldrum.	15
Figura 3. Diferença de eletronegatividade entre o carbono e o respectivo metal.	20
Figura 4. Interação orbitalar na transferência de PhZnEt a aldeídos.	25
Figura 5. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400MHz para o ácido de Meldrum.	31
Figura 6. Derivados alquilidenos sintetizados neste trabalho.	33
Figura 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400MHz do composto 1a	34
Figura 8. Alquilidenos que não forneceram os produtos arilados.	39
Figura 9. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400MHz do composto 2a	40

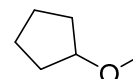
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Ar – arila

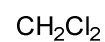


CCD – Cromatografia em Camada Delgada

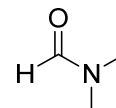
CPME – ciclo pentil metil éter



DCM – diclorometano



DMF – dimetilformamida



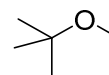
ee – excesso enantiomérico

HSAB – *Hard and Soft Acids and Bases*

Hz – Hertz

L* – Ligante quiral

MTBE – metil *terc*-butil éter



ppm – partes por milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

THF – tetraidrofurano



TMS – tetrametilsilano



δ – deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1 Ácido de Meldrum: aspectos históricos	13
3.2 Derivados alquilídenos do ácido de Meldrum.....	16
3.3 Reações de adição conjugada	18
3.4 Reagentes organometálicos	20
4. METODOLOGIA	26
4.1 Considerações gerais.....	26
4.2 Procedimento da síntese do ácido de Meldrum.....	27
4.3 Procedimento geral para a síntese dos derivados alquilídenos do ácido de Meldrum	28
4.4 Procedimento geral para a reação de arilação	28
4.5 Procedimento geral para a reação de descarboxilação dos produtos arilados	29
4.6 Procedimento geral para a síntese da amida 3c	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	30
5.1 Síntese do ácido de Meldrum.....	30
5.2 Síntese dos derivados alquilídenos do ácido de Meldrum.....	31
5.3 Otimização da reação de arilação conjugada.....	35
5.4 Abrangência da metodologia (escopo 1).....	37
5.5 Versatilidade da metodologia (escopo 2).....	41
5.6 Formação dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos (3a e 3b)	42
5.7 Formação da amida β -dissubstituída (3c)	43
6. CONCLUSÕES	44
7. REFERÊNCIAS	45
8. APÊNDICE A – CARACTERIZAÇÃO	49
8.1 Caracterização dos derivados alquilídenos do ácido de Meldrum.....	49
8.2 Caracterização dos produtos arilados.....	54
8.3 Caracterização dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos.....	63
8.4 Caracterização da amida β -dissubstituída 3c	64
9. APÊNDICE B – ANÁLISES DE RMN	65
Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c (CDCl_3 , 100 MHz)	93

1. INTRODUÇÃO

O ácido do Meldrum e seus derivados são moléculas importantes e largamente empregadas na síntese orgânica. Particularmente, os derivados alquilidenos do ácido do Meldrum são intermediários sintéticos em várias transformações e permitem acessar uma ampla gama de compostos interessantes através de uma variedade de reações.

Além disso, devido a reatividade desses compostos como aceptores de Michael, os alquilidenos do ácido de Meldrum são empregados como eletrófilos em reações de adição conjugada, tendo a sua reatividade explorada por diversos grupos de pesquisa frente a espécies organometálicas catalisadas por metais de transição. Nesse contexto, destacam-se reações de alquilação catalisadas por cobre, zinco ou ródio, e também a utilização de espécies organometálicas de zinco, alumínio e reagentes de Grignard.

No âmbito das reações de adição 1,4, destacam-se os trabalhos de Carreira e Fillion, que relataram o uso de reagentes dialquilzinco, via catálise de Cu, em reações de alquilação dos alquilidenos derivados do ácido de Meldrum.

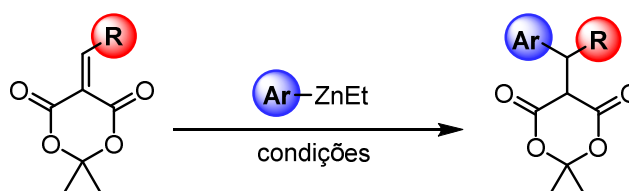
Diante desse cenário, é importante salientar a utilização dos reagentes mistos de zinco, do tipo $ArZnEt$, os quais são preparados mediante uma reação de troca B-Zn entre ácidos arilborônicos e dietilzinco. Essa espécie organometálica vem sendo utilizada com destaque em um grande número de reações enantio- e diastereosseletivas frente a compostos carbonílicos, mas ainda tem a sua reatividade pouco investigada frente a reações de adição 1,4.

Dessa maneira, a utilização da espécie organometálica do tipo $ArZnEt$ poderia ser utilizada em reações de adição conjugada com os eletrófilos descritos anteriormente, conduzindo a formação de moléculas complexas, que podem ser utilizadas como intermediários na síntese de compostos que apresentam potencial atividade biológica. Um exemplo da utilização dessa estratégia estaria relacionada a síntese de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos, os quais poderiam ser obtidos mediante a reação de arilação dos alquilidenos, seguida da descarboxilação dos produtos arilados.

2. OBJETIVOS

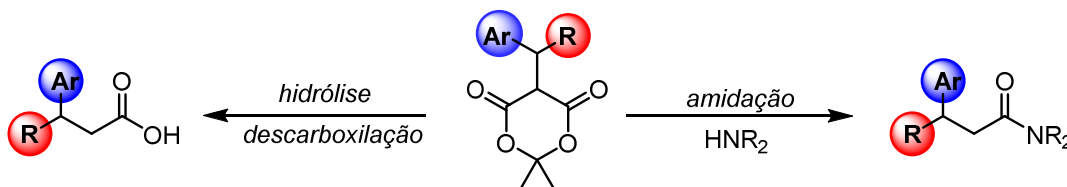
2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi estudar a reatividade de espécies mistas de zinco, do tipo ArZnEt , frente a reações de adição conjugada em derivados insaturados do ácido de Meldrum, e com isso desenvolver uma metodologia para a síntese de ácidos carboxílicos β -dissubstituído.



2.2 Objetivos específicos

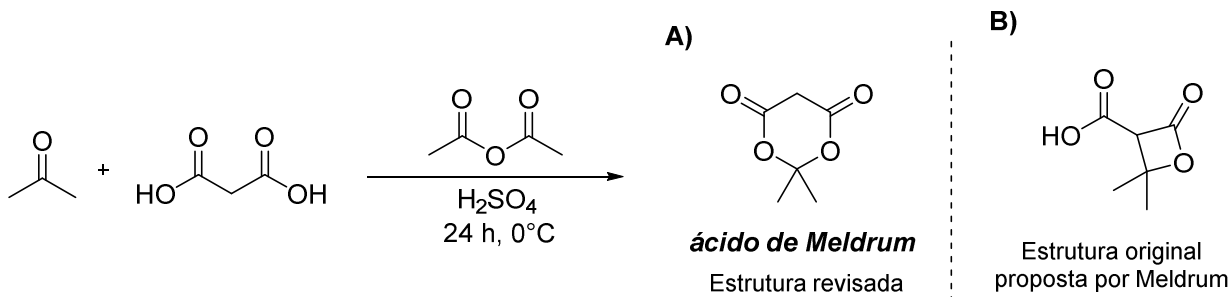
- Estudar e otimizar as condições reacionais da reação de arilação
- Investigar a regioseletividade da adição da espécie mista de zinco, ArZnEt , em derivados alquilídenos do ácido de Meldrum
- Obter uma metodologia na obtenção dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos



3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Ácido de Meldrum: aspectos históricos

O ácido de Meldrum foi sintetizado pela primeira vez em 1908 por Andrew Norman Meldrum (Esquema 1A).¹ O sólido branco cristalino obtido, através da condensação da acetona com ácido malônico em anidrido acético com quantidades catalíticas de ácido sulfúrico, foi caracterizado pelo autor de acordo com as análises disponíveis naquela época, como análise elementar, ponto de fusão e titulação ácido-base. O autor concluiu que o composto obtido se tratava de um ácido e propôs a estrutura da β -lactona do ácido β -hidroxiisopropilmalônico (Esquema 1B). Após 40 anos, Davidson e Bernhard² reavaliaram a estrutura do Ácido de Meldrum, e através de técnicas espectroscópicas descobriram que a estrutura proposta por Meldrum estava equivocada, e que na verdade se tratava do composto 2,2-dimetil1,3-dioxano-4,6-diona (Esquema 1A).



Esquema 1

O ácido de Meldrum apresenta uma acidez dos hidrogênios ligados ao carbono α -carbonila mais elevada se comparado com outros compostos 1,3-dicarbonílicos. Quando comparamos os pKas de compostos 1,3 dicarbonílicos em água, como malonato de dietila que possui pKa 13, podemos observar a acidez incomum do ácido de Meldrum, que possui pKa 4,83.³ A acidez do ácido de Meldrum é comparável ao ácido acético, que possui pKa 4,76 (Figura 1).⁴

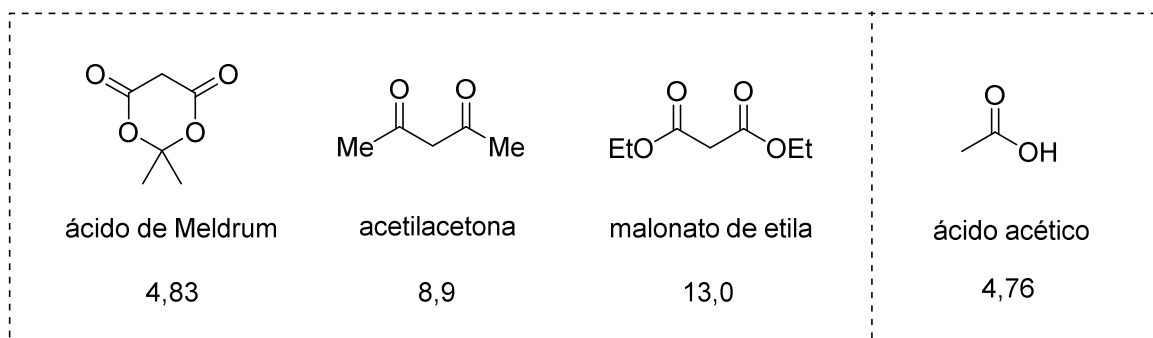
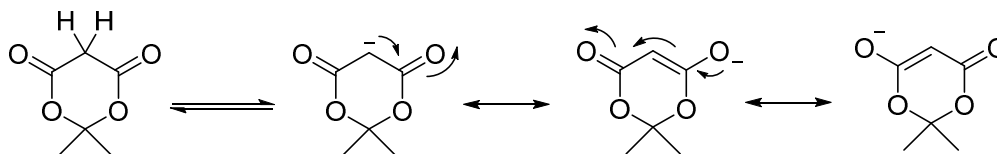


Figura 1. pKa dos compostos dicarbonílicos em água.

Essa acidez pode ser explicada através do conjunto de dois fatores: estabilidade da base conjugada e a interação orbitalar. A estabilidade do ânion formado a partir da abstração do próton, pois quando o hidrogênio ácido da molécula é abstraído, leva a uma estrutura de ressonância estabilizada pelas carbonilas presentes, formando a estrutura do enol (Esquema 2).



Esquema 2

E o segundo fator a ser considerado é de que a estrutura do ácido de Meldrum proporciona uma interação do orbital ligante σ_{C-H} da ligação H-C na posição axial do carbono α -carbonílico com os orbitais antiligante $\pi^*_{C=O}$ das carbonilas vizinhas. Essa interação de orbitais deixa a ligação H-C mais longa e lábil. Isso se deve a sua estrutura cíclica que mantém sempre um dos hidrogênios α -carbonílicos na posição axial, fazendo com que o orbital ligante σ_{C-H} da ligação C-H fique paralelo aos orbitais antiligante $\pi^*_{C=O}$ das carbonilas (Figura 3).⁵

Interação orbitalar

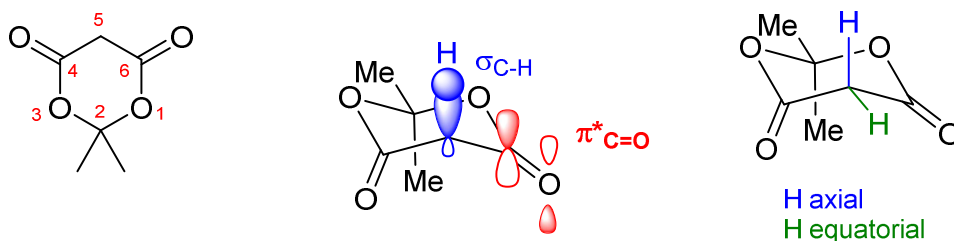
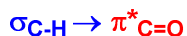
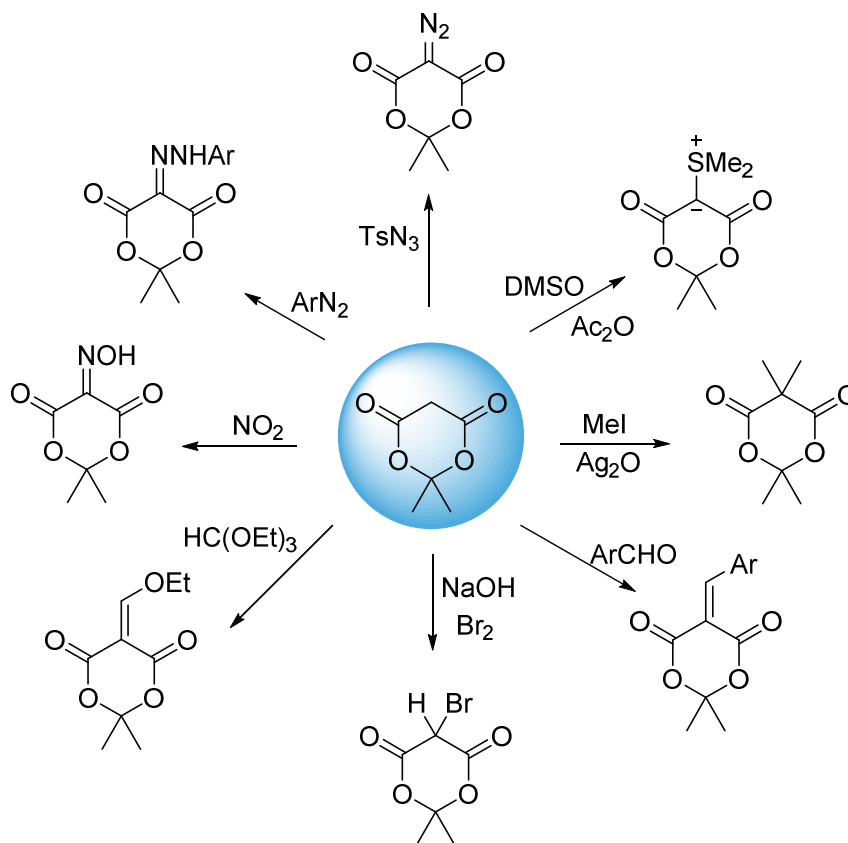


Figura 2. Interação orbitalar do ácido de Meldrum.

Já em compostos dicarbonílicos não cíclicos, essa interação não é mantida, pois existe livre giro de ligação e conseqüentemente o pKa sobe consideravelmente para 8,9 no caso da acetilacetona e para 13,0 no caso do malonato de dietila (Figura 2).

O ácido de Meldrum é, portanto, uma molécula muito interessante do ponto de vista sintético, uma vez que pode sofrer ataque nucleofílico nas posições 4 e 6 ou reagir via enol/enolato da posição 5.

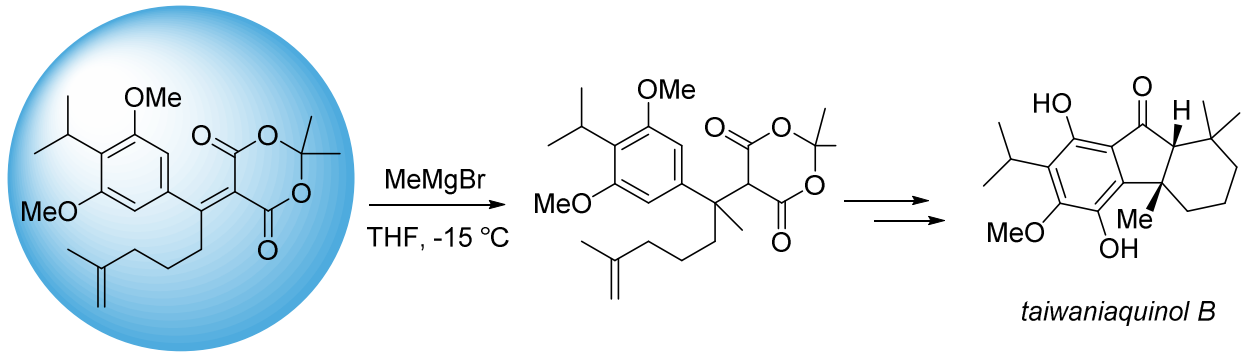
Ao longo dos anos, essas características do ácido de Meldrum foram muito exploradas e o mesmo tem sido largamente utilizado na síntese de diversos compostos, pois a partir dele é possível acessar uma gama de diferentes classes de moléculas (Esquema 3).⁴



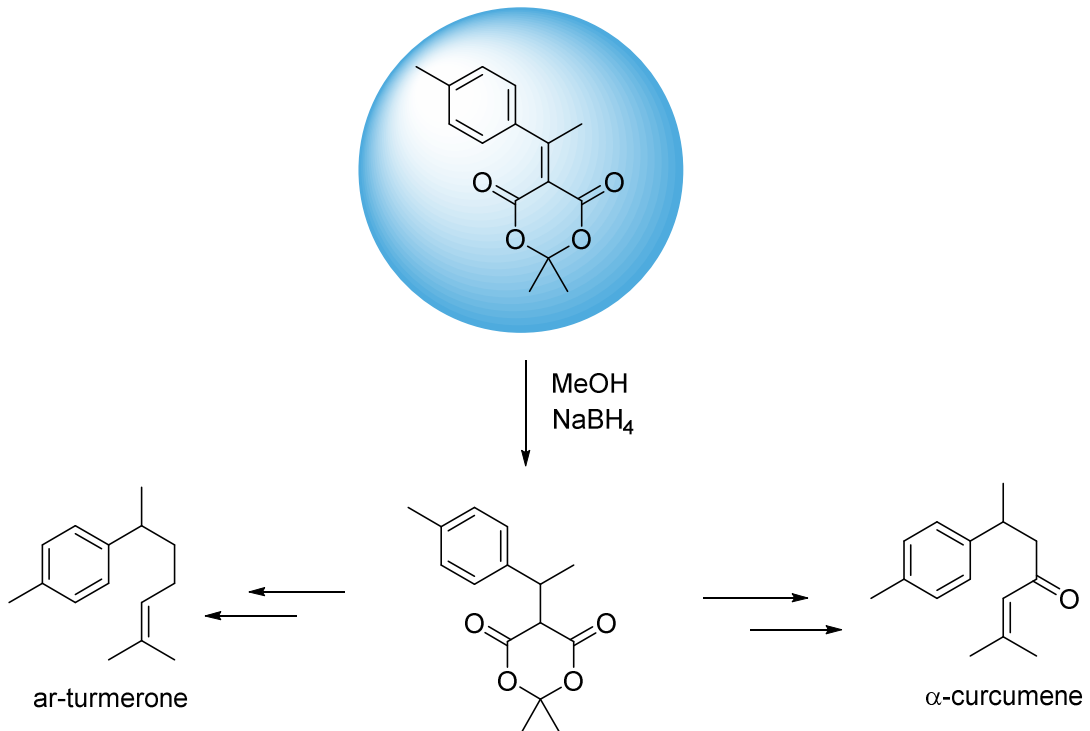
Esquema 3

3.2 Derivados alquilideno do ácido de Meldrum

Vários relatos podem ser encontrados na literatura em que os alquilideno derivados do ácido de Meldrum serviram como substratos para uma gama de reações com aplicações subsequentes na síntese total de produtos naturais e moléculas biologicamente relevantes. Como por exemplo, a síntese do composto *Taiwaniaquinol B* (Esquema 4),⁶ um diterpenóide que exibe uma estrutura de anéis condensados, e foi isolado de *Taiwania cryptomerioides*, um pinheiro oriundo de Taiwan. A família desses diterpenóides apresentou atividade como inibidores da aromatase, o que pode levar ao desenvolvimento de agentes terapêuticos valiosos no tratamento de cânceres dependentes de estrogênio. Os autores determinaram a melhor rota para a formação do *Taiwaniaquinol B*, com o uso de um derivado alquilideno do ácido de Meldrum, onde a etapa chave é a adição da metila via reagente de Grignard (Esquema 4).

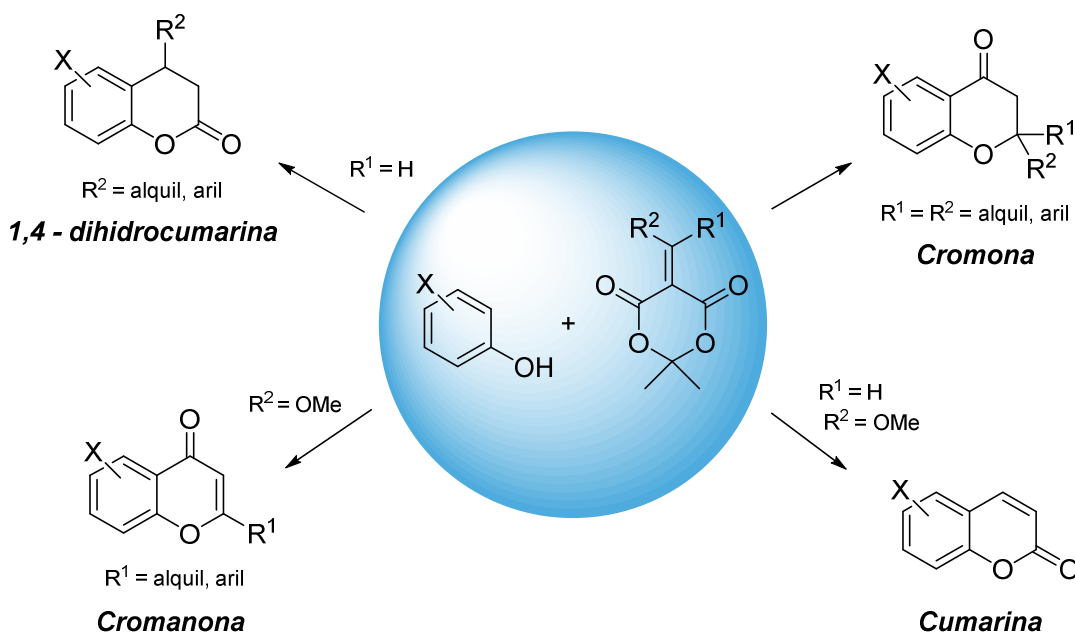


Já os compostos ar-turmerona e α -curcumena, são compostos da família dos sesquiterpenos, geralmente obtidos da extração do óleo essencial de raízes de várias espécies de curcuma. Podemos encontrar na literatura, uma metodologia bem eficiente para a síntese total dessas moléculas,⁷ e em ambas as rotas sintéticas a etapa chave do processo envolve o uso de um derivado alquilideno do ácido de Meldrum (Esquema 5).



Por fim, ainda podemos evidenciar a síntese de cumarinas e alguns de seus derivados (Esquema 6).⁸ Através da reação entre derivados alquilideno do ácido de

Meldrum e fenóis, com catálise de um ácido de Lewis foi possível ter acesso a uma estratégia valiosa para obtenção de cumarinas, 1,4-dihidrocumarinas, cromonas e cromanonas. As cumarinas são produtos naturais muito conhecidos que exibem uma gama de atividades biológicas, possuindo atividade anticâncer, anti-HIV, anticoagulante, espasmolítica e antibacteriana, atividade citotóxica *in vitro* e *in vivo*.⁹ Muitos compostos sintéticos, que contêm a porção cumarina, são bem conhecidos por seu odor, estabilidade a meio básico e disponibilidade. São amplamente utilizados em perfumes, sabões e detergentes, nas indústrias farmacêuticas e agroquímicas.^{10,11} Já as 1,4-dihidrocumarinas, cromonas e cromanonas são heterociclos farmacóforos presentes em diversos compostos bioativos.¹²

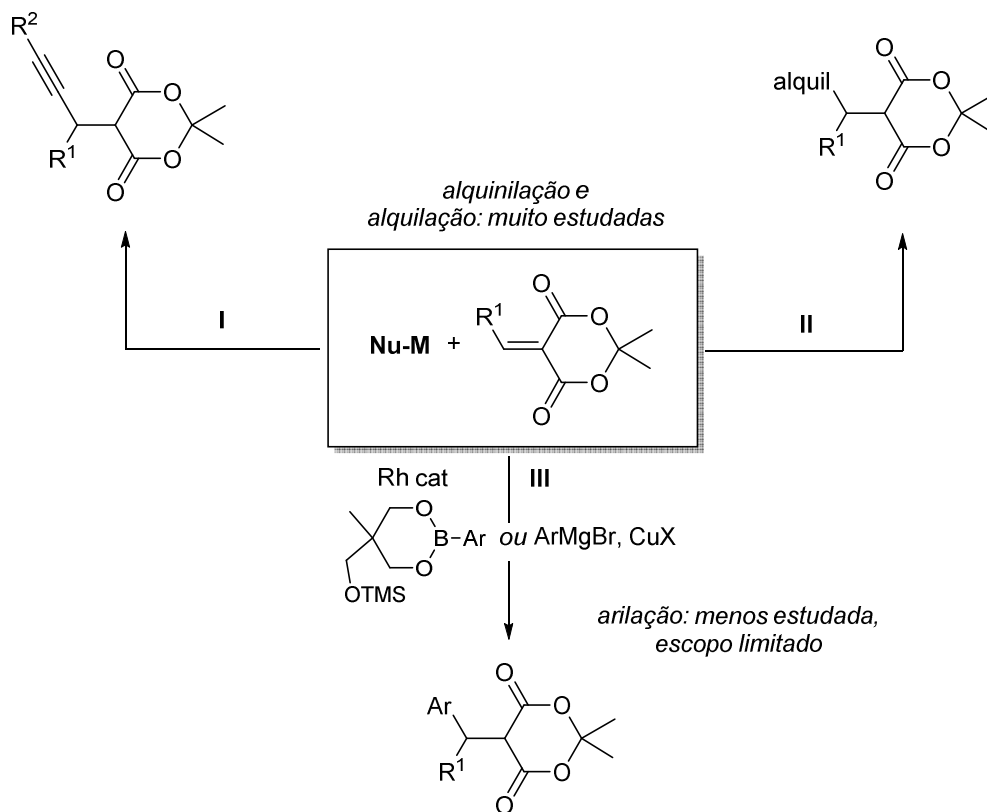


Esquema 6

3.3 Reações de adição conjugada

Devido às propriedades de aceptor de Michael dos derivados alquilídenos do ácido de Meldrum, as reações de adição conjugada a estes substratos são bem exploradas na literatura, principalmente as reações de adição conjugada de alcinos catalisadas por cobre,¹³ zinco¹⁴ e ródio (Esquema 7, rota I).¹⁵ Alquilações conjugadas

catalisadas por cobre também foram relatadas usando reagentes de dialquilzinco,¹⁶ bem como a adição de vinilestananos, catalisada por Rh (Esquema 7, rota II).¹⁷



Esquema 7

Por outro lado, a adição conjugada de nucleófilos arílicos aos alquilidenos de Meldrum tem sido pouco estudada. Podemos encontrar na literatura a adição de dioxaborinanos catalisada por Rh,¹⁸ e a adição de Grignard catalisada por cobre (Esquema 7, rota III).¹⁹ Esses métodos, no entanto, apresentam algumas limitações. O primeiro exige o uso de um alquilideno com um grupo arila contendo um átomo de oxigênio coordenador na posição *orto*, enquanto o último é limitado a apenas algumas variações de substituintes nos dois reagentes. Uma estratégia para contornar esse problema seria o uso de reagentes organometálicos mais seletivos e, dessa forma, a obtenção de uma maior variedade de moléculas e com uma maior tolerância a grupos funcionais.

3.4 Reagentes organometálicos

A adição conjugada de reagentes organometálicos à duplas ligações deficientes em elétrons é uma metodologia amplamente empregada para formação de ligações C-C. Geralmente substratos α,β -insaturados são utilizados para esse tipo de reação. A reatividade do organometálico provém do caráter iônico da ligação entre o carbono e o metal, e pode ser mensurada através da diferença de eletronegatividade entre os dois átomos (Figura 4).

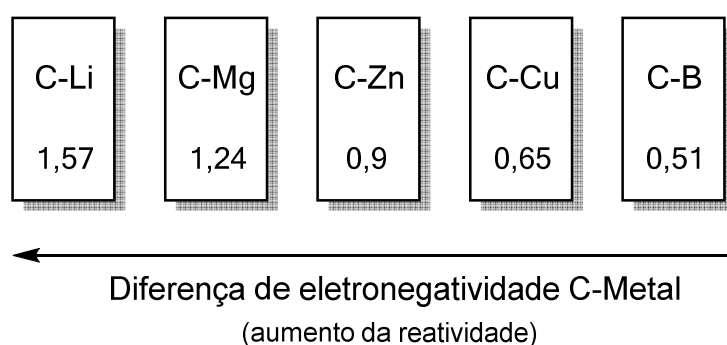
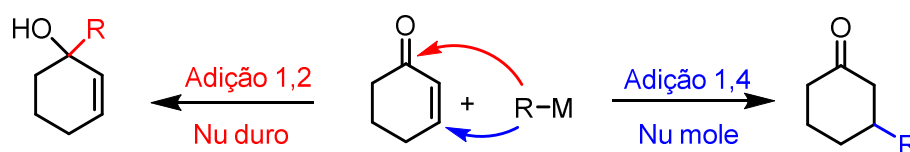


Figura 3. Diferença de eletronegatividade entre o carbono e o respectivo metal.

De acordo com a teoria HSAB (do inglês *hard and soft acids and bases*) desenvolvida por Ralph G. Pearson, nucleófilos podem ser considerados duros ou moles. O termo *duro* se aplica a espécies pequenas, com alta densidade de carga, ou seja, uma nuvem eletrônica pequena muito compacta e conseqüentemente dificilmente polarizável. Já o termo *mole* se aplica a espécies grandes, com baixa densidade de carga, ou seja, uma nuvem eletrônica grande e maleável, e conseqüentemente facilmente polarizável. Ainda de acordo com Pearson, a ligação terá um caráter iônico mais favorável se for de mesma natureza, exemplificado, uma espécie *duro* irá ter preferência por reagir com uma espécie *duro*, e uma espécie *mole* irá ter preferência por reagir com uma espécie *mole*. Nos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum podemos encontrar dois sítios duros na posição 4 e 6 do ácido de Meldrum e um sítio mole, na posição 5.

Os reagentes de Grignard e organolítio possuem uma alta diferença de eletronegatividade, 1,24 e 1,57 respectivamente (Figura 3), e por esse motivo são considerados nucleófilos duros, reagindo preferencialmente com sítios duros.

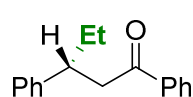
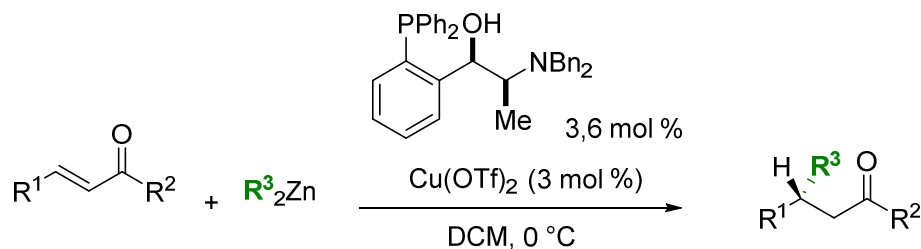
Portanto em reação com um composto α,β -insaturado por exemplo, eles se adicionam na carbonila, via reação de adição 1,2. Já os organocupratos e organoboratos possuem uma baixa diferença de eletronegatividade, 0,65 e 0,51 respectivamente (Figura 5), sendo considerados nucleófilos moles, e frente a compostos α,β -insaturados reagem preferencialmente com o carbono β , se adicionando via reação de adição 1,4 (Esquema 8).



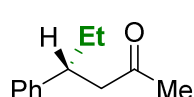
Esquema 8

Os compostos organozinco possuem uma diferença de eletronegatividade intermediária de 0,9, quando comparados com reagentes de Grignard e organocupratos, podendo reagir via adição 1,2 ou 1,4 dependendo das condições reacionais empregadas.

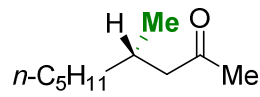
Como exemplo de reações de adição 1,4 de reagentes de zinco podemos citar o trabalho de Nakamura e colaboradores,²⁰ no qual os autores desenvolveram um ligante de aminohidroxifosfina derivado de alanina, para adição conjugada assimétrica, catalisada por cobre, de reagentes organozinco em compostos α,β -insaturados (Esquema 9).



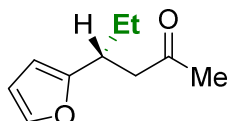
90% rend.
98% ee



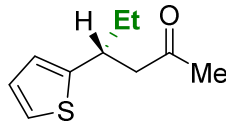
91% rend.
98% ee



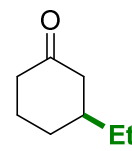
90% rend.
98% ee



89% rend.
99% ee



90% rend.
98% ee

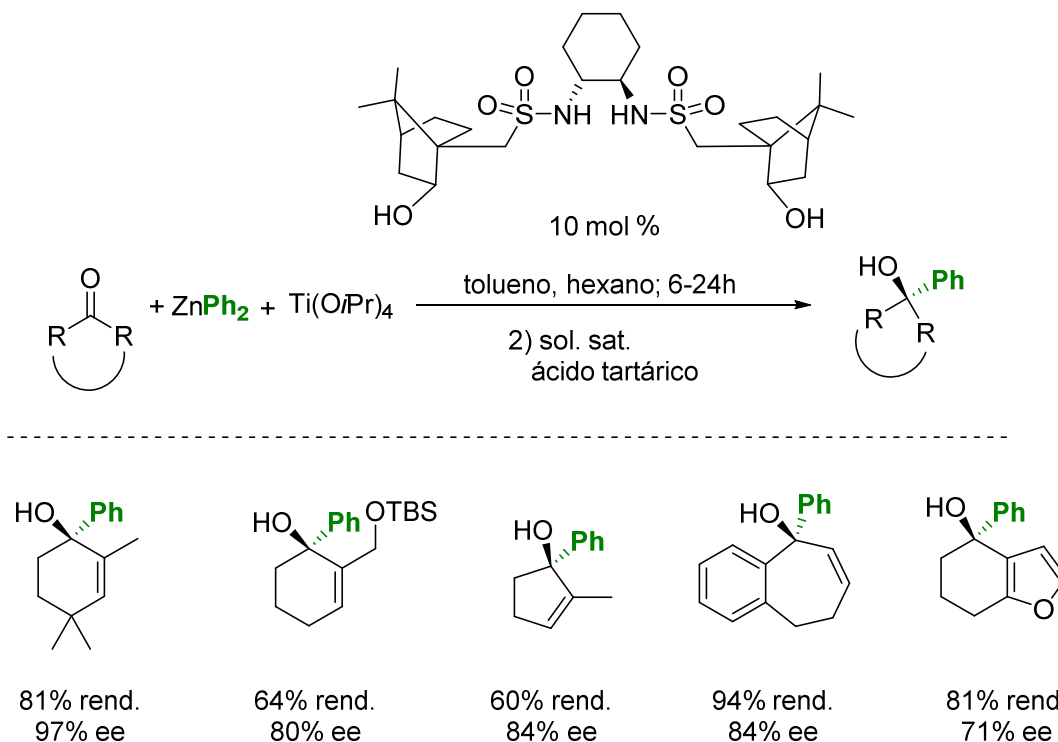


86% rend.
82% ee

Esquema 9

Os autores realizaram a reação de adição conjugada a uma variedade de enonas acíclicas e cíclicas, que apresentaram uma alta enantiosseletividade (98% ee) e bons rendimentos (79-91%). A reação foi aplicável a enonas alifáticas com substituintes β -arila e alquila. Tanto Et_2Zn , quanto Me_2Zn mostraram o mesmo nível de seletividade com 98% ee. De acordo com os autores, as enonas cíclicas são substratos mais pobres para o ligante, limitando a interação com o ligante utilizado, e por esse motivo a 2-ciclohexenona foi apenas moderadamente seletiva (82% ee).

Já no âmbito das reações de adição 1,2 com reagentes de zinco, podemos citar o trabalho de Patrick Walsh e colaboradores,²¹ no qual os autores propuseram uma adição assimétrica catalítica de difenilzinco à cetonas cíclicas α,β -insaturadas, na presença do ligante de titânio derivado do bis(sulfonamida) diol (Esquema 10).



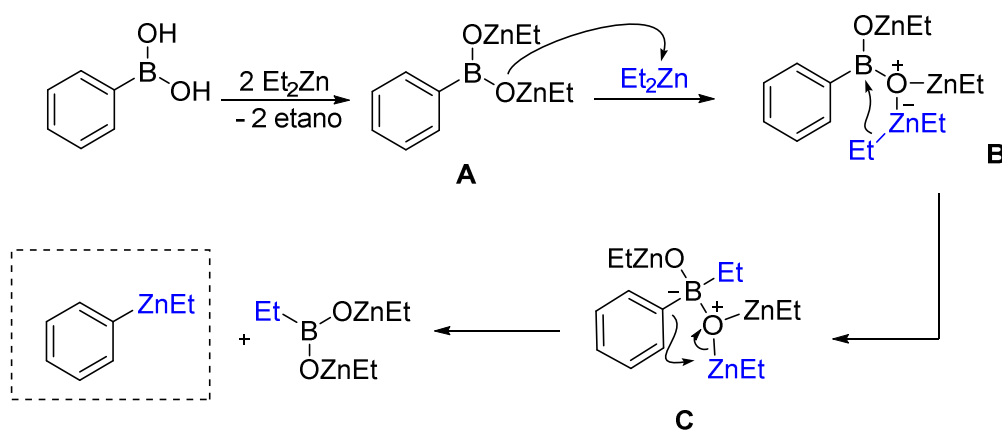
Esquema 10

Os autores desenvolveram um protocolo para adição de grupos fenila a enonas conjugadas cíclicas, através da utilização de difenilzinco, para formação dos álcoois terciários correspondentes. Foram obtidas enantiosseletividades de boas a excelentes (71-97%) com bons rendimentos (64-94%) para enonas cíclicas contendo substituintes na posição 2.

As reações de adições utilizando organometálicos de zinco são relatadas na literatura como dependentes da utilização de ligantes complexos que induzem assimetria e regioseletividade da ligação C-C formada. Além disso, existe uma séria limitação de substituintes transferíveis, uma vez que o difenilzinco é o único organometálico diarilzinco disponível comercialmente. O difenilzinco possui uma alta reatividade e conseqüentemente uma baixa seletividade na adição, o que faz com que ligantes mais robustos sejam necessários.

Neste contexto, visando solucionar as dificuldades na utilização de compostos de zinco, Bolm e colaboradores desenvolveram um procedimento para a formação de uma espécie mista de zinco, do tipo ArZnEt , que pode ser facilmente preparada através de uma reação de troca Boro/Zinco entre ácidos arilborônicos e dietilzinco.²²

Baseado em estudos teóricos, o mecanismo da reação de troca Boro/Zinco, para formação do intermediário ArZnEt , foi elucidado e está exposto no Esquema 11. Primeiramente, 2,0 equivalentes do Et_2Zn reagem com o ácido borônico mediante uma reação ácido-base, abstraindo os dois prótons, liberando duas moléculas de etano, e formando o intermediário **A**. Após, o par de elétrons do oxigênio ataca uma molécula de Et_2Zn , gerando o intermediário **B**. Em seguida ocorre a troca Zinco/Boro, no qual a etila é transferida para o orbital vazio do átomo de Boro. Essa transferência é possível uma vez que o zinco com carga negativa é muito instável, e com isso o intermediário **C** é formado. Após a formação do intermediário **C**, ocorre uma troca Boro/Zinco, com a transferência do grupo Ph para o átomo de zinco, gerando assim o reagente PhZnEt .



Esquema 11

Em um estudo teórico realizado por Rudolph e colaboradores,²³ uma comparação entre a transferência de etila e a transferência de arila do intermediário PhZnEt foi feita. Os autores determinaram que a adição de arila é preferencial quanto comparada a etila devido a uma sobreposição de orbitais π da arila simultaneamente com o zinco e com o orbital antiligante $\pi^*\text{C}=\text{O}$ (Figura 6) que confere ao sistema um estado de transição de mais baixa energia. Essa sobreposição fornece uma estabilização adicional ao sistema e não pode ser observada quando o grupo a ser transferido é a etila. Portanto, a transferência seletiva da arila é esperada.

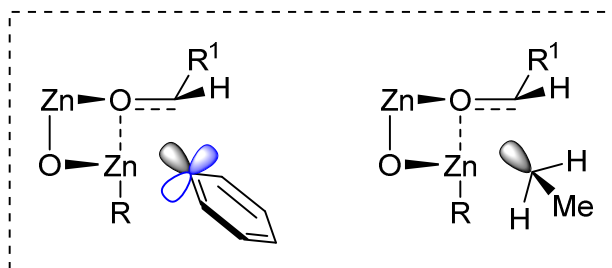
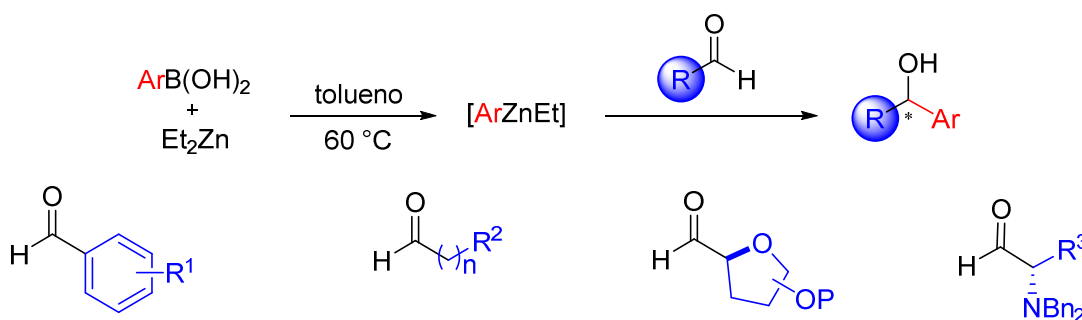


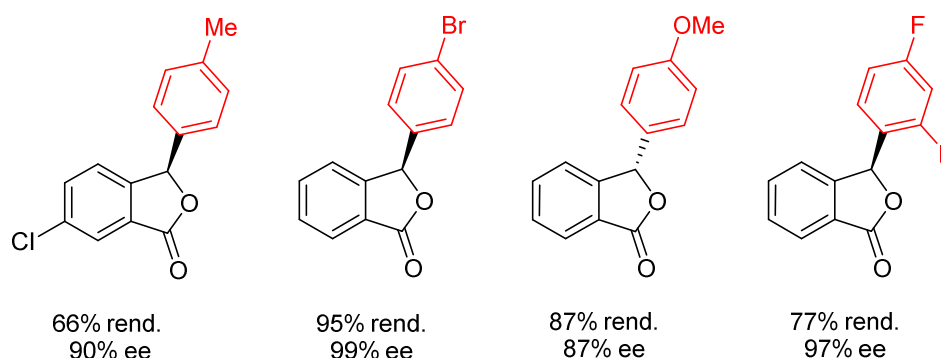
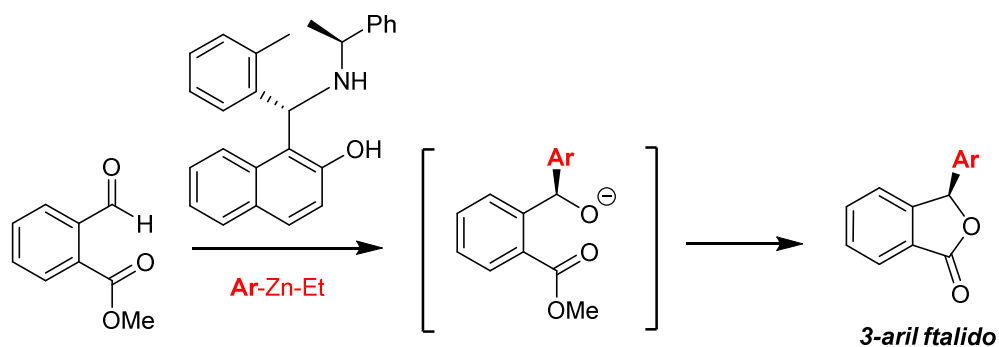
Figura 4. Interação orbitalar na transferência de PhZnEt a aldeídos.

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias para reações de adição estereo- e enantiosseletivas de espécies ArZnEt a diferentes substratos, tais como aldeídos aromáticos e alifáticos, aldeídos derivados de carboidratos e derivados de aminoácidos, para formação de álcoois quirais (Esquema 12).^{24,25,26,27}



Esquema 12

Essa metodologia também foi empregada eficientemente na síntese de 3-arylftalidos²⁸ no qual síntese enantiosseletiva catalítica de 3-arylftalidos por uma combinação de uma arilação assimétrica de um aldeído com uma reação de lactonização foi realizada. Uma gama de 3-arylftalidos foram obtidos com boas a excelentes enantiosseletividades (Esquema 13).



Esquema 13

Considerando-se a praticidade na geração de grupos arila transferíveis resultante da troca Boro/Zinco entre ácidos arilborônicos e dietilzinco, esta pode ser uma estratégia valiosa para o desenvolvimento de uma metodologia de adição conjugada aos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.

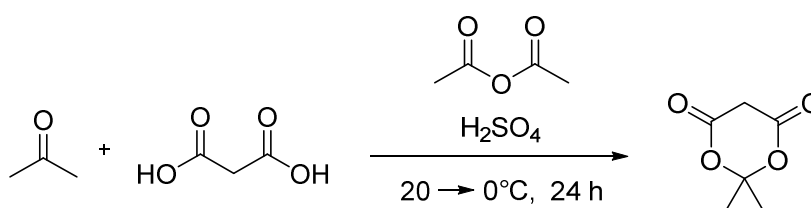
4. METODOLOGIA

4.1 Considerações gerais

Os espectros de RMN foram realizados em CDCl_3 em espectrômetros Varian VNNRS 300 MHz ou Varian VNMRJ 400 MHz à temperatura ambiente. Os deslocamentos químicos (δ) foram dados em partes por milhão a partir do pico de tetrametilsilano ($\delta = 0,00$ ppm) como padrão interno em RMN ^1H ou a partir do pico de solvente CDCl_3 ($\delta = 77,00$ ppm) em RMN ^{13}C . As medições de ESI-QTOF-MS

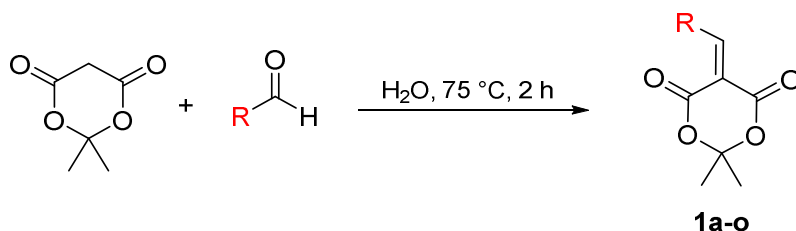
foram realizadas no modo de íon positivo (M/Z 50-2000). Os espectros de IR foram obtidos em um instrumento FTIR-ATR instantâneo. A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica (230-400 mesh). A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando sílica gel suportada GF254, com espessura de 0,25 mm. Para visualização, as placas de CCD foram colocadas sob luz UV de 254 nm, corada com vapor de iodo ou tratada com solução de vanilina seguido de aquecimento com soprador térmico. As reações sensíveis ao ar e a umidade foram conduzidas em sistema seco, previamente flambado, equipado com septos de borracha bem ajustados e sob pressão positiva de argônio.

4.2 Procedimento da síntese do ácido de Meldrum



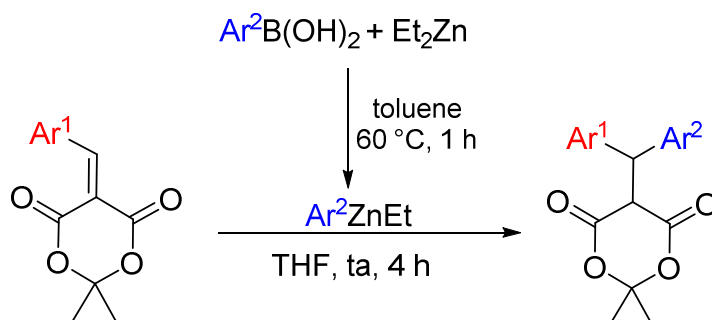
Adaptando o procedimento descrito por Davison e Bernhard,² em um erlenmeyer de 125 mL foram adicionados o ácido malônico (50 mmol, 5,2 g), anidrido acético (60 mmol, 6 mL) e 150 uL de ácido sulfúrico concentrado. A essa mistura foi colocado um termômetro, para verificação instantânea da temperatura do meio reacional, e então a acetona (50 mmol, 3,7 mL) foi adicionada lentamente, cuidando para que a temperatura se mantivesse entre 20°C-25°C. Após a adição, a mistura foi levada ao freezer onde ficou repousando por 24h. Decorrido este tempo, os cristais formados foram filtrados em funil de buchner e lavados com água gelada. O sólido foi então recristalizado em acetona e água, em uma proporção 1:2. Após, o sólido foi filtrado novamente em funil de buchner, lavado com água gelada e seco em bomba de vácuo.

4.3 Procedimento geral para a síntese dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum



Adaptando o método desenvolvido por Bigi,²⁹ em um balão de 50 mL, o ácido de Meldrum (5,5 mmol) foi dissolvido em água (10 mL), e após o aldeído (5 mmol) foi adicionado sob agitação vigorosa. A mistura reacional foi mantida em agitação por 2h, a temperatura de 75 °C. Após o sistema ser resfriado até à temperatura ambiente, o bruto reacional foi extraído 3x com acetato de etila, as fases orgânicas foram unidas e secas com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador. O sólido obtido foi seco sob vácuo e a purificação dos traços de aldeído de partida, quando presente, foi realizada por recristalização em metanol.

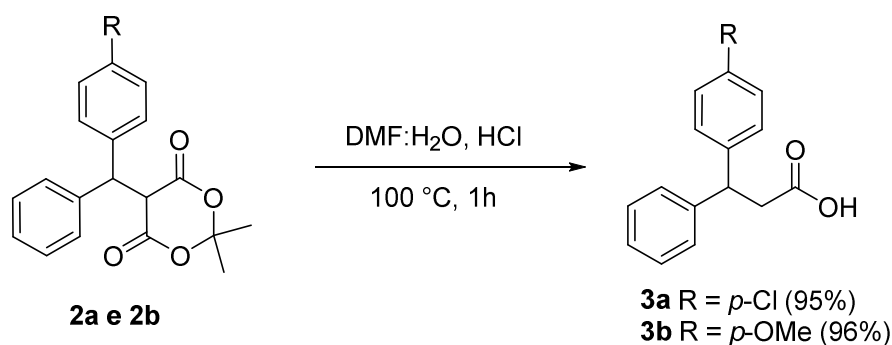
4.4 Procedimento geral para a reação de arilação



Em um schlenk previamente seco, em atmosfera de argônio, foram adicionados ácido arilborônico (1,6 equiv., 0,48 mmol) e tolueno seco (1 mL). Essa solução foi resfriada a 0°C, e uma solução 1,5 M de Et₂Zn em tolueno (4,8 equiv.,

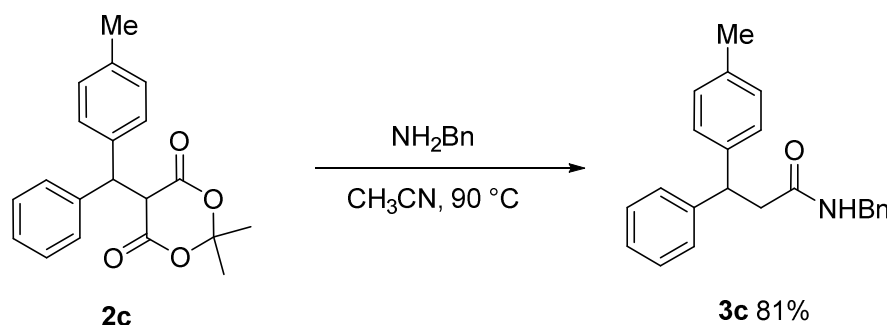
1,44 mmol, 0,96 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a 60°C durante 1 h e depois foi resfriada a 0 °C para a adição lenta de uma solução do alquilideno (0,3 mmol) em THF seco (2 mL). Após a adição, a mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4h. Decorrido esse tempo, a reação foi resfriada novamente a 0°C e uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) foi cuidadosamente adicionada. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, e o solvente removido em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila.

4.5 Procedimento geral para a reação de descarboxilação dos produtos arilados



Adaptando o método desenvolvido por Zemtsov e colaboradores³⁰, em um balão de 25 mL acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados 0,125 mL de HCl concentrado, 5 mL de uma mistura 10:1 de DMF/H₂O e o produto arilado **2** (0,3 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 100°C, permanecendo em agitação por 1 h. Posteriormente, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o produto foi concentrado sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro sem a necessidade de etapas adicionais de purificação.

4.6 Procedimento geral para a síntese da amida **3c**

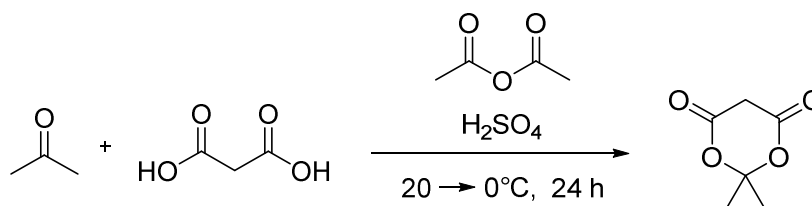


Adaptando o método desenvolvido por Choi Y. e colaboradores³¹, uma solução de **2c** (64,9 mg, 0,2 mmol) e benzilamina (22 μL , 0,2 mmol) em CH_3CN (2 mL) foi agitada a 90 ° C por 16 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O restante bruto foi purificado por cromatografia em coluna (DCM) para fornecer a N-benzil-3-fenil-3- (*p*-toluil) propenamida **3c** (53,4 mg, 81%) como um sólido amarelo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Síntese do ácido de Meldrum

Inicialmente, o ácido de Meldrum foi sintetizado de acordo com o procedimento desenvolvido por Davidson e Bernhard,² o qual utiliza como material de partida ácido malônico, acetona e quantidade catalítica de ácido sulfúrico (Esquema 14). A escala utilizada para a síntese deste composto foi de 50 mmol, e os rendimentos obtidos ficaram compreendidos entre 60-70%, sendo estes valores muito próximos aos reportados pelos autores. É importante ressaltar que para o produto ser formado em um bom rendimento, alguns cuidados devem ser tomados durante a adição dos reagentes, tais como manter a temperatura do meio reacional entre 20-25 °C e manter a agitação vigorosa durante a dissolução do ácido malônico. Após completa dissolução a reação deve permanecer no freezer (entre -5°C e 0°C) por 24h. O ácido de Meldrum obtido foi caracterizado via RMN ¹H (Figura 6).



Esquema 14

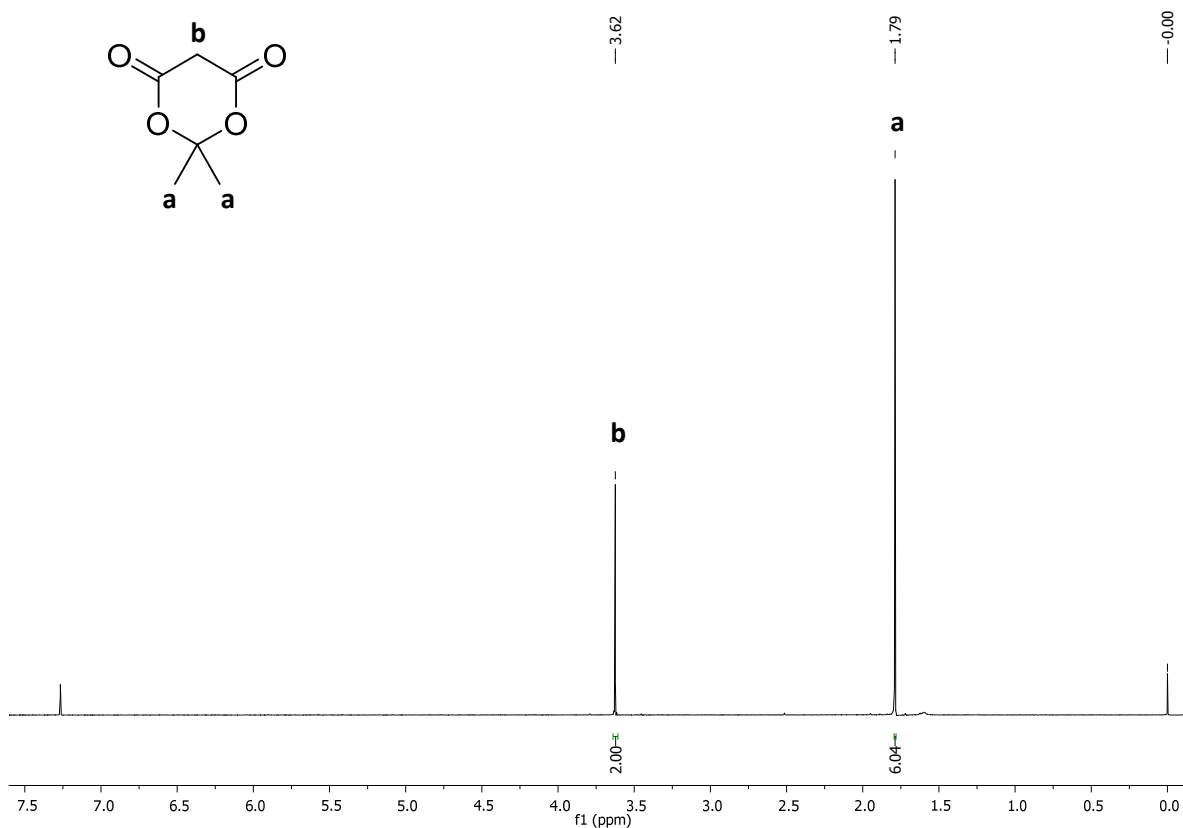


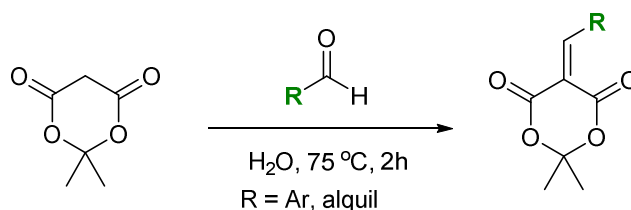
Figura 5. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400MHz para o ácido de Meldrum.

Através da análise de RMN ^1H é possível caracterizar o composto formado, o qual apresenta 2 simpletos. O primeiro sinal em 1,79 ppm, é integrado para 6H e são referentes as metilas do ácido de Meldrum, na posição 2 do anel. Já o segundo sinal, mais desblindado, em 3,62 ppm, é integrado para 2H e é referente aos hidrogênios ácidos na posição 5 do anel.

5.2 Síntese dos derivados alquilídenos do ácido de Meldrum

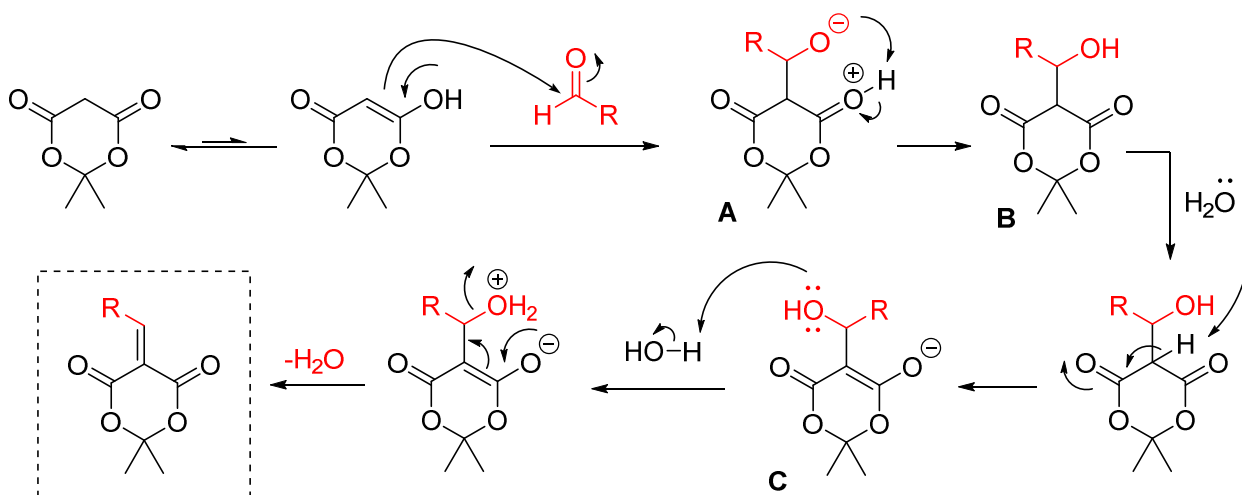
De posse do ácido de Meldrum, os alquilídenos correspondentes foram sintetizados (Esquema 15). Tais moléculas são formadas mediante uma reação

de Knoevenagel, solubilizando o ácido de Meldrum em água e adicionando o aldeído de interesse.



Esquema 15

O mecanismo inicia a partir da formação do enol (Esquema 16) que se adiciona a carbonila do aldeído, e após uma troca protônica no intermediário **A**, forma o produto de adição aldólica **B**. Subseqüentemente ocorre uma nova troca protônica, conduzindo a formação do intermediário **C**, que elimina uma molécula de água e forma o alquilideno através de uma eliminação do tipo E1_{cb}. Dessa forma, baseando-se nesse método descrito por Bigi e colaboradores²⁹, 22 alquilidenos derivados do ácido de Meldrum foram sintetizados em rendimentos moderados (Figura 6).



Esquema 16

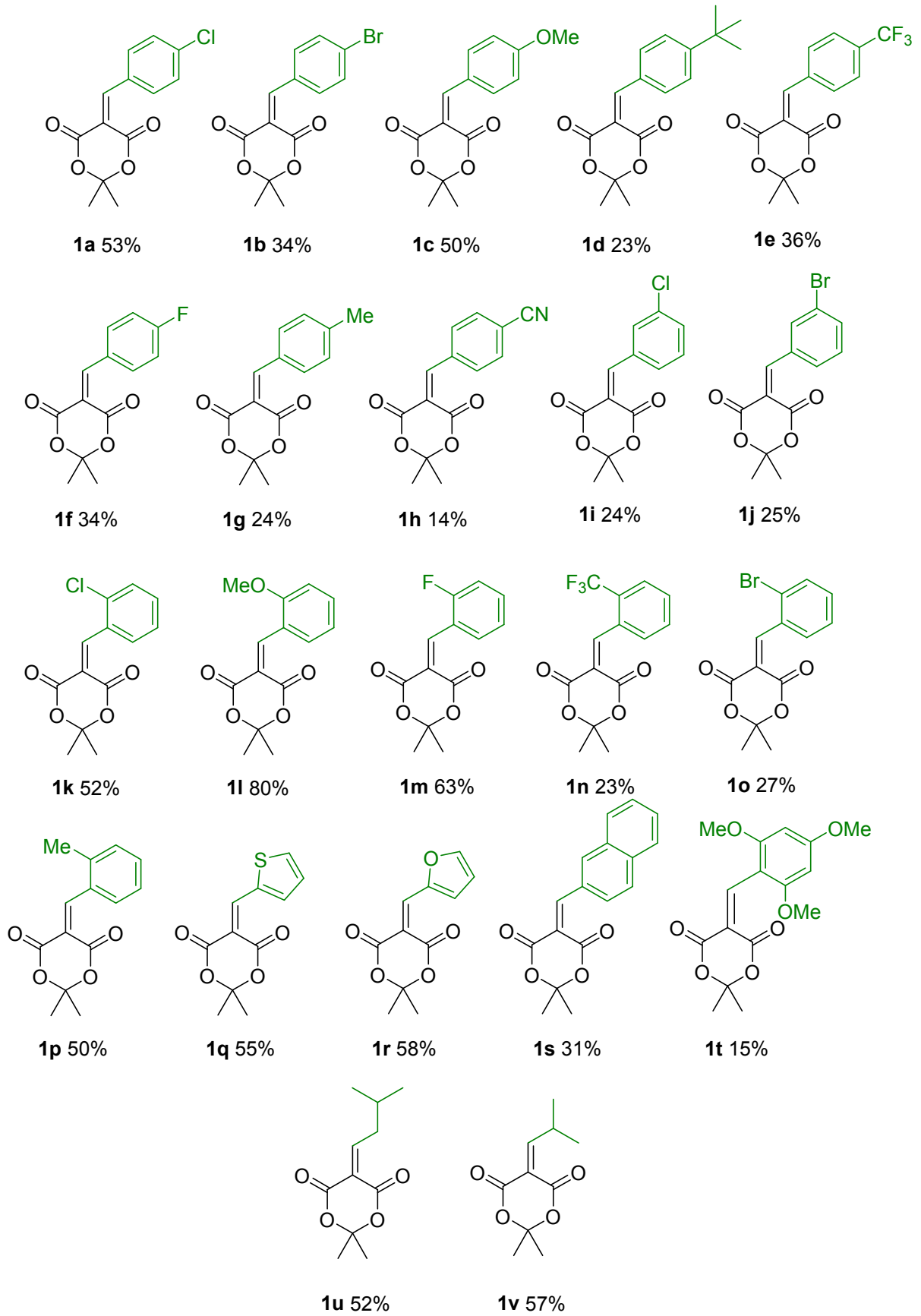


Figura 6. Derivados alquilidenos sintetizados neste trabalho.

Podemos observar que a reação funcionou para todos os perfis de substituição do anel aromático vindo do aldeído (Figura 6), como por exemplo, os compostos *para* substituídos **1a-1h**, os compostos *meta* substituídos **1i** e **1j**, os compostos *orto* substituídos **1k-1p**, e ainda tolerou aldeídos com anéis heteroaromáticos **1q** e **1r**, anéis condensados e altamente substituídos **1s** e **1t** e cadeias alifáticas **1u** e **1v**. Todos com rendimentos de moderados a bons (14-63%).

Embora existam muitos relatos na literatura sobre a síntese dos alquilidenos, a síntese foi muito desafiadora, uma vez que a forte característica deceptor de Michael destes substratos fazem com que eles sejam extremamente reativos frente à reações de adição 1,4. A purificação destes compostos foi de difícil execução, pois tentativas de isolar esses compostos por cromatografia em coluna em sílica conduziram à decomposição dos alquilidenos. A alternativa para contornar esse problema foi a recristalização, na qual alguns solventes foram testados, e metanol foi o solvente mais eficiente.

Os alquilidenos foram caracterizados via RMN ^1H e ^{13}C . A título de exemplo, o composto **1a** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H (Figura 7).

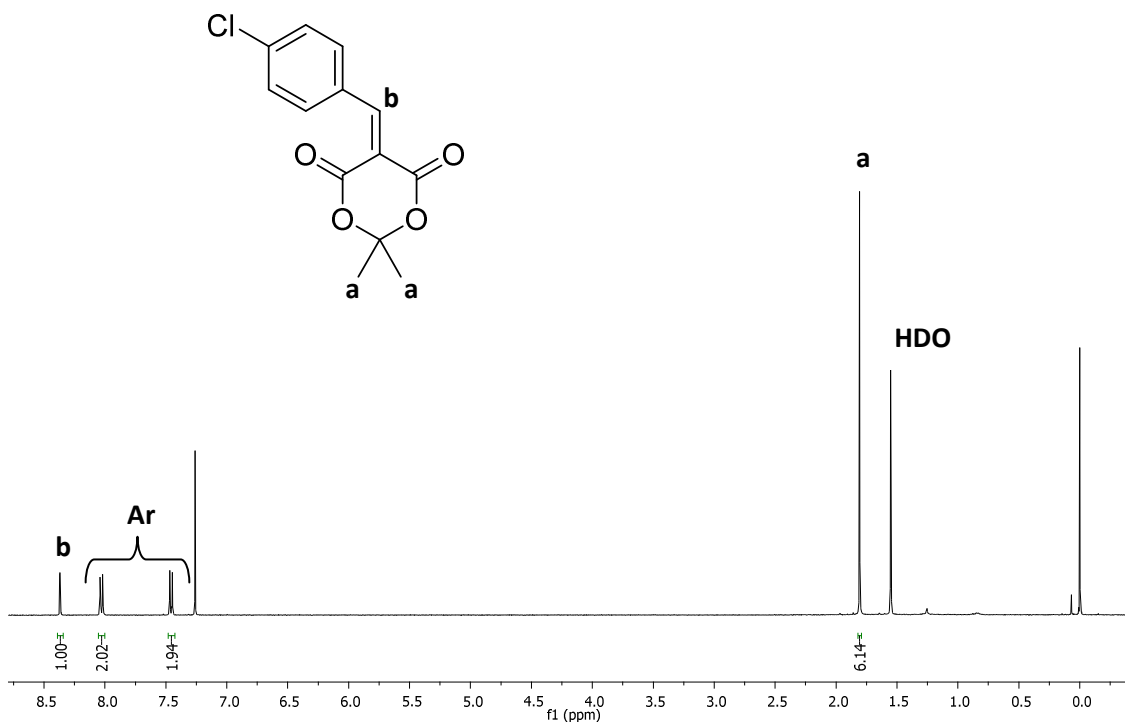


Figura 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400MHz do composto **1a**.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do composto **1a**, observa-se em 1,76 ppm um simpleto referente as metilas do grupo acetal integrado para 6H. Os sinais referentes aos 4H aromáticos encontram-se entre 8,25 e 7,25 ppm, no qual podemos observar o perfil de substituição *para* no anel aromático, pois cada sinal se apresenta como um duplete para 2H. Por fim, o sinal mais desblindado do espectro, um simpleto em 8,35 ppm integrado para 1H referente ao hidrogênio olefínico ligado ao carbono β .

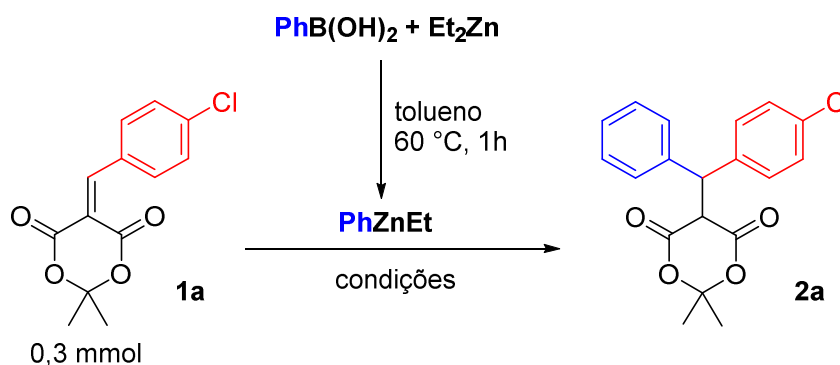
5.3 Otimização da reação de arilação conjugada

A espécie mista de zinco PhZnEt foi formada mediante uma condição previamente estabelecida pelo nosso grupo de pesquisa.²⁸ Inicialmente, os substratos utilizados como modelo, foi o alquilideno substituído com *p*-Cl (**1a**), e ácido fenilborônico. Diversos parâmetros reacionais foram estudados e os resultados do estudo de otimização estão descritos na Tabela 1.

Os rendimentos das reações de otimização foram analisados via RMN de ^1H , utilizando mesitileno como padrão interno. A primeira etapa da otimização foi o estudo estequiométrico entre o nucleófilo (PhZnEt) e o eletrófilo (derivado alquilideno do ácido de Meldrum) para a formação do produto arilado **2a**. A escala de reação foi realizada com 0,3 mmol, e para variar a quantidade de PhZnEt em relação ao eletrófilo foram utilizadas diferentes quantidades de ácido fenilborônico e dietilzinco, sempre em uma proporção 1:3. Nas entradas 1, 2 e 3 (Tabela 1) baixos rendimentos foram observados entre 20-49%. Acreditando que a baixa taxa de formação de produto poderia estar relacionada a baixa pureza dos reagentes utilizados, foram feitos testes para investigar os reagentes e solventes usados. O ácido fenilborônico foi então recristalizado em hexano. Utilizando o ácido fenilborônico recristalizado e seco em bomba de vácuo, as reações foram novamente repetidas, e estão apresentadas nas entradas 4, 5 e 6. Os rendimentos aumentaram consideravelmente da faixa de 20-49% para 78-86%, comprovando a necessidade de recristalização do ácido borônico antes do uso. Levando em consideração que a variação da estequiometria do PhZnEt não apresentou uma diferença significativa no rendimento, os estudos posteriores foram realizados com a menor quantidade do PhZnEt . O passo seguinte foi a avaliação do solvente,

os quais foram testados tolueno, tetrahydrofurano (THF), diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), ciclopentil metil éter (CPME) e metil terc butil éter (MTBE) (entradas 7-11).

Tabela 1. Otimização das condições da reação de arilação



Entrada	PhB(OH) ₂ (eq.)	Et ₂ Zn (eq.)	Tempo (h)	Solvente	Rend.(%)*
1^{a,c}	2,4	7,2	2h	THF	20
2^{a,c}	1,6	4,8	2h	THF	49
3^{a,c}	1,2	3,6	2h	THF	32
4^{b,c}	2,4	7,2	2h	THF	82
5^{b,c}	1,6	4,8	2h	THF	86
6^{b,c}	1,2	3,6	2h	THF	78
7^{b,c}	1,2	3,6	2h	tolueno	N.R.
8^{b,c}	1,2	3,6	2h	DCM	58
9^{b,c}	1,2	3,6	2h	DMF	14
10^{b,c}	1,2	3,6	2h	CPME	49
11^{b,c}	1,2	3,6	2h	MTBE	46
12^{b,c}	1,2	3,6	4h	THF	86
13^{b,c}	1,6	4,8	4h	THF	94
14^{b,c}	2,4	7,2	4h	THF	95

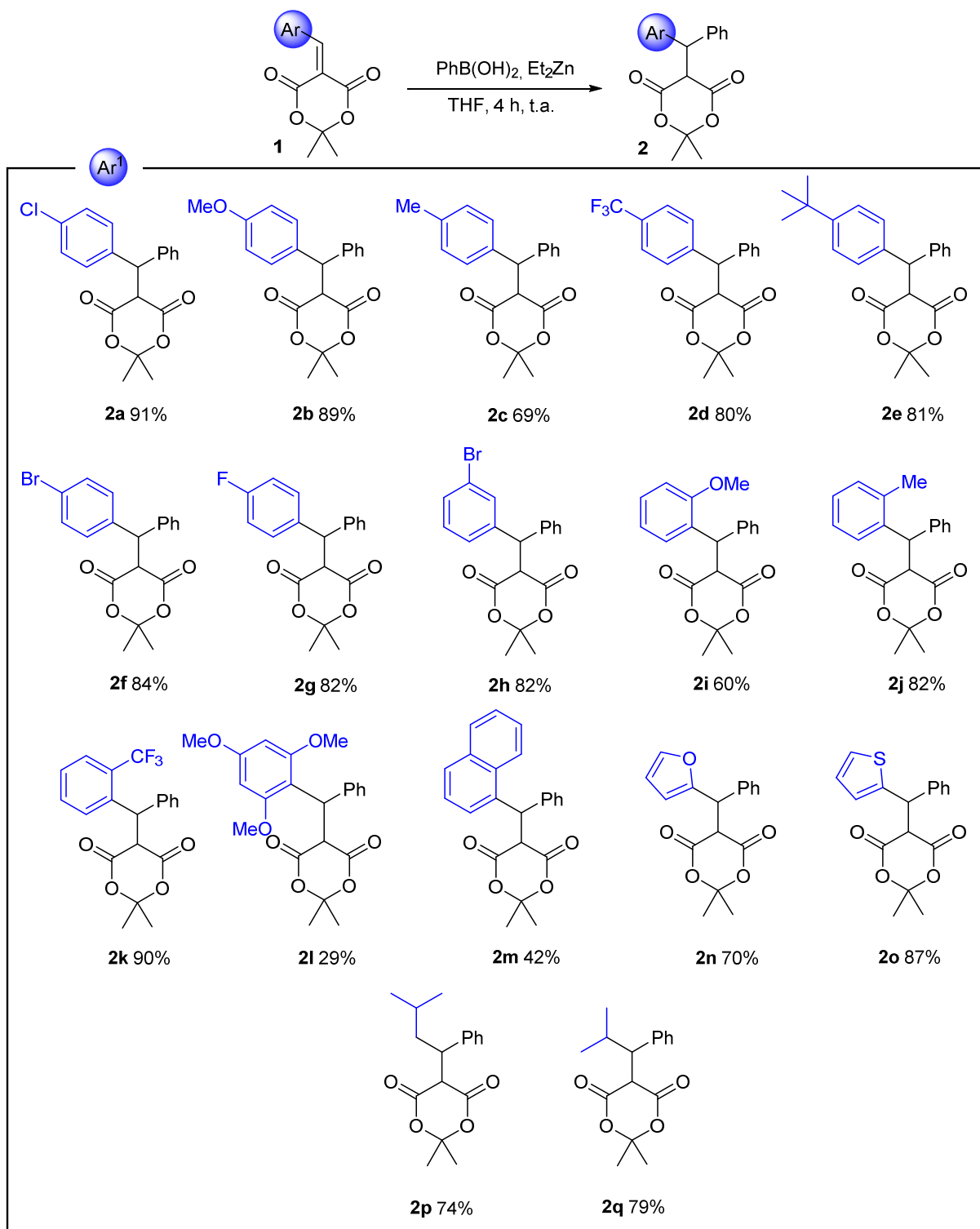
a- Ácido borônico não recristalizado; b- ácido borônico recristalizado; c- solvente (1mL) e tolueno (1mL)

* Rendimentos obtidos via RMN de ¹H utilizando mesitileno como padrão interno

A reação realizada apenas em tolueno (entrada 7) não foi bem sucedida, uma vez que este não solubiliza bem o derivado alquilideno do ácido de Meldrum. Comparando todos os solventes utilizados, o solvente mais adequado para a formação dos produtos de interesse foi THF, uma vez que o rendimento foi de 78% (entrada 6). Após a escolha do solvente, o aumento do tempo reacional foi realizado para verificar a sua influência. Com o aumento do tempo para 4 horas de reação, e houve um acréscimo no rendimento de 78% para 86% (entrada 12). Um estudo mais detalhado da quantidade de PhZnEt foi realizado novamente, e com o aumento de 1,2 eq. Para 1,6 eq de PhZnEt, o produto foi obtido com 94% de rendimento (entrada 13). Com o aumento para 2,4 eq. De PhZnEt, houve manutenção do alto rendimento. Portanto, as condições descritas na entrada 13 foi escolhida como ideal, uma vez que utiliza uma quantidade menor de reagente organometálico (1,6 equivalentes de ácido fenilborônico, 4,8 equivalentes de dietilzinco, em THF, por 4 horas reacionais).

5.4 Abrangência da metodologia (escopo 1)

A partir da condição reacional otimizada, foi possível realizar o estudo da abrangência da metodologia. Dos 22 alquilidenos sintetizados, 17 exemplos de produtos arilados foram obtidos, com rendimentos entre 29-91% (Esquema 17).



Esquema 27

A reação tolerou uma variedade de substratos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, e ainda diferentes perfis de substituição, nas posições *orto*, *meta* e *para*. As arilações de substratos contendo *p*-Cl, *p*-OMe, *p*-CF₃, *o*-Me e *m*-Br foram realizadas com sucesso e os produtos arilados **2a**, **2b**, **2d**, **2j** e **2h**, foram

obtidos com ótimos rendimentos (80-91%). O efeito estérico também foi avaliado e a reação é igualmente eficiente quando substituintes *orto* estão presentes no material de partida, sendo que a transferência de um grupo fenil para os alquilidenos com grupos *o*-OMe e *o*-CF₃ proporcionou os produtos desejados **2i** e **2k** com 60% e 90% de rendimento, respectivamente. O substituinte 1-naftila mais volumoso na posição *orto* e *meta* também foi tolerado e o composto **2m** foi obtido com um rendimento de 42%. A presença de dois grupos *o*-OMe que possui maior impedimento estérico, levou a uma diminuição no rendimento do produto **2l**, formado em 29% de rendimento isolado. A reação de arilação de alquilidenos substituídos por cadeias laterais heterocíclicas 2-furano e 2-tiofeno também foi realizada e os compostos **2n** e **2o** foram obtidos com 70% e 87% de rendimento, respectivamente. Por fim, foi possível realizar a reação de arilação em substratos alquilidenos com cadeias laterais alifáticas, que conduziu a formação dos produtos **2p** e **2q** também em bons rendimentos de 74% e 79% respectivamente.

Os alquilidenos **1h**, **1i**, **1k**, **1m** e **1o** (Figura 8), não forneceram os produtos de interesse. No caso do **1h**, acredita-se que o intermediário ArZnEt tenha interagido com o grupo funcional nitrila, levando a formação de produtos laterais que não foram isolados.

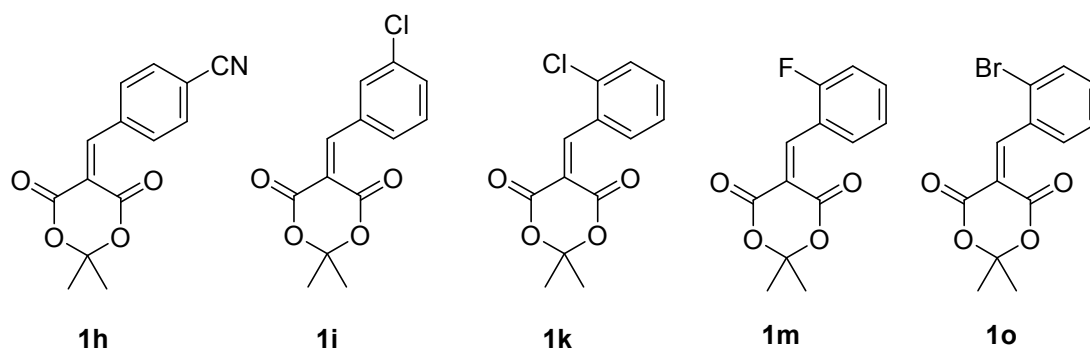


Figura 8. Alquilidenos que não forneceram os produtos arilados

Já o produto arilado a partir do alquilideno **1i** foi formado com um rendimento muito baixo, e não foi possível purificá-lo, do subproduto proveniente da adição/tranferência de etila. A transferência de etila só foi observada para esse exemplo e não foi possível identificar o motivo da competição entre adição de etila e arila, uma vez que o alquilideno com um átomo de bromo na mesma posição formou o produto de interesse apenas com a transferência do grupo fenil. Os substratos

substituídos por átomos de halogênio na posição *orto*, **1k**, **1m** e **1o** não conduziram a formação dos respectivos produtos de arilação.

A título de ilustração a caracterização do composto **2a** será discutida e o espectro de RMN ^1H é apresentado na Figura 9.

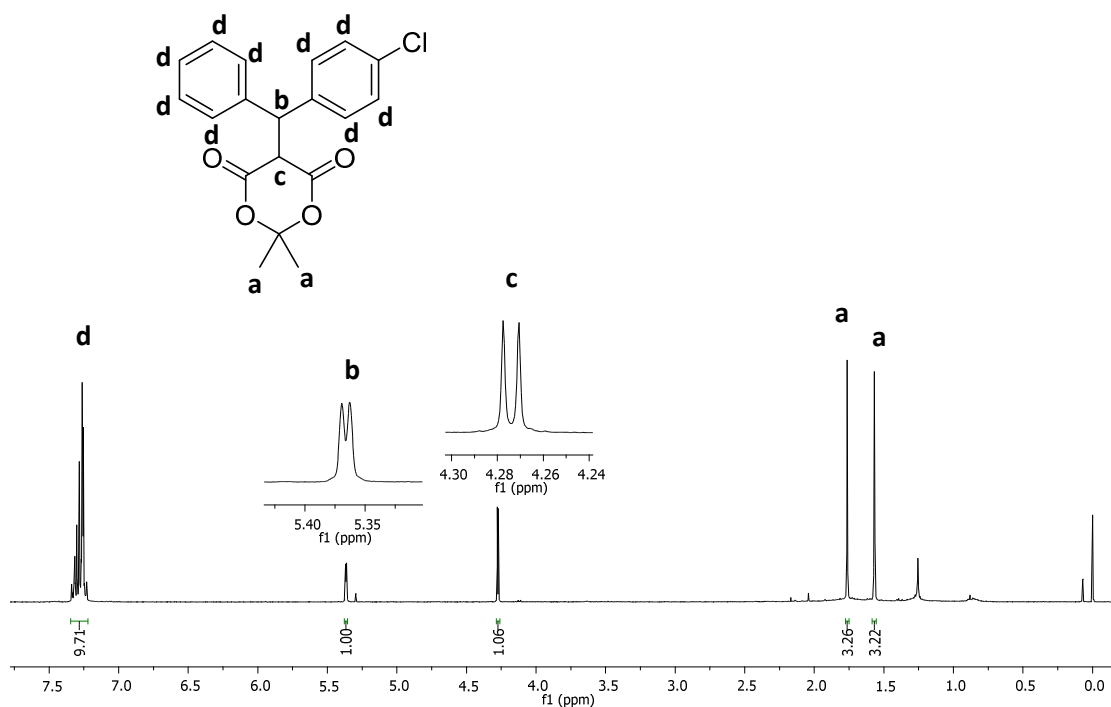
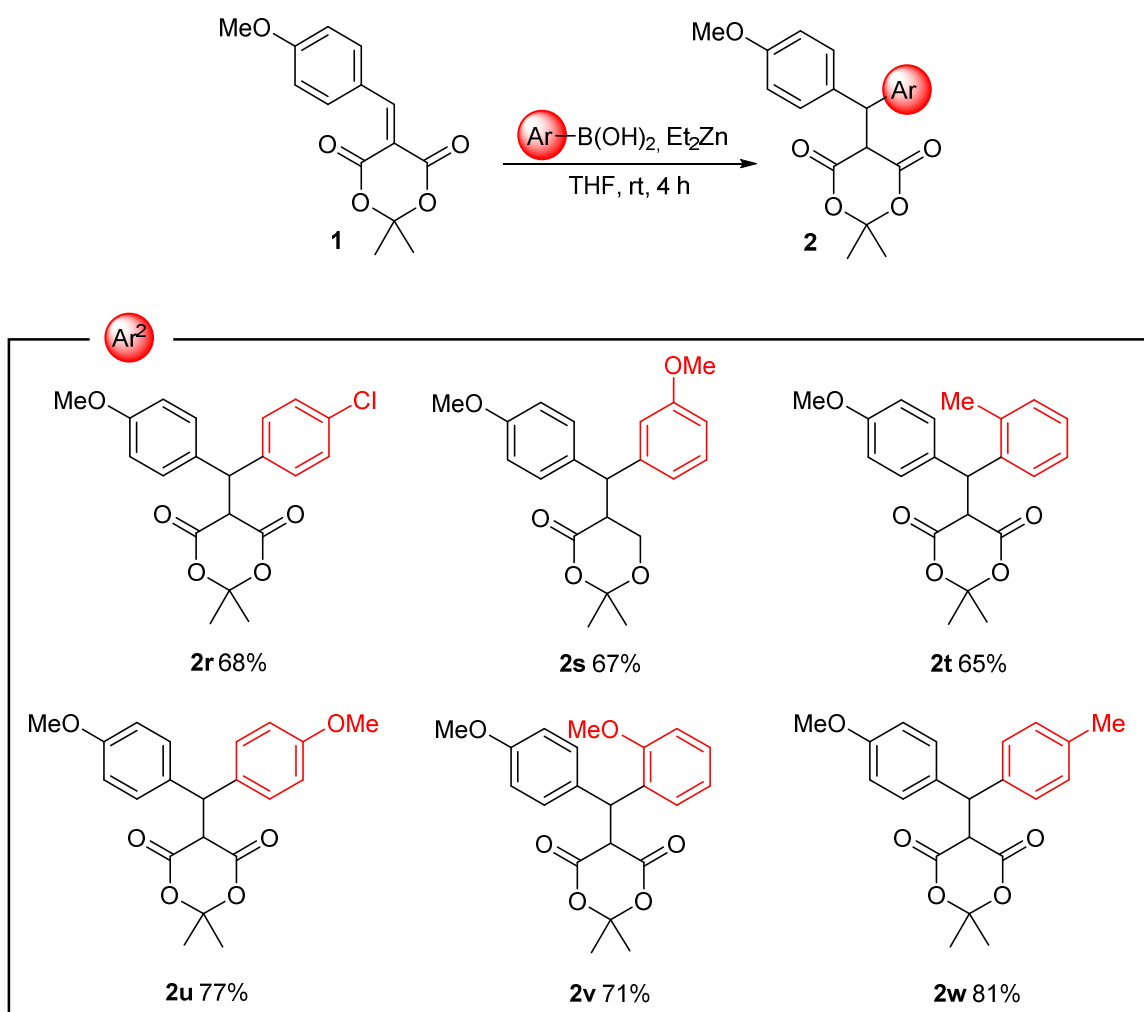


Figura 9. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400MHz do composto **2a**

Ao analisar o espectro de RMN de hidrogênio do composto **2a**, podemos observar em 1,75 ppm e 1,51 ppm os sinais referentes as metilas grupo acetal, como dois simpletos integrados para 3H cada (**a**). Mais desblindado podemos observar os dois dupletos em 4,27 e 5,36 ppm, integrados para 1H cada, referente ao hidrogênio da posição α -carbonila (**c**) e ao hidrogênio benzílico (**b**). Estes hidrogênios acoplam entre si, e por esse motivo cada sinal é observado na forma de um duplete com constante de acoplamento $J = 2,7$ Hz. Por fim, entre 7,0 e 7,5 ppm podemos encontrar um multiplete referente aos 9H aromáticos presentes na molécula.

5.5 Versatilidade da metodologia (escopo 2)

Após o estudo de abrangência do método, no qual todos os alquilidenos sintetizados foram empregados na reação de arilação, a variação do padrão de substituição do ácido borônico foi realizada, visando assim demonstrar a versatilidade da metodologia desenvolvida. Dessa forma, a partir da utilização de diferentes espécies mistas de zinco, 6 exemplos com rendimentos entre 65% e 81%, foram obtidos (Esquema 18). É importante salientar que todos os ácidos arilborônicos foram previamente purificados através de uma filtração a quente seguido de uma recristalização em hexano, como relatado anteriormente. Este cuidado é de vital importância para o funcionamento da reação.

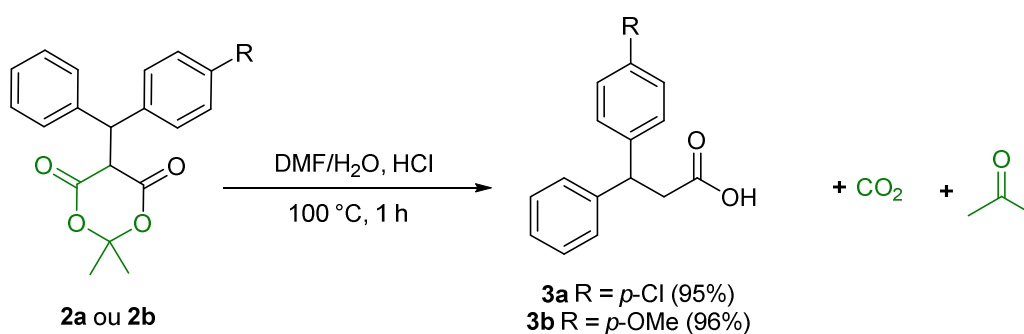


Esquema 38

Cabe salientar que a reação tolerou a adição de grupamentos arila com diferentes substituintes vindos do ácido borônico, com grupos retiradores e doadores de elétrons, como por exemplos os compostos **2r** e **2w**. A reação ainda tolerou todos os perfis de substituição, nas posições *para*, *meta* e *orto*. (**2u**, **2s** e **2v**). Com isso, a versatilidade da metodologia foi comprovada, uma vez que foi possível construir o perfil de substituição de interesse no produto arilado, apenas escolhendo adequadamente o ácido borônico na formação do intermediário, $ArZnEt$, e o aldeído na formação do material de partida.

5.6 Formação dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos (**3a** e **3b**)

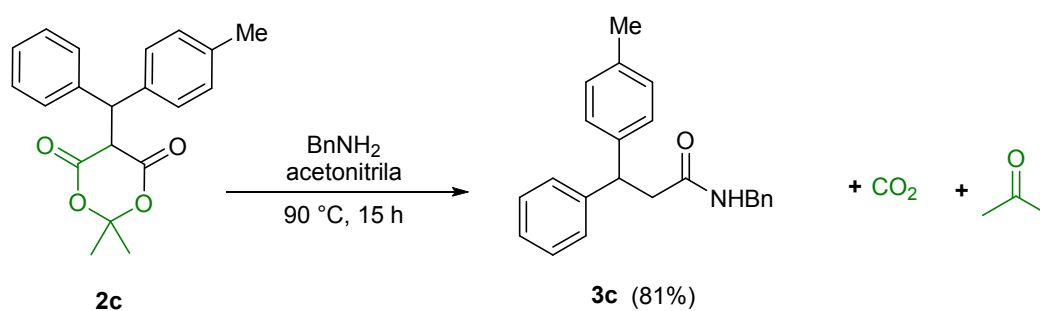
Para comprovar a eficiência da rota sintética para a formação de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos, a reação de descarboxilação dos compostos **2a** e **2b**, foi realizada (Esquema 19).³⁰ A reação foi conduzida em uma mistura DMF/H₂O na proporção 10:1, com adição de HCl, em 100 °C por 1 hora. Os ácidos carboxílicos β -dissubstituídos **3b** e **3c** foram obtidos com excelentes rendimentos, 95% e 96% respectivamente. É importante salientar que a reação foi limpa, tendo como subprodutos apenas CO₂ e acetona, e não necessitou de etapas de purificação.



Esquema 19

5.7 Formação da amida β -dissubstituída (**3c**)

Por fim, para destacar a utilidade da reação desenvolvida, foi realizada a formação de uma amida β -diarilada (Esquema 20). Adaptando o procedimento descrito na literatura,³² no qual o composto **2c** e benzilamina foram misturados em acetonitrila, por 16 horas a 90 °C. A amida **3a** correspondente foi isolada com um rendimento de 81%.



Esquema 20

7. REFERÊNCIAS

1. MELDRUM, A. N. LIV. - A β -lactonic acid from acetone and malonic acid. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 93, n. 598, p. 598–601, 1908.
2. DAVIDSON, D.; BERNHARD, S. A. The Structure of Meldrum's Supposed β -Lactonic Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 10, p. 3426–3428, 1948.
3. B BORDWELL, F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. **American Chemical Society**, v. 21, n. 10, p. 456–463, 1988.
4. MCNAB, B. H. Meldrum's Acid. **Department of chemistry , University of Edinburgh**, p. 345–358, 1961.
5. BYUN, K.; MO, Y.; GAO, J. New insight on the origin of the unusual acidity of Meldrum's acid from ab initio and combined QM/MM simulation study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 17, p. 3974–3979, 2001.
6. FILLION, E.; FISHLOCK, D. Total synthesis of (\pm)-Taiwaniaquinol B via a domino intramolecular Friedel-Crafts acylation/carbonyl α -tert-alkylation reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 38, p. 13144–13145, 2005.
7. MAHULIKAR, P. P.; MANE, R. B. Application of Meldrum's acid in natural product synthesis. Synthesis of ar-turmerone and α -curcumene. **Journal of Chemical Research**, n. 1, p. 15–18, 2006..
8. FILLION, E. et al. Yb(OTf)₃-catalyzed reactions of 5-alkylidene Meldrum's acids with phenols: One-pot assembly of 3,4-dihydrocoumarins, 4-chromanones, coumarins, and chromones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 409–412, 2006.

9. KOSTOVA, I. Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 5, p. 29–46, 2005.
10. KUCHANA, V. et al. A REVIEW ON BIOLOGICAL ACTIVITY AND SYNTHETIS OF. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 10, p. 3510–3527, 2017.
11. SRIKRISHNA, D.; GODUGU, C.; DUBEY, P. K. A Review on Pharmacological Properties of Coumarins. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 2, p. 113–141, 2018
12. SAENGCHANTARA, S. T.; WALLACE, T. W. Chromanols, chromanones, and chromones. **Natural Product Reports**, v. 3, n. December, p. 465–475, 1986.
13. MISHRA, S.; LIU, J.; APONICK, A. Enantioselective Alkyne Conjugate Addition Enabled by Readily Tuned Atropisomeric P,N-Ligands. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 9, p. 3352–3355, 2017.
14. KNÖPFEL, T. F.; BOYALL, D.; CARREIRA, E. M. Diastereoselective zinc-catalyzed conjugate addition of alkynes. **Organic Letters**, v. 6, n. 13, p. 2281–2283, 2004.
15. FILLION, E.; ZORZITTO, A. K. Enantioselective rhodium-catalyzed conjugate alkynylation of 5-benzylidene Meldrum's acids with TMS-acetylene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 41, p. 14608–14609, 2009.
16. FILLION, E.; WILSILY, A. Asymmetric synthesis of all-carbon benzylic quaternary stereocenters via Cu-catalyzed conjugate addition of dialkylzinc reagents to 5-(1-arylalkylidene) Meldrum's acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 9, p. 2774–2775, 2006.
17. MAHONEY, S. J.; DUMAS, A. M.; FILLION, E. Asymmetrie addition of alkenylstannanes to alkyldiene meldrum's acids. **Organic Letters**, v. 11, n. 22, p. 5346–5349, 2009.
18. ALLEN, J. C.; KOCIOK-K, G.; FROST, C. G. Rhodium-catalysed

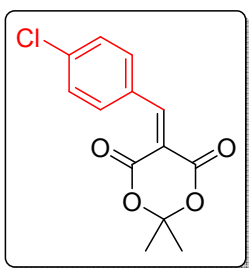
- enantioselective synthesis of 4-arylchroman-2-ones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. Scheme 2, p. 32–35, 2012.
19. TAYLOR, P.; HASLEGO, M. L.; SMITH, F. X. Conjugate Addition of Grignard Reagents to Substituted Isopropylidene Methylenemalonates. **Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, p. 421–427, 1980.
 20. HAJRA, A.; YOSHIKAI, N.; NAKAMURA, E. Aminohydroxyphosphine Ligand for the Copper-Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition of Organozinc Reagents. **Organic Letters**, v. 8, n. 18, p. 4153–4155, 2006.
 21. LI, H.; GARCI, C.; WALSH, P. J. Catalytic asymmetric addition of diphenylzinc to cyclic α,β -unsaturated ketones. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 15, p. 5425–5427, 2004.
 22. BOLM, C.; RUDOLPH, J. Catalyzed asymmetric aryl transfer reactions to aldehydes with boronic acids as aryl source. **JACS communications**, v. 124, 2002.
 23. RUDOLPH, J. et al. Phenyl versus ethyl transfer in the addition of organozinc reagents to aldehydes: A theoretical study. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 42, n. 26, p. 3002–3005, 2003.
 24. WOUTERS, A. D. et al. Enantioselective Arylations Catalyzed by Carbohydrate-Based Chiral Amino Alcohols. **European Journal of Organic Chemistry** p. 2351–2356, 2010.
 25. MORO, A. V. et al. Chiral Triphenylprolinol Ligands for the Efficient Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry** p. 3696–3703, 2010.
 26. WOUTERS, A. D. et al. Boron – Zinc Exchange in The Diastereoselective Arylation of Sugar-Based Aldehydes : Stereoselective Synthesis of (+) -7- epi -Goniofufurone and Analogues. **Synthesis** n. Scheme 1, p. 2222–2233, 2013.

27. WOUTERS, A. D.; DIOGO, S. L. Diastereoselective Addition of Arylzinc Reagents to Sugar Aldehydes. **Organic Letters** 2012.
28. CARLOS, A. M. M.; STIELER, R.; LÜDTKE, D. S. Biomolecular Chemistry enabled by arylation – lactonization of. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, p. 283–289, 2019.
29. BIGI, F. et al. Clean synthesis in water . Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum ' s acid and aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 5203–5205, 2001.
30. ZEMTSOV, A. A. et al. Nucleophilic trifluoromethylation of arylidene Meldrum ' s acids. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 25, p. 2998–3000, 2009.
31. BOISBRUN, M. et al. A Convenient Preparation of β -Acetamido Substituted Tryptamine Derivatives. **Monatshefte fur Chemie**, v. 134, p. 1641–1649, 2003.
32. CHOI, Y. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Facile synthesis and biological evaluation of 3 , 3-diphenylpropanoyl piperazines as T-type calcium channel blockers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 1, p. 215–219, 2011.

8. APÊNDICE A – CARACTERIZAÇÃO

8.1 Caracaterização dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum

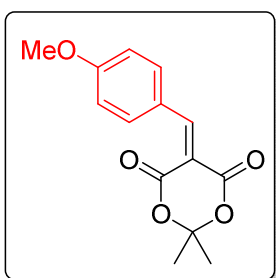
5-(4-clorobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**1a**)



Sólido branco. **Rendimento:** 0,42 g, 53%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H); 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 1,80 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,1; 159,7; 156,5; 140,1; 135,0; 130,0; 129,1; 115,0; 104,7; 27,6.

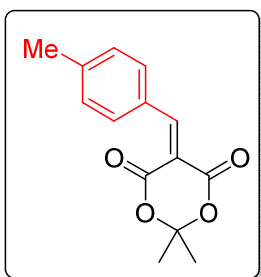
5-(4-metoxibenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**1b**)



Sólido amarelo. **Rendimento:** 0,52 g, 50%.

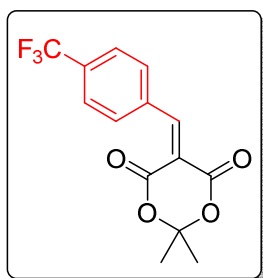
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H); 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 1,79 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,6; 164,0; 160,4; 157,8; 137,6; 124,7; 114,3; 110,8; 104,1; 55,6; 27,4.

2,2-dimetil-5-(4-metilbenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**1c**)



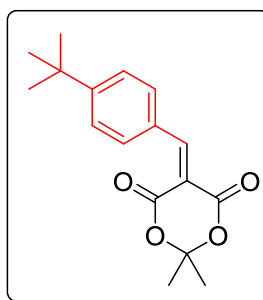
Sólido branco. **Rendimento:** 0,17 g, 24%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H); 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,44 (s, 3H); 1,80 (s, 6H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ 163,5; 160,0; 158,2; 145,4; 134,2; 129,5; 129,1; 113,3; 104,3; 27,6; 21,9.

2,2-dimetil-5-(4-(trifluorometil)benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**1d**)

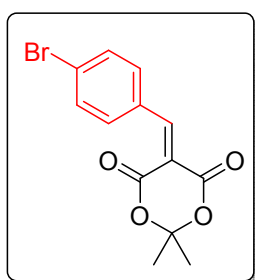
Sólido branco. **Rendimento:** 0,43 g, 36%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H); 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 1,83 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,4; 159,2; 155,7; 134,8 (q, *J* = 1,3 Hz); 134,0 (q, *J* = 32,9 Hz); 132,8; 125,4 (q, *J* = 3,8 Hz); 123,4 (q, *J* = 272,7 Hz); 117,3; 105,0; 27,7.

5-(4-(terc-butil)benzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**1e**)

Sólido branco. **Rendimento:** 0,30 g, 26%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H); 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 1,80 (s, 6H); 1,35 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,6; 160,0; 158,3; 158,0; 134,2; 129,0; 125,8; 113,4; 104,4; 35,4; 30,9; 27,5.

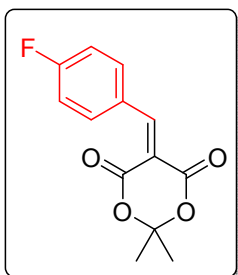
5-(4-bromobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**1f**)

Sólido branco. **Rendimento:** 0,80 g, 60%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H); 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 1,81 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,0; 159,6; 156,5; 134,9; 132,1; 130,5; 128,9; 115,2; 104,7; 27,6.

5-(4-fluorobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**1g**)

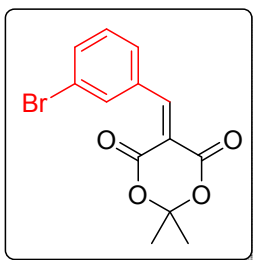
Sólido branco. **Rendimento:** 0,34 g, 34%.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H); 8,24 – 8,09 (m, 2H); 7,24 – 7,06 (m, 2H); 1,79 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 165,7 (d, *J* = 258,9 Hz); 163,2; 159,8; 156,6; 136,8 (d, *J* = 9,5 Hz); 128,0 (d, *J* = 3,2 Hz); 116,1 (d, *J* = 21,9 Hz); 114,0 (d, *J* = 2,1 Hz); 104,6; 27,6.

5-(3-bromobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**1h**)

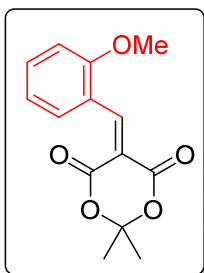
Sólido branco. **Rendimento:** 0.30 g, 25%.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H); 8,17 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,94 – 7,90 (m, 1H); 7,70 – 7,65 (m, 1H); 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 1,81 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,7; 159,3; 155,9; 136,0; 135,5; 133,5; 131,7; 130,1; 122,6; 116,2; 104,8; 27,7.

5-(2-metoxibenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**1i**)

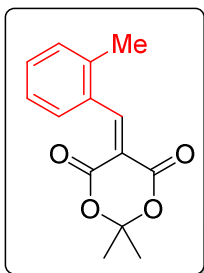
Sólido amarelo. **Rendimento:** 0,30 g, 80%.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H); 7,96 (dd, *J* = 7,8; 1,7 Hz, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 1H); 7,02 (td, *J* = 7,8; 0,8 Hz, 1H); 6,95 (dd, *J* = 8,4; 0,8 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 1,83 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,2; 160,0; 159,5; 153,0; 135,0; 132,4; 121,4; 120,4; 115,1; 110,9; 104,4; 55,7; 27,5.

2,2-dimetil-5-(2-metilbenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**1j**)

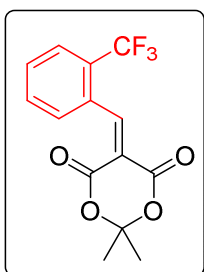
Sólido branco. **Rendimento:** 0,52 g, 53%.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,70 (s, 1H); 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,40 (td, *J* = 7,8; 1,3 Hz, 1H); 7,30 – 7,21 (m, 2H); 2,43 (s, 3H); 1,83 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,6; 159,3; 157,2; 139,2; 132,3; 131,4; 130,5; 130,2; 125,7; 116,1; 104,6; 27,7; 20,2.

2,2-dimetil-5-(2-(trifluorometil)benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**1k**)

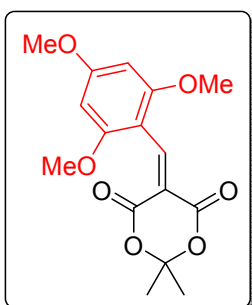
Sólido branco. **Rendimento:** 0,75 g, 50%.



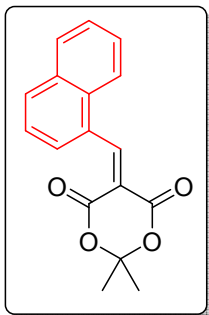
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (q, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,78 – 7,73 (m, 1H); 7,63 – 7,54 (m, 3H); 1,81 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 161,6; 158,4; 154,7 (q, *J* = 0,6 Hz); 131,4 (q, *J* = 1,0 Hz); 131,2 (q, *J* = 2,0 Hz); 130,3; 130,1; 127,9 (q, *J* = 30,9 Hz); 125,9 (q, *J* = 5,1 Hz); 123,7 (q, *J* = 273,8 Hz); 119,8 (q, *J* = 0,9 Hz); 105,3; 27,7.

2,2-dimetil-5-(2-(trifluorometil)benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**1l**)

Sólido amarelo. **Rendimento:** 0,31 g, 24%.

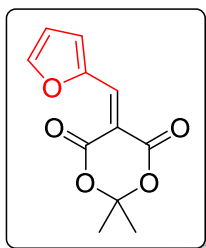


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H); 6,10 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,83 (s, 6H); 1,83 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 165,7; 163,5; 161,0; 160,9; 147,7; 114,5; 106,0; 104,0; 90,6; 55,6; 55,5; 27,2.

2,2-dimetil-5-(naftalen-1-ilmetileno)-1,3-dioxano-4,6-diona(**1m**)

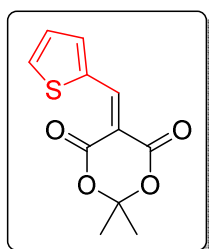
Sólido amarelo. **Rendimento:** 0,34 g, 31%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1H); 8,03 – 7,99 (m, 2H); 7,99 – 7,94 (m, 1H); 7,94 – 7,89 (m, 1H); 7,64 – 7,50 (m, 3H); 1,85 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162,7; 159,3; 156,4; 133,3; 133,2; 131,7; 129,9; 129,1; 129,0; 127,7; 126,6; 124,9; 123,5; 117,0; 104,7; 27,8.

5-(furan-2-ilmetileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona(**1n**)

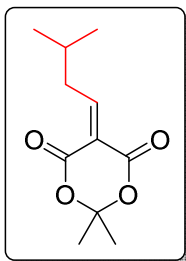
Sólido branco. **Rendimento:** 0,78g, 70%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (dd, *J* = 1,1; 0,5 Hz, 1H); 8,02 (dt, *J* = 5,1; 1,1 Hz, 1H); 7,91 (ddd, *J* = 4,0; 1,4; 0,5 Hz, 1H); 7,28 (dd, *J* = 5,1; 4,0 Hz, 1H); 1,78 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,4; 161,0; 149,1; 144,9; 141,7; 136,4; 128,2; 107,0; 104,6; 27,5.

2,2-dimetil-5-(tiofen-2-ilmetileno)-1,3-dioxano-4,6-diona(**1o**)

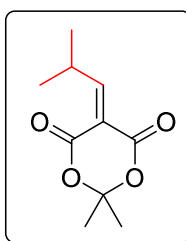
Sólido marrom. **Rendimento:** 0,95g, 80%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,85 (dd, *J* = 1,7; 0,6 Hz, 1H); 6,75 (ddd, *J* = 3,9; 1,7; 0,8 Hz, 1H); 1,77 (s, 6H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 163,2; 160,2; 150,4; 150,2; 141,2; 128,0; 115,2; 107,5; 104,5; 27,5.

2,2-dimetil-5-(3-metilbutilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (**1p**)

Óleo sem cor. **Rendimento:** 0,55 g, 52%.

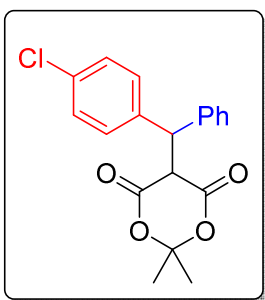
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,03 – 1,89 (m, 1H); 1,75 (s, 6H); 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167,8; 161,7; 159,7; 118,6; 104,7; 39,6; 28,5; 27,5; 22,4;

2,2-dimetil-5-(2-metilpropilidene)-1,3-dioxano-4,6-diona (**1q**)

Sólido branco. **Rendimento:** 0,56 g, 57%.

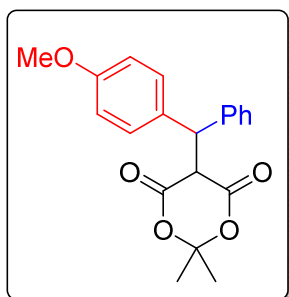
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 3,86 – 3,72 (m, 1H); 1,74 (s, 6H); 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 173,6; 162,1; 159,6; 116,2; 104,8; 29,5; 27,6; 21,2.

8.2 Caracterização dos produtos arilados

5-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2a**)

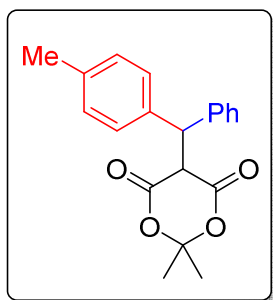
Sólido branco. **Rendimento:** 94,1 mg, 91%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 – 7,22 (m, 9H); 5,37 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,57 (s, 3H).
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164,5; 164,4; 139,6; 138,6; 133,0; 130,7; 129,1; 128,6; 128,5; 127,3; 105,2; 51,1; 48,3; 28,2; 27,5.

5-((4-metoxifenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2b**)

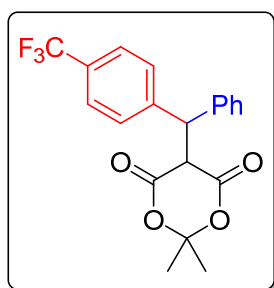
Sólido branco. **Rendimento:** 90,8 mg, 89%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,28 (m, 4H); 7,27 – 7,21 (m, 3H); 6,86 – 6,80 (m, 2H); 5,34 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,28 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,52 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 164,7; 158,6; 140,4; 132,0; 130,5; 128,9; 128,4; 127,0; 113,7; 105,1; 55,2; 51,2; 48,5; 28,2; 27,6.

2,2-dimetil-5-(fenil(*p*-toluil)metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2c**)

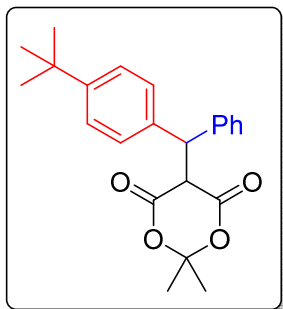
Sólido branco. **Rendimento:** 67,07 mg, 69%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,28 (m, 4H); 7,27 – 7,22 (m, 1H); 7,21 – 7,16 (m, 2H); 7,14 – 7,08 (m, 2H); 5,35 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 4,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 1,51 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,8; 164,7; 140,2; 136,9; 136,7; 129,1; 129,08; 129,07; 128,4; 127,0; 105,1; 51,2; 48,8; 28,2; 27,6; 21,0. **IV** (cm⁻¹): 2918, 1789, 1743, 1386, 1362, 1304, 1008, 723, 700. **EMAR** (ESI):) calculado para (C₂₀H₂₁O₄): 325,1440; encontrado: 325,1429.

2,2-dimetil-5-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2d**)

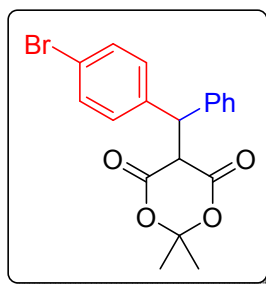
Sólido branco. **Rendimento:** 90,7 mg, 80%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 – 7,53 (m, 2H); 7,46 – 7,40 (m, 2H); 7,37 – 7,27 (m, 5H); 5,45 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,31 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,78 (s, 3H); 1,59 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,4; 164,3; 144,2 (q, *J* = 1,2 Hz); 139,2; 129,6; 129,3 (q, *J* = 32,6 Hz); 129,2; 128,7; 127,5; 125,3 (q, *J* = 3,8 Hz); 124,1 (q, *J* = 272,0 Hz); 105,3; 51,0; 48,5; 28,2; 27,5.

5-((4-(ter-butil)fenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2e**)

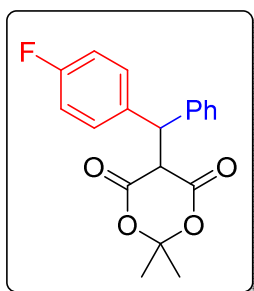
Sólido branco. **Rendimento:** 88,9 mg, 81%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 – 7,20 (m, 9H); 5,35 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,30 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,30 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,8; 164,78; 149,9; 140,2; 136,9; 129,2; 128,8; 128,3; 127,0; 125,3; 105,1; 51,2; 48,8; 34,4; 31,3; 28,2; 27,7.

5-((4-bromofenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2f**)

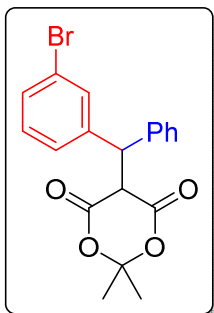
Sólido branco. **Rendimento:** 102,4 mg, 84%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,40 (m, 2H); 7,35 – 7,24 (m, 5H); 7,21 – 7,17 (m, 2H); 5,35 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,28 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,57 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,5; 164,4; 139,5; 139,1; 131,4; 131,0; 129,1; 128,6; 127,3; 121,2; 105,2; 50,9; 48,3; 28,2; 27,5.

5-((4-fluorofenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2g**)

Sólido branco. **Rendimento:** 80,7 mg, 82%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,24 (m, 7H); 7,02 – 6,95 (m, 2H); 5,38 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,28 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,55 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,7; 164,5; 163,8 (d, *J* = 246,2 Hz); 139,9; 135,7 (d, *J* = 3,2 Hz); 131,0 (d, *J* = 7,9 Hz); 129,0; 128,5; 127,2; 115,2; (d, *J* = 21,3 Hz); 105,2; 51,2; 48,3; 28,2; 27,6.

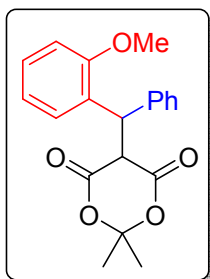
5-((3-bromofenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2h**)

Sólido branco. **Rendimento:** 95,2 mg, 82%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 7,47 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,40 – 7,36 (m, 1H); 7,35 – 7,22 (m, 6H); 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 5,35 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,57 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164,4; 164,3; 142,5; 139,2; 132,2; 130,2; 129,8; 129,1; 128,6; 127,9; 127,4; 122,4; 105,2; 51,0; 48,4;

28,2; 27,5. **IV** (ATR, cm⁻¹): 1785, 1748, 1309, 1292, 1187, 1053, 1013, 920, 786, 720, 697. **EMAR** (ESI): massa calculada (C₁₉H₁₈BrO₄): [M+H]⁺ : 389.0388, encontrada: 389.0387.

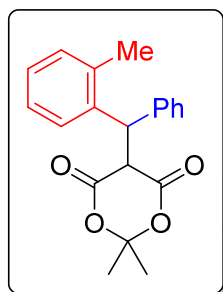
5-((2-metoxifenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2i**)

Sólido branco. **Rendimento:** 61,2 mg, 60%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 7,40 – 7,26 (m, 5H); 7,23 – 7,17 (m, 1H); 6,89 – 6,81 (m, 3H); 5,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 4,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 1,70 (s, 3H). **RMN ¹³C**

(100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 165,5; 164,7; 156,0; 140,7; 130,7; 129,4;

128,9; 128,6; 127,9; 127,1; 120,5; 109,8; 104,5; 54,8; 50,4; 44,8; 28,2; 27,5.

2,2-dimetil-5-(fenil(o-toluil)metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2j**)

Sólido branco. **Rendimento:** 79,7 mg, 82%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,49 (m, 1H); 7,27 – 7,13 (m, 8H); 5,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 4,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 2,19 (s, 3H); 1,77 (s, 3H); 1,64 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 165,6;

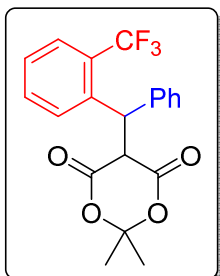
164,1; 139,3; 138,6; 136,8; 130,8; 129,0; 128,2; 128,19; 127,3;

126,9; 126,3; 105,0; 51,3; 45,5; 28,3; 27,5; 20,0. **IV** (ATR, cm⁻¹):

2919, 1787, 1746, 1316, 1293, 1194, 1175, 1055, 1010, 897, 743. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₀H₂₁O₄): [M+H]⁺ : 325.1440, encontrado: 325.1449.

2,2-dimetil-5-(fenil(2-(trifluorometil)fenil)metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2k**)

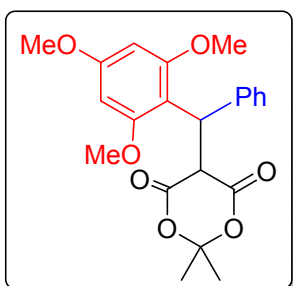
Sólido branco. **Rendimento:** 102,1 mg, 90%.



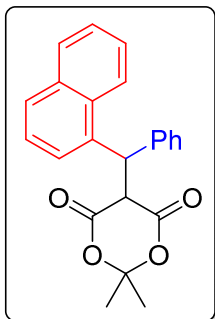
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,31 – 7,21 (m, 2H); 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 5,80 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 4,18 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 1,76 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 164,3; 163,7; 139,6 (q, *J* = 1,2 Hz); 138,7; 135,6; 133,5; 131,8 (q, *J* = 1,0 Hz); 128,4; 128,2; 127,4; 127,0; 126,0 (q, *J* = 6,1); 124,6 (q, *J* = 272,3 Hz); 105,1; 51,0 (q, *J* = 0,7 Hz); 43,8 (q, *J* = 1,9 Hz); 28,4; 27,0. **IV** (ATR, cm⁻¹): 2926, 1716, 1309, 1154, 1116, 1062, 1036, 768, 697, 598. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₀H₁₈F₃O₄) : [M+H]⁺ : 379.1157, encontrado: 379.1155.

2,2-dimetil-5-(fenil(2,4,6-trimetoxifenil)metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2l**)

Sólido laranja. **Rendimento:** 34,8 mg, 29%.

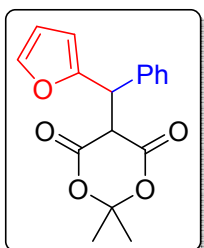


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,32 (m, 2H); 7,25 – 7,20 (m, 2H); 7,17 – 7,11 (m, 1H); 6,10 (s, 2H); 5,31 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 4,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,73 (s, 6H); 1,81 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,7; 163,6; 160,0; 158,3; 142,1; 128,0; 127,7; 126,1; 109,3; 104,4; 91,3; 55,5; 55,2; 49,7; 39,8; 28,7; 27,2. **IV** (ATR, cm⁻¹) 2941, 2836, 1745, 1593, 1291, 1203, 1126, 827, 697, 542. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₂H₂₅O₇) : [M+H]⁺ 401.1600, encontrado: 401.1598.

2,2-dimetil-5-(naftalen-1-il(fenil)metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2m**)

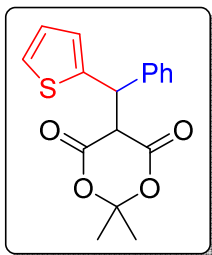
Sólido marrom claro. **Rendimento:** 45,4 mg, 42%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 7,98 – 7,86 (m, 2H); 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,51 – 7,42 (m, 3H); 7,25 – 7,18 (m, 5H); 6,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,65 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 165,7; 164,0; 139,5; 136,0; 133,9; 131,3; 129,1 (2C); 128,4; 128,2; 127,13; 127,11; 126,6; 125,6; 125,2; 123,2; 105,1; 51,1; 45,2; 28,2; 27,6. **IV** (ATR, cm⁻¹): 2923, 1705, 1494, 1306, 1198, 926, 779, 731, 601. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₃H₂₀O₄Na) : [M+Na]⁺ : 383.1259, encontrado: 353.1243.

5-(furan-2-il(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2n**)

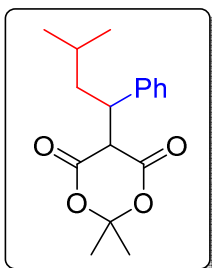
Sólido marrom claro. **Rendimento:** 63,0 mg, 70%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,40 (m, 2H); 7,35 – 7,26 (m, 3H); 7,22 (dd, *J* = 5,1; 1,1 Hz, 1H); 7,01 (dt, *J* = 3,5; 1,1 Hz, 1H); 6,97 – 6,94 (m, 1H); 5,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 4,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,54 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,2; 164,1; 142,7; 139,4; 129,0; 128,5; 127,6; 127,3; 126,7; 125,0; 105,2; 52,5; 44,8; 28,2; 27,5. **IV** (ATR, cm⁻¹): 3002, 1781, 1743, 1602, 1441, 1383, 1205, 1078, 1011, 896. **EMAR** (ESI): calculado para (C₁₇H₁₆O₅Na) : [M+Na]⁺ : 323.0895, encontrado: 323.0892.

2,2-dimetil-5-(fenil(tiofen-2-il)metil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2o**)

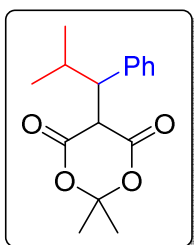
Sólido laranja escuro. **Rendimento:** 82,5 mg, 87%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 – 7,45 (m, 2H); 7,37 – 7,35 (m, 1H); 7,35 – 7,33 (m, 1H); 7,33 – 7,31 (m, 2H); 6,34 – 6,32 (m, 1H); 6,06 – 6,05 (m, 1H); 5,28 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 4,26 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,51 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,2; 164,1; 153,1; 141,4; 137,3; 129,7; 128,6; 128,0; 110,6; 108,0; 105,1; 50,4; 44,0; 28,2; 27,6. **IV** (ATR, cm⁻¹): 2923, 2841, 1751, 1415, 1215, 1007, 696. **EMAR** (ESI): calculado para (C₁₇H₁₇O₄S) : [M+H]⁺ : 317.0848, encontrado: 317.0845.

2,2-dimetil-5-(3-metil-1-fenilbutil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2p**)

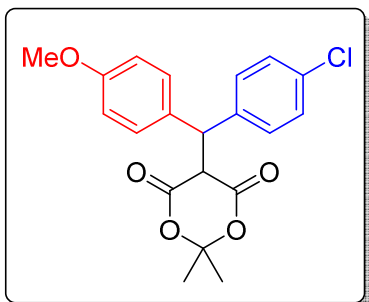
Sólido branco. **Rendimento:** 68,8 mg, 79%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 – 7,20 (m, 5H); 3,86 (ddd, *J* = 10,1; 5,8; 3,1 Hz, 1H); 3,64 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H); 2,29 (ddd, *J* = 13,9; 10,2; 5,5 Hz, 1H); 1,82 – 1,71 (m, 1H); 1,62 (s, 3H); 1,54 – 1,42 (m, 1H); 1,11 (s, 3H); 0,92 (dd, *J* = 6,6; 2,2 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 165,8; 164,7; 139,4; 129,1; 128,7; 127,6; 105,4; 51,5; 44,1; 41,2; 28,4; 28,0; 25,6; 23,1; 21,7.

2,2-dimetil-5-(2-metil-1-fenilpropil)-1,3-dioxano-4,6-diona (**2q**)

Sólido branco. **Rendimento:** 61,3 mg, 74%.

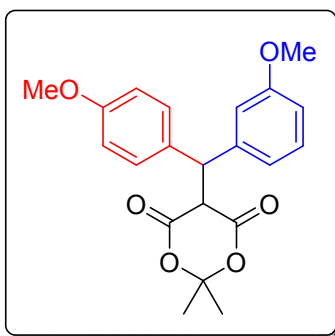
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,12 (m, 5H); 3,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H); 3,29 (dd, *J* = 11,4; 3,2 Hz, 1H); 2,86 – 2,70 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); 0,99 (s, 3H); 0,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 166,5; 164,8; 139,8; 129,1; 128,7; 127,6; 105,5; 54,6; 48,7; 29,1; 28,6; 27,9; 21,6; 21,2.

5-((4-clorofenil)(4-metoxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2r**)

Sólido marrom claro. **Rendimento:** 76,5 mg, 68%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 – 7,18 (m, 6H); 6,88 – 6,81 (m, 2H); 5,31 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,25 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 1,56 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 164,59; 164,56; 158,7; 138,9; 132,8; 131,4; 130,4; 130,38; 128,4; 113,9; 105,2; 55,2;

51,1; 47,7; 28,2; 27,5.

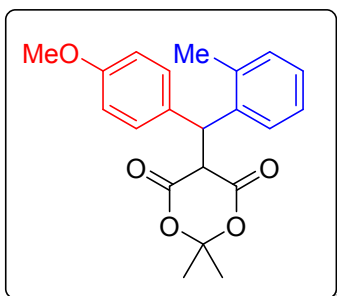
5-((3-metoxifenil)(4-metoxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2s**)

Sólido amarelo. **Rendimento:** 74,4 mg, 67%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 – 7,20 (m, 3H); 6,91 – 6,77 (m, 5H); 5,31 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,26 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 1,54 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 164,6; 159,5; 158,5; 142,0; 131,8; 130,4; 129,3; 121,2; 115,1; 113,7; 112,1;

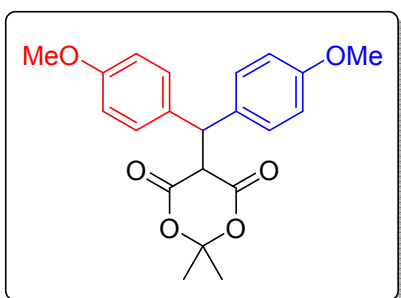
105,0; 55,14; 55,11; 51,2; 48,4; 28,2; 27,5. **IV** (ATR, cm⁻¹): 2929, 1735, 1609, 1585, 1512, 1489, 1454, 1180, 791. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₁H₂₂O₆Na) : [M+Na]⁺ 393.1314, encontrado: 393.1305.

5-((4-metoxifenil)(o-toluil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2t**)

Sólido marrom claro. **Rendimento:** 69,0 mg, 65%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,50 (m, 1H); 7,25 – 7,13 (m, 3H); 7,11 – 7,05 (m, 2H); 6,80 – 6,74 (m, 2H); 5,50 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,24 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,76 (s, 3H); 1,63 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 165,7; 164,1; 158,4; 139,0; 136,7; 131,1;

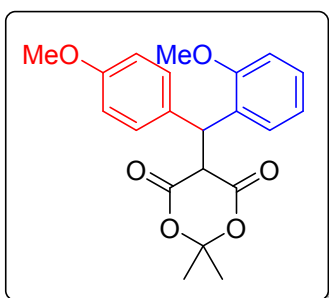
130,8; 130,3; 127,9; 127,1; 126,2; 113,5; 104,9; 55,1; 51,3; 45,0; 28,2; 27,5; 20,0. **IV** (ATR, cm⁻¹): 2931, 1743, 1610, 1511, 1461, 1383, 1178, 1033, 1011. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₁H₂₂O₅Na) : [M+H]⁺ : 377.1365, encontrado: 377.1363.

5-(bis(4-metoxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2u**)

Sólido branco. **Rendimento:** 85,6 mg, 77%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 – 7,19 (m, 4H); 6,85 – 6,80 (m, 4H); 5,28 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 3,77 (s, 6H); 1,72 (s, 3H); 1,51 (s, 3H).

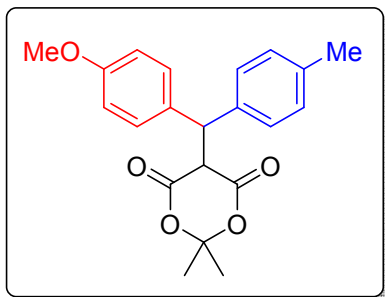
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164,8; 158,4; 132,3; 130,2; 113,6; 105,0; 55,1; 51,3; 47,9; 28,2; 27,6.

5-((2-metoxifenil)(4-metoxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2v**)

Sólido marrom. **Rendimento:** 78,8 mg, 71%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 – 7,29 (m, 2H); 7,22 – 7,16 (m, 1H); 6,94 – 6,81 (m, 5H); 5,38 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 1,69 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 165,5; 164,8; 158,5; 156,0; 132,6; 130,6; 130,5; 129,1; 127,8;

120,5; 113,9; 109,8; 104,4; 55,1; 54,8; 50,6; 44,1; 28,1; 27,5. **IV** (ATR, cm⁻¹): 2870, 1735, 1512, 1492, 1181, 1119, 1028, 754. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₁H₂₂O₆Na) : [M+Na]⁺ : 393.1314, encontrado: 393.1306.

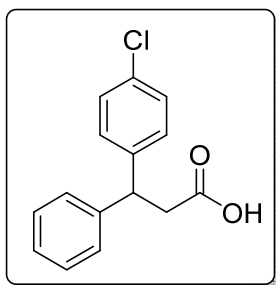
5-((4-metoxifenil)(p-toluil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**2x**)

Sólido amarelo. **Rendimento:** 86,12 mg, 81%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 – 7,21 (m, 2H); 7,21 – 7,16 (m, 2H); 7,13 – 7,08 (m, 2H); 6,85 – 6,80 (m, 2H); 5,29 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 1,52 (s, 3H).

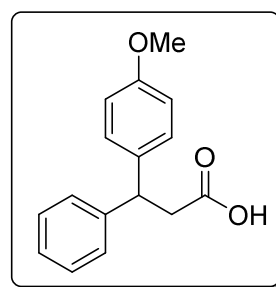
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 164,7; 158,5; 137,3; 136,6; 132,1; 130,4; 129,0; 128,8; 113,7; 105,0; 55,2; 51,3; 48,2; 28,2; 27,6; 21,0. **IV** (ATR, cm⁻¹): 2994, 1742, 1610, 1541, 1295, 1011. **EMAR** (ESI): calculado para (C₂₁H₂₂O₅Na) : [M+H]⁺ : 377.1365, encontrado 377.1354.

8.3 Caracterização dos ácidos carboxílicos β-dissubstituídos

Ácido 3- (4-clorofenil) -3-fenilpropanóico (**3a**)

Sólido branco **Rendimento:** 74,3 mg, 95%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,08 (m, 9H); 4,49 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 3,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 177,0; 142,7; 141,7; 132,4; 129,0; 128,7; 128,73; 127,5; 126,8; 46,0; 40,2.

Ácido 3- (4-metoxifenil) -3-fenilpropanóico (**3b**)

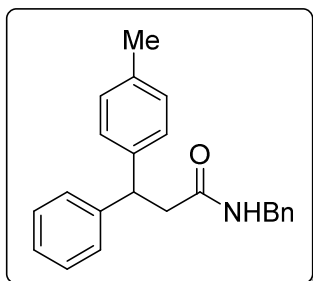
Sólido branco. **Rendimento:** 73,8 mg, 96%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 – 7,01 (m, 7H); 6,78 – 6,68 (m, 2H); 4,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 3,67 (s, 3H); 2,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 177,6; 158,1; 143,6; 135,4; 128,55; 128,54; 127,5; 126,5; 114,0; 55,2; 45,8; 40,6.

8.4 Caracterização da amida β -dissubstituída **3c**

N-benzil-3-fenil-3- (p-toluil) propanamida (**3c**)

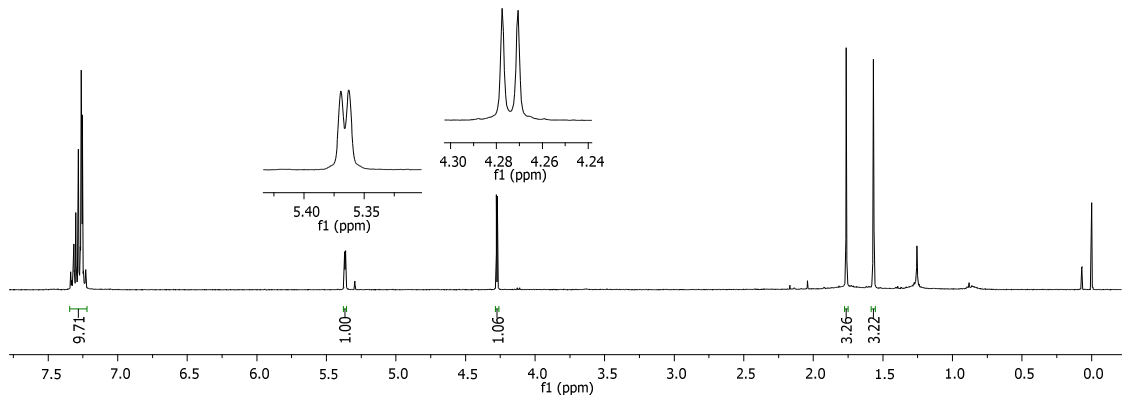
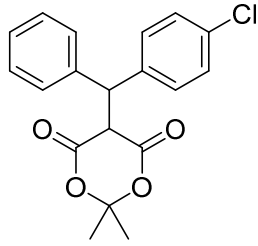


Sólido branco. **Rendimento:** 73,8 mg, 96%.

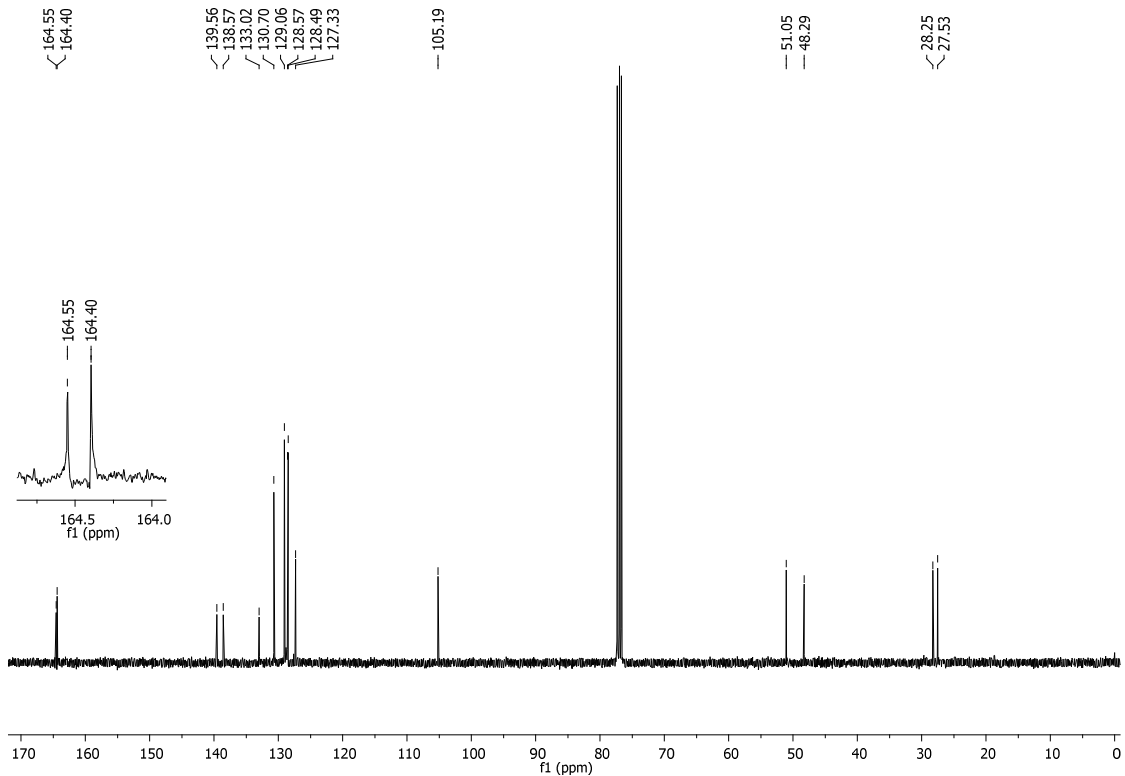
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,05 (m, 12H); 6,92 – 6,85 (m, 2H); 5,53 (s, 1H); 4,56 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 4,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); 2,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 2,31 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 171,0; 143,8; 140,5; 137,9; 136,0; 129,3; 128,6; 128,4; 127,7; 127,6; 127,4; 127,2; 126,4; 47,1; 43,5;

43,4; 21,0.

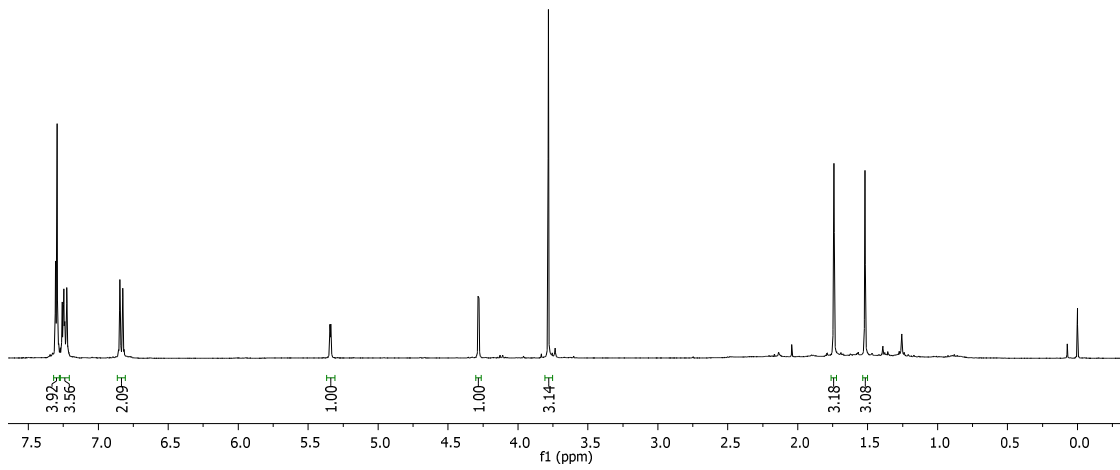
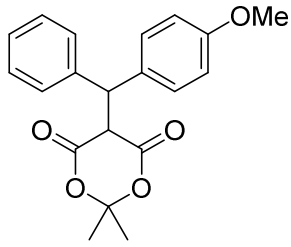
9. APÊNDICE B – ANÁLISES DE RMN



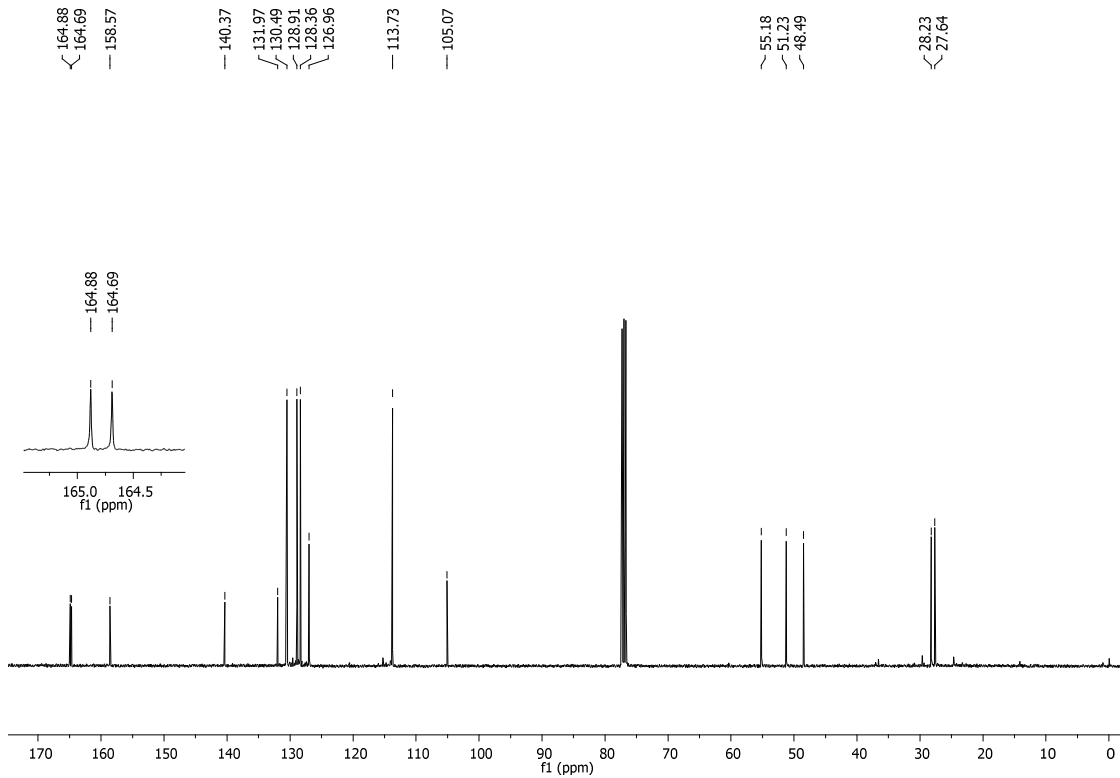
Espectro de RMN ^1H do composto **2a** (CDCl_3 , 400 MHz)



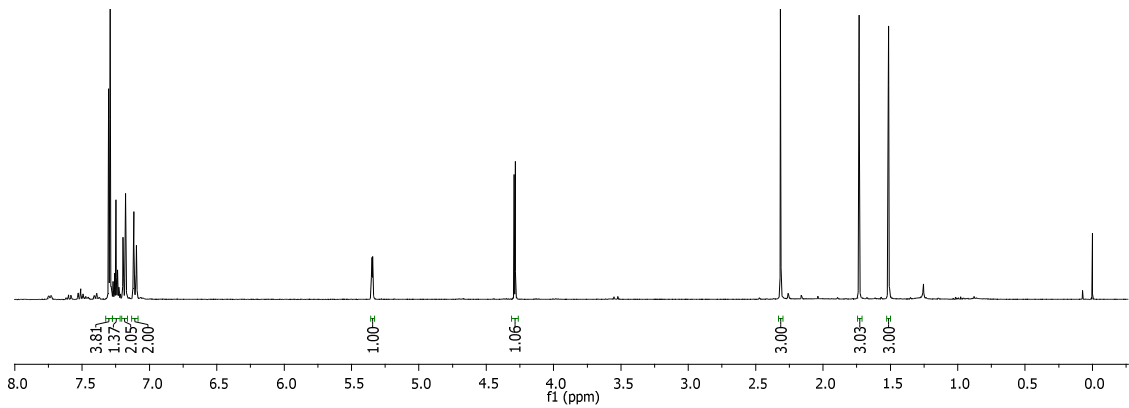
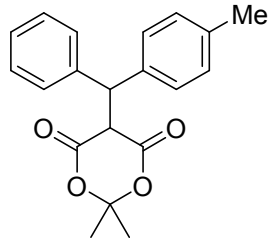
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** (CDCl_3 , 100 MHz)



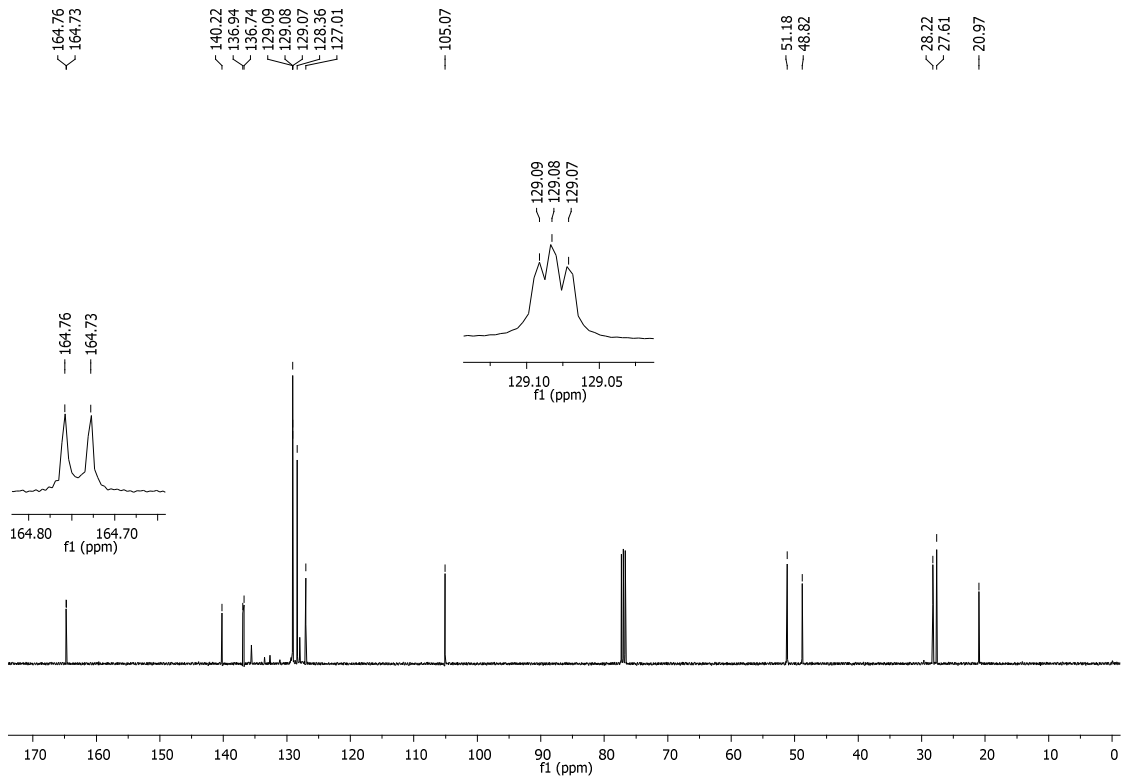
Espectro de RMN ^1H do composto **2b** (CDCl₃, 400 MHz)



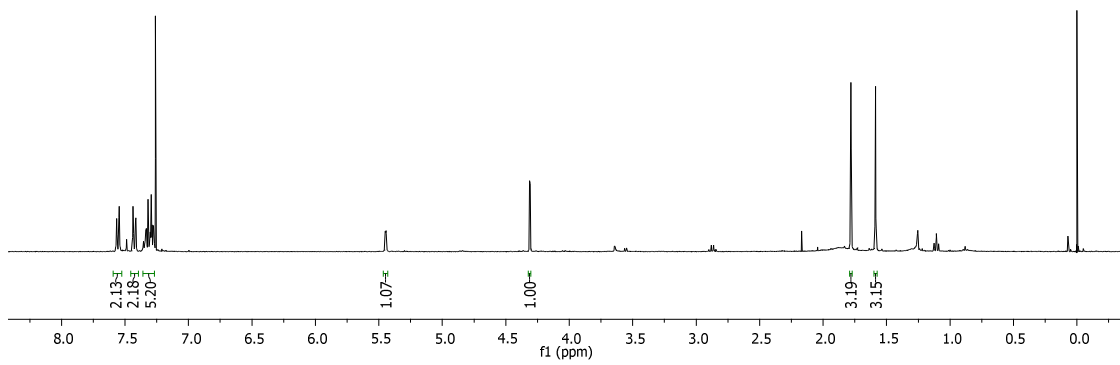
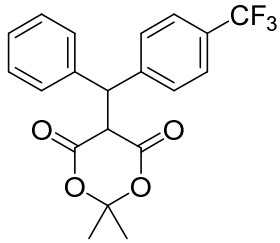
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** (CDCl₃, 100 MHz)



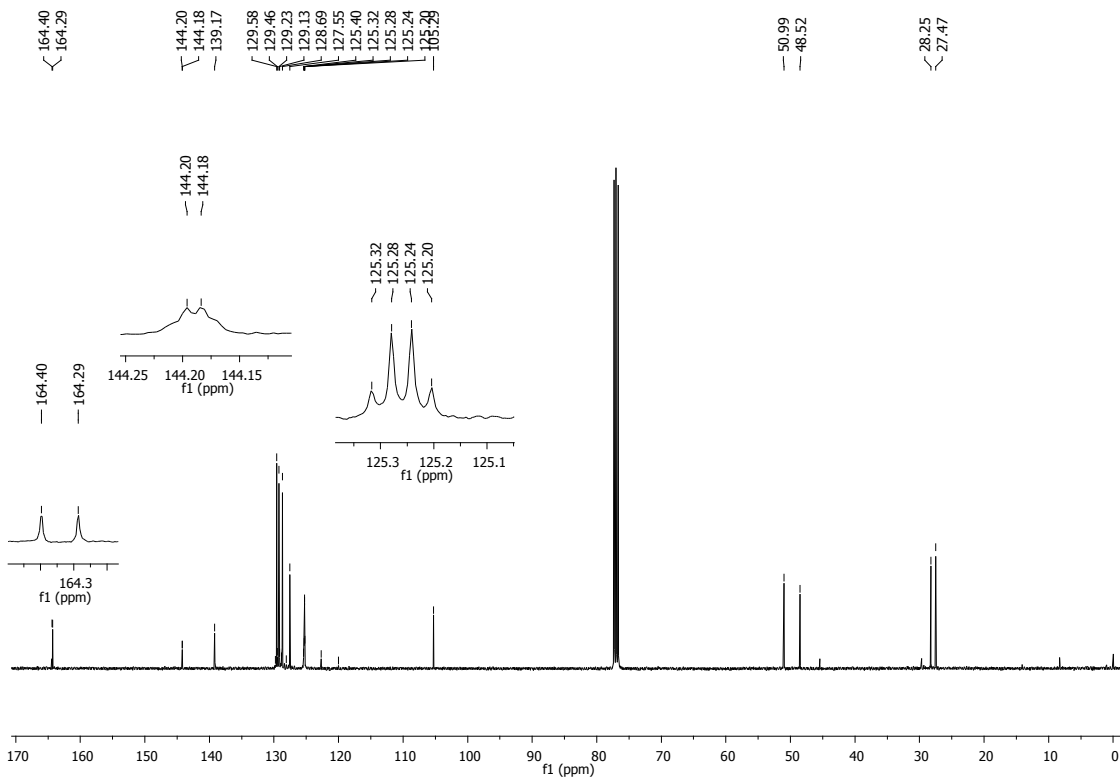
Espectro de RMN ^1H do composto **2c** (CDCl_3 , 400 MHz)



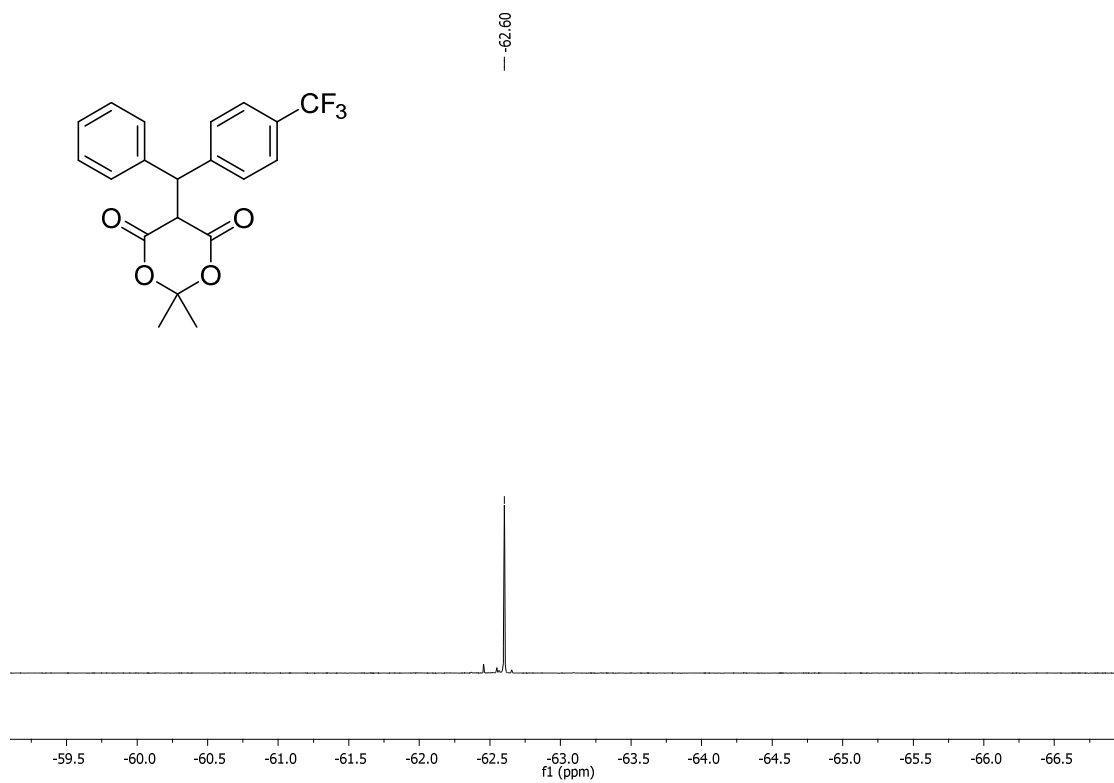
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** (CDCl_3 , 100 MHz)



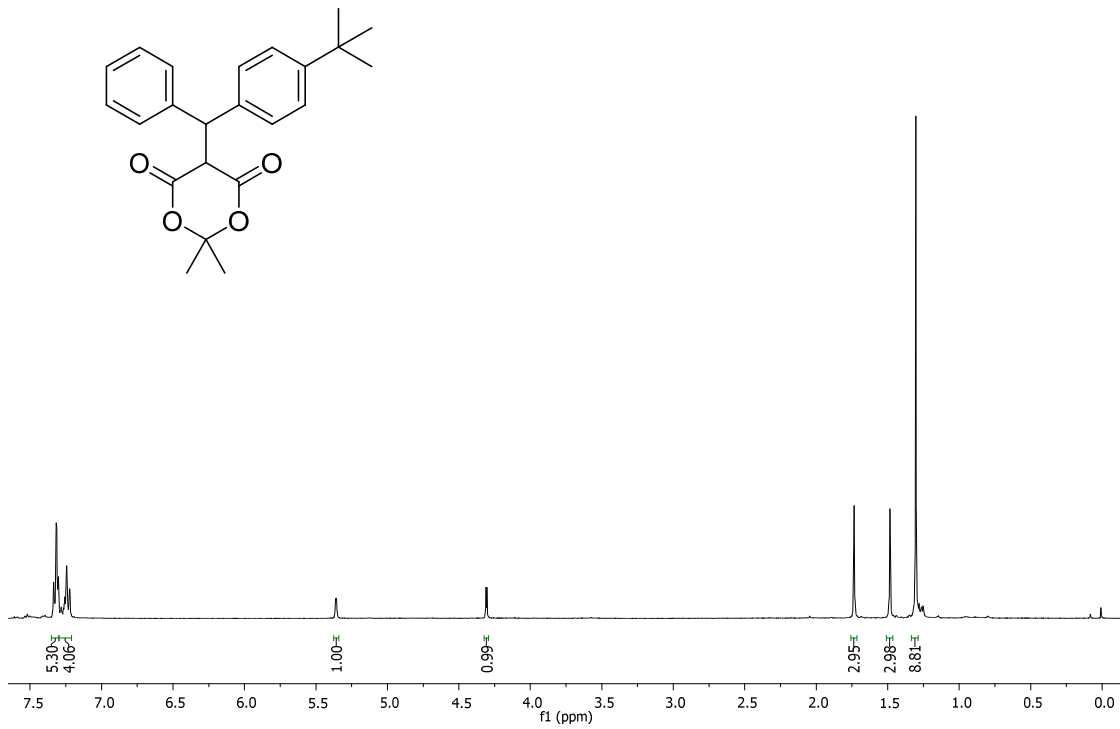
Espectro de RMN ^1H do composto **2d** (CDCl_3 , 400 MHz)



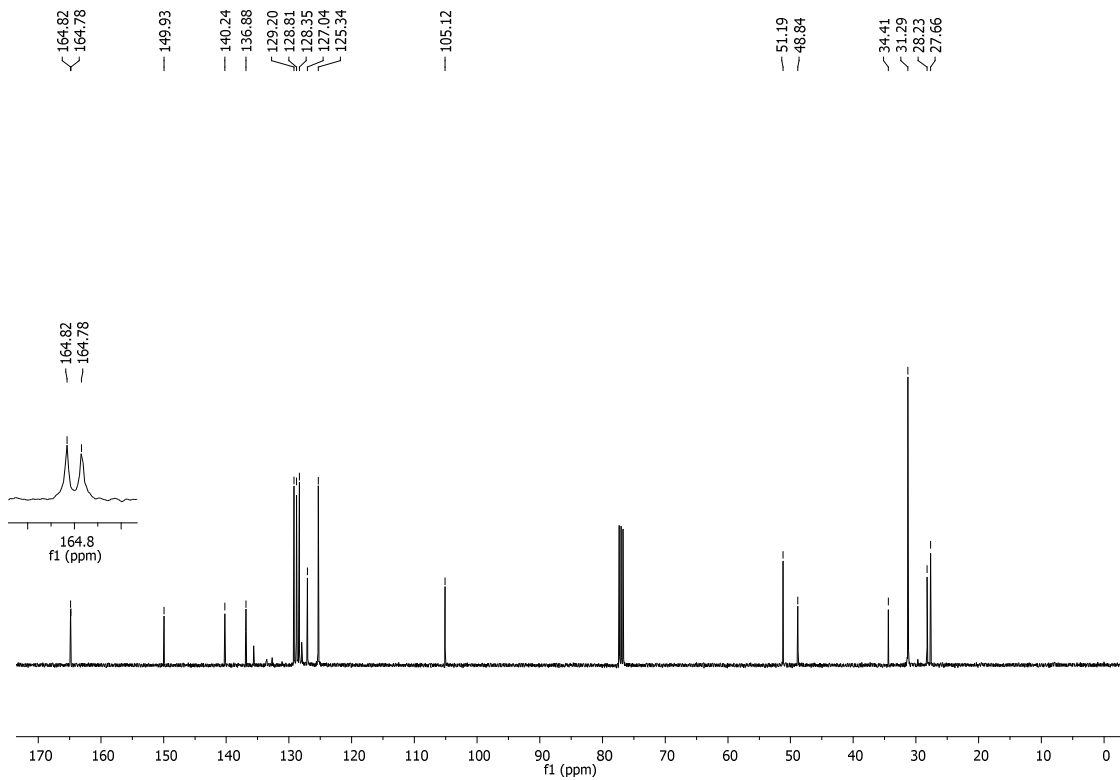
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** (CDCl_3 , 100 MHz)



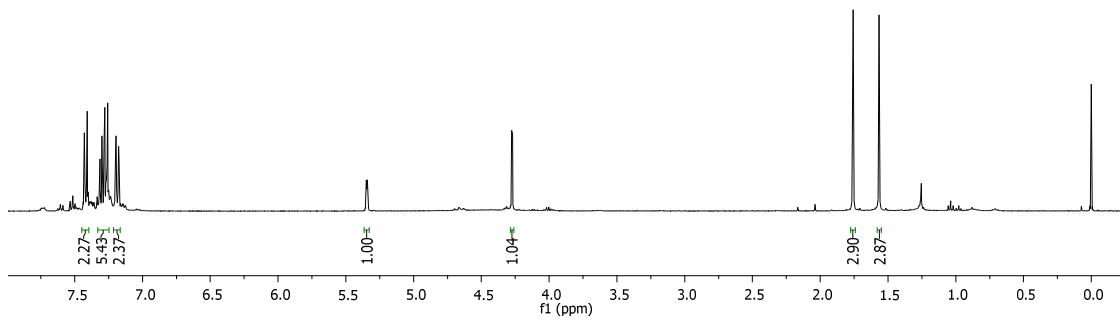
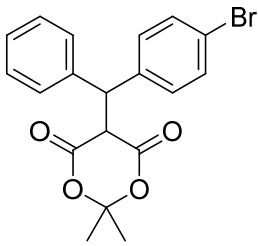
Espectro de RMN ^{19}F do composto **2d** (CDCl₃, 376 MHz)



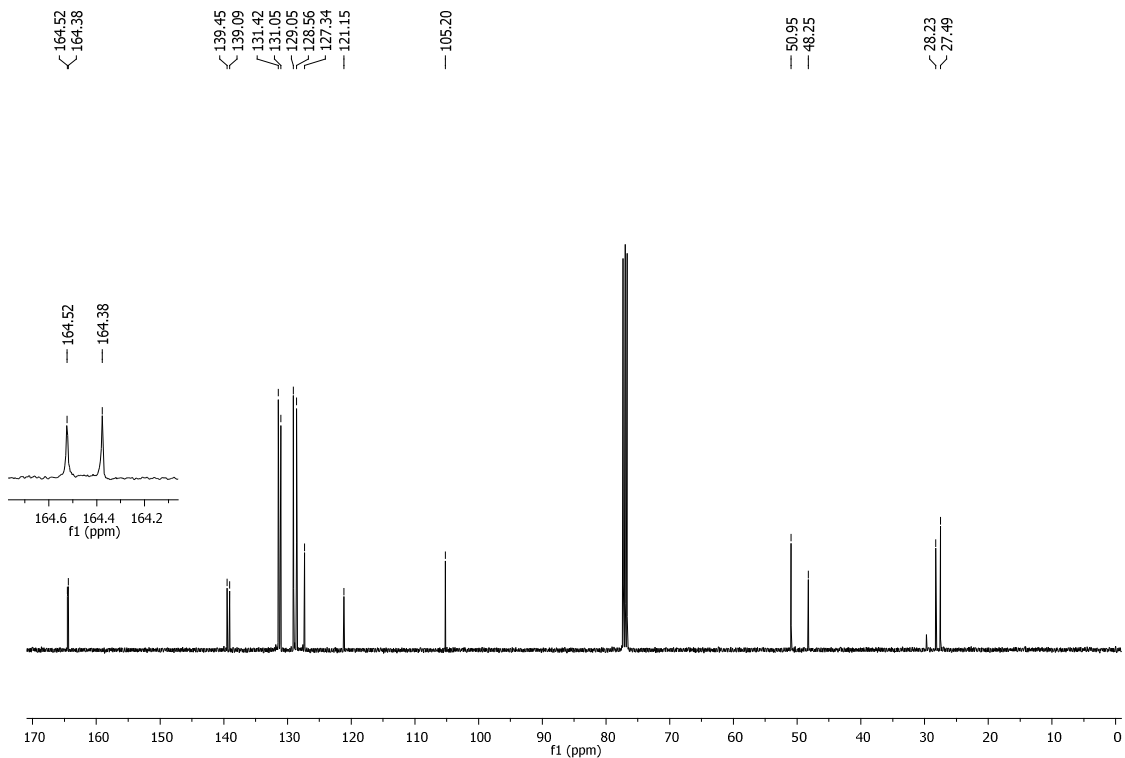
Espectro de RMN ^1H do composto **2e** (CDCl_3 , 400 MHz)



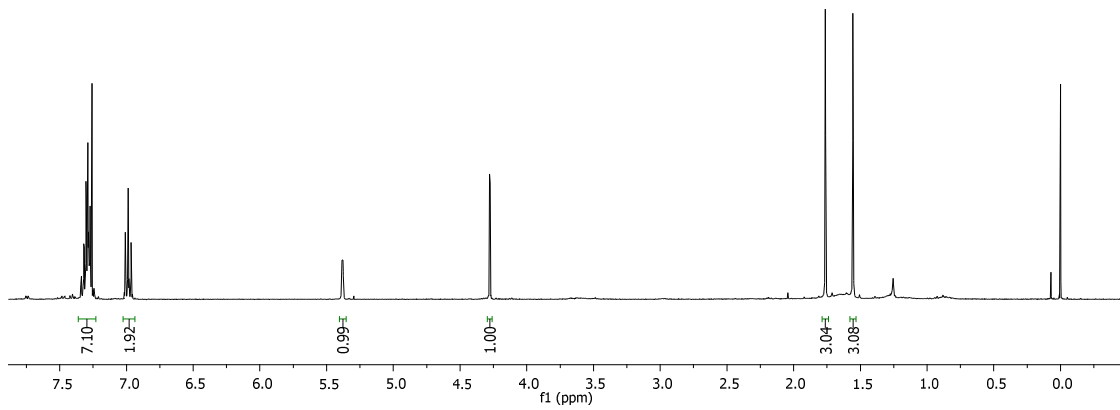
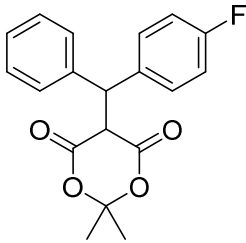
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** (CDCl_3 , 100 MHz)



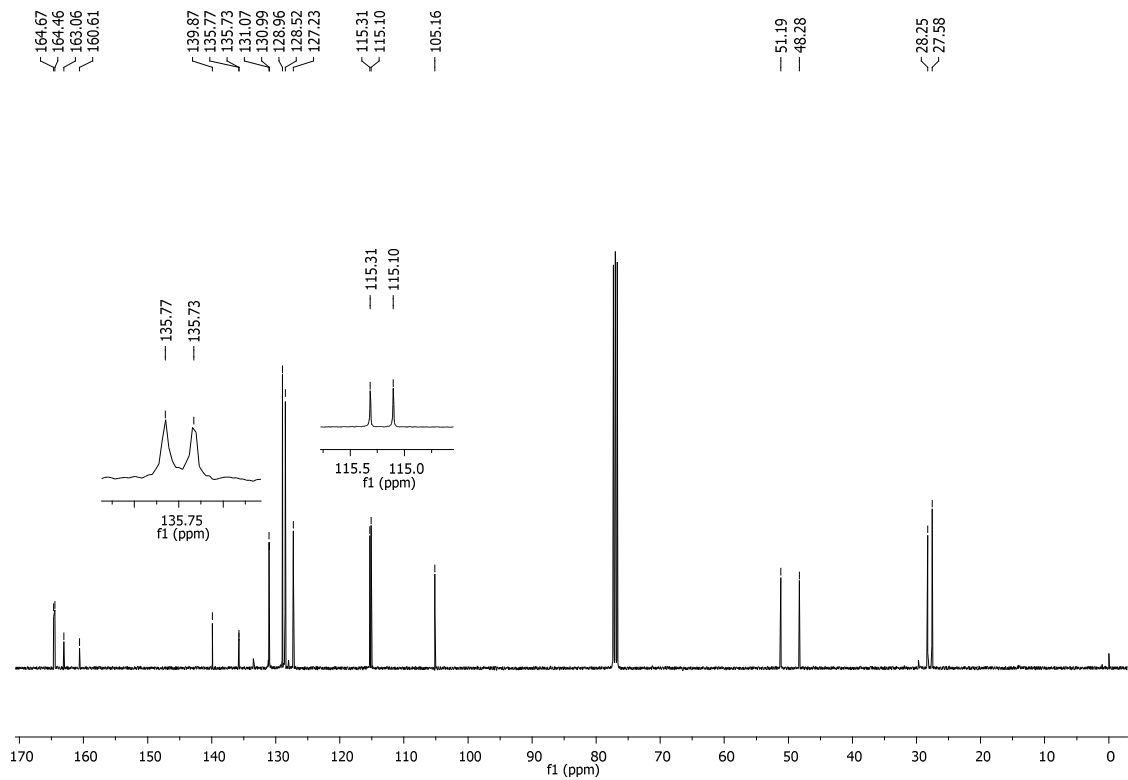
Espectro de RMN ^1H do composto **2f** (CDCl_3 , 400 MHz)



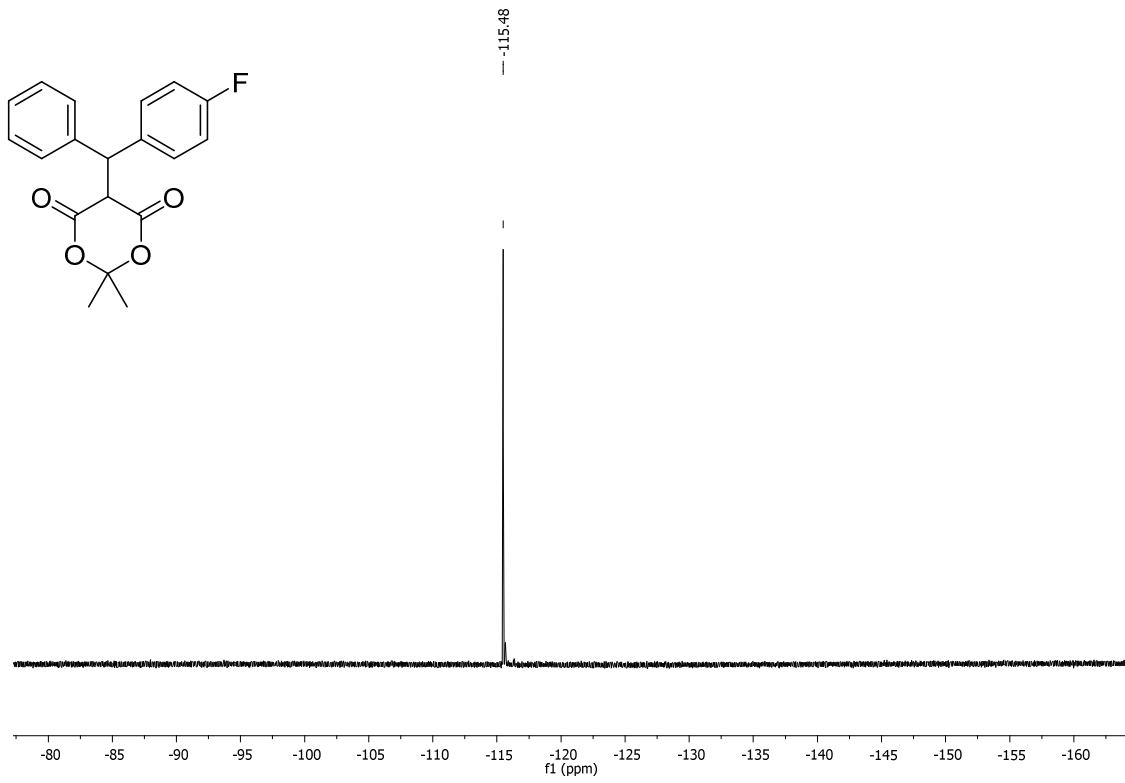
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** (CDCl_3 , 100 MHz)



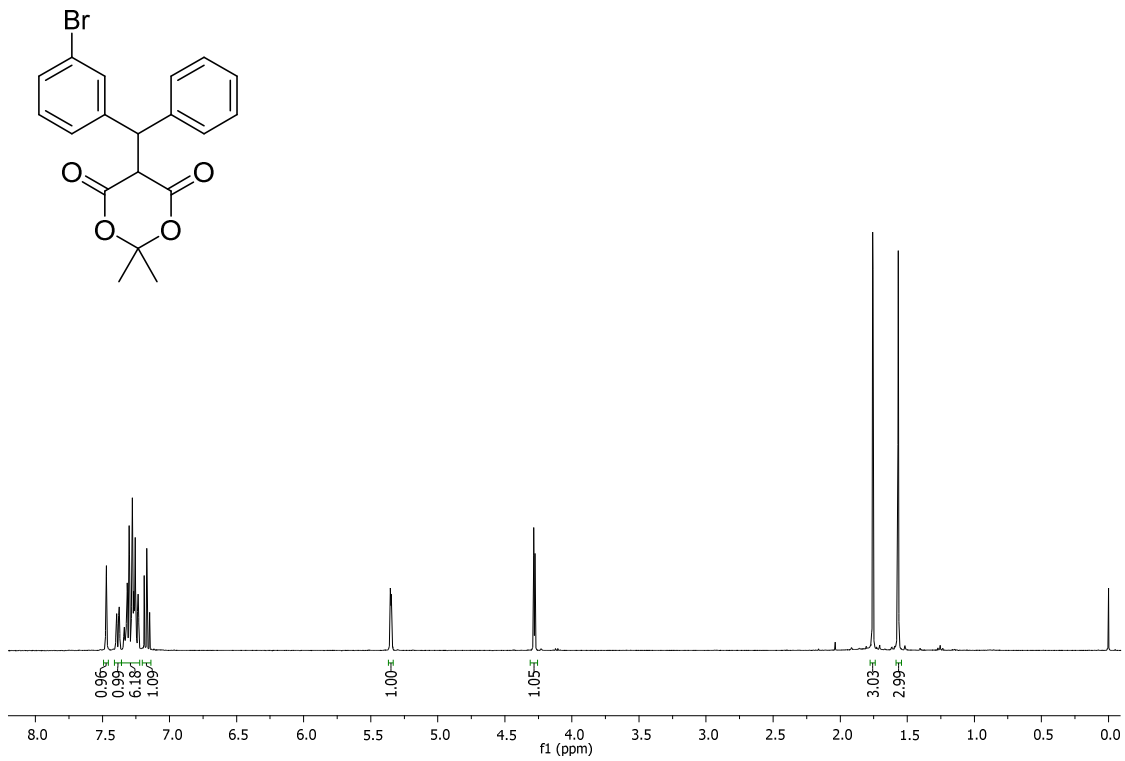
Espectro de RMN ^1H do composto **2g** (CDCl_3 , 400 MHz)



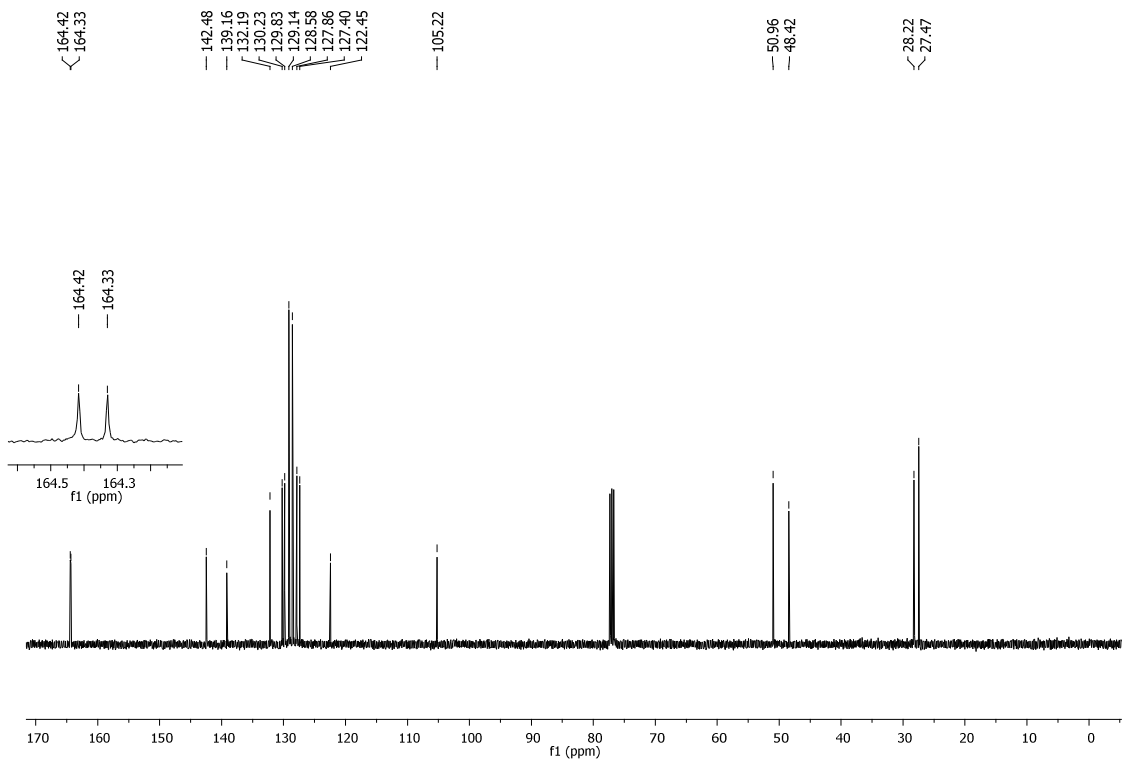
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** (CDCl_3 , 100 MHz)



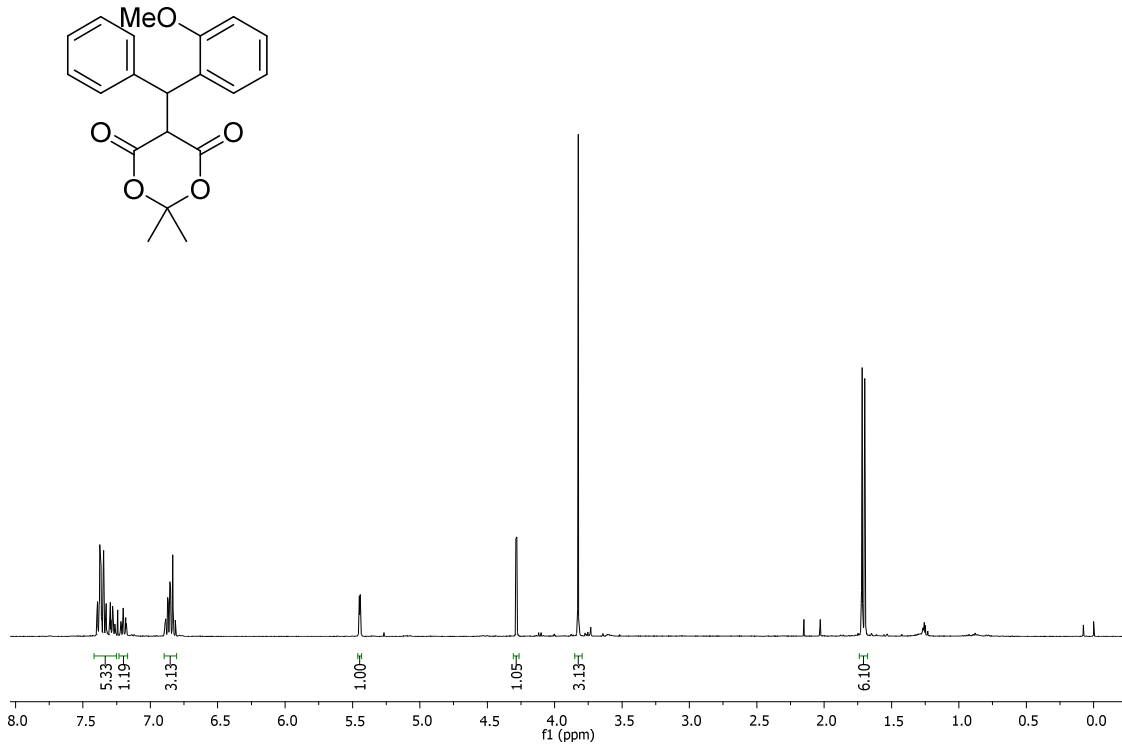
Espectro de RMN ^{19}F do composto **2g** (CDCl₃, 376 MHz)



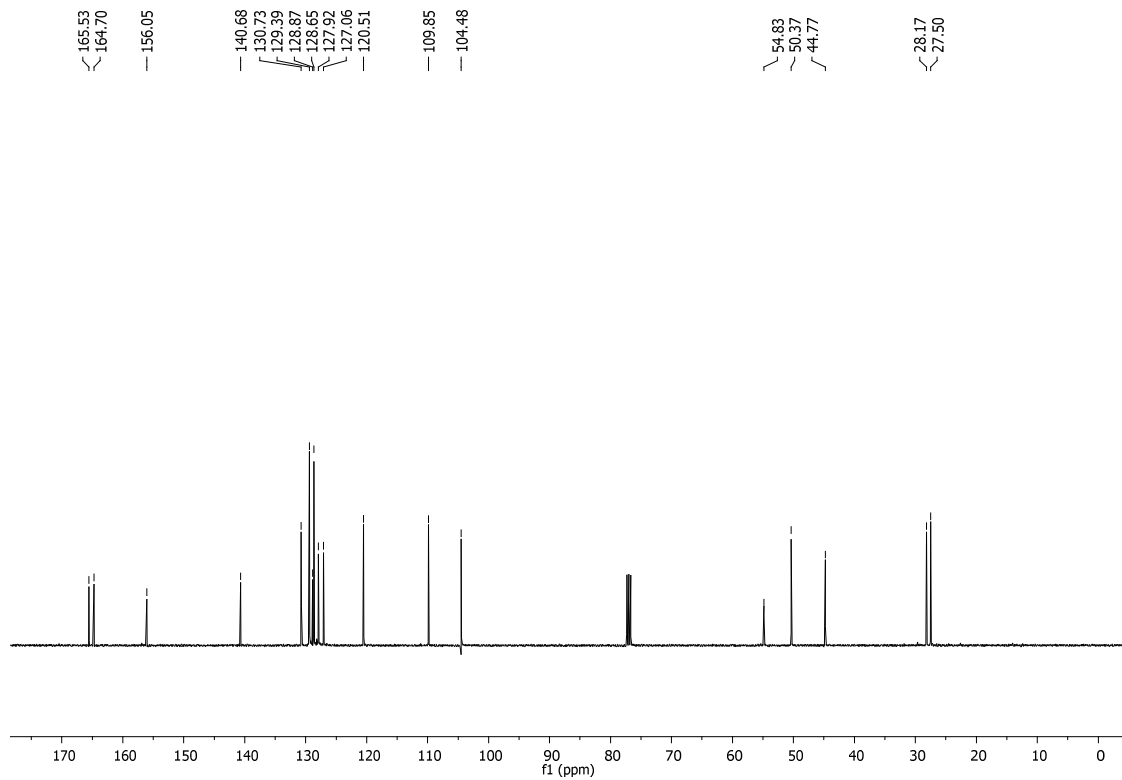
Espectro de RMN ^1H do composto **2h** (CDCl_3 , 400 MHz)



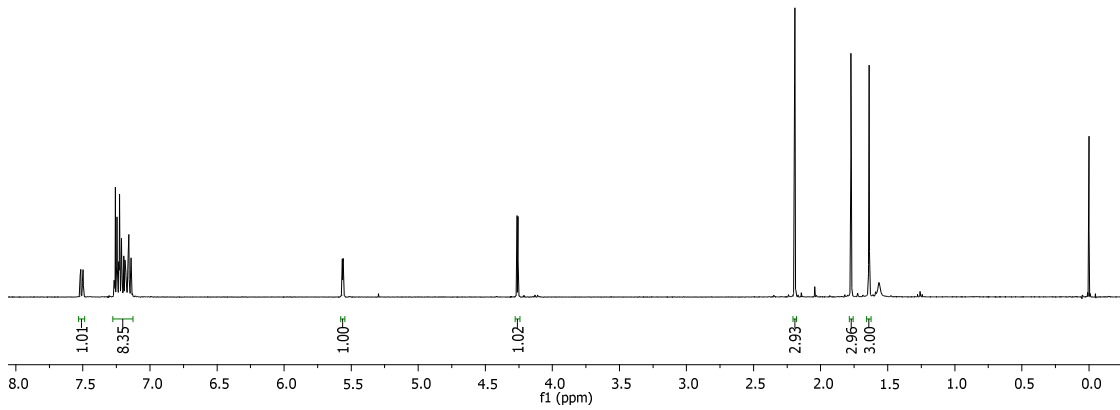
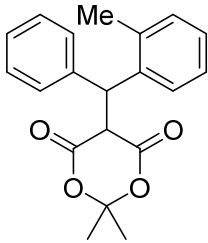
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** (CDCl_3 , 100 MHz)



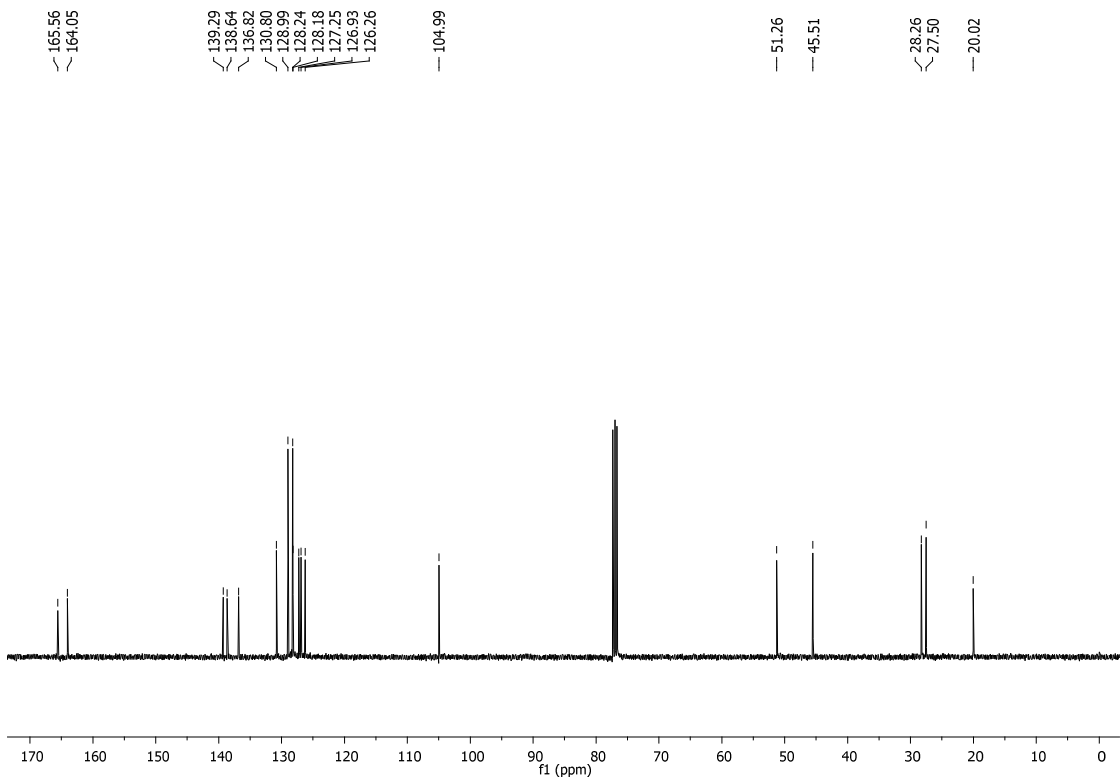
Espectro de RMN ^1H do composto **2i** (CDCl₃, 400 MHz)



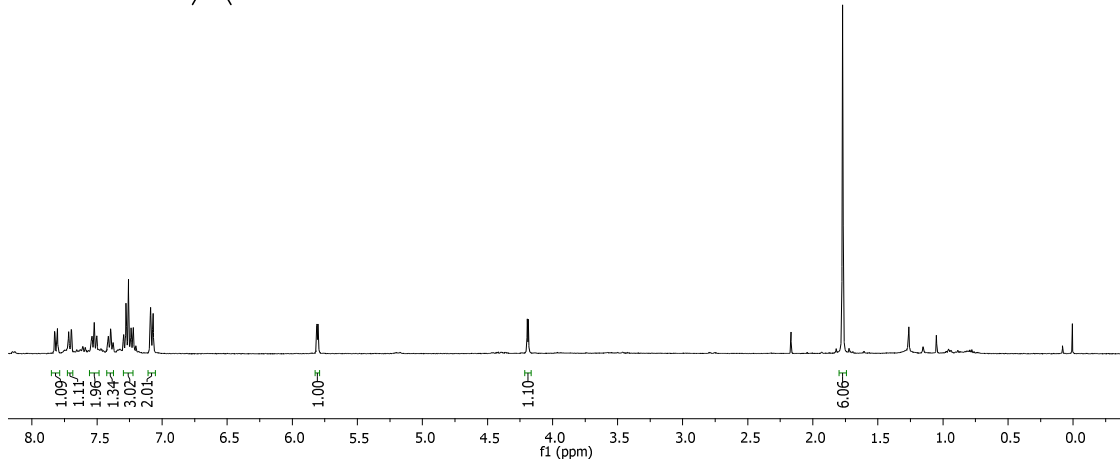
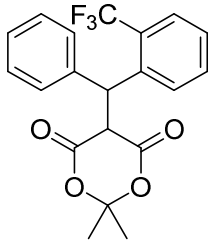
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** (CDCl₃, 100 MHz)



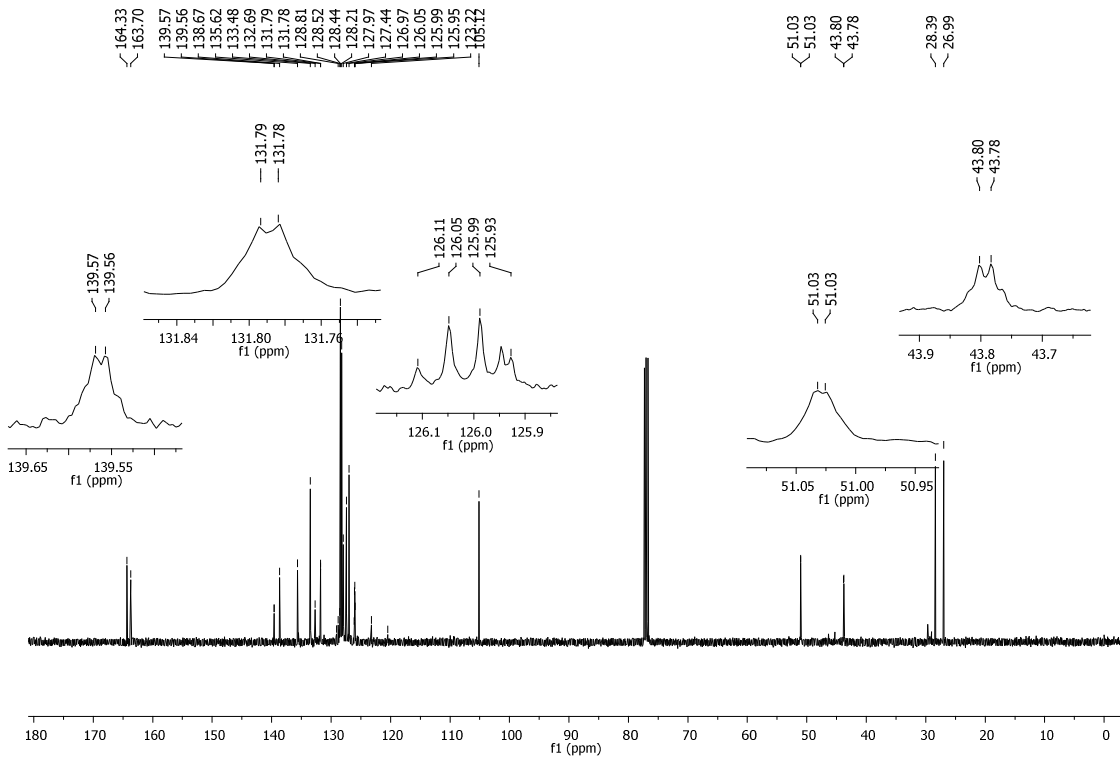
Espectro de RMN ^1H do composto **2j** (CDCl_3 , 400 MHz)



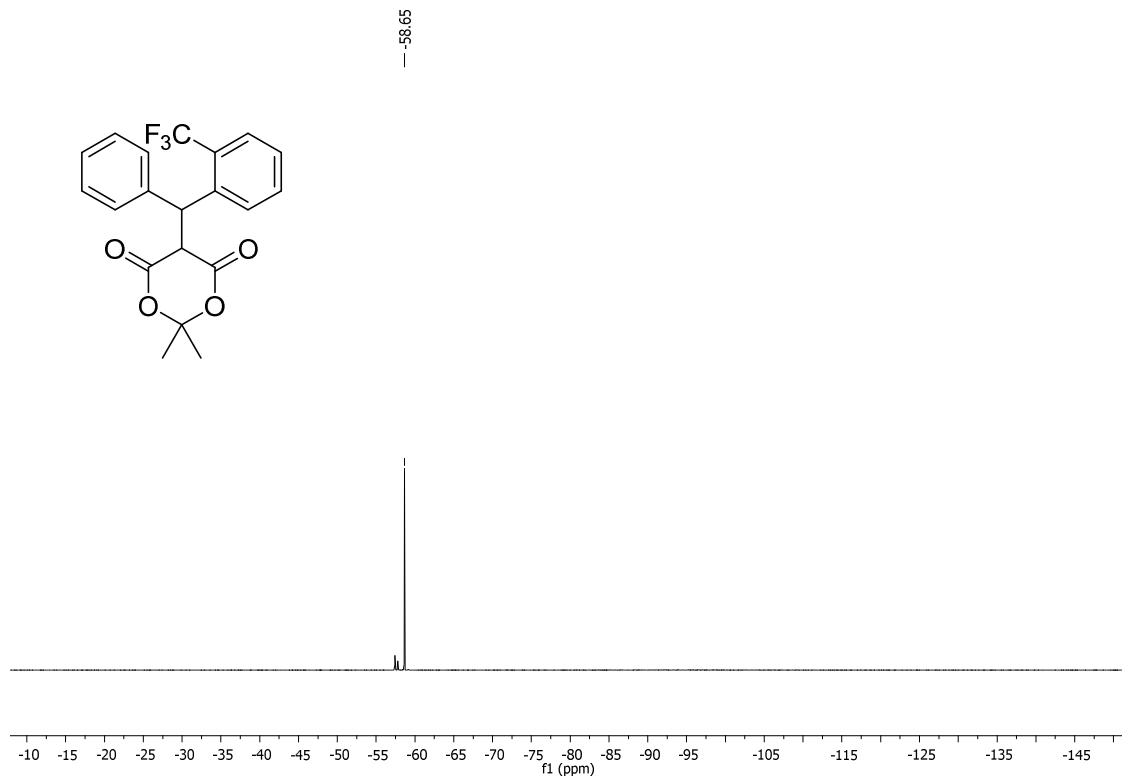
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** (CDCl_3 , 100 MHz)



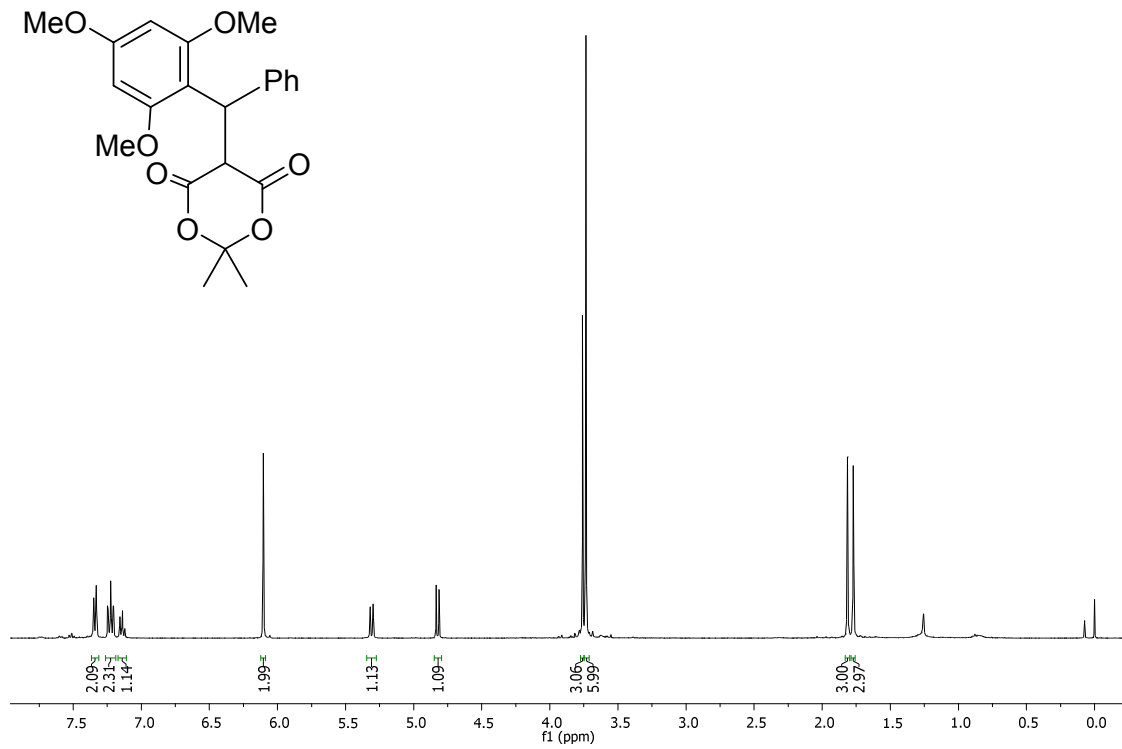
Espectro de RMN ^1H do composto **2k** (CDCl₃, 400 MHz)



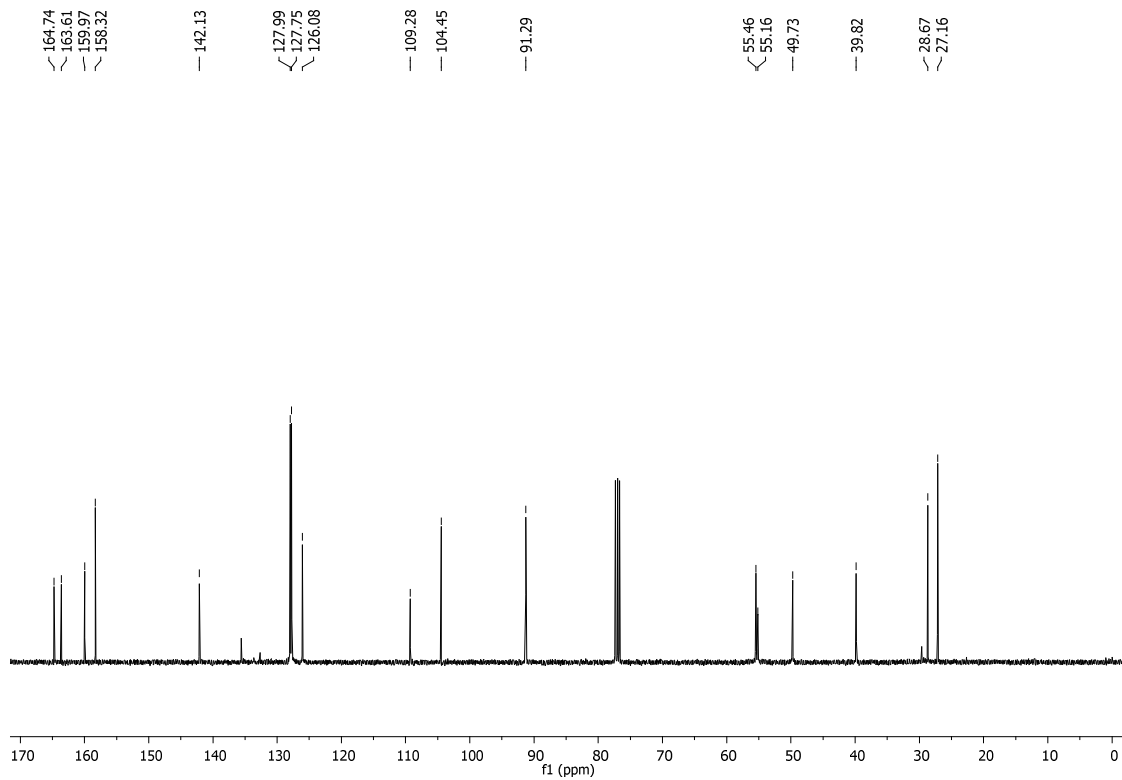
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** (CDCl₃, 100 MHz)



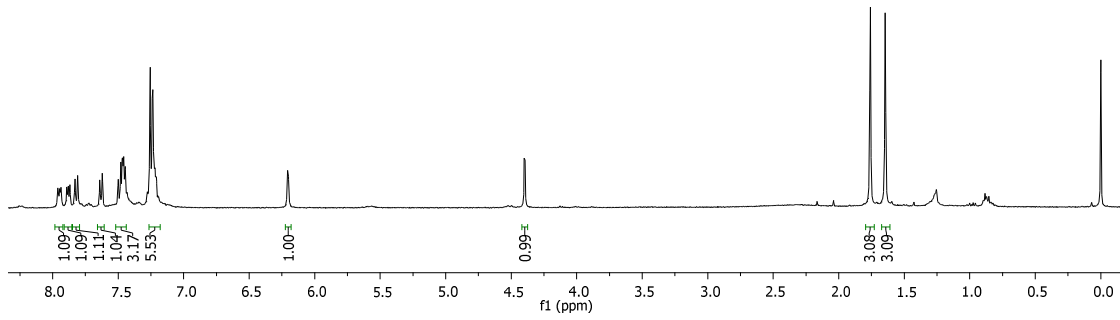
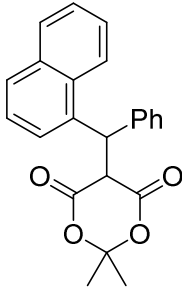
Espectro de RMN ^{19}F do composto **2k** (CDCl_3 , 376 MHz)



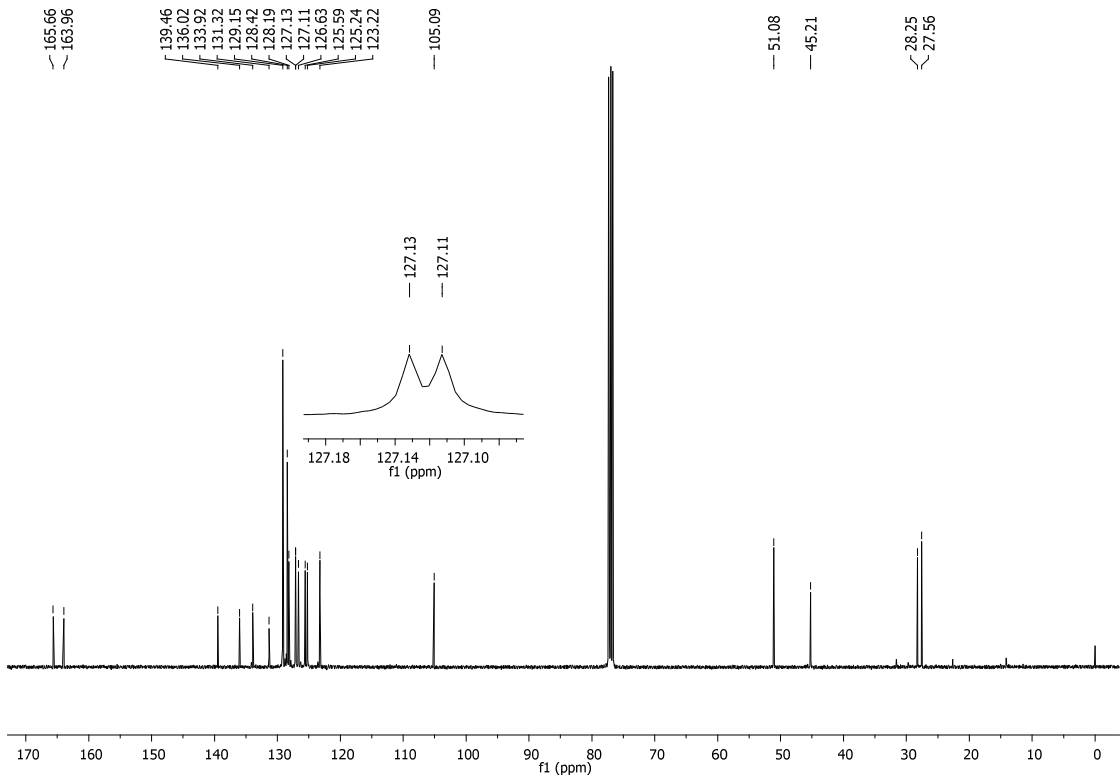
Espectro de RMN ^1H do composto **2I** (CDCl₃, 400 MHz)



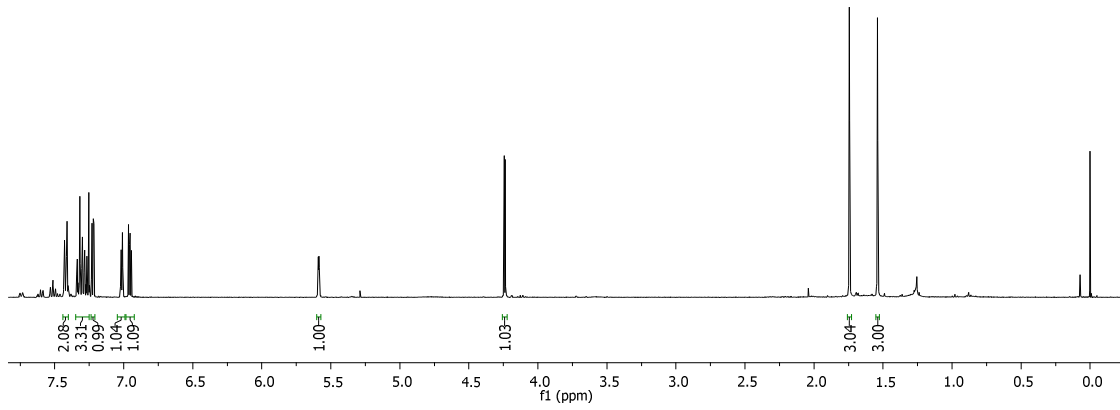
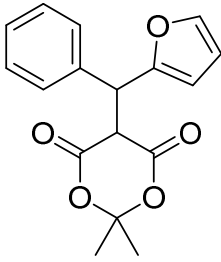
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2I** (CDCl₃, 100 MHz)



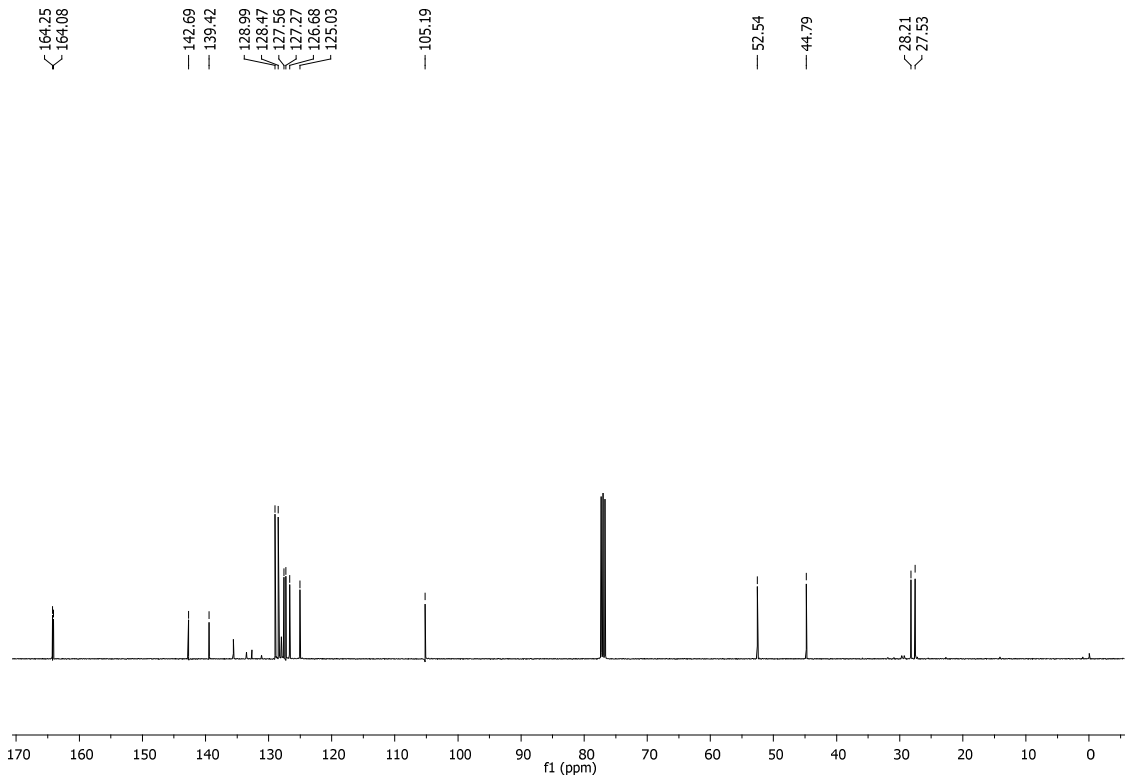
Espectro de RMN ^1H do composto **2m** (CDCl_3 , 400 MHz)



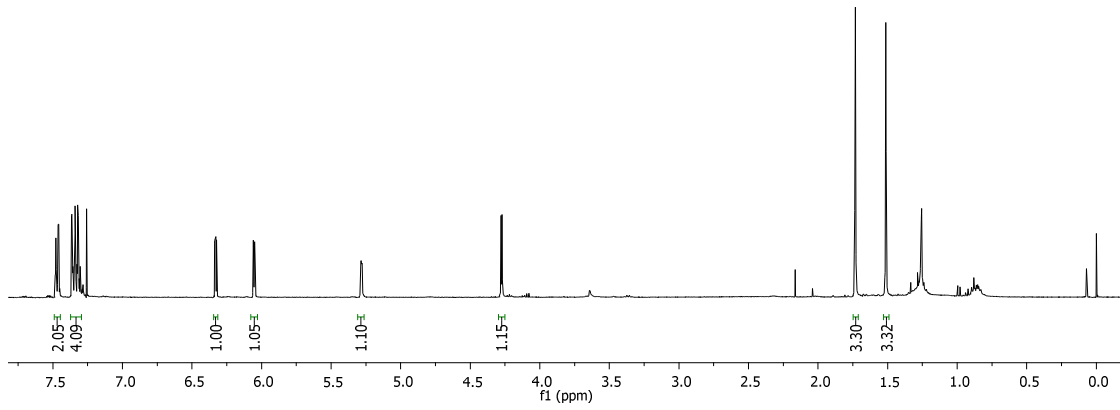
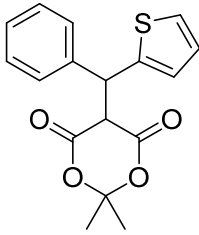
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2m** (CDCl_3 , 100 MHz)



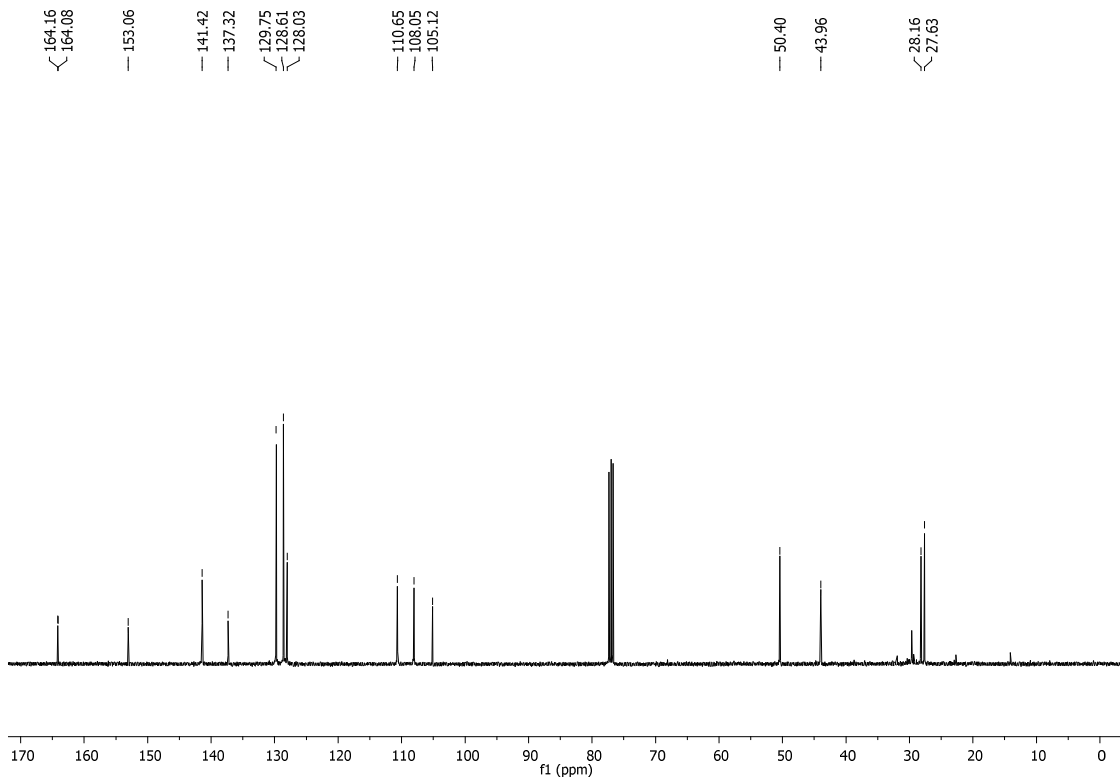
Espectro de RMN ^1H do composto **2n** (CDCl_3 , 400 MHz)



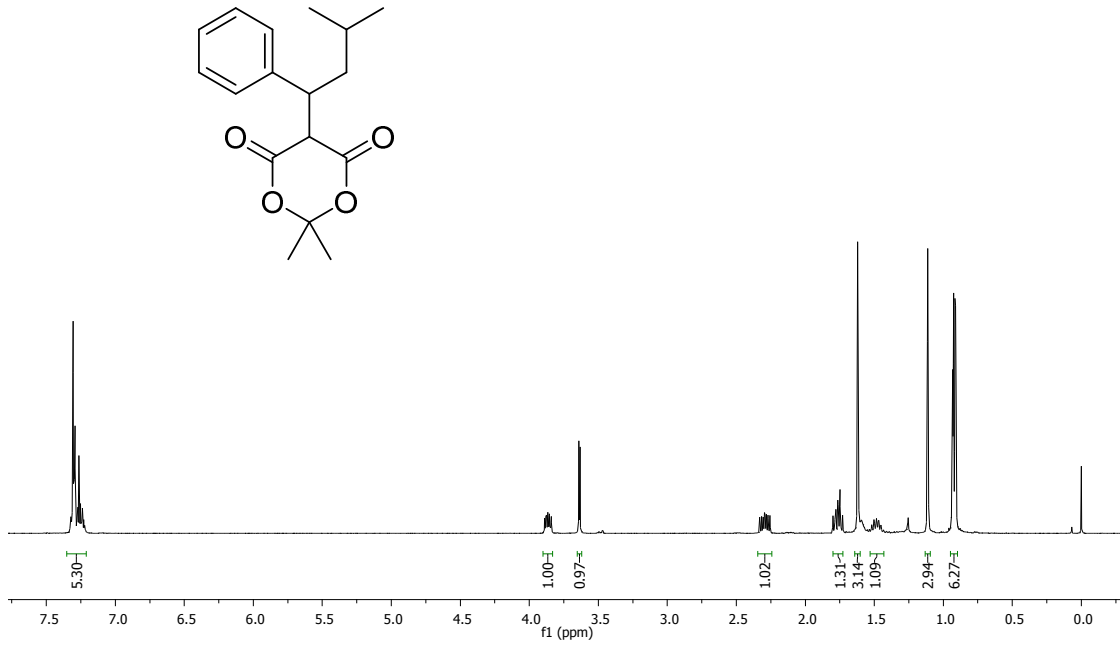
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2n** (CDCl_3 , 100 MHz)



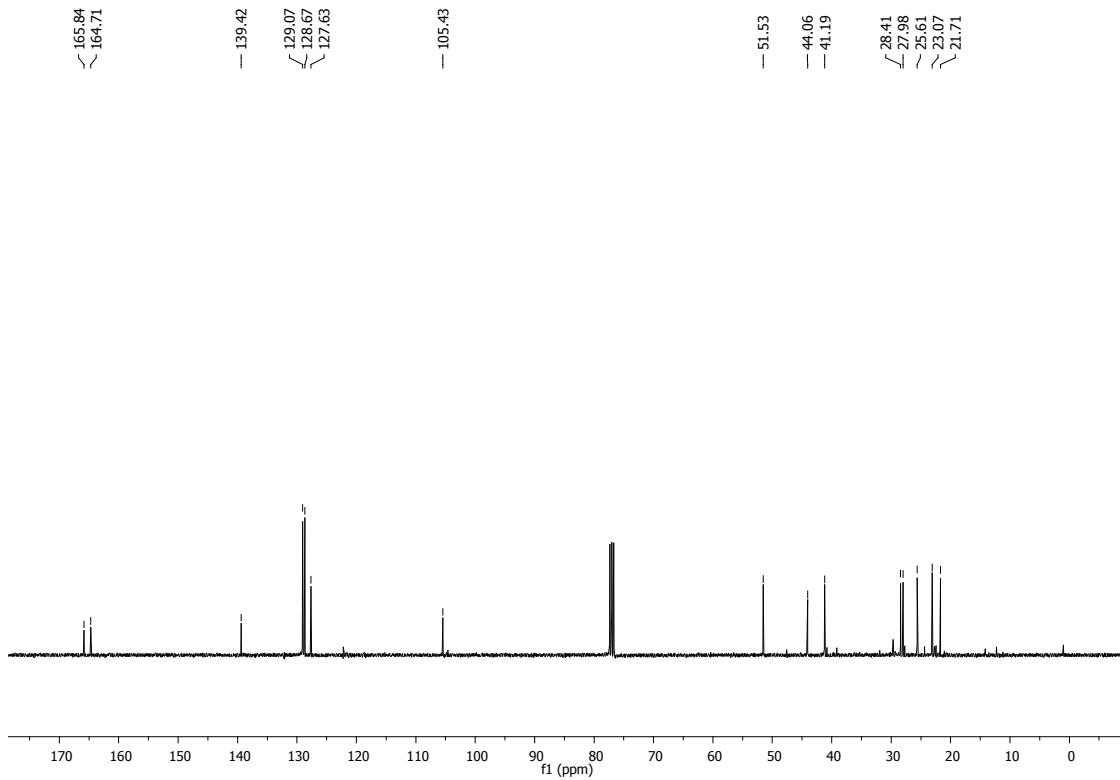
Espectro de RMN ^1H do composto **2o** (CDCl_3 , 400 MHz)



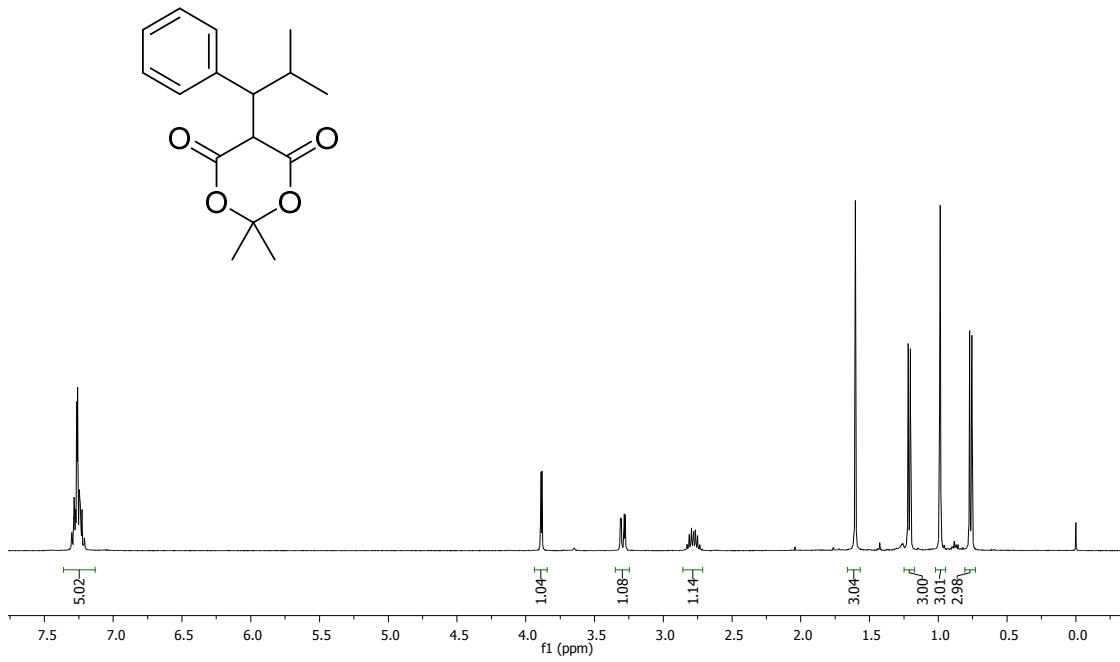
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2o** (CDCl_3 , 100 MHz)



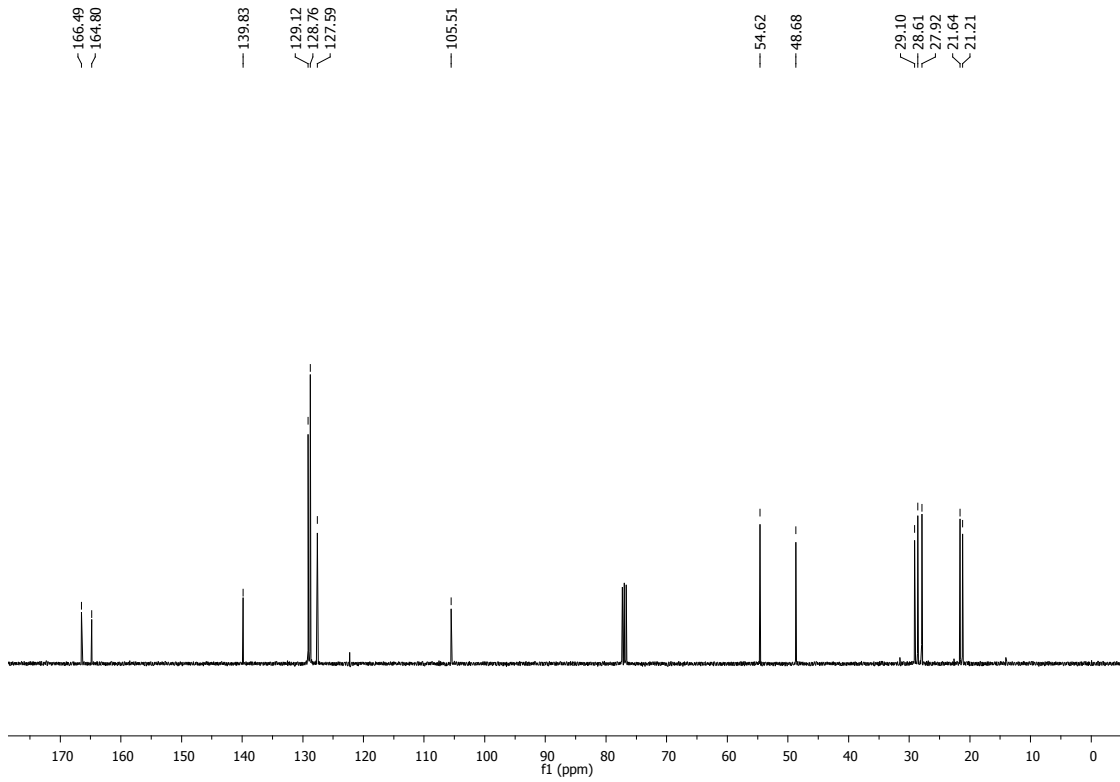
Espectro de RMN ^1H do composto **2p** (CDCl_3 , 400 MHz)



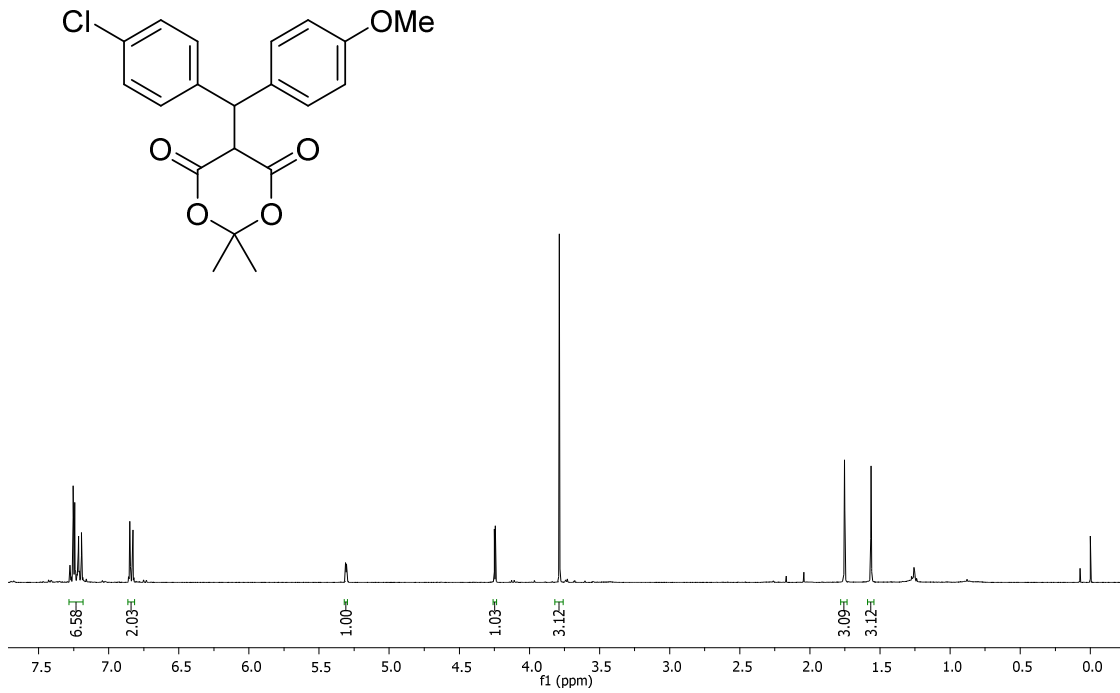
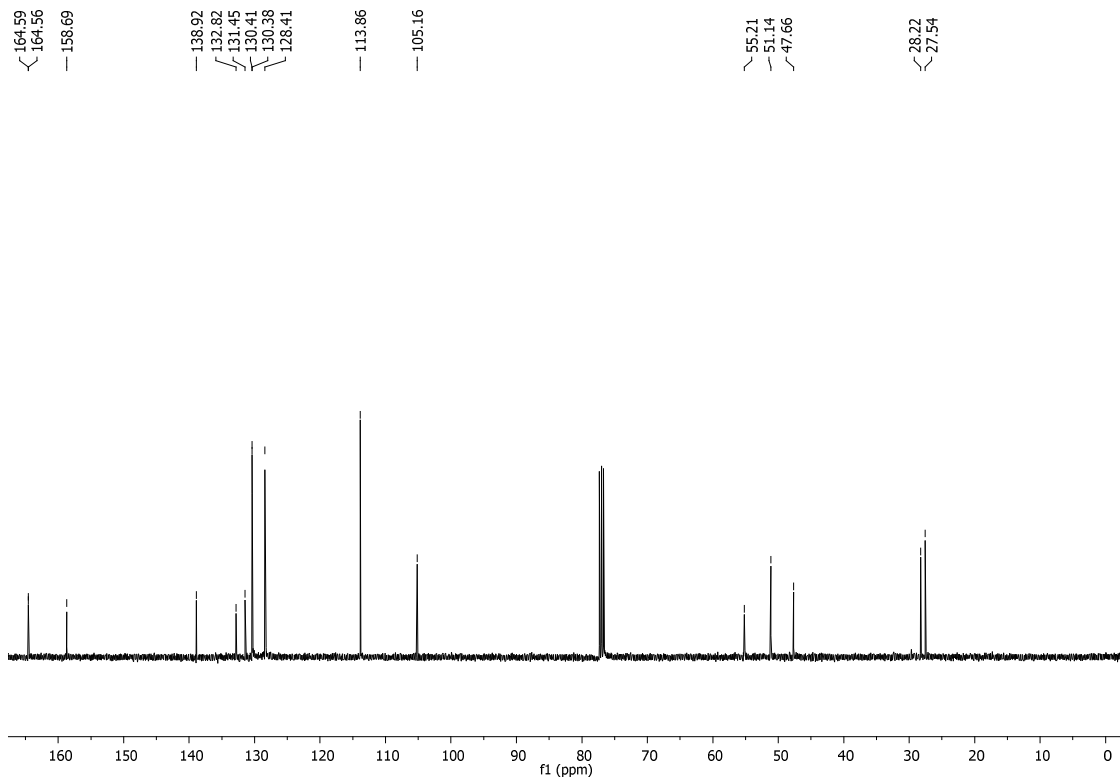
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2p** (CDCl_3 , 100 MHz)



Espectro de RMN ^1H do composto **2q** (CDCl_3 , 400 MHz)

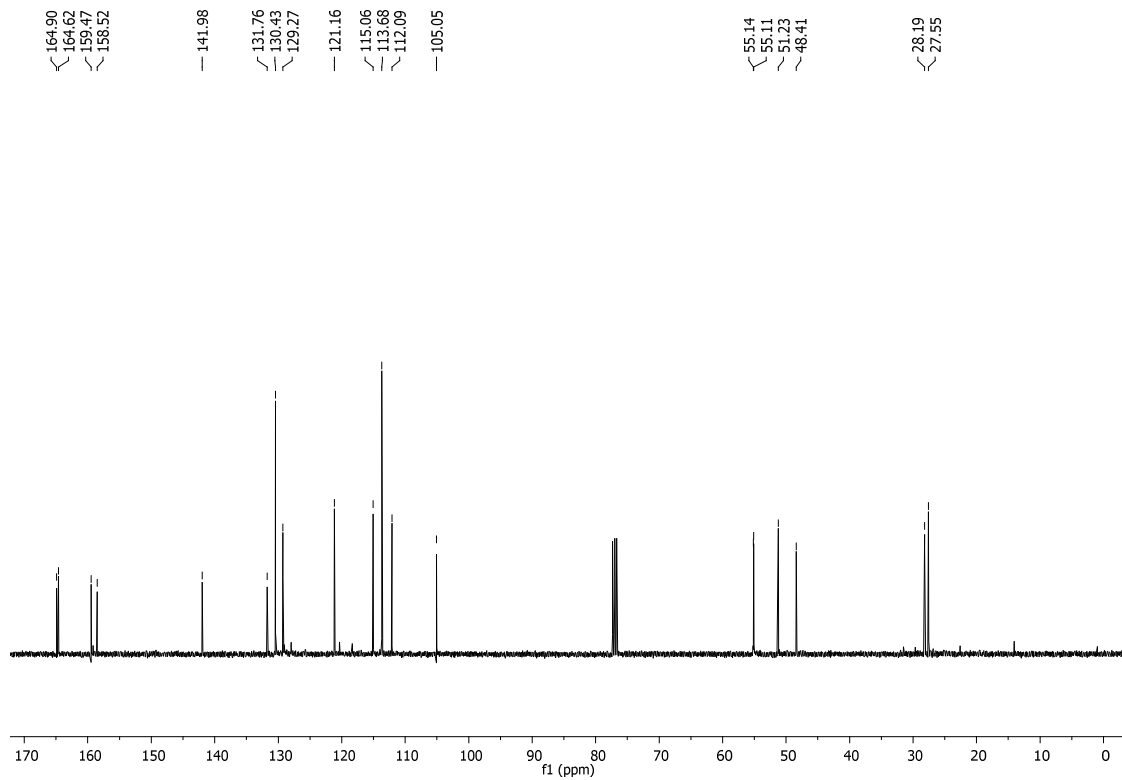


Espectro de RMN ^{13}C do composto **2q** (CDCl_3 , 100 MHz)

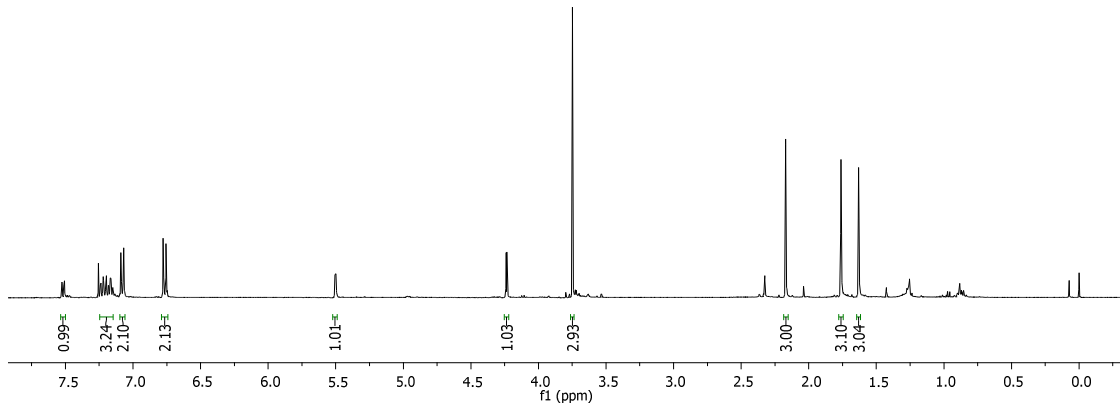
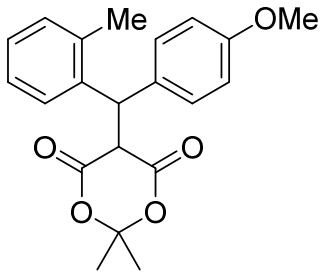
Espectro de RMN ^1H do composto **2r** (CDCl₃, 400 MHz)Espectro de RMN ^{13}C do composto **2r** (CDCl₃, 100 MHz)



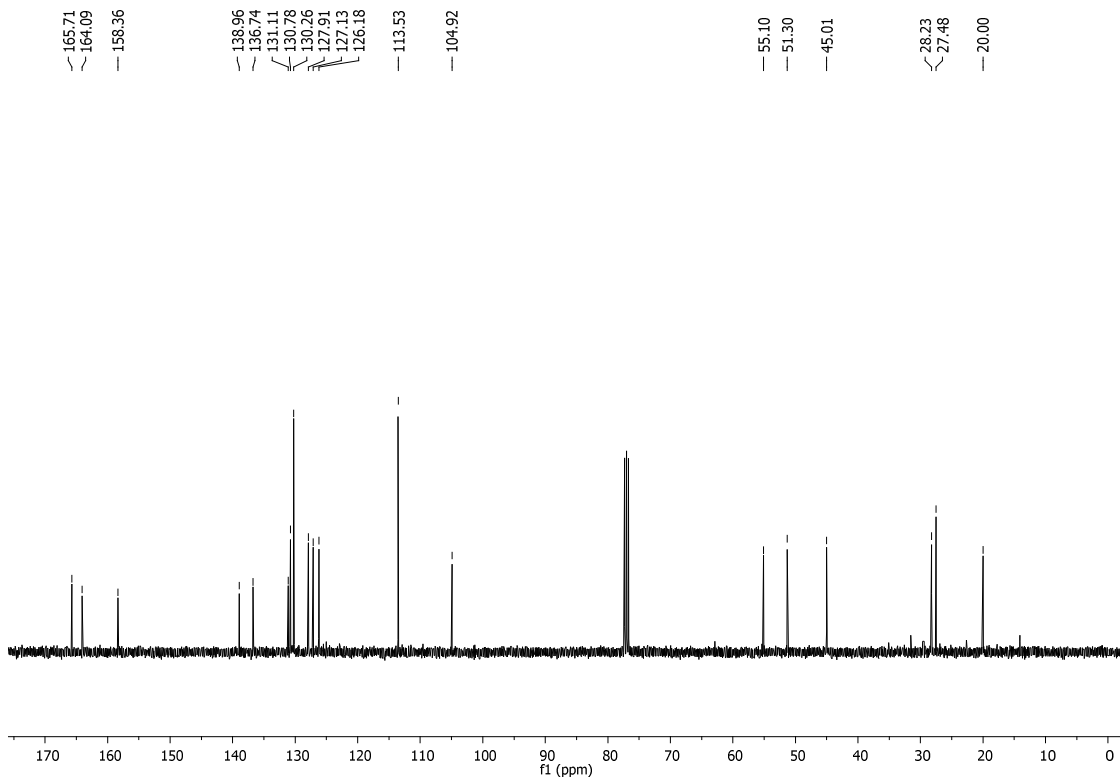
Espectro de RMN ^1H do composto **2s** (CDCl₃, 400 MHz)



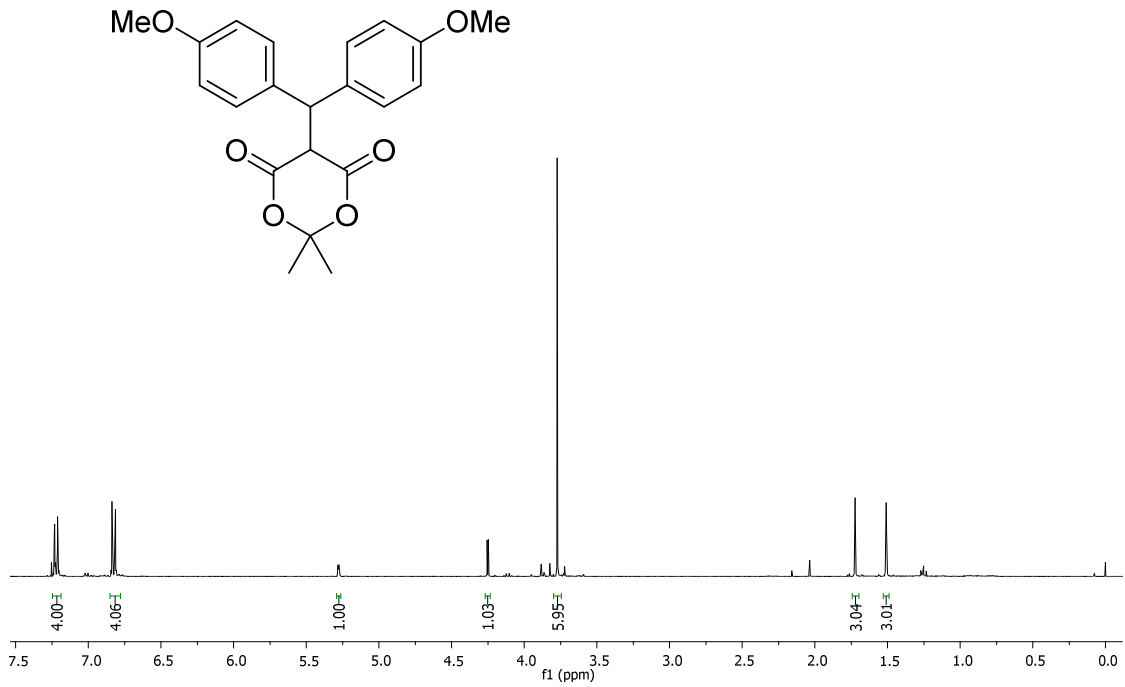
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2s** (CDCl₃, 100 MHz)



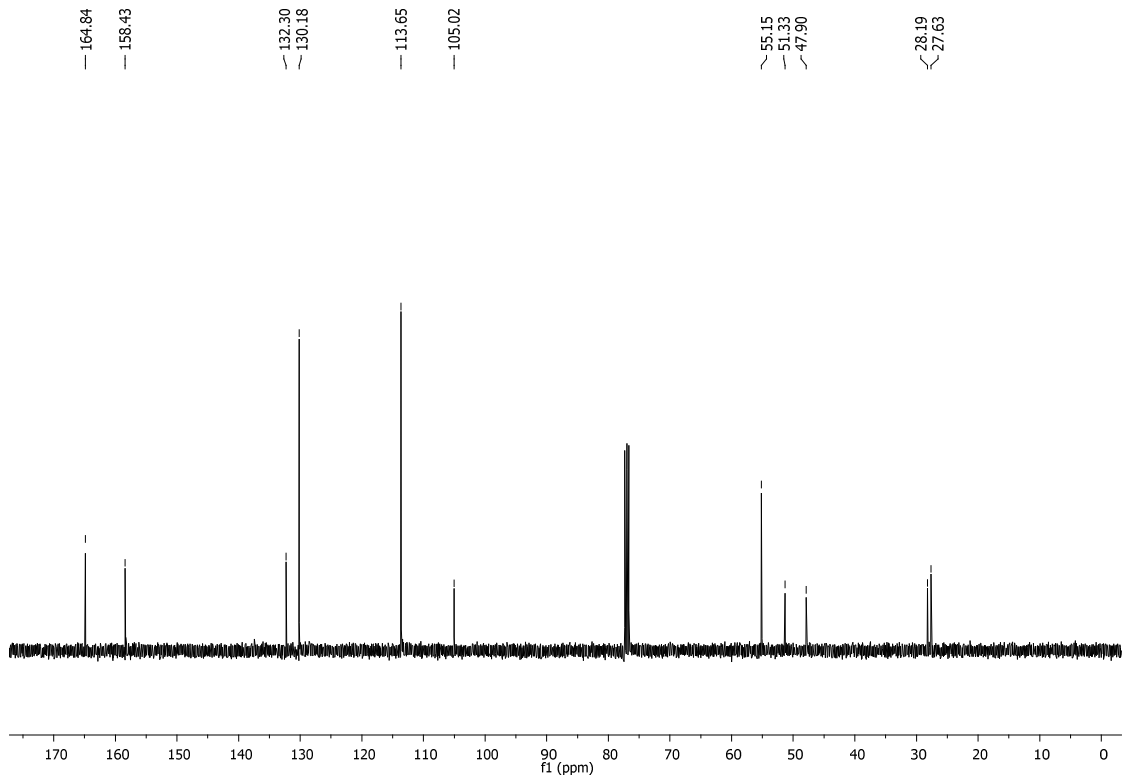
Espectro de RMN ^1H do composto **2t** (CDCl_3 , 400 MHz)



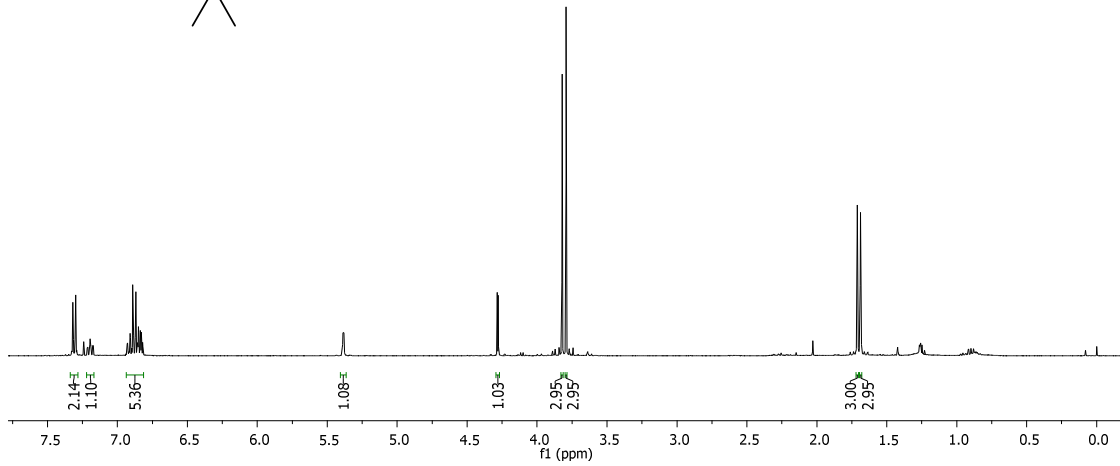
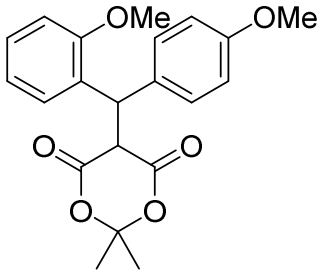
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2t** (CDCl_3 , 100 MHz)



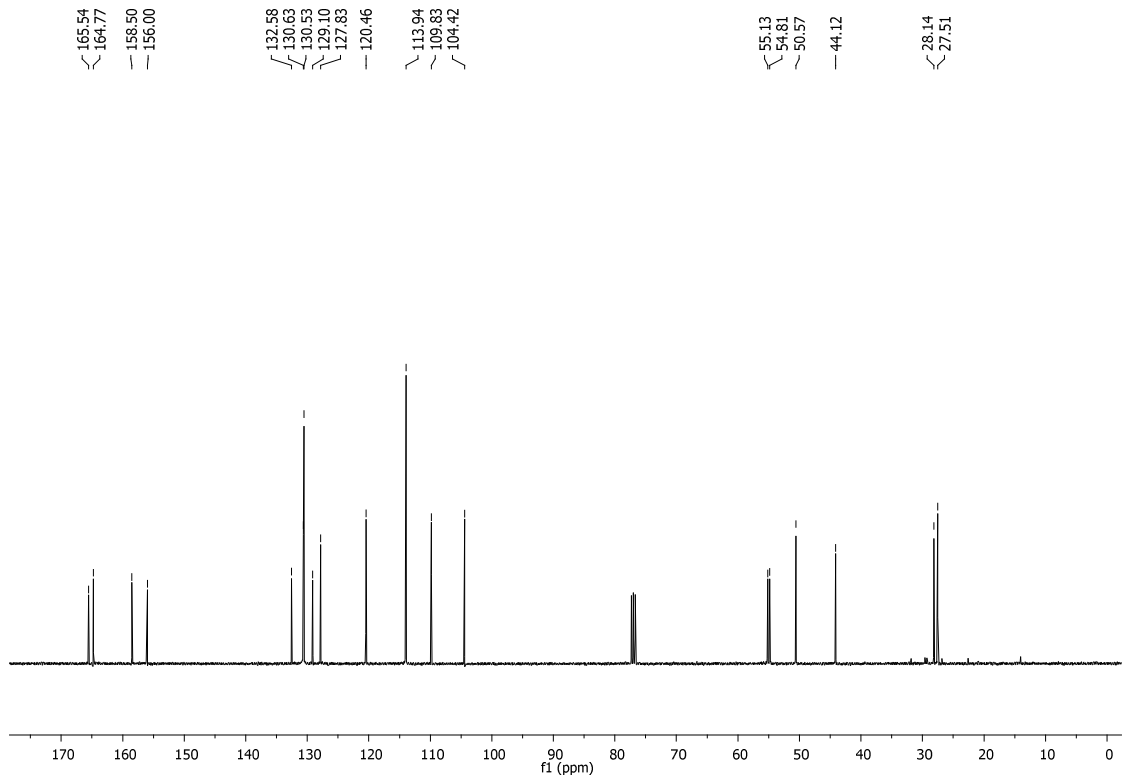
Espectro de RMN ^1H do composto **2u** (CDCl_3 , 400 MHz)



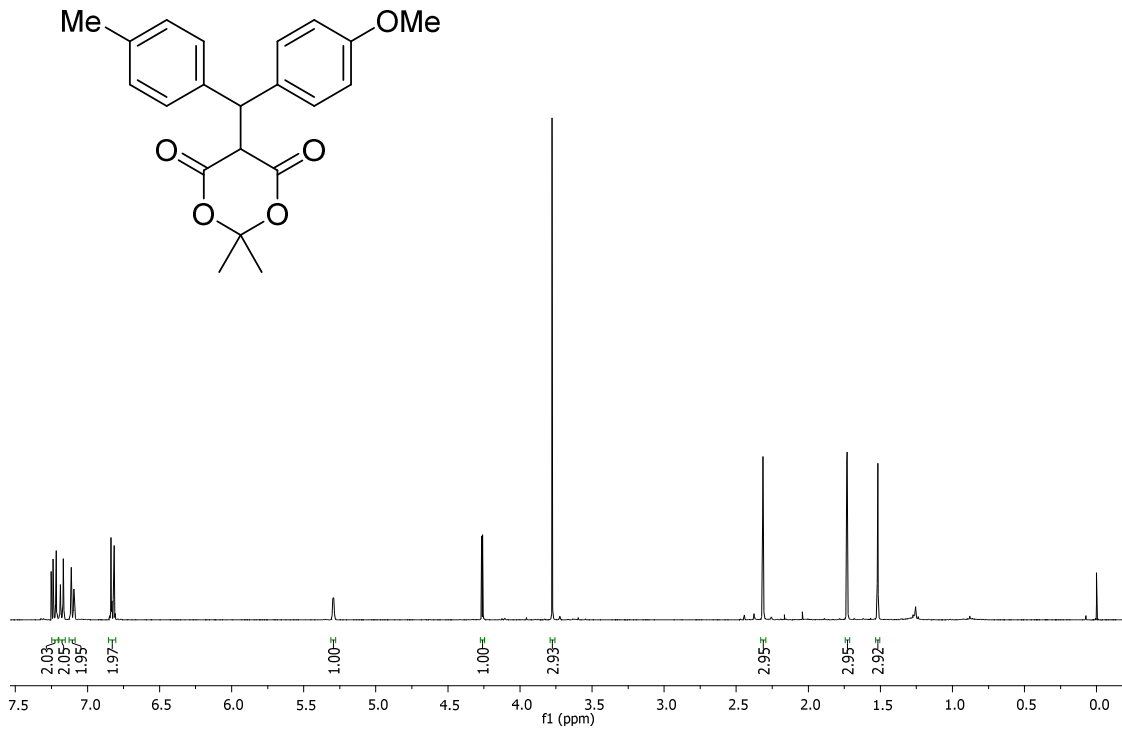
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2u** (CDCl_3 , 100 MHz)



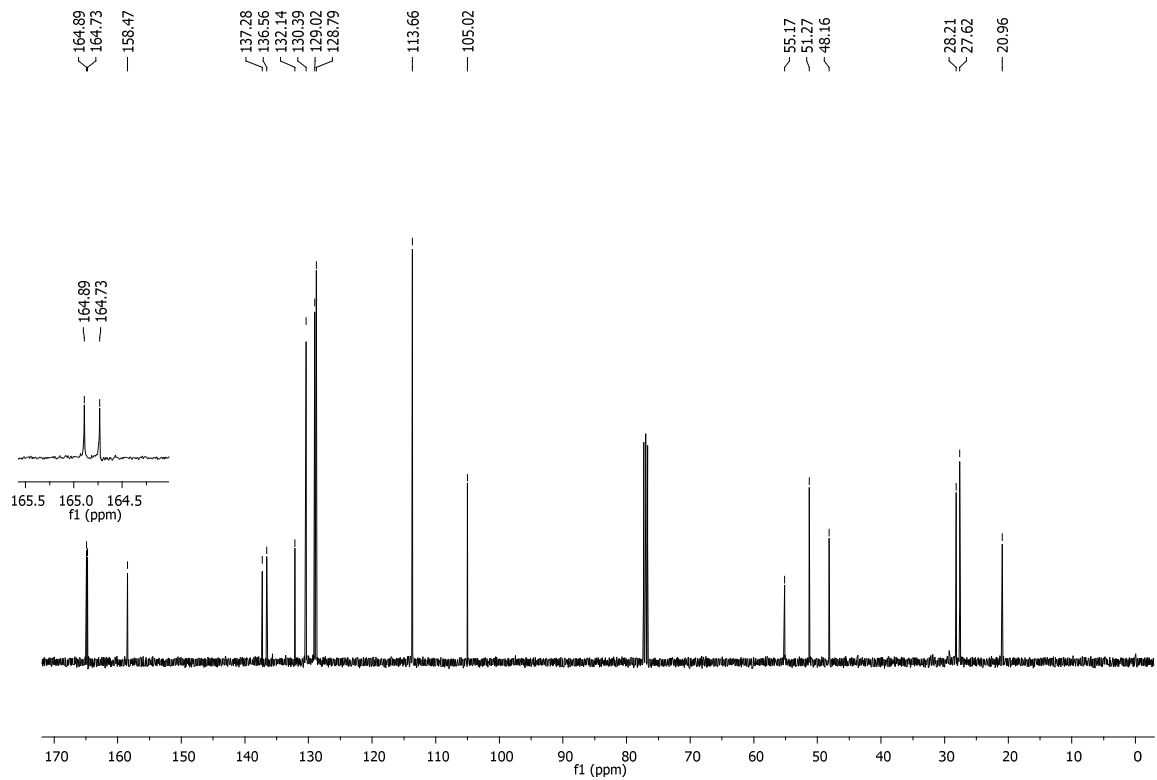
Espectro de RMN ^1H do composto **2v** (CDCl_3 , 400 MHz)



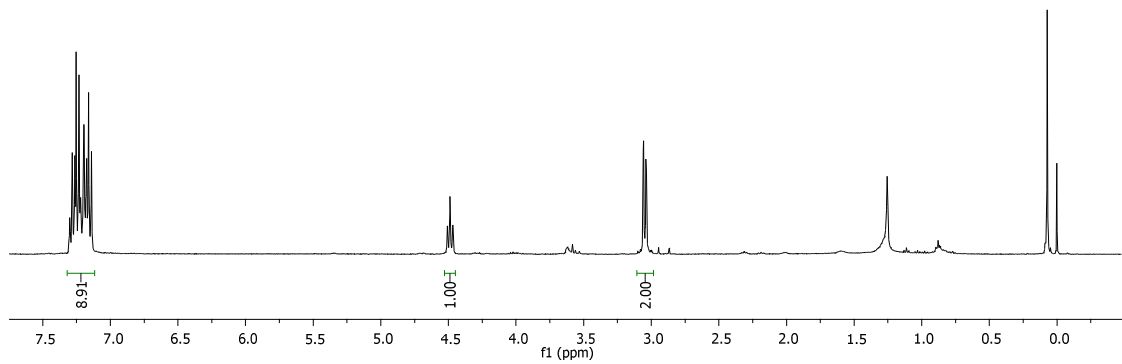
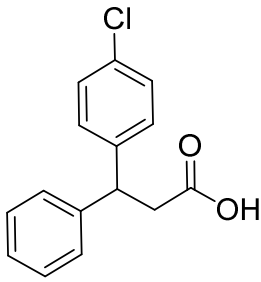
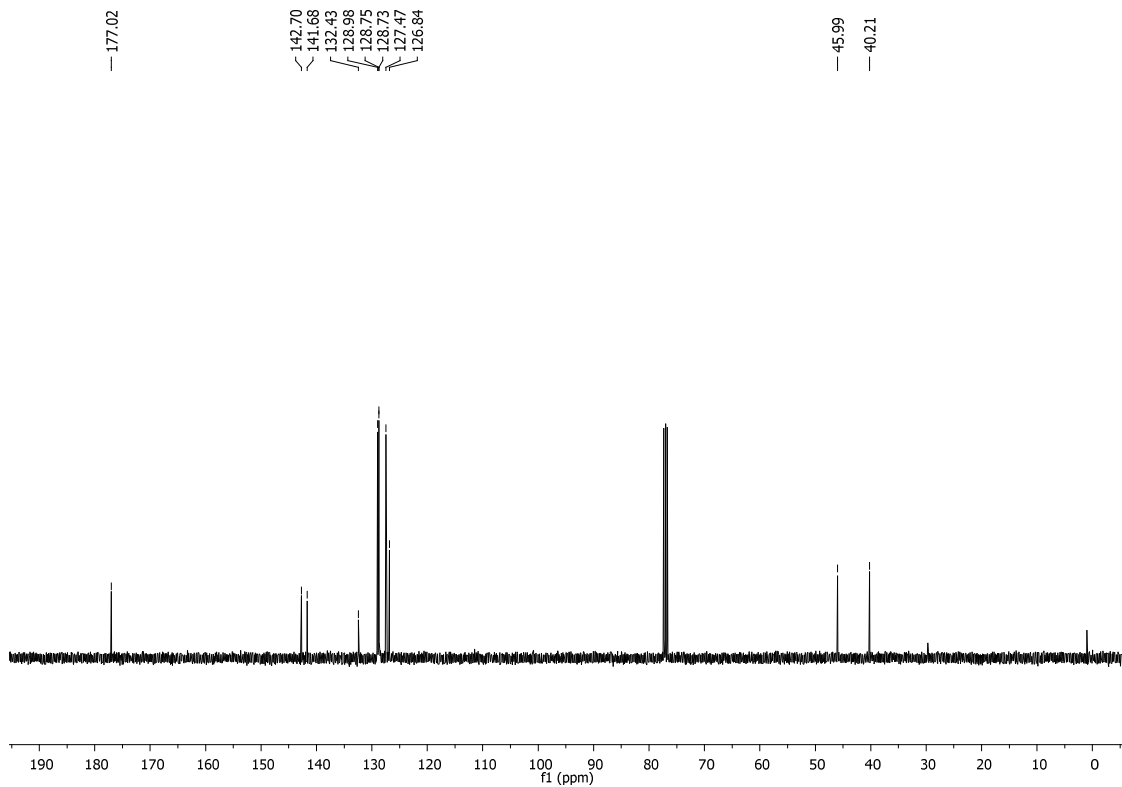
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2v** (CDCl_3 , 100 MHz)

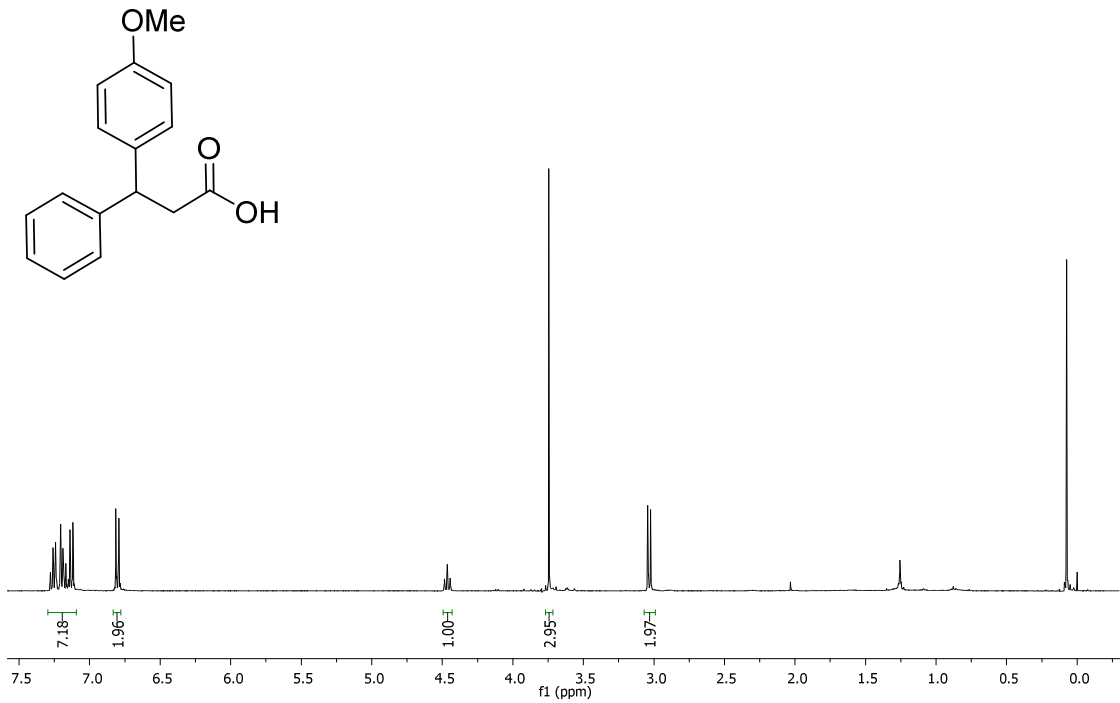
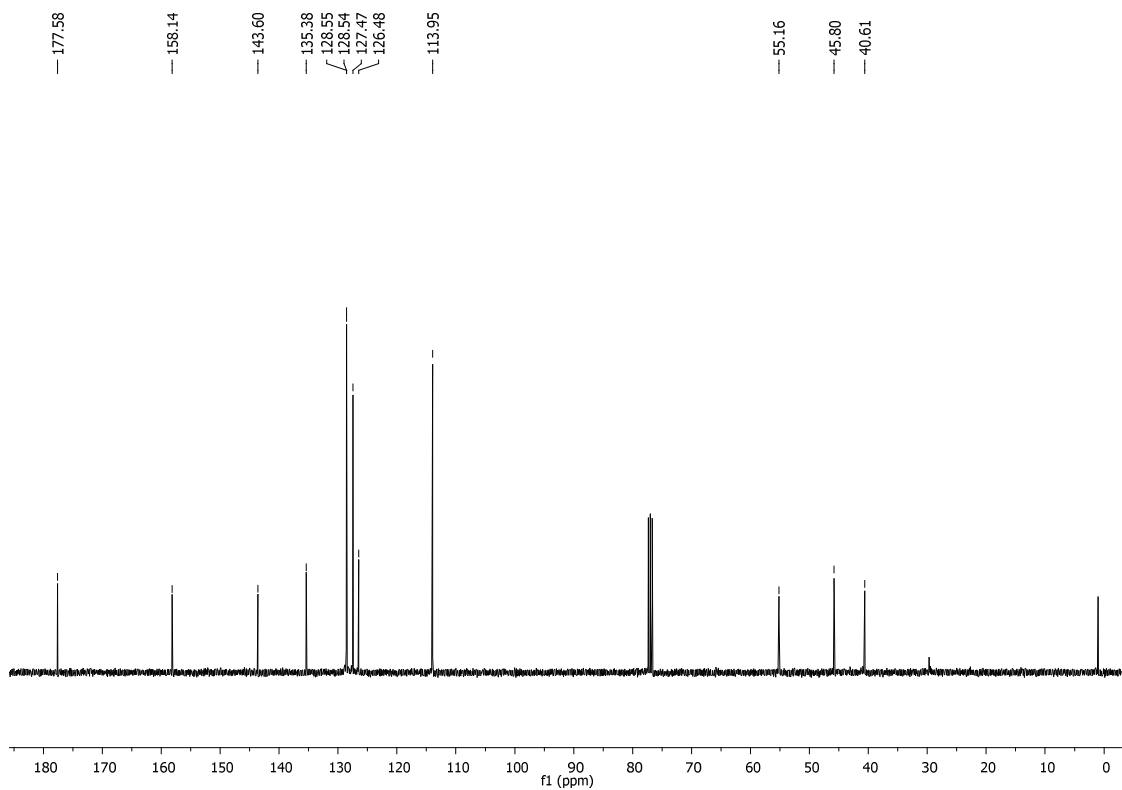


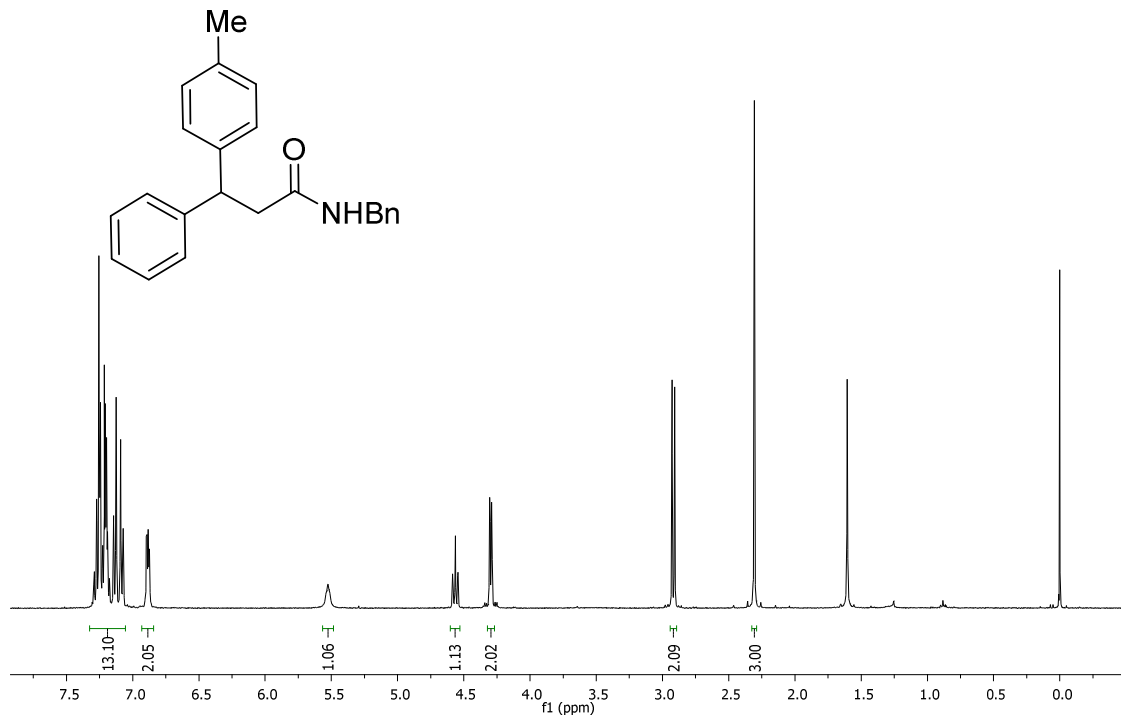
Espectro de RMN ^1H do composto **2w** (CDCl₃, 400 MHz)



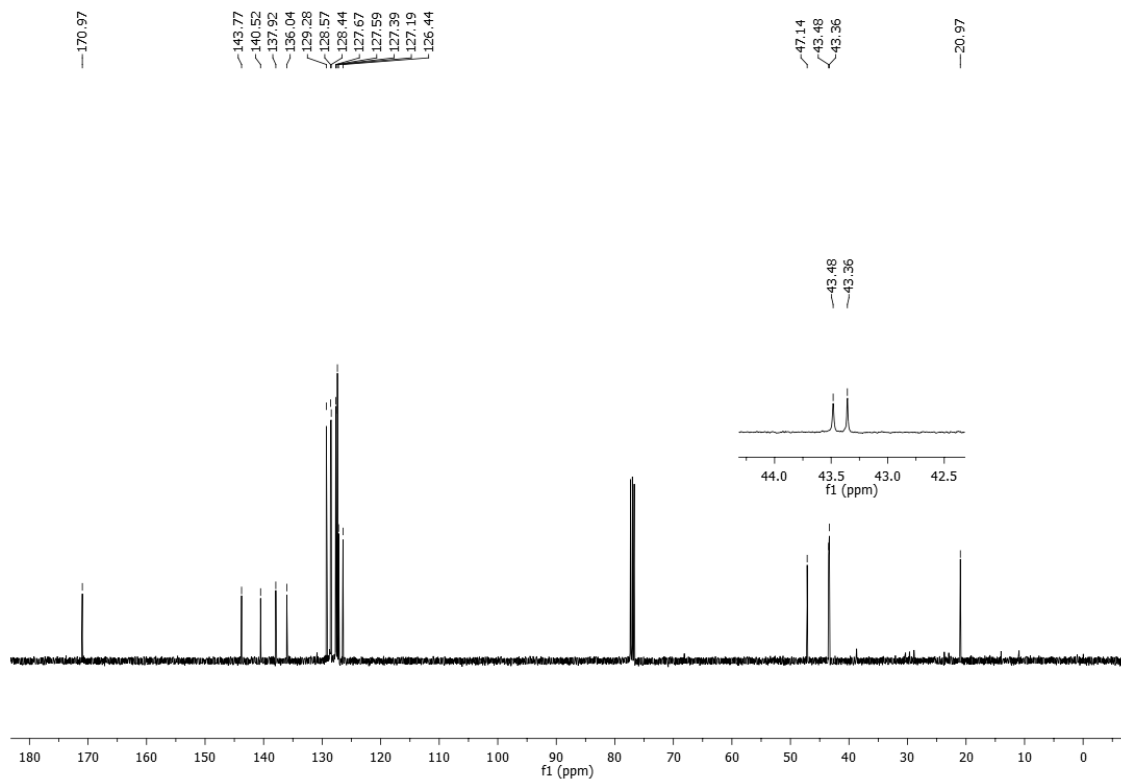
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2w** (CDCl₃, 100 MHz)

Espectro de RMN ^1H do composto **3a** (CDCl_3 , 400 MHz)Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** (CDCl_3 , 100 MHz)

Espectro de RMN ¹H do composto **3b** (CDCl₃, 400 MHz)Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** (CDCl₃, 100 MHz)



Espectro de RMN ^1H do composto **3c** (CDCl₃, 400 MHz)



Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** (CDCl₃, 100 MHz)