

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

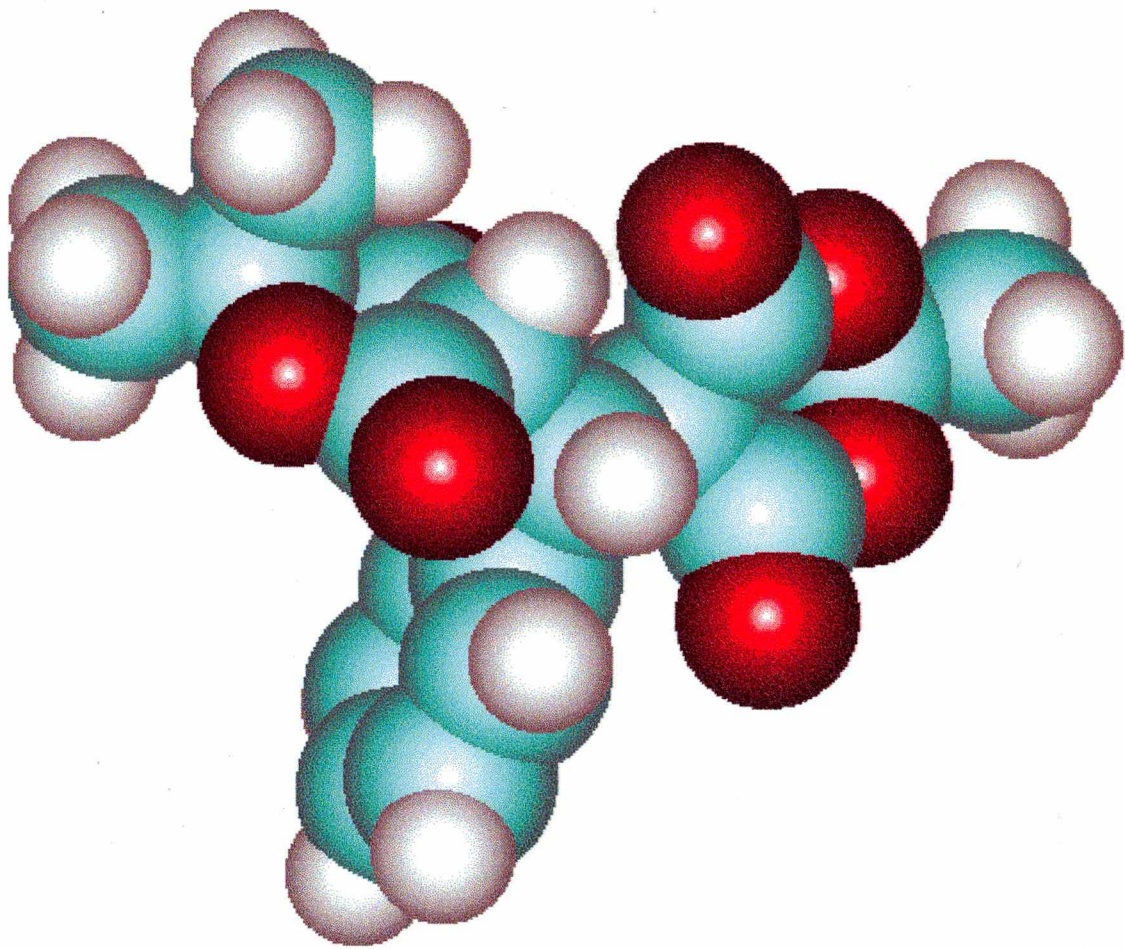
**CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

***“ESTUDO DAS REAÇÕES DO ÁCIDO DE MELDRUM A
BASES DE SCHIFF AROMÁTICAS”***

**DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
“MESTRE EM CIÊNCIAS”**

Flávia Aparecida Fernandes da Rosa

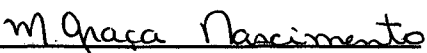
**ORIENTADORA: Maria da Graça Nascimento
COORIENTADOR: Ricardo Andrade Rebelo**



**ESTUDO DAS REAÇÕES DE ADIÇÃO DO ÁCIDO DE MELDRUM A BASES DE
SCHIFF AROMÁTICAS**

Flávia Aparecida Fernandes da Rosa

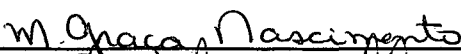
Esta dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final pela Orientadora e
membros da Banca Examinadora



Prof.^a Dr.^a Maria da Graça Nascimento
Orientadora


Prof. Dr. Ricardo Andrade Rebelo
Coorientador


Prof. Dr. Adilson José Curtis
Coordenador

Banca Examinadora


Prof.^a Dr.^a Maria da Graça Nascimento


Prof. Dr. Ricardo Andrade Rebelo


Prof. Dr. Ricardo José Nunes


Prof. Dr. Eduardo Stadler

Florianópolis, 21 de fevereiro de 1997.

***“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.
É melhor tentar, ainda em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver”.***

(Martin Luther King)

“Eu dedico este trabalho a meus pais Salete e José, à minha irmã Andréia, e ao meu noivo Décio, pelo sincero incentivo de sempre e carinho recebidos”.

Com amor

AGRADECIMENTOS

- Agradeço a Deus, pela fé que me possibilitou vencer mais esta etapa de minha vida.
- À professora Maria da Graça Nascimento, pela orientação e dedicação em transmitir-me seus conhecimentos, e também por sua amizade.
- Ao professor Ricardo Andrade Rebelo da FURB, pelo incentivo e empenho na co-orientação deste trabalho.
- Ao professor Ricardo José Nunes, pela colaboração nos cálculos computacionais.
- Ao professor Luiz Carlos Dias da UNICAMP, pela gentileza em doar-nos alguns dos bezaldeídos utilizados neste trabalho.
- Aos amigos do laboratório 301, pelo companheirismo e apoio nas horas mais difíceis; especialmente a Sandra P. Zanotto pelas análises cromatográficas e ao Vanderlei G. Machado, pela sua importante contribuição na execução deste trabalho.
- Aos funcionários do Departamento de Química da UFSC, Central de Análises e Biblioteca Setorial, pelos serviços prestados.
- Aos demais amigos, pelo incentivo e companheirismo.
- Aos demais professores que colaboraram para minha formação acadêmica.
- Ao CNPq pelo apoio financeiro.

RESUMO

Os compostos imínicos possuem reatividade semelhante a dos compostos carbonílicos; e ambos apresentam ligações heteropolares insaturadas. No entanto, comparando-se os sistemas carbonílicos com os imínicos, observa-se que ainda existem poucos estudos sobre a reatividade dos compostos imínicos, notadamente com nucleófilos carbônicos.

Investigou-se no presente trabalho a reação de adição de um composto metilênico ativo a bases de Schiff aromáticas. O composto metilênico ativo utilizado foi o ácido de Meldrum, que se destaca pela sua versatilidade em síntese orgânica.

Foram preparadas 20 bases de Schiff substituídas na parte anilínica e benzal, sendo que estes compostos foram utilizados nas reações de adição do ácido de Meldrum. O objetivo principal deste estudo, foi estabelecer condições para obter um intermediário, que é produto da adição do ácido de Meldrum ao carbono imínico, e que é precursor potencial de estruturas heterocíclicas, do tipo quinolínicas.

Independentemente do grupo substituinte no anel aromático da porção anilínica, o produto final isolado foi o mesmo, indicando que a reação ocorre através de uma etapa de adição do ácido de Meldrum à ligação C=N, seguida da eliminação da parte anilínica, e finalmente adição de uma segunda molécula de ácido de Meldrum, formando um produto tipo aldol-Michael.

No caso, das reações realizadas com bases de Schiff substituídas na parte benzal, os produtos formados também foram do tipo aldol-Michael, entretanto, diferenciados pelos respectivos substituintes no anel aromático.

Observou-se, o efeito de solvente na reação de adição do ácido de Meldrum a N-benzilidenanilina. Este produto, foi também, submetido a reações de metanólise descarboxilativa.

Os resultados obtidos, neste trabalho, demonstraram uma dependência da basicidade da base de Schiff no rendimento do produto.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV e RMN ^1H , além do p.f. e c.c.d.

ABSTRACT

Iminic compounds have similar reactivity features of the carbonyl ones, and both present unsaturated heteropolar bond. However, when comparing carbonyl with iminic systems, it is observed that there is still few studies related to the reactivity of the iminic compounds.

In this work, it was investigated the addition reaction of a methylenic active compound to aromatic Schiff bases. Meldrum's acid, which is very versatile in organic synthesis, was used as a methylenic compound.

Twenty Schiff bases with substituents in the anilinic and benzal moiety were prepared, and used in reactions with Meldrum's acid. The aim of this study, was to establish the ideal conditions to obtaining an intermediate, the addition product of Meldrum's acid to the iminic carbon, and which can be used as a potential precursor of heterocyclic structures, known as quinolines.

Independently of the substituent group on the anilinic moiety, the final isolated product was the same, indicating that the reaction goes through an addition step of Meldrum's acid to C=N, followed by an elimination step of the aniline, and then an addition of a second Meldrum's acid molecule to the intermediate, leading to a product "aldol-Michael" type.

When the reactions were carried out with Schiff bases with substituents in the benzal moiety, the products were also aldol-Michael type, being differentiated by the substituents in the aromatic ring.

Solvent effects were observed in the addition reaction of Meldrum's acid to N-benzilideneaniline. This product was submitted to metanolysis and decarboxylation reaction.

The results obtained showed a Schiff bases basicity dependency in the product yields.

All the compounds were analysed by IR and NMR ^1H spectroscopic, along with m.p. and T.L.C.

ÍNDICE GERAL

1- INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos gerais (bases de Schiff).....	1
1.1.1 Estudo comparativo entre as ligações duplas carbono-carbono (C-C), carbono-nitrogênio (C=N) e carbono-oxigênio (C=O).....	2
1.1.2 Métodos de formação da dupla ligação carbono-nitrogênio (C=N).....	4
1.1.2.1 Reação de aldeído ou cetona com amônia.....	4
1.1.2.2 Aminas primárias.....	5
1.1.3 Reatividade das bases de Schiff.....	7
1.1.3.1 Reações de Hidrólise.....	7
1.1.3.2 Reação de Redução.....	7
1.1.3.3 Reações de adição à C=N.....	8
1.1.3.4 Reações de cicloadição.....	9
1.1.3.5 Reações da N-benzilidenanilina com compostos metilênicos ativos.....	12
1.2 Ácido de Meldrum (um composto metilênico ativo).....	13
1.2.1 Preparação do ácido de Meldrum.....	13
1.2.2 Propriedades Químicas e Físicas.....	14
1.2.3 Reatividade do ácido de Meldrum.....	14
1.2.3.1 Reações do ácido de Meldrum com compostos carbonílicos.....	15
1.2.3.2 Reações do ácido de Meldrum com bases de Schiff.....	24
1.3 Reações de aldeídos envolvendo outro composto metilênico ativo.....	25

OBJETIVOS	26
2- PARTE EXPERIMENTAL	27
2.1 Solventes e Reagente.....	27
2.2 Técnicas de Caracterização.....	28
2.3 Monitoramento das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas.....	29
2.4 Preparação dos Reagentes.....	29
2.4.1 Preparação do ácido de Meldrum.....	29
2.4.2 Preparação das bases de Schiff aromáticas.....	30
2.5 Reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica e benzal.....	33
2.6 Reação do benzaldeído com ácido de Meldrum (reação de comparação).....	34
2.7 Reação de metanólise descarboxilativa.....	35
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
3.1 Preparação e caracterização das bases de Schiff.....	36
3.2 Preparação e caracterização do ácido de Meldrum.....	41
3.3 Reações do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica.....	43
3.3.1 Caracterização Complementar do produto.....	54
3.3.1.1 Reação de comparação.....	54
3.3.2 Estudos do efeito de solvente.....	54
3.4 Reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte benzal.....	58
3.5 Reação de metanólise descarboxilativa.....	64
CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 01- Espectro de IV da 4-Nitrobenzilidenanilina	39
FIGURA 02- Espectro de RMN ¹ H da 4-nitrobenzilidenanilina	40
FIGURA 03- Espectro de IV do ácido de Meldrum	41
FIGURA 04- Espectro de RMN ¹ H do ácido de Meldrum	42
FIGURA 05- Cromatograma do meio reacional da reação de adição do ácido de Meldrum à N-benzilidenanilina	47
FIGURA 06- Cromatograma da anilina	47
FIGURA 07- Espectro de IV do produto obtido da reação de adição do ácido de Meldrum à N-benziliden-4-fluoranilina	50
FIGURA 08- Espectro de RMN ¹ H do produto obtido da reação de adição do ácido de Meldrum à N-benziliden-4-fluoranilina	51
FIGURA 09- Estrutura otimizada tridimensional na forma de “ <i>stick-ball</i> ” do produto obtido na reação de adição do ácido de Meldrum à N-benzilidenanilina.....	56
FIGURA10- Estrutura otimizada trimensional na forma de “ <i>space filling</i> ” do produto obtido na reação de adição do ácido de Meldrum à N-benzilidenanilina.....	57
FIGURA 11- Cromatograma do meio reacional da reação de adição do ácido de Meldrum à 4- clorobenzilidenanilina.....	59
FIGURA 12- Espectro de IV do produto obtido da reação de adição do ácido de Meldrum à 4-bromobenzilidenanilina	62
FIGURA 13- Espectro de RMN ¹ H do produto obtido da reação de adição do ácido de Meldrum à 4-bromobenzilidenanilina	63
FIGURA 14- Espectro de IV do produto obtido da reação de metanólise descarboxilativa	65

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1- Dados analíticos e espectroscópicos das bases de Schiff aromáticas	37
TABELA 2- Dados das análises de UV dos melos reacionais das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica e das anilinas substituídas	48
TABELA 3- Dados analíticos dos produtos obtidos nas reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica	53
TABELA 4- Dados analíticos das reações de adição do ácido de Meldrum à N-benzilidenanilina (efeito de solvente)	55
TABELA 5- Dados analíticos e espectroscópicos das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte benzal	61

ABREVIATURAS

Ar = aromático

c.c.d. = cromatografia em camada delgada

CDCl₃ = clorofórmio deuterado

CG = Cromatografia Gasosa

δ = deslocamento químico em ppm (partes por milhão)

DMF = N,N-dimetilformamida

γ = banda de estiramento (IV)

IV = Espectroscopia de Infravermelho

$\lambda_{\text{máx}}$ = comprimento de onda para absorção máxima no ultravioleta

log P = coeficiente de partição entre o octanol e água, que mede a hidrofobicidade do meio

p. f. = ponto de fusão

RA = reação do ácido de Meldrum e N-benzilidenanilina realizada em acetonitrila

RB = reação do ácido de Meldrum e N-benzilidenanilina realizada em etanol

RC = reação do ácido de Meldrum e N-benzilidenanilina realizada em clorofórmio

rend. = rendimento

RMN ¹H = Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Protônica

s = singlete

TMS = tetrametilsilano

UV = Espectroscopia de Ultravioleta

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

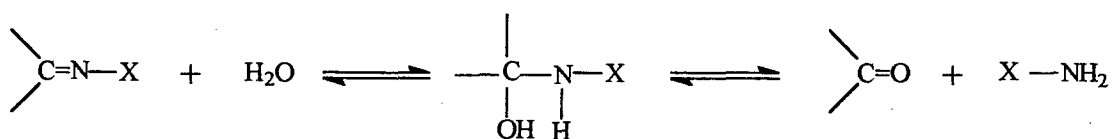
BASES DE SCHIFF

1.1 ASPECTOS GERAIS

As iminas ou mais especificamente as aldiminas e cetiminas, respectivamente $RCH=NR'$ e $R_2C=NR'$, são estruturas consideradas análogas aos compostos carbonílicos, pois possuem níveis de reatividade semelhante. O termo " Bases de Schiff " é comumente aplicado às iminas N-substituídas, embora alguns autores prefiram limitar este termo às iminas derivadas de aminas aromáticas, os representantes mais estáveis desta classe de compostos.

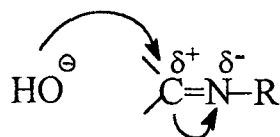
Ao contrário dos extensivos estudos da adição de nucleófilos à compostos carbonílicos¹ a adição de nucleófilos à dupla ligação carbono nitrogênio ainda não foi amplamente estudada, com exceção da reação de hidrólise.^{2,3}

A hidrólise do grupo imina ocorre em duas etapas,

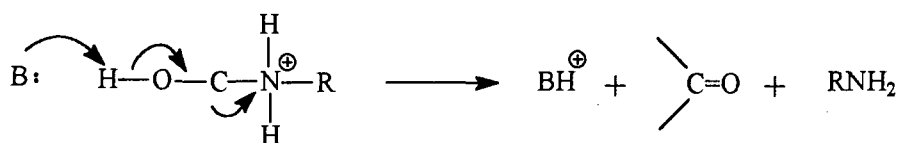


envolvendo um intermediário carbinolamina.

A hidrólise das bases de Schiff derivadas de aminas aromáticas já foi estudada numa grande faixa de pH. Em condições fortemente básicas (pH 9 à 14), foi verificado que a hidrólise é diretamente proporcional a concentração de íons hidróxido. Isto sugere que o átomo de carbono da ligação azometínica da base de Schiff neutra é suficientemente eletrofílico para ser atacado pelo íon hidróxido.



Em regiões fortemente ácidas, a velocidade diminui linearmente com a acidez. O intermediário catiônico se decompõe por catálise básica geral, como segue:



A diminuição na velocidade da hidrólise, deve-se a um decréscimo na atividade da água a qual atua como agente nucleofílico e como catalisador para a extração protônica durante o processo de decomposição do intermediário catiônico.

1.1.1 Estudo Comparativo entre as Ligações Duplas Carbono-Carbono (C=C), Carbono-Nitrogênio (C=N) e Carbono-Oxigênio (C=O).

O grupo imina (C=N), é considerado um grupo intermediário entre a dupla ligação carbono-carbono e o grupo carbonila, devido o caráter eletronegativo intermediário do átomo de nitrogênio em relação aos átomos de oxigênio e carbono. Sendo assim, é possível fazer uma comparação geral entre as propriedades destes três grupos.

As ligações C=N e C=O assemelham-se no sentido de que ambas são ligações heteropolares insaturadas, possuindo também pares de elétrons disponíveis nos heteroátomos.

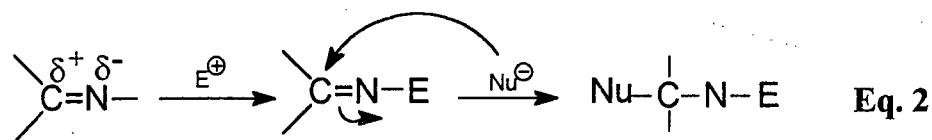
A dupla ligação carbono-carbono (C=C), na ausência de substituintes com certos efeitos eletrônicos, é de caráter homopolar com os elétrons da ligação sigma (σ) e pi (π) distribuídos mais ou menos igualmente em relação aos dois átomos de carbono.

Uma ligação insaturada heteropolar (tal como C=N ou C=O) está polarizada de tal maneira que o seu carbono é desprotegido, facilitando assim, a aproximação de um nucleófilo; conforme **Equação 1**.

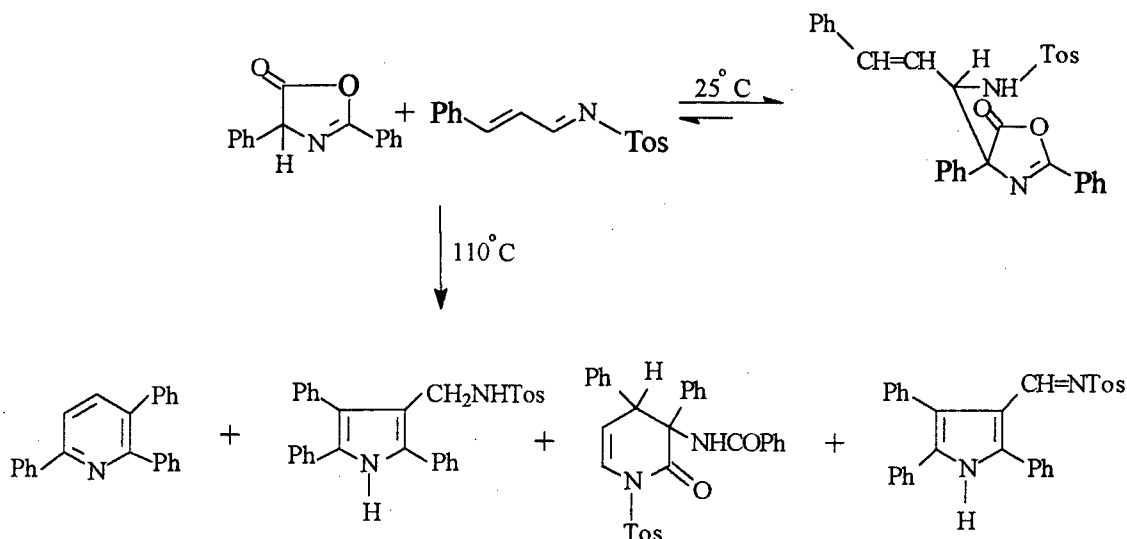


No grupo C=N, o carbono é menos eletrofílico do que quando ligado ao oxigênio; já que o nitrogênio (N) é menos eletronegativo, determinando assim uma maior reatividade dos compostos carbonílicos frente a nucleófilos.

Um grupo, azometina pode reagir com eletrófilos que se ligam ao nitrogênio, deixando-o positivo. Tem-se com isto, o aumento do caráter eletrofílico do carbono, ficando facilitada a adição do nucleófilo (**Equação 2**).



Estudos comparativos envolvendo ligações duplas entre C=C e C=N foram realizadas recentemente por Croce e Ferraccioli⁴ que discutiram a reação entre 2,4-difenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-ona com 4-fenil-N-tosil-1-azabuta-1,3-dieno, sob diferentes condições experimentais. Foi observado que à temperatura ambiente o aduto de Michael é isolado, e que a 110°C uma mistura de quatro produtos é obtida (**Esquema 1**).



Esquema 1

1.1.2 MÉTODOS DE FORMAÇÃO DA DUPLA LIGAÇÃO CARBONO-NITROGÊNIO (C=N)

Existem na literatura diversas metodologias sintéticas que originam compostos com a função C=N, sendo necessário restringir nossa discussão a algumas rotas sintéticas mais comuns e viáveis.

Serão apresentados os métodos nos quais a dupla ligação carbono-nitrogênio (C=N) é formada a partir de reagentes carbonilados e nitrogenados.

Um dos métodos mais comuns na preparação de iminas envolve a reação de aldeídos e cetonas com aminas.⁵ As iminas podem também ser preparadas pela reação de aldeídos e cetonas com amônia.

1.1.2.1 Reação de aldeído ou cetona com amônia

As iminas simples derivadas da amônia são bastante instáveis, sendo conhecidas somente como intermediários reativos.

Equação Geral

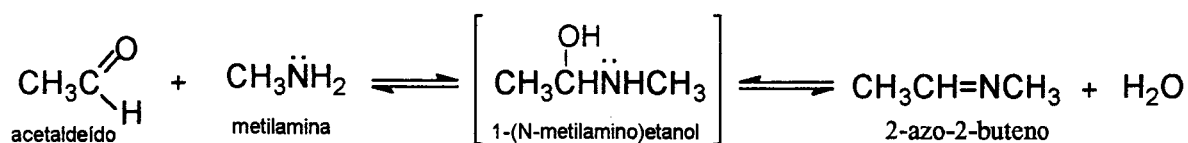


1.1.2.2 Aminas Primárias

A reação de condensação de aminas primárias com aldeídos e cetonas foi inicialmente apresentada por Schiff,⁶ e os produtos de condensação são sempre referidos como Bases de Schiff.

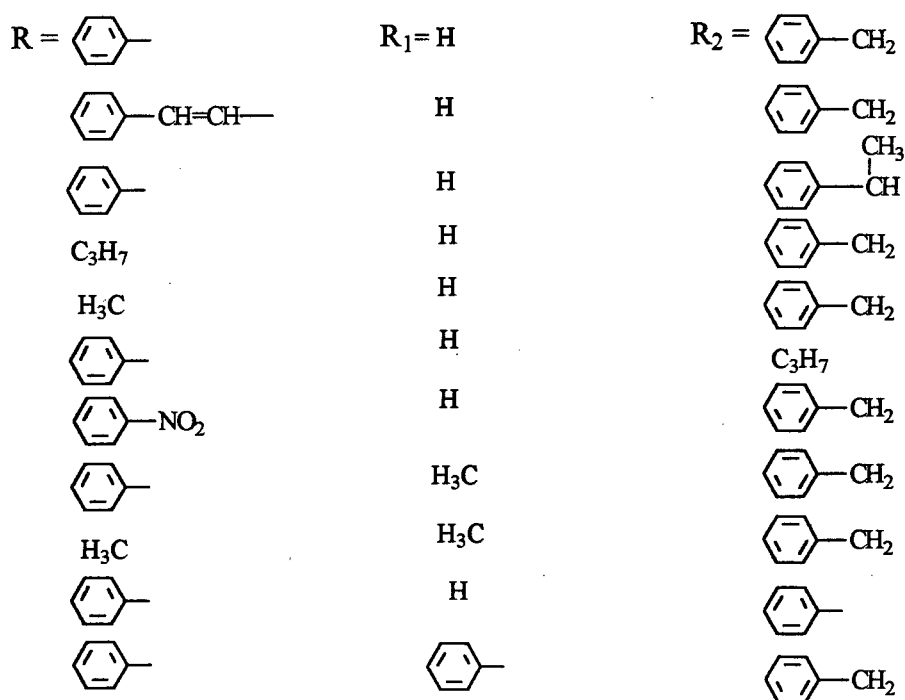
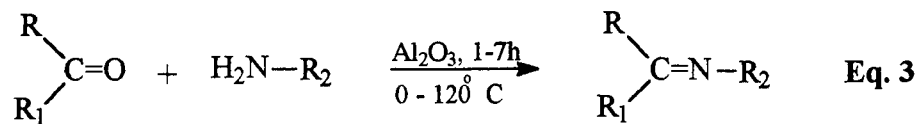
A reação é efetuada refluxando o composto carbonílico e a amina. O caminho da reação consiste em duas etapas, adição do nitrogênio ao composto carbonílico, levando a um intermediário, eliminação de água, e posteriormente à formação da ligação C=N da imina. Em alguns casos faz-se a remoção de água à medida que esta se forma.

No **Esquema 2** é mostrado, como exemplo a reação de condensação do acetaldeído com N-metilamina.

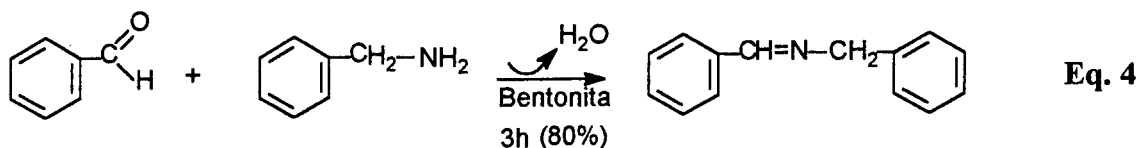


Esquema 2

Várias iminas também foram obtidas pela reação de condensação de aldeídos ou cetonas com aminas, na presença de óxido de alumina sem solvente.⁷ Os produtos foram isolados com bons rendimentos (**Equação 3**).



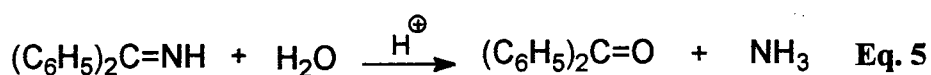
Recentemente, foi estudada a utilização de bentonita argelina como suporte sólido inorgânico para a preparação de iminas com altos rendimentos, reagindo aldeídos e cetonas com aminas, na ausência de solvente,⁸ como mostrado na próxima reação (**Equação 4**).



1.1.3 REATIVIDADE DAS BASES DE SCHIFF

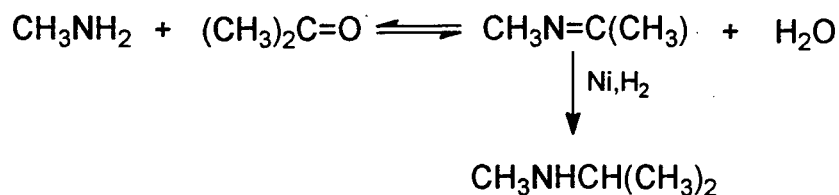
1.1.3.1 Reação de Hidrólise (formação do grupo carbonila)

Como já foi descrito anteriormente, a reação clássica de adição de nucleófilos às iminas é a de hidrólise (adição de água),^{2,3} levando a formação de um composto carbonílico e um amínico. No exemplo abaixo, é mostrado a hidrólise da difenilbenzalamina em meio ácido (**Equação 5**)



1.1.3.2 Reação de Redução

As iminas podem também ser reduzidas⁹ com relativa facilidade à aminas por reagentes de redução bastante conhecidos, como borohidreto de sódio ou hidrogênio Raney-níquel. Estas reações de redução consistem em métodos brandos de monoalquilação de aminas primárias (**Esquema 3**).



Esquema 3

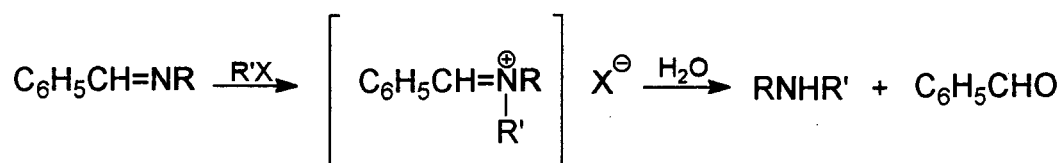
1.3.3 REAÇÕES DE ADIÇÃO À C=N

As principais reações das iminas são as de adição à dupla ligação entre carbono e nitrogênio (C=N), às quais são bastante conhecidas e discutidas, tanto em livros quanto em artigos científicos.

Encontra-se no Patai¹⁰ um resumo das reações de adição mais conhecidas à ligação C=N, onde são descritas reações envolvendo como nucleófilos o cianeto de hidrogênio, haletos de alquila, acetofenona, aldeídos aromáticos, cianeto de benzoíla, tióis, fenil éster, etc.

↳ Haletos de Alquila

A alquilação de bases de Schiff com haletos de alquila, resulta em um sal de imínium quaternário, que é convertido em uma amina secundária por hidrólise (Esquema 4).



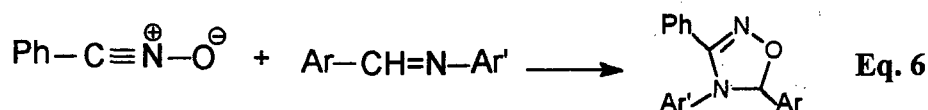
Esquema 4

Este processo conhecido como Método de Decker, é constituído por duas etapas bem distintas; ataque nucleofílico ao haleto seguido da eliminação da parte aldeídica da molécula.

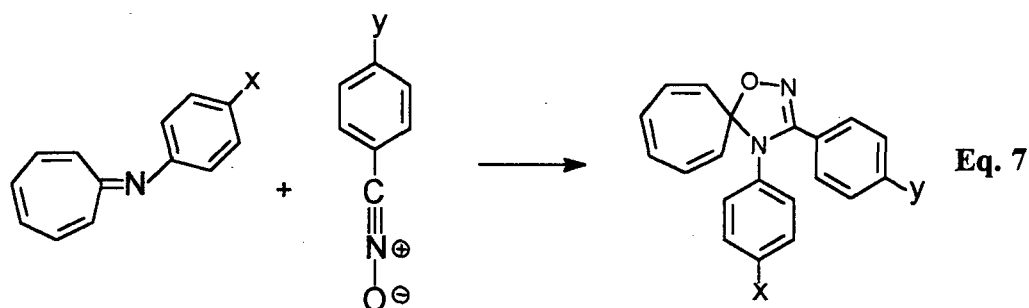
1.1.3.4 REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO

Reações de cicloadição 1,3-dipolar são uma das mais utilizadas para a síntese de compostos heterocíclicos. Estas reações têm atraído atenção de muitos químicos, principalmente sob o ponto de vista mecanístico.

A reação entre óxido de benzonitrila com azometinas¹¹ é uma rota sintética bem conhecida para a formação de Δ^2 -1,2,4-oxadiazolidina, que foram obtidas com bons rendimentos (**Equação 6**).



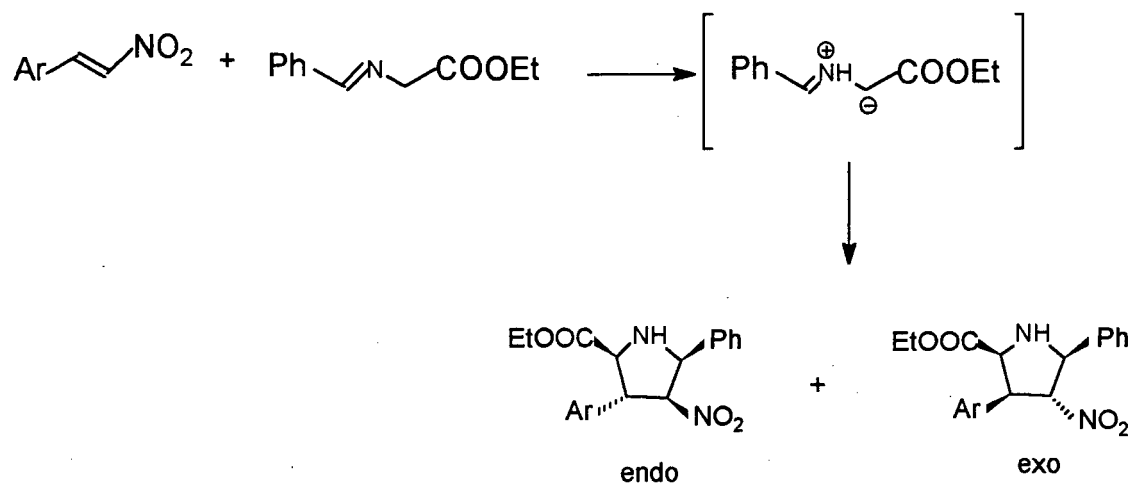
Ito e Saito estudaram as reações de cicloadição 1,3-dipolar em N-aryl-2,4,6-cicloheptatrieno-1-imas com óxidos de benzonitrila p-substituídos. Obteve-se cicloadutos do tipo [2+3] com altos rendimentos (**Equação 7**).¹²



X= OMe, Me, Cl, Br

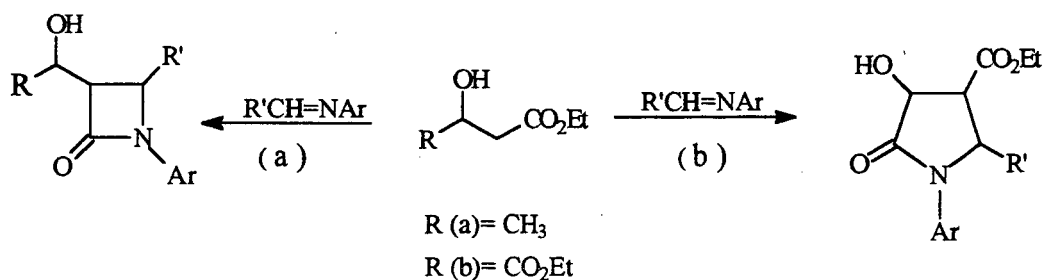
Y= H, OMe, Me, Cl, CN

Nyerges e colaboradores mostraram que reações de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo ílideo azometina de nitro-aril etilenos, catalisadas por brometo de lítio, formam produtos com diferentes estereoseletividades daquelas catalisadas por acetato de prata (**Esquema 5**).¹³



Esquema 5

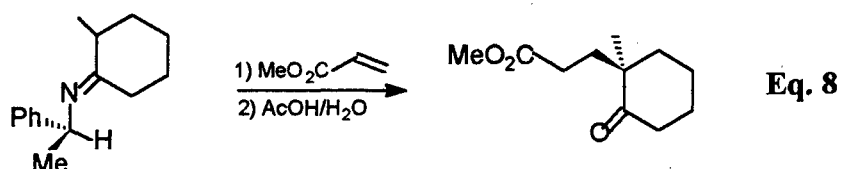
O uso de moléculas quirais de origem natural é bastante explorado em síntese orgânica. O enolato 3-hidroxibutirato de etila ($\text{R}=\text{CH}_3$), que encontra-se disponível comercialmente na forma opticamente pura, foi condensado com iminas produzindo 2-azetidionas (rota a). Entretanto, reações entre enolato malato ($\text{R}=\text{CO}_2\text{Et}$) e iminas levam a formação de 2-pirrolidinonas (rota b) e não 2-azetidionas (**Esquema 6**).¹⁴



Esquema 6

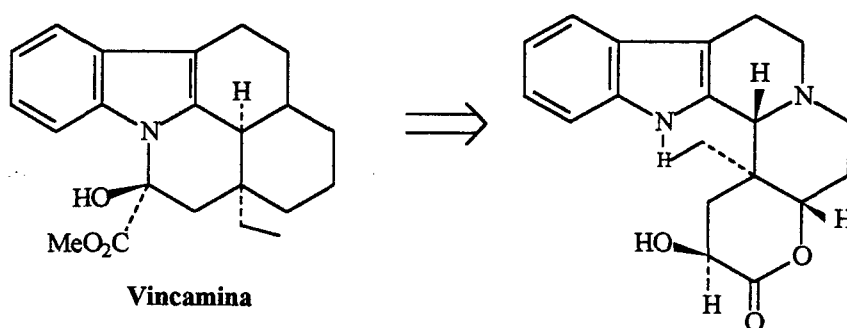
Nos últimos anos, tem crescido muito o uso de iminas quirais em síntese orgânica, principalmente as derivadas de 2-alkilciclanonas racêmicas e 1-feniletilamina opticamente ativas.

A adição de acrilato de metila à imina quiral, leva a formação de um aduto (R) com bom rendimento (85%) e uma excelente seletividade (ee=92%) (Equação 8).¹⁵



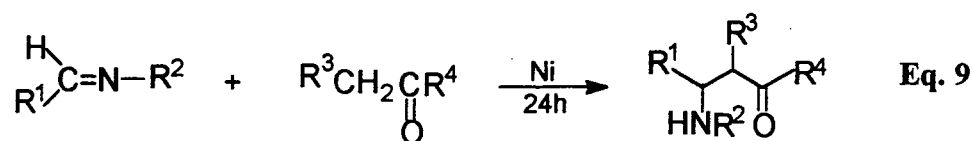
A reação tipo Michael assimétrica é amplamente aplicada na síntese de vários compostos de origem natural, incluindo terpenos, esteróides e alcalóides. Entre os mais recentes, pode-se citar os alcalóides indólicos que são alvo de bastante interesse, pois possuem no mínimo um centro carbônico quaternário.

d'Angelo e colaboradores estudaram a reação de adição Michael assimétrica, usando iminas quirais para sintetizar novos alcalóides indólicos do tipo Vinca, exemplificado pela vincamina.¹⁶



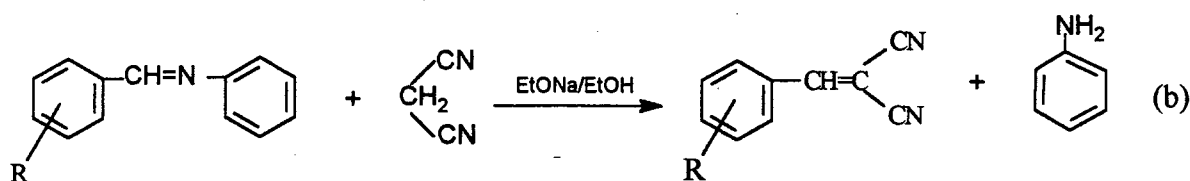
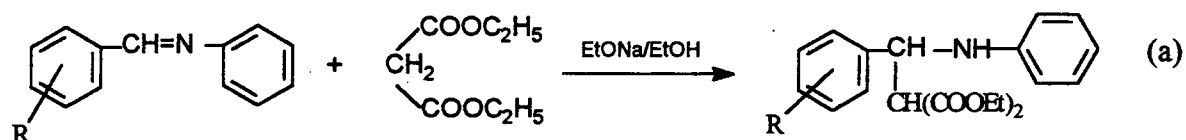
Tem sido muito discutido nos últimos anos, as reações tipo aldol de aldeídos com enol silil catalisadas por metal de transição, entretanto, nenhuma reação tipo aldol com iminas catalisada por metal de transição foi antes apresentada.

As reações tipo aldol de iminas ativadas com compostos carbonílicos catalisadas por níquel à temperatura ambiente, levam a compostos β -amino carbonílicos com bons rendimentos (**Equação 9**).¹⁷



1.1.3.5 Reações da N-benzilidenanilina com compostos Metilênicos Ativos

As reações de adição de malonato de etila e malononitrila à N-benzilidenanilinas em etanol anidro na presença de etóxido de sódio como catalisador, levam a formação de um aduto simples de adição e um produto de adição-eliminação,¹⁸ respectivamente (**Esquema 7 a e b**).

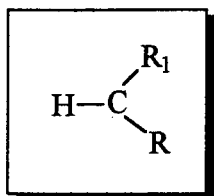


R = H, 4-OCH₃, 4-CH₃, 3,4-OCH₃, 4-Cl, 2,4-Cl, 4-N(CH₃)₂, 4-Br, 4-CN

Esquema 7 (a e b)

1.2. ÁCIDO DE MELDRUM (UM COMPOSTO METILÊNICO ATIVO)

Um composto metilênico ativo deve possuir um hidrogênio ácido (próton ionizável), o que lhe confere caráter nucleofílico.

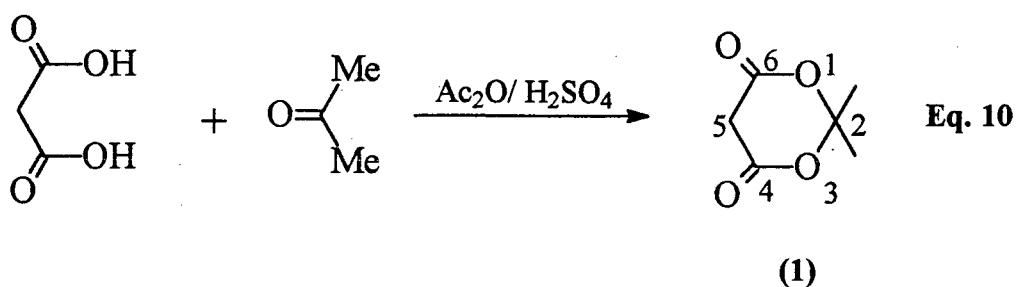


Portanto é necessário que na estrutura destes composto(s) haja(m) grupo(s) que permita(m) a estabilização da carga negativa gerada pela sua desprotonação. Esses grupos podem ser do tipo; C=O, CN, NO₂, C=N-R ou arila, os quais estabilizam a forma ionizada por efeito mesomérico.

Dentre muitos compostos metilênicos ativos, será destacado o ácido de Meldrum, devido a sua versatilidade como reagente em química orgânica.¹⁹

1.2.1. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO DE MELDRUM

O ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (**1**) foi descoberto por A. N. Meldrum²⁰. É um sólido cristalino branco que pode ser preparado pela condensação do ácido malônico e acetona em anidrido acético contendo pequena quantidade de ácido sulfúrico concentrado (**Equação 10**).²¹



1.2.2. PROPRIEDADES QUÍMICAS E FÍSICAS

Na química orgânica o ácido de Meldrum é considerado derivado de ácidos fortes. Possui um pK_a igual a 4,83, muito semelhante ao pK_a do ácido acético, que é 4,76, facilitando assim a perda de um próton.

O problema da conformação da estrutura do ácido de Meldrum tem sido pesquisado pelo método de RNM de próton. Ainda não existe um total acordo de opiniões sobre qual é a estrutura predominante, barco ou cadeira.¹⁹ Outras propriedades físicas do ácido de Meldrum têm sido discutidas incluindo espectros de U.V,²² IV,²³ e ^{13}C RNM.²⁴

As propriedades químicas do ácido de Meldrum são denominadas por sua suscetibilidade ao ataque nucleofílico às posições 4 e 6, em geral com abertura do anel; e ao ataque eletrofílico à posição 5 deixando geralmente o anel intacto.

Como já foi citado anteriormente, o ácido de Meldrum contém um grupo metilênico ativo de alta acidez e um grupo éster que pode sofrer hidrólise sob condições extremamente fracas.

1.2.3. REATIVIDADE DO ÁCIDO DE MELDRUM

Antes de 1978, a química do ácido de Meldrum foi revisada por McNab.¹⁹ Esta revisão trata da preparação do ácido de Meldrum 5-substituídos, destacando-se os derivados dialquil, metileno, halogenado, e ilídeos; discute também a pirólise do ácido de Meldrum e algumas rotas sintéticas nas quais este composto está envolvido.

Bang-Chi Chen apresentou uma nova revisão que abrange a química do ácido de Meldrum entre os anos de 1978 e 1990.²⁵ Nesta revisão estão sumarizadas as sínteses e reações do ácido de Meldrum e seus derivados, bem como suas aplicações na síntese de produtos naturais.

Devido a alta acidez (pK_a 4,38), rigidez estérea, e notável tendência de recuperar acetona, o ácido de Meldrum parece ser um reagente bastante atrativo

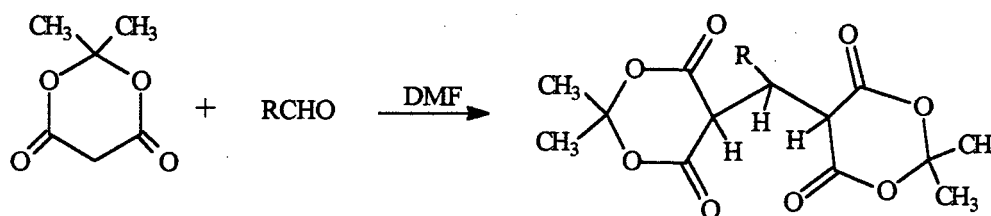
em síntese orgânica. Entretanto, até recentemente, aplicações sintéticas deste composto tinham sido pouco exploradas exceto pelo uso como um reagente substituto do éster malônico acíclico.

Alguns anos atrás foram apresentadas várias vantagens de alguns derivados do ácido de Meldrum sobre seus análogos acíclicos. Dauben²⁶ mostrou a versatilidade de um derivado isopropilideno do ácido de Meldrum, usado como dienófilo. Danishefsky sintetizou um derivado ciclopropano do ácido de Meldrum altamente ativado.²⁷

1.2.3.1 REAÇÕES DO ÁCIDO DE MELDRUM COM COMPOSTOS CARBONÍLICOS

Algumas reações do ácido de Meldrum com compostos carbonílicos e haletos de alquila têm sido apresentadas.^{21, 28, 29, 30}

Hedge e colaboradores mostraram que o ácido de Meldrum sofre reação de condensação com formaldeído, acetaldeído e benzaldeído na presença de dimetilformamida a temperatura ambiente, levando a produtos aldol-Michael com excelentes rendimentos (**Equação 11**).³¹



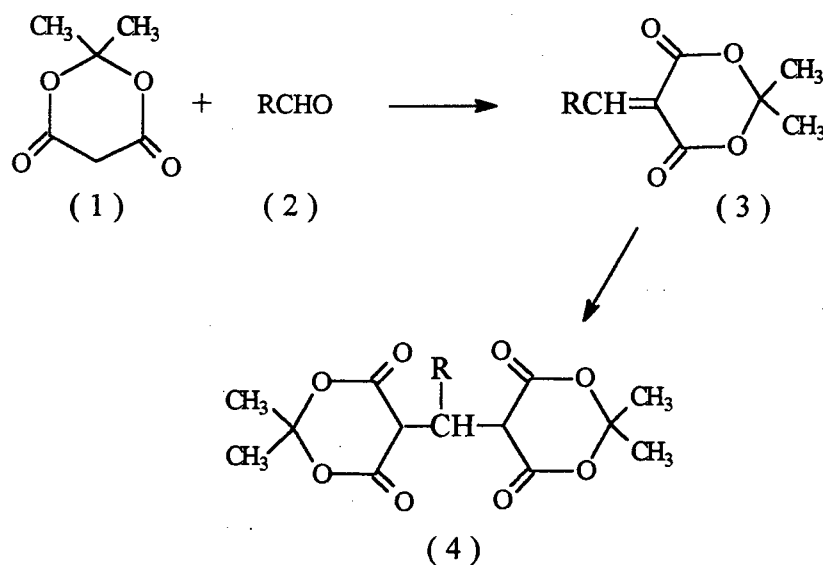
Eq. 11

DMF= dimetilformamida

R= H, CH₃, C₆H₅

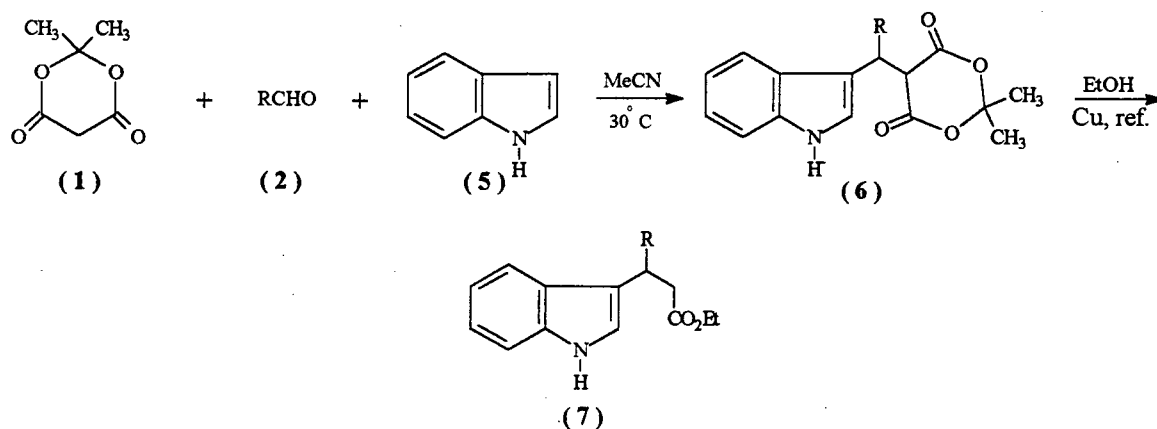
O ácido de Meldrum (1) reage com vários aldeídos (2) na presença de base fraca formando o produto (3). Porém, em alguns casos com formaldeído e acetaldeído, na presença ou ausência de base fraca, a reação estende-se ao produto tipo aldol-Michael (4) (**Esquema 8**). Entretanto, se algum outro nucleófilo

estiver presente no meio reacional, este poderá reagir com (3) no lugar de uma segunda molécula de (1).



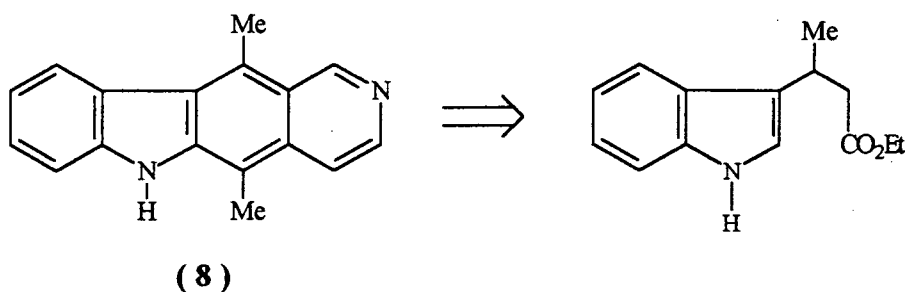
Esquema 8

Isto pode ser exemplificado com o trabalho de Oikawa e colaboradores que apresentaram um método sintético de preparação de indoipropionatos de etila. O método se baseia na condensação simultânea de três componentes carbonílicos diferentes, ácido de Meldrum, aldeído e indol; seguido de etanólise descarboxilativa (**Esquema 9**).³²



Esquema 9

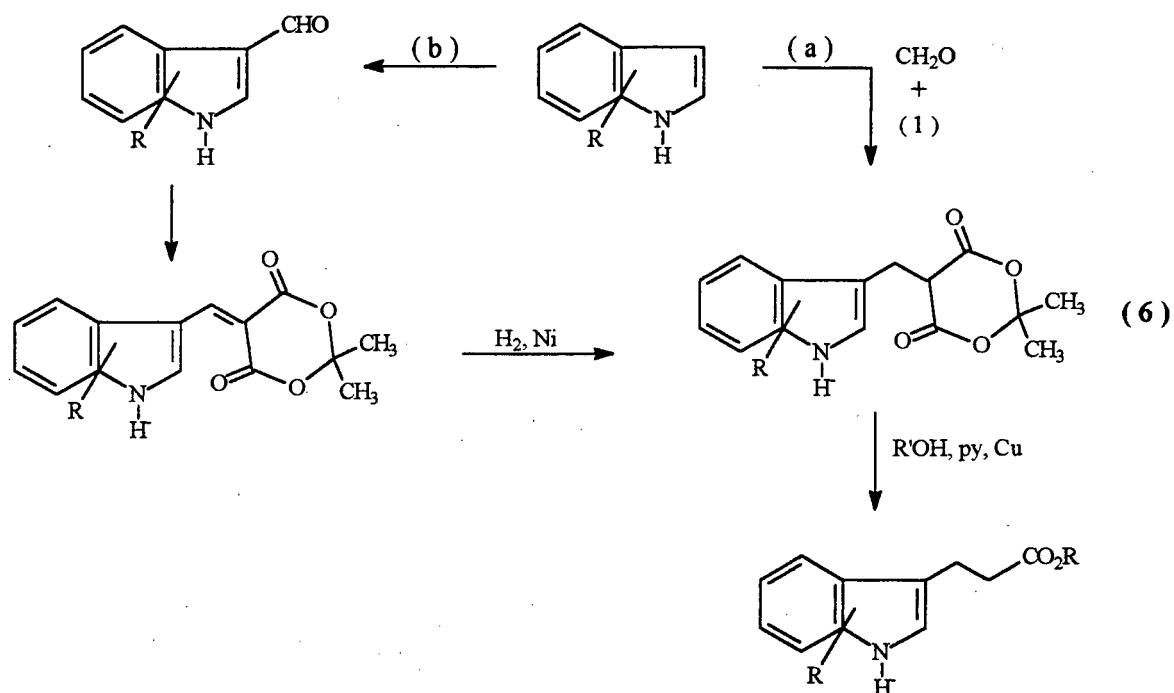
Em continuação ao trabalho citado acima, alguns anos mais tarde, Oikawa e seu grupo de pesquisa conseguiram melhorar o método sintético, aumentando o rendimento dos indolpropionatos de etila, que são utilizados na preparação de alcalóides indólicos antitumorais do tipo *ellipticina* (**8**).³³



A rota sintética para preparação de indolpropionatos que se baseia na condensação direta de indol com ácido acrílico ou seus derivados, é considerada dispendiosa e insatisfatória, pois os rendimentos são baixos.

Como já foi discutido, o método utilizado por Oikawa e seus colaboradores também possui limitações.

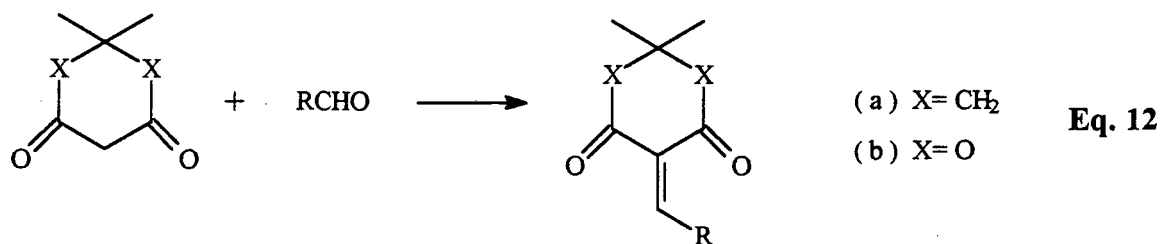
Lavagnino e colaboradores sugeriram uma modificação, bem como um método alternativo, que permite sintetizar uma enorme variedade de ácidos indoipropiônicos substituídos. Este grupo de pesquisa descobriu que (**1**) e formaldeído se condensam eficientemente com indóis, quando a razão molar dos três reagentes é 1:1:1 (**Esquema 10 rota a**).



Esquema 10

A etanolise descarboxilativa de (6) acontece sob as mesmas condições citadas por Oikawa. O uso de álcool benzílico ou água na solvólise descarboxilativa produz bons rendimentos de éster benzílico ou ácido carboxílico, respectivamente. Uma rota alternativa para o intermediário (6), envolve a condensação de (1) com carboxialdeídos-3-indóis seguida pela hidrogenação (Esquema 10 rota b). A rota (b) do Esquema 10 leva a rendimentos tão bons (69-89%) quanto aqueles obtidos pela rota (a) (73-87%). Além disso, a rota (b) é de fácil alcance.³⁴

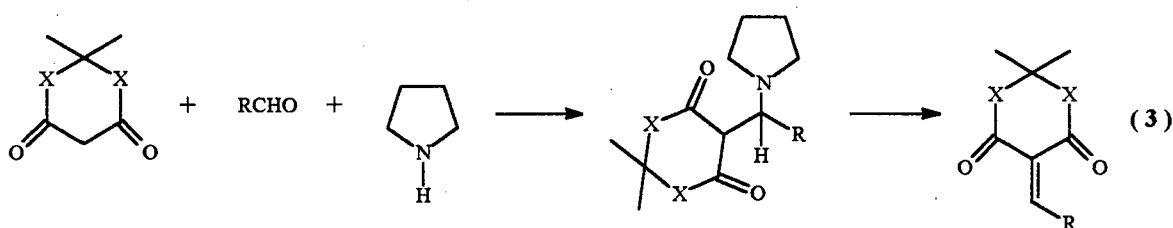
Reações entre 1,3-dionas e compostos carbonílicos formam ligações C-C; e talvez este seja o método mais utilizado para a formação desta ligação (Equação 12).



Entretanto, na prática a reação não acontece sob as mesmas condições apresentadas na literatura.

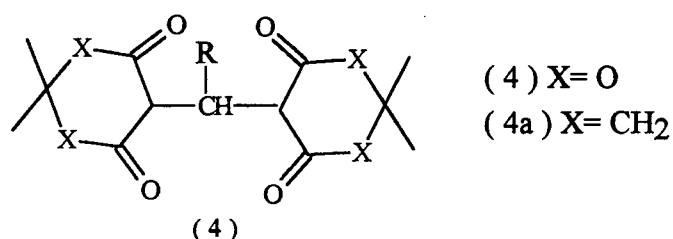
Vários métodos gerais de preparação de derivados de monoalquilidenos **(3)** do ácido de Meldrum pela reação com aldeídos foram desenvolvidos. O método de Cope³⁵ leva a bons rendimentos com aldeídos aromáticos ou alifáticos impedidos mas com aldeídos desimpedidos, o método falha.

Crow e colaboradores propuseram uma solução alternativa para este problema. Em um dos estudos realizados, foi apresentado o uso da reação de Mannich para a preparação de 1,3-dionas 2-alkilidenos, empregando-se catálise ácida da base de Mannich (**Esquema 11**).



Esquema 11

Este método é eficiente para aldeídos 2-substituídos, e ineficaz para aldeídos não substituídos, levando ao produto de condensação dupla **(4)**.

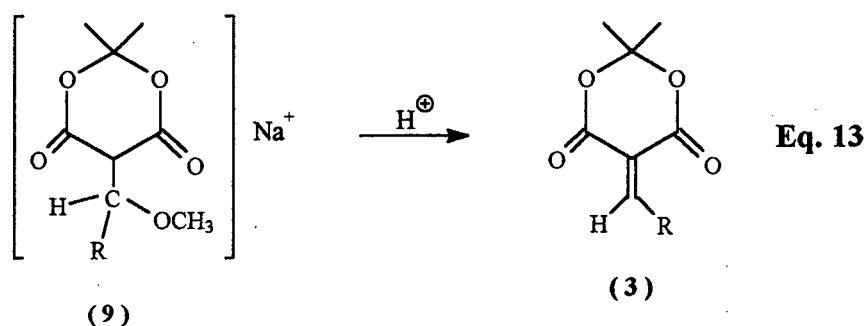


Crow e colaboradores propuseram então, modificações simples, porém eficientes para solucionar o problema. Uma modificação é a preparação da base de Mannich em éter seco. A ruptura da base de Mannich leva a formação de 1,3-dionas-2-alkilidenos **(3)**, que na ausência de um nucleófilo adequado evita a formação de **(4)** durante o processo. Esta reação é sensível a temperatura, e por

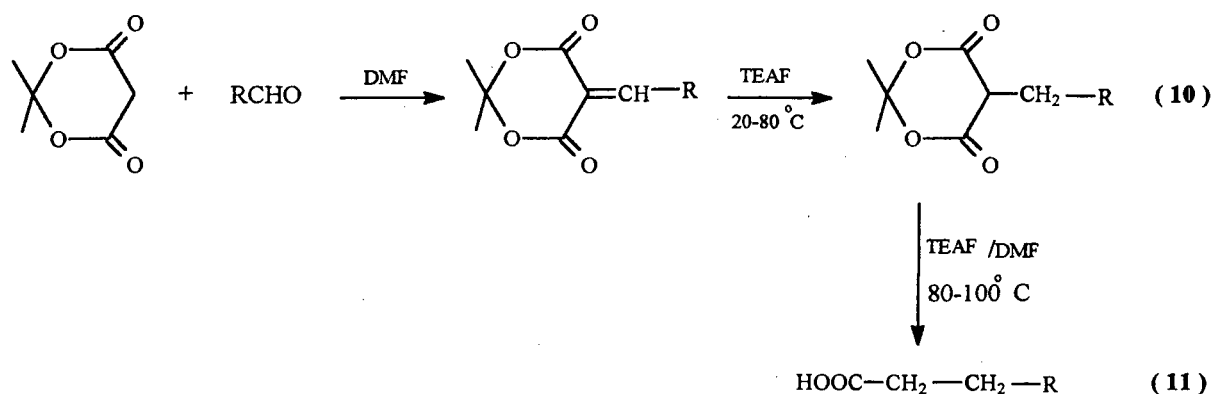
isso recomenda-se baixas temperaturas, prevenindo assim o ataque nucleofílico da amina sobre **(1)** e também a polimerização do aldeído, principalmente quando este for desimpedido.³⁶

A condensação de **(1)** e n-butiraldeído segundo o método de Freiesleben,³⁷ com piperidina como catalisador, também conduz a um produto de dupla condensação **(4)**.

Para evitar a formação de **(4)** desde o início da reação, é suficiente bloquear a posição C β em **(3)** através de uma base como a solução metanólica. O nucleófilo mais forte do meio reacional passa a ser o CH₃O⁻. Reagiu-se então, o sal de sódio do ácido de Meldrum com o aldeído em MeOH anidro a temperatura ambiente formando também o metilato de sódio **(9)**. Este resulta por acidificação, com eliminação de MeOH, o composto desejado **(3)** (Equação 13).³⁸



Köver e Tóth mostraram que aldeídos aromáticos e **(1)** na presença de ácido fórmico e trietilamina formam derivados 5-arilametilados do ácido de Meldrum **(10)** com bons rendimentos (70-78%) a temperatura ambiente, enquanto que a 80-100°C, ácidos 3-arilpropanóicos **(11)** são formados também com bons rendimentos (75-83%) (Esquema 12).³⁹

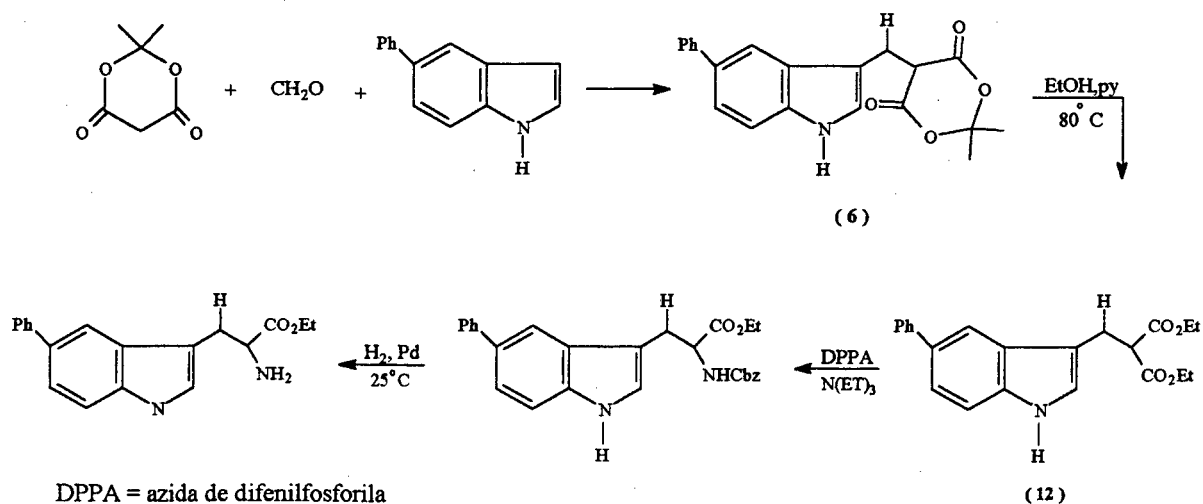


R = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3-NO₂C₆H₄

TEAF = formato de trietilamônio

Esquema 12

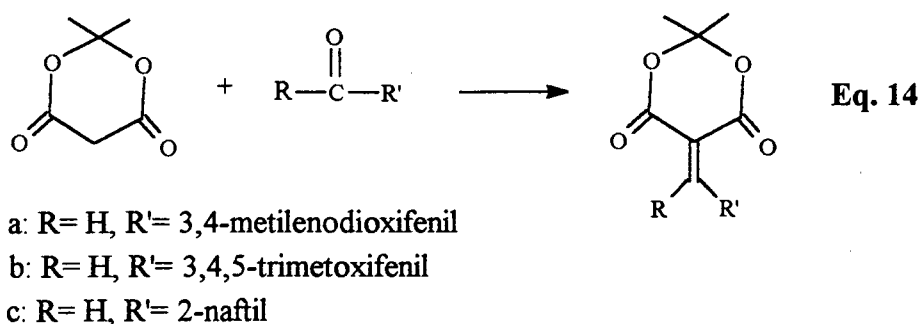
Dando continuação ao trabalho sobre os analgésicos não sedativos derivados do triptofano, Laronze e colaboradores sintetizaram diferentes ésteres triptofanos β-substituídos, utilizando uma maneira econômica baseada na química do indol. A condensação entre (1), (2), e indóis levam à formação de derivados do tipo (6). A clivagem cautelosa (etanol, piridina a 80°C), leva a formação de semi-ésteres (12) os quais sofrem rearranjo de Curtis (Esquema13).⁴⁰



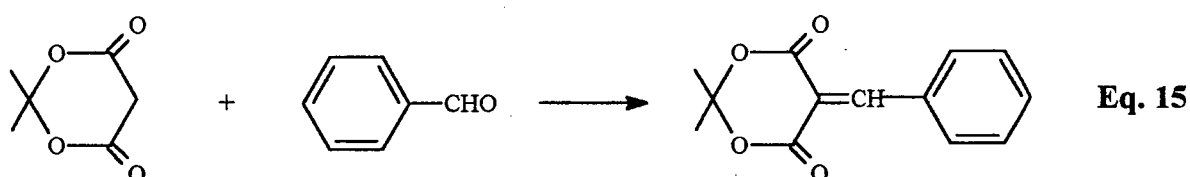
Esquema 13

Reações de aldeídos e cetonas com **(1)** a temperatura ambiente na ausência de solvente, têm sido estudadas.

Aldeídos e cetonas também levam a condensação de Knoevenagel catalisada com alumina e sem solvente (**Equação 14**).⁴¹



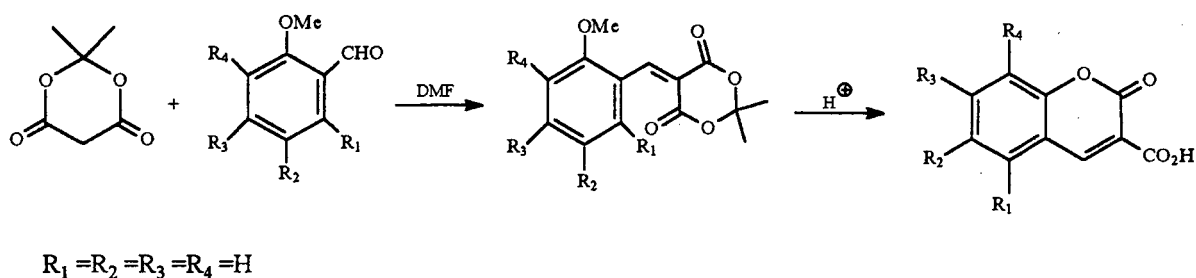
Wadagaonkar e colaboradores, apresentaram um método simples para condensação de Knoevenagel de **(1)** com aldeídos aromáticos na presença de um refratário, o caolin, à temperatura ambiente e na ausência de solvente. A vantagem deste método é a sua simplicidade, a pureza dos produtos e os altos rendimentos (80-95%) (**Equação 15**).⁴²



Reações de **(1)** com aldeídos, seguida pela ciclização em ácido sulfúrico do derivado **(3)** do ácido de Meldrum formam cumarinas em excelente rendimentos.

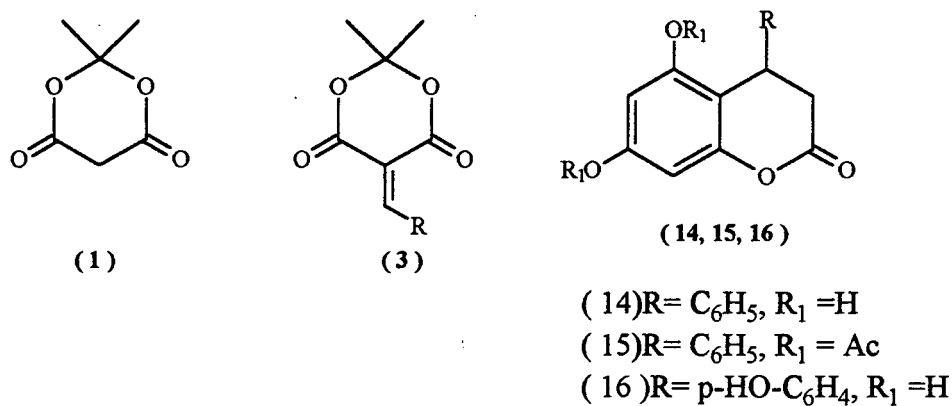
Cumarinas são produtos naturais bem conhecidos, os quais apresentam várias atividades biológicas. Cumarinas sintéticas também possuem propriedades interessantes como coagulantes.

Tapia e colaboradores mostraram a importância de **(1)** na síntese de compostos heterocíclicos. Eles apresentaram um novo método de obtenção de 3-carboxicumarinas, partindo de um derivado do ácido de Meldrum (**Esquema 14**).⁴³

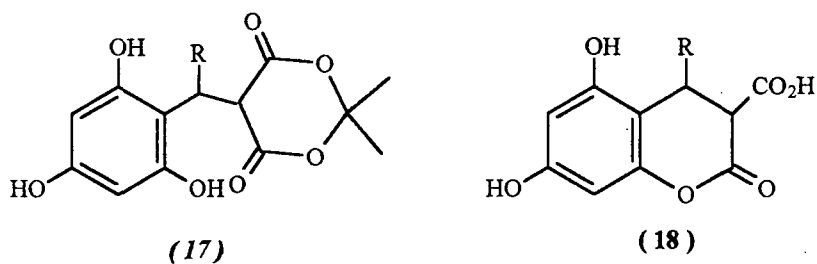


Esquema 14

Os derivados metilenos resultantes da reação de aldeídos e **(1)** têm sido interceptados com floroglucinol. Este procedimento oferece uma rota conveniente para certas dihidrocumarinas. Esta síntese envolve a geração *in situ* de **(3, R=aril ou H)** e a captação por floroglucinol forma **(14), (15)** e **(16)**.

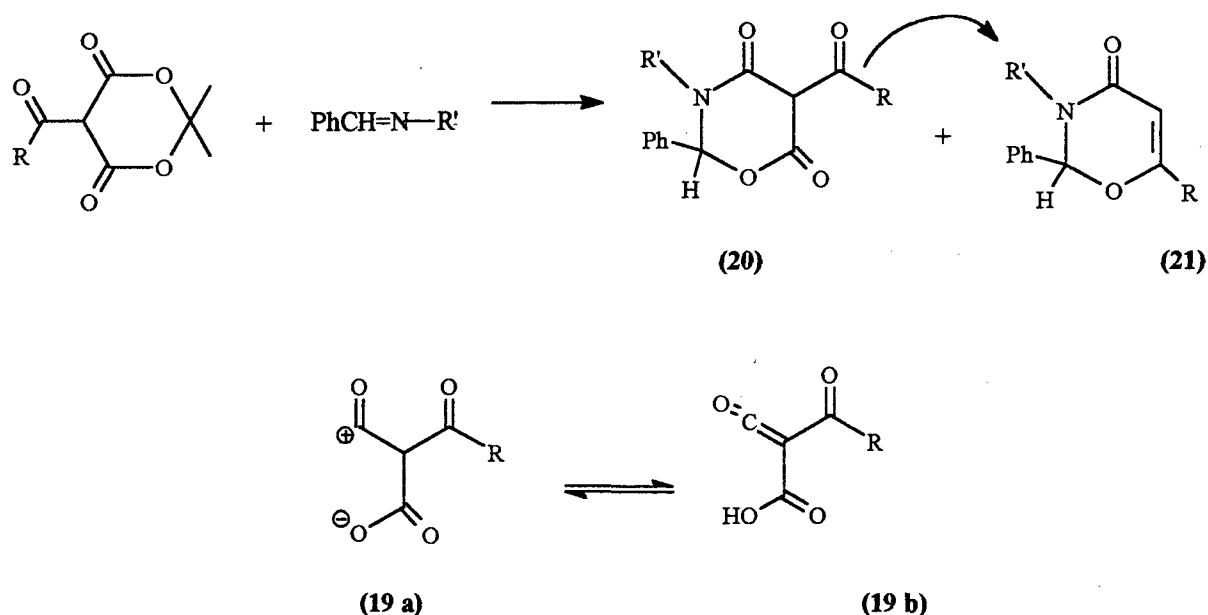


A adição de Michael do floroglucinol em **(3)** é considerada um bom método para produzir intermediário tipo **(17)**. Entretanto, ele não é isolado. Provavelmente este aduto sofre acilação intramolecular para formar **(18)**, através de descarboxilação do composto **(14)**.⁴⁴



1.2.3.2. REAÇÕES DO ÁCIDO DE MELDRUM COM BASES DE SCHIFF

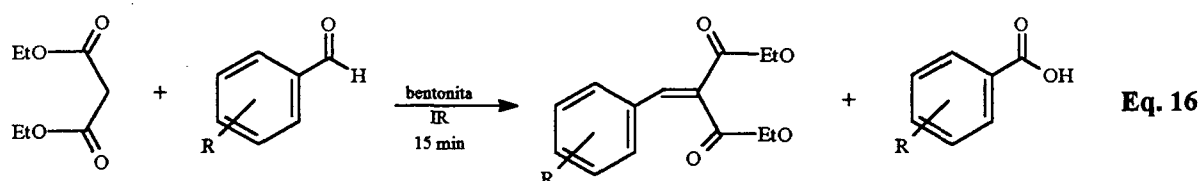
A reação de bases de Schiff^{45, 46} com derivados 5-acila do ácido de Meldrum na presença de benzeno em refluxo, leva a reação de troca da porção cetônica do ácido de Meldrum com a da base de Schiff, através do intermediário (19), formado *in situ*. Obtém-se o produto 3,4,5,6-tetrahidro-2-H-1,3-oxazina-4,6-dionas (20), que pode sofrer conversão térmica e formar a 2,3-dihidro-2,3,6-trissubstituído-1,3-oxazina-4-onas (21), com bons rendimentos (Esquema 15).



Esquema 15

1.3 REAÇÕES DE ALDEÍDOS ENVOLVENDO OUTRO COMPOSTO METILÊNICO ATIVO (DIETILMALONATO)

Dietilmalonato sofre condensação com aldeídos aromáticos sem solvente, na presença de bentonita mexicana, usando como fonte de energia irradiação infravermelha por quinze minutos, formando assim, compostos benzilidenomalonatos em moderados rendimentos (25-73%). Enquanto que irradiação por um longo tempo leva a formação de ácidos carboxílicos como produtos laterais (**Equação 16**).⁴⁷



R= H, p-OH, p-N(Me)₂, p-OMe, o-OMe, p-Br, p-Cl, p-NO₂, m-NO₂

OBJETIVOS

Têm-se como principais objetivos deste trabalho:

- Preparar e caracterizar bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica e benzal.
- Preparar e caracterizar o ácido de Meldrum.
- Estudar a reação de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas.
- Estudar aspectos mecanísticos envolvendo efeito de solvente, e propor um mecanismo que conduzirá ao produto final isolado.
- Estudar efeitos de grupos substituintes na parte anilínica e benzal da molécula, e verificar se nos dois casos a reação se processa pela mesma rota sintética, formando o mesmo tipo de produto .
- Propor possíveis aplicações sintéticas desta metodologia, seja pela característica reacional do sistema, ou pelo emprego dos produtos obtidos. Utilizar esta reação para desproteção de compostos carbonílicos ou amínicos via formação de "iminas".

CAPÍTULO 2 - PARTE EXPERIMENTAL

2.1. SOLVENTES E REAGENTES

Os reagentes utilizados no trabalho experimental foram: ácido malônico (Riedel-de-Haën-Vetec), anidrido acético (Vetec), ácido sulfúrico (Carlo Erba), ácido clorídrico (Quimex), cloreto de amônio (Grupo Química), benzaldeído (Merck), anilina (Merck), 4-fluorbenzaldeído (Merck), 4-hidroxibenzaldeído (Merck), 4-clorobenzaldeído (Aldrich), 2,4-diclorobenzaldeído (Merck), 4-fluoranilina (Aldrich), 4-iodoanilina (Aldrich), 3,4-metilenodioxianilina (Aldrich). As anilinas e os aldeídos (4-metoxianilina, 2,5-dicloroanilina, 4-nitroanilina, 4-bromoanilina, 4-hidroxianilina, 4-bromobenzaldeído, 4-metilbenzaldeído, 4-metoxibenzaldeído, 4-nitrobenzaldeído, 2-hidroxibenzaldeído e 2-metoxibenzaldeído) foram gentilmente doadas pela UNICAMP.

Todos os reagentes foram utilizados sem purificação prévia, com exceção da anilina e do benzaldeído, que foram purificados por destilação simples.

Foram utilizados três tipos de sílica gel: TLC-sílica gel 60H (Aldrich) para cromatografia de camada delgada (c.c.d.), sílica gel 70-230 mesh (Sigma) para cromatografia em coluna e sílica gel azul (Aldrich) como agente dessecante.

Os solventes éter etílico (QM), hexano (Grupo Química) e dimetilformamida (Vetec) foram secos pelos métodos descritos na literatura.⁴⁸ Os demais solventes tais como acetona (Merck), etanol (Merck), metanol (Merck), diclorometano (Vetec), clorofórmio (Grupo química), acetato de etila (Grupo Química) e piridina (Merck), foram utilizados sem qualquer tratamento prévio.

2.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Os compostos obtidos foram analisados por Infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear protônica (RMN de ^1H) e espectroscopia de UV-Vis, além do ponto de fusão e c.c.d.

Todos os compostos tiveram seus espectros de IV determinados em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo FT-IR 16PC, empregando-se pastilhas de KBr ou filme em cela de NaCl.

Os espectros de UV-Vis foram realizados em etanol absoluto como solvente, utilizando-se um espectrofotômetro Beckman modelo DU-65, ao qual foi adaptado um microcomputador Empcom. Através de um programa de computação da Microquímica, fez-se a coleta e o tratamento dos dados obtidos. Ao microcomputador foi adaptada uma impressora do tipo Allen.

Os espectros de RMN de ^1H foram realizados em um espectrômetro BRUKER AC 200 MHz, utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

As medidas de ponto de fusão foram efetuadas em aparelho de chapa quente tipo Koffler (Microquímica APF-301). Os pontos de fusão não foram corrigidos.

No acompanhamento das reações foi empregada a técnica de c.c.d., usando como suporte TLC-sílica gel 60H. Esta técnica também foi empregada para avaliar o grau de pureza dos produtos isolados, utilizando como eluente várias misturas de hexano e acetato de etila. As proporções serão indicadas nos experimentos a seguir. As placas foram reveladas com iodo. Alguns compostos foram submetidos à purificação por cromatografia de coluna, usando como suporte sílica gel 70-230 mesh, com hexano, acetato de etila (1:1) como eluente.

2.3 MONITORAMENTO DAS REAÇÕES DE ADIÇÃO DO ÁCIDO DE MELDRUM A BASES DE SCHIFF AROMÁTICAS

O monitoramento das reações foi executado em cromatógrafo a gás, munido de um Detector de Ionização de Chama (FID) e coluna capilar CBP1 (polar), com diâmetro interno de 0,25mm e 25m de comprimento. O gás de arraste empregado foi o nitrogênio numa vazão de 1,09 μ L/min. Devido a sensibilidade de detecção do equipamento, utilizou-se uma razão de split (modo de divisão da amostra) na faixa de 1:40. A temperatura do injetor e detector foram 200°C e 280°C, respectivamente. A injeção das amostras foi efetuada com a temperatura da coluna programada para uma rampa de aquecimento iniciando em 50°C, aumentando gradativamente 10°C/min até atingir 240°C. As reações foram monitoradas, injetando as respectivas amostras filtradas de cada meio reacional, e utilizando como padrões as anilinas correspondentes às bases de Schiff empregadas.

2.4 PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

2.4.1 Preparação do 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ácido de Meldrum)

À uma suspensão de 52g (0,5 mol) de ácido malônico em 60 mL (0,6 mol) de anidrido acético, foram adicionados 1,5 mL de ácido sulfúrico concentrado. À mistura reacional foi adicionado, sob agitação magnética, 40 mL de acetona, mantendo-se a temperatura do meio reacional entre 20-25 °C. Esta mistura foi mantida em repouso por 24 horas em refrigerador. Os cristais formados foram filtrados sob sucção, e lavados com água destilada gelada, obtendo-se 34,7g (48%) do composto bruto. A recristalização foi feita dissolvendo-se o composto obtido em acetona e precipitando-o com água numa relação de 1:2 respectivamente. O ponto de fusão observado foi 90-92°C (lit²¹ 94-95 °C).

2.4.2 PREPARAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF AROMÁTICAS

PROCEDIMENTO GERAL

Foram preparadas Bases de Schiff contendo substituintes na parte benzal e anilínica da molécula. Estes compostos foram obtidos pela reação de condensação de 1 equivalente de amina e 1 equivalente de aldeído, solubilizando os reagentes (quando necessário) em etanol absoluto.⁴⁹ A mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 60 minutos, e posteriormente resfriada à uma temperatura de aproximadamente - 4 °C (geladeira) por 24 horas. Os cristais formados foram filtrados sob vácuo e lavados com hexano gelado. A recristalização foi realizada em etanol absoluto, a quente. A pureza das bases de Schiff obtidas foi confirmada por c.c.d., além do ponto de fusão e análises espectroscópicas de IV e RMN de ¹H.

Todas as bases de Schiff foram preparadas conforme o procedimento geral, sendo realizadas pequenas alterações no volume de solvente e no tempo de reação, quando necessário.

↳ **N-Benzilidenanilina (22)**: foi preparada a partir de 1,0 g (0,01 mol) de anilina e 1,1g (0,01 mol) de benzaldeído, obtendo-se 1,5g (83%) do produto puro, p.f. 49-52 °C, (lit.⁵⁰ 52°C).

↳ **N-Benziliden-4-metoxianilina (23)**: preparada a partir de 0,75 g (7 mmol) de benzaldeído e 0,78g (7 mmol) de 4-metoxianilina, obtendo-se 1,2 g (81%) do produto puro, p.f. 71-72 °C (lit.⁵¹ 71-71,5 °C).

↳ **N-Benziliden-2,5-dicloroanilina (24)**: preparada a partir de 2,3 g (22 mmol) de benzaldeído e 4 g (24 mmol) de 2,5-dicloroanilina, obtendo-se 1,15 g (19%) do produto puro, p.f. 93,0 °C, IV (ν C=N, 1627cm⁻¹); RMN¹H (δ CH=N, 8,63ppm).

↳ **N-Benziliden-3,4-metilenodioxianilina (25)**: preparada a partir de 1,61 g (15 mmol) de benzaldeído e 2,07 g (15 mmol) de 3,4-metilenodioxianilina, obtendo-se 0,57g (17%) do produto puro, p.f. 47-48 °C; IV (ν C=N, 1630 cm^{-1}); RMN ^1H (δ CH=N, 8,45ppm).

↳ **N-Benziliden-4-nitroanilina (26)**: preparada a partir de 1,6 g (15 mmol) de benzaldeído e 2 g (15 mmol) de 4-nitroanilina, obtendo-se 1,88 g (55%) do produto puro, p.f. 116 °C (lit.^{52, 53} 117-118 °C).

↳ **N-Benziliden-4-fluoraniina (27)**: preparada a partir de 2,9 g (27 mmol) de benzaldeído e 3,0 g (27 mmol) de 4-fluoraniina, obtendo-se 1,97 g (37%) do produto puro, p.f. 55 °C; IV (ν C=N, 1626 cm^{-1}); RMN ^1H (δ CH=N, 8,44ppm).

↳ **N-Benziliden-4-bromoanilina (28)**: preparada a partir de 0,62 g (5,8 mmol) de benzaldeído e 1,0 g (5,8 mmol) de 4-bromoanilina, obtendo-se 1,4 g (93%) do produto puro, p.f. 62 °C (lit.⁵⁴ 65-66 °C).

↳ **N-Benziliden-4-cloroanilina (29)**: preparada a partir de 0,5 g (4,7 mmol) de benzaldeído e 0,59 g (4,7 mmol) de 4-cloroanilina, obtendo-se 0,73 g (72%) do produto puro, p.f. 59 °C (lit.⁵⁴ 63-63,5 °C).

↳ **N-Benziliden-4-iodoanilina (30)**: preparada a partir de 0,5 g (4,7 mmol) de benzaldeído e 1,025 g (4,7 mmol) de 4-iodoanilina, obtendo-se 0,57g (40%) do produto puro, p.f. 83 °C (lit.⁵⁴ 85-86 °C).

↳ **N-Benziliden-4-metilaniina (31)**: preparada a partir de 0,3 g (2,8 mmol) de benzaldeído e 0,5 g (4,6 mmol) de 4-metilaniina, obtendo-se 0,15 g (27%) do produto puro, p.f. 156°C (lit.⁵⁴ 158-159°C).

↳ **4-hidroxibenzilidenaniina (32)**: preparada a partir de 2 g (16 mmol) de benzaldeído e 1,52 g (16 mmol) de anilina, obtendo-se 1,98 g (62%) do produto puro, p.f. 188-189 °C (lit.⁵⁴ 191-193 °C).

↳ **4-fluorbenzilidenaniina (33)**: preparada a partir de 2 g (16 mmol) de 4-fluórbenzaldeído e 1,488 g (16 mmol) de anilina, obtendo-se 2,6 g (76%) de produto puro, p.f. 40-41 °C; IV (ν C=N, 1624 cm^{-1}); RMN ¹H (δ CH=N, 8,42ppm).

↳ **4-bromobenzilidenanilina (34)**: preparada a partir de 0,97 g (5,2 mmol) de 4-bromobenzaldeído e 0,49 g (5,2 mmol) de anilina, obtendo-se 0,94 g (69%) do produto puro, p.f. 79 °C (lit.⁵¹ 73-74 °C).

↳ **4-metilbenzilidenanilina (35)**: preparada a partir de 1 g (8 mmol) de 4-metilbenzalaldeído e 0,744 g (8 mmol) de anilina, obtendo-se 0,9 g (55%) do produto puro, p.f. 46 °C (lit.⁵⁵ 47 °C).

↳ **4-clorobenzilidenanilina (36)**: preparada a partir de 4 g (28 mmol) de 4-clorobenzaldeído e 2,6 g (28 mmol) de anilina, obtendo-se (61%) do produto puro, p.f. 61 °C (lit.⁵¹ 63,5-64 °C).

↳ **4-metoxibenzilidenanilina (37)**: preparada a partir de 4,08 g (30 mmol) de 4-metóxi-benzaldeído e 2,7g (30 mmol) de anilina, obtendo-se 4,8 g (76%) do produto puro, p.f. 62 °C (lit.⁵¹ 63-64 °C).

↳ **4-nitrobenzilidenanilina (38)**: preparada a partir de 1,62 g (1 mmol) de 3-nitrobenzalaldeído e 1 g (1 mmol) de anilina, obtendo-se 2,3 g (95%) do produto puro, p.f. 90-91°C (lit.⁵⁴ 92-93 °C).

↳ **2-hidroxibenzilidenanilina (39)**: preparada a partir de 2 g (16 mmol) de 2-hidroxibenzaldeído e 1,52 g (16 mmol) de anilina, obtendo-se 1,2 g (35%) do produto puro, p.f. 51 °C; IV (ν C=N, 1614 cm^{-1}); RMN ¹H (δ CH=N, 8,62ppm).

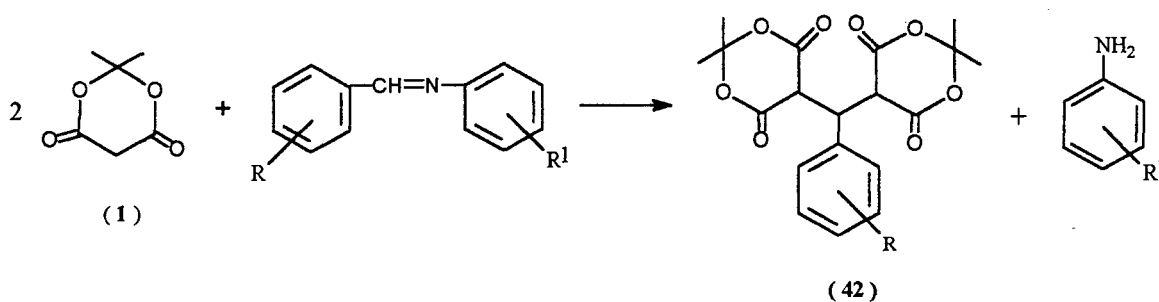
↳ **2-metoxibenzilidenanilina (40)**: preparada a partir de 3 g (20 mmol) de 2-metoxibenzaldeído e 1,86 g (20 mmol) de anilina, obtendo-se 2,8 g (66%) do produto puro, p.f. 45 °C (lit.⁵⁶ 44°C).

↳ **2,4-diclorobenzilidenanilina (41)**: preparada a partir de 3,5 g (20 mmol) de 2,4-benzaldeído e 1,86 g (20 mmol) de anilina, obtendo-se 4,6 g (92%) do produto puro, p.f. 86 °C; IV (ν C=N, 1618 cm^{-1}); RMN ^1H (δ CH=N, 8,86ppm).

Alguns dados espectrais mais importantes destes compostos serão discutidos no Capítulo III, que compreende os resultados e discussão.

2.5 REAÇÕES DE ADIÇÃO DO ÁCIDO DE MELDRUM A BASES DE SCHIFF SUBSTITUÍDAS NA PARTE ANILÍNICA E BENZAL

Equação Geral:



R= H, 4-OH, 4-F, 4-Br, 4-CH₃, 4-Cl, 4-OCH₃, 3-NO₂, 2-OH, 2-OCH₃, 2,4-diCl

R¹= H, 4-OCH₃, 2,5-diCl, 3,4-O₂CH₂, 4-NO₂, 4-F, 4-Br, 4-Cl, 4-I

PROCEDIMENTO GERAL

↳ 2 mmoles de ácido de Meldrum foram dissolvidos em 10 mL de éter etílico anidro sob agitação magnética. À esta solução foi adicionado 1 mmol de base de Schiff em pequenas porções. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 6 horas. O sólido formado foi filtrado e lavado com éter etílico anidro gelado. A solução etérea foi submetida a análises de UV ao final da reação, e à cromatografia de camada delgada ao longo da reação. O produto formado foi purificado em DMF e água, sendo em seguida refluxado em acetona para eliminar traços de ácido de Meldrum que ainda pudessem estar presentes.

Estas reações, também foram realizadas utilizando-se acetonitrila, etanol e clorofórmio como solvente.

Utilizando este procedimento geral, fez-se a reação de adição do ácido de Meldrum a vinte (20) bases de Schiff substituídas na parte anilínica e benzal da molécula (compostos de 22-41).

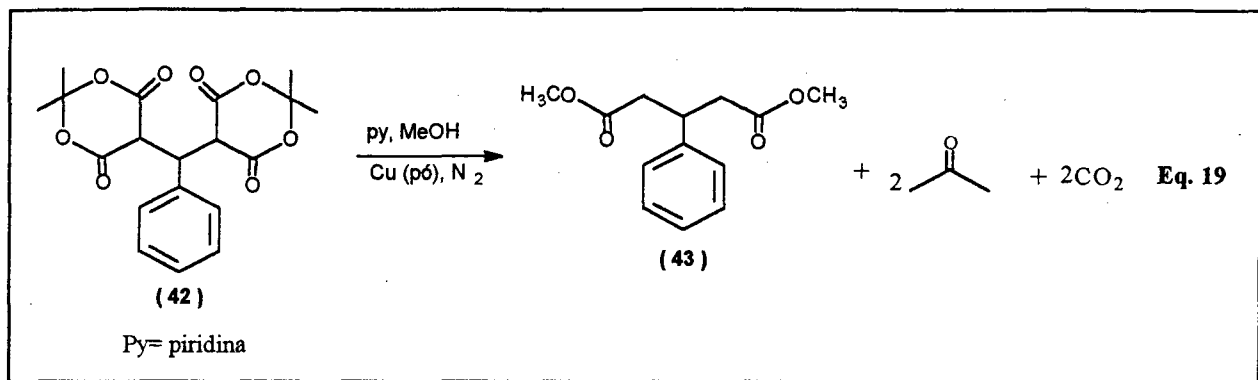
Os dados analíticos e espectrais mais importantes para estas reações serão discutidos no Capítulo III.

2.6 REAÇÃO DO BENZALDEÍDO COM ÁCIDO DE MELDRUM (reação de comparação)

↳ 5 mmoles de ácido de Meldrum foram dissolvidos em 5 mL de DMF seco sob agitação magnética. À esta solução foram adicionados 5 mmoles de benzaldeído. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 5 horas a temperatura ambiente. Após este período foram adicionados à mistura reacional 5mL de água destilada gelada. O produto precipitou na forma de um sólido branco, que foi filtrado e lavado com água. A purificação foi realizada em DMF a quente, gotejando-se água até precipitação total do produto.

2.7 REAÇÃO DE METANÓLISE DESCARBOXILATIVA

Equação Geral:



Uma mistura de 0,5g (1,3 mmol) do produto formado da adição de ácido de Meldrum a base de Schiff aromáticas, 0,0078g (0,1 mol) de cobre em pó, 5 mL de piridina e 5 mL de metanol foi refluxada por 8 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi armazenada em geladeira a 0 °C por 4 dias e posteriormente filtrada. O filtrado contendo MeOH, foi concentrado em rotavapor. Ao resíduo foi adicionado éter etílico anidro, sendo então observada a formação de um precipitado que foi filtrado a vácuo e armazenado em dessecador. A solução etérea foi lavada várias vezes com HCl 1M, NH₄Cl 20% e água destilada (2 vezes), e em seguida foi seca com MgSO₄. O éter foi removido sob vácuo, e o produto foi submetido a análises espectroscópicas de IV e RMN de ¹H. Estes resultados serão posteriormente discutidos no Capítulo III.

CAPÍTULO 3 - Resultados e Discussão

Este Capítulo apresentará o método de preparação das bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica e benzal da molécula, e do ácido de Meldrum.

São apresentados também, os resultados das reações do ácido de Meldrum a todas as bases de Schiff preparadas, tanto substituídas na parte anilínica, quanto as substituídas na parte benzal; bem como os resultados de todos os métodos realizados para a comprovação e melhor elucidação do mecanismo seguido pela reação.

Ainda será mostrada, a reação de soivólise descarboxilativa, a qual foi submetido o produto das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff.

Todos os dados analíticos e espectroscópicos mais importantes dos reagentes e produtos, obtidos durante a execução deste trabalho de pesquisa, serão apresentados e discutidos.

3.1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS BASES DE SCHIFF AROMÁTICAS

Conforme já descrito no Capítulo II, foram preparadas 20 bases de Schiff do tipo $Ar^1CH=NAr^2$ contendo vários substituintes, tanto na parte anilínica bem como na parte benzal da molécula.

As bases de Schiff foram preparadas pela reação de condensação de aldeídos e anilinas, utilizando etanol absoluto como solvente. Todas as bases de Schiff foram purificadas através de recristalização com etanol a quente. No entanto, em alguns processos de purificação houve perda de material, devido ao longo tempo (mais de 24 horas) necessário para a recristalização do produto, e também devido alta solubilidade no momento da filtração e lavagem final. Desta forma,

verificou-se diminuição considerável nos rendimentos das bases de Schiff nº 24,25 e 35, mostrados na Tabela 1.

Tabela 1- Dados analíticos e espectroscópicos para as bases de Schiff aromáticas

Nº (substituintes R= benzal R¹= anilínica)	p.f. (°C)	Rend. (%)	IV, $\nu_{C=N}$ (cm^{-1}) ^(a)	RMN ¹ H $\delta_{CH=N}$ (ppm) ^(b)
(22) R=H, R¹=H	49-52 (52 ⁵⁰)	83	1624	8,46
(23) R=H, R¹=4-OCH ₃	71-72 (71-71,5 ⁵¹)	81	1620	8,49
(24) R=H, R¹= 2,5-diCl	93 (-)	19	1627	8,63
(25) R=H, R¹=3,4-OCH ₂ -O	47-48 (-)	17	1630	8,45
(26) R=H, R¹=4-NO ₂	116 (117-118 ⁵³)	55	1630	8,08
(27) R=H, R¹=4-F	55 (-)	37	1626	8,44
(28) R=H, R¹=4-Br	62 (65-66 ⁵⁴)	93	1622	8,42
(29) R=H, R¹=4-Cl	59 (63 ⁵⁴)	72	1624	8,43
(30) R=H, R¹=4-I	83 (85-86 ⁵⁴)	75	1620	8,42
(31) R=H, R¹=4-CH ₃	156 (158-159 ⁵⁴)	64	1628	8,46
(32) R=4-OH, R¹=H	188-189 (191-193 ⁵⁴)	62	1602	8,37
(33) R= 4-F, R¹=H	40-41 (-)	76	1624	8,42
(34) R=4-Br, R¹=H	79 (73-73 ⁵¹)	69	1624	8,46
(35) R=4-CH ₃ , R¹=H	46 (47 ⁵⁵)	55	1622	8,42
(36) R=4-Cl, R¹=H	61 (63,5-64 ⁵¹)	61	1620	8,42
(37) R=4-OCH ₃ , R¹=H	62 (63-64 ⁵¹)	76	1602	8,36
(38) R=4-NO ₂ , R¹=H	90-91 (92-93 ⁵⁴)	95	1596	8,56
(39) R=2-OH, R¹=H	51 (-)	35	1614	8,62
(40) R=2-OCH ₃ , R¹=H	45 (44 ⁵⁶)	66	1616	8,94
(41) R=2,4-diCl, R¹=H	86 (-)	92	1618	8,86

(a) Os espectros de IV foram feitos em pastilhas de KBr; b) Os espectros de RMN¹H, foram feitos utilizando CDCl₃ como solvente e TMS como padrão interno. O próton imínico aparece como singlete (s)

A caracterização das bases de Schiff, foi realizada por métodos espectroscópicos de IV e RMN ^1H , e de pontos de fusão.

Na espectroscopia no IV, a banda característica do grupo funcional C=N (imínico), encontra-se na região de 1689-1471(cm^{-1})⁵⁷. Conforme pode ser observado pelos dados da **Tabela 1**, todas as bases de Schiff preparadas apresentaram bandas na região característica da C=N.

Na espectroscopia de RMN ^1H , um dos sinais mais importantes na caracterização das iminas, é o deslocamento do próton imínico da CH=N que aparece aproximadamente entre 8,20-9,0 ppm.⁵⁸

De acordo com os dados da **Tabela 1**, os deslocamentos químicos dos prótons imínicos de toda as bases de Schiff aromáticas estão na faixa de 8,08-8,94 ppm, dependendo da natureza do grupo substituinte e da sua posição no anel aromático.

As **Figuras 01 e 02**, apresentam os espectros de infravermelho (IV) e de RMN ^1H para a 4-nitrobenzilidenanilina, respectivamente.

No espectro de IV, observam-se as seguintes bandas; 3070 (ν_{CH} , $-\text{CH}_{\text{Ar}}$); 1596 ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$); 1514-1340 ($\nu_{\text{N}=\text{O}}$, NO_2) e 850 ($\nu_{\text{C}-\text{N}}$, $\text{C}-\text{NO}_2$) cm^{-1} .

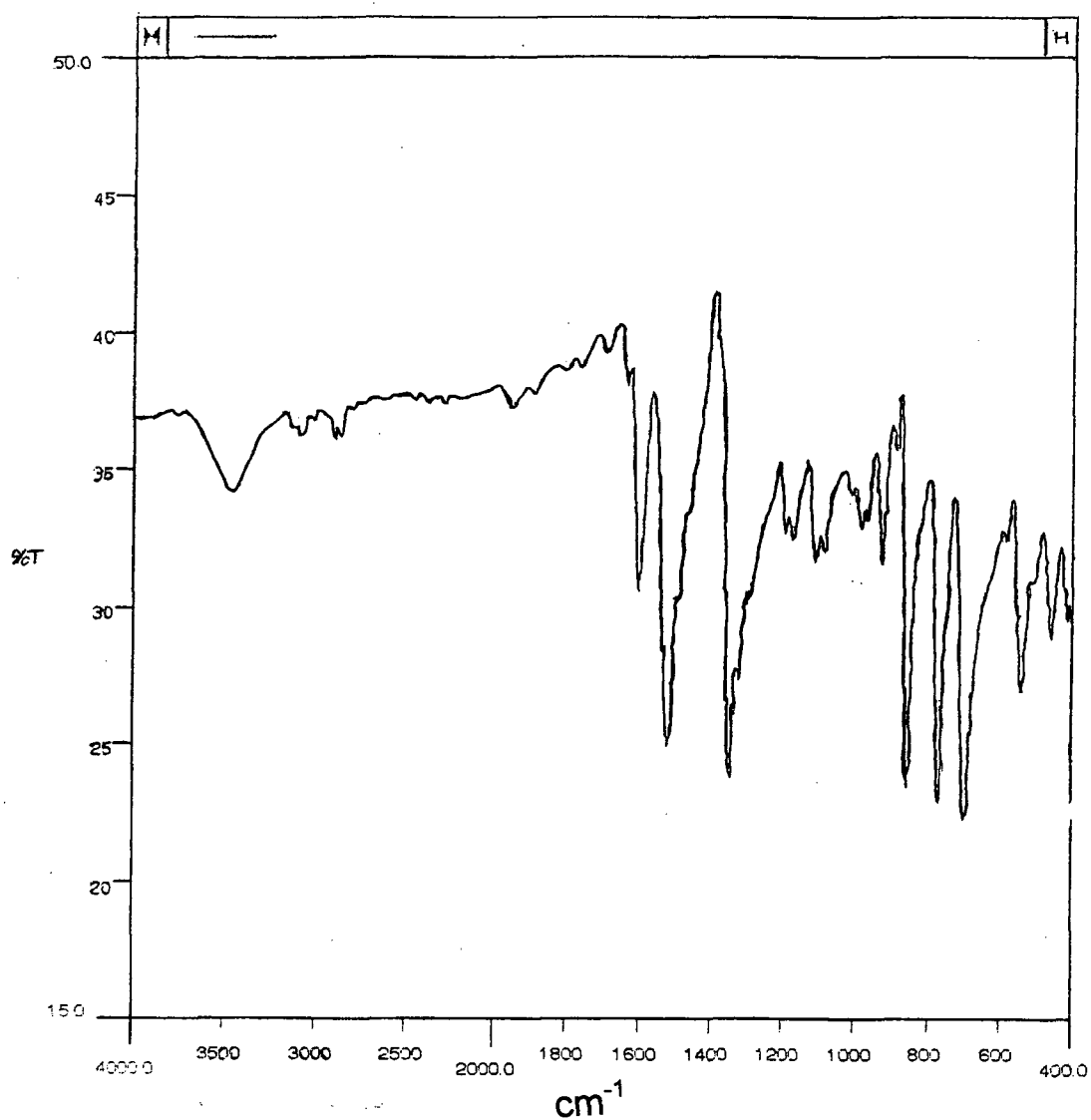


Figura 01 - Espectro de IV obtido para a 4-nitrobenzilidenanilina em pastilha de KBr.

No espectro de RMN ^1H os sinais são observados em 8,56 (s, 1H, CH=N); 8,31-8,10 (duplo d, 4H, anel benzal); 7,28 (m, 5H, anel anilínico) 7,26 (CDCl₃)ppm.

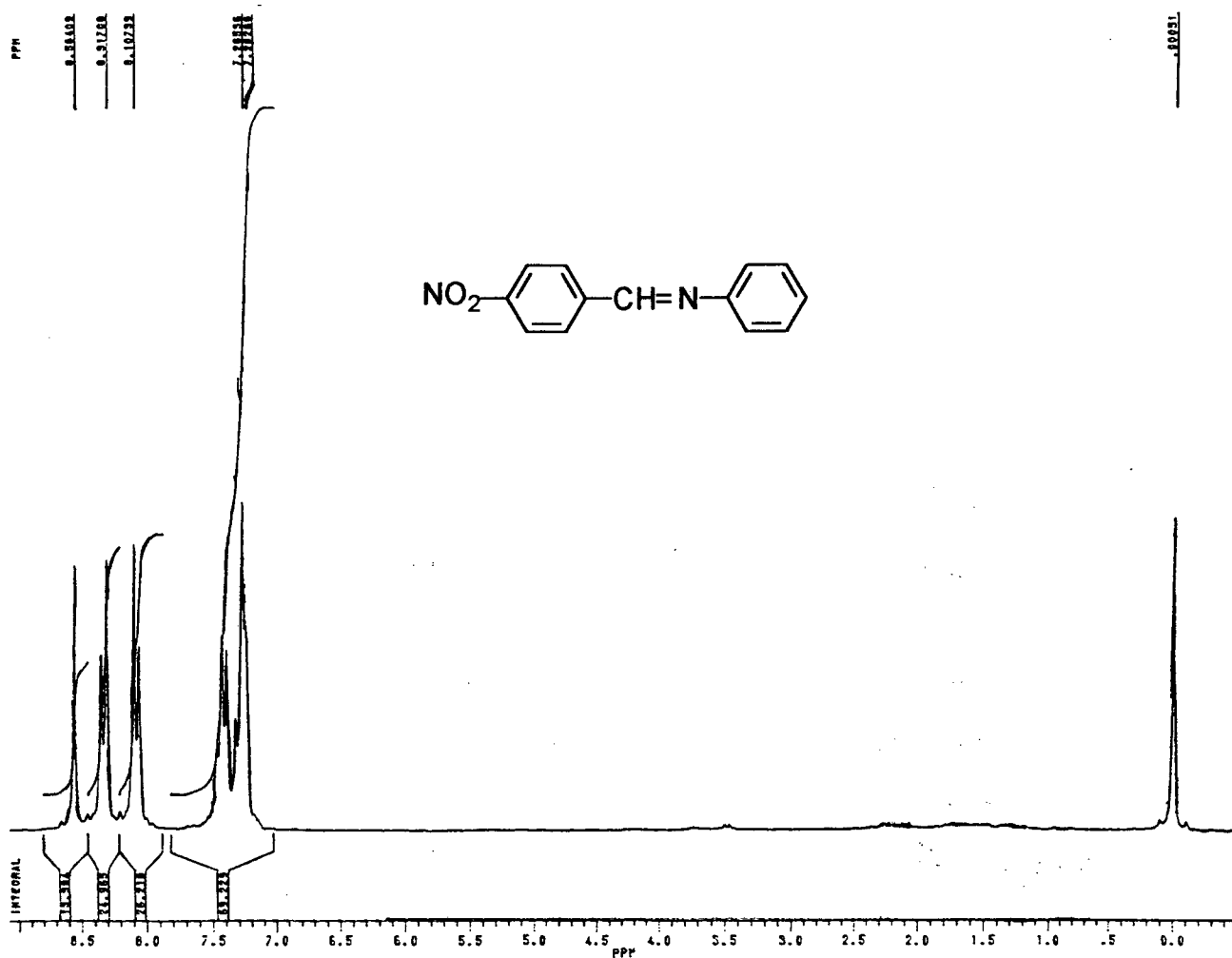


Figura 02 -Espectro de RMN ^1H obtido para a 4-nitrobenzilidenanilina em CDCl₃.

3.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÁCIDO DE MELDRUM

O ácido de Meldrum foi preparado com bom rendimento (48%, lit²¹ 49%), a partir de uma mistura de ácido malônico, anidrido acético e uma pequena quantidade de ácido sulfúrico. À esta mistura, sob agitação magnética, foi adicionada acetona mantendo-se a temperatura da reação entre 20-25°C. A mistura reacional foi mantida em repouso por 24 horas em refrigerador. O produto precipitou sob a forma de um sólido cristalino branco. A purificação foi realizada em acetona e água (1:2).

O ácido de Meldrum foi caracterizado por espectroscopia de IV e RMN ¹H, conforme mostrado nas **Figuras 03 e 04**, respectivamente, e são concordantes com os da literatura.²³

A **Figura 03** apresenta o espectro de IV do ácido de Meldrum. As principais bandas que caracterizam este composto são: 1.731,4 (ν C=O) e 1.286,4 (ν C-O, C(C=O)-O) cm^{-1} .

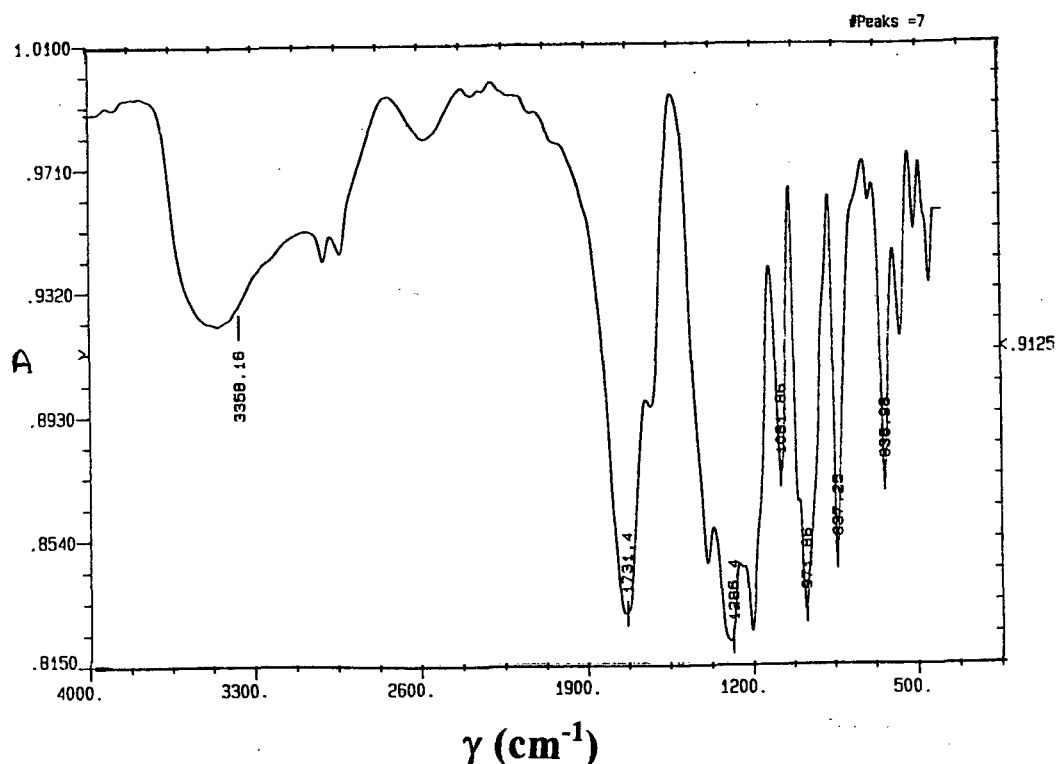


Figura 03 - Espectro de IV obtido para o ácido de Meldrum em pastilha de KBr.

Na Figura 04 são observados os seguintes sinais: 1,77(s,6H, 2CH₃); 3,61 (s,2H, -CH₂-) e 1,71(s) 7,25 (CDCl₃) ppm. O pico em 1,71ppm provavelmente corresponde a alguma impureza existente no produto.

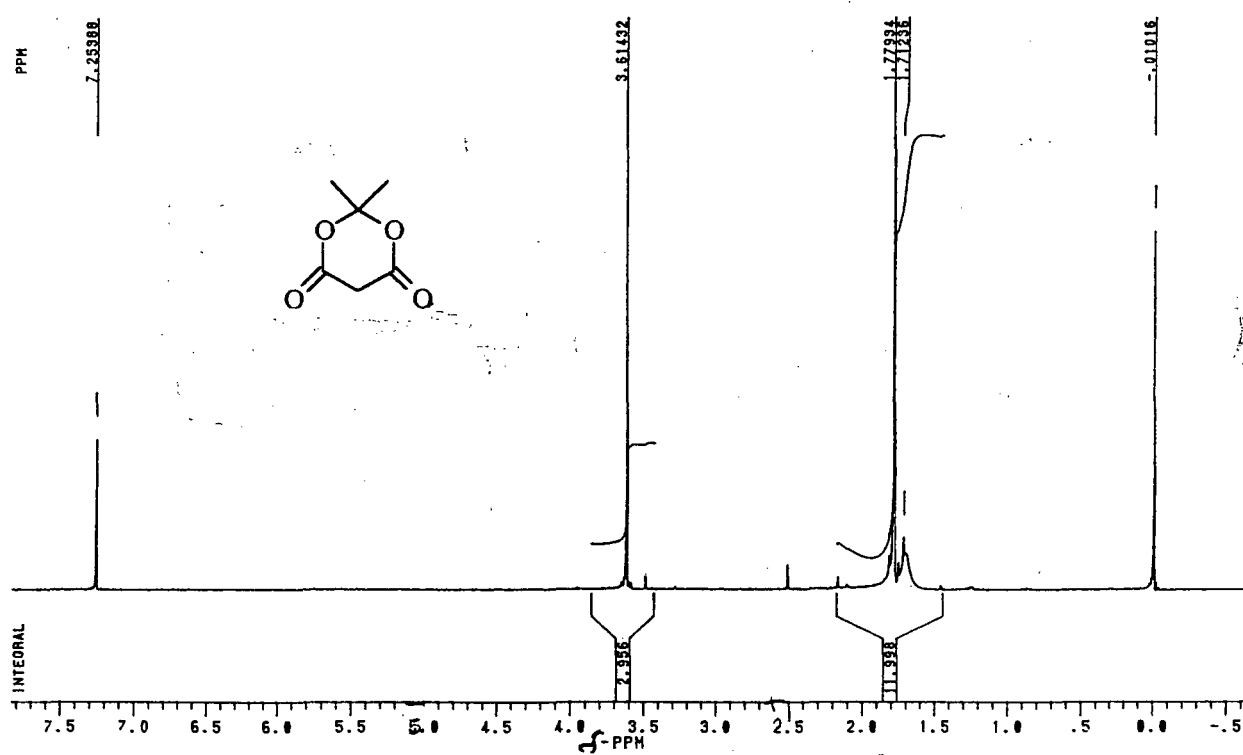


Figura 04 - Espectro de RMN ¹H obtido para o ácido de Meldrum em CDCl₃.

3.3 REAÇÕES DE ADIÇÃO DO ÁCIDO DE MELDRUM A BASES DE SCHIFF AROMÁTICAS SUBSTITUÍDAS NA PARTE ANILÍNICA

Com base nos resultados obtidos das reações de compostos metilênicos ativos a bases de Schiff descritos na literatura,¹⁸ surgiu o interesse de ampliar estes estudos a outro composto metilênico ativo, o ácido de Meldrum. Como já foi mencionado na introdução, o ácido de Meldrum é um composto bastante versátil em síntese orgânica, devido a sua suscetibilidade ao ataque nucleofílico nas posições 4 e 6, e ao ataque eletrofilico na posição 5.

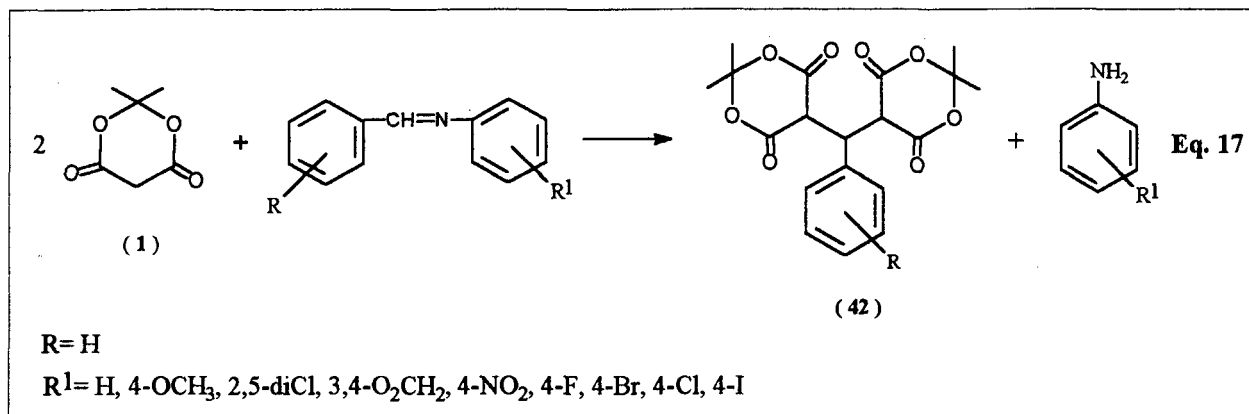
Inicialmente, estudou-se a reação de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff na proporção molar de 1:1, objetivando-se obter um produto de adição (**44 do Esquema 16**).

↳ Foram realizadas reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica, numa relação estequiométrica de 2:1 respectivamente. As reações foram feitas utilizando éter etílico anidro como solvente. As misturas reacionais foram mantidas sob agitação magnética por 6 horas a temperatura ambiente. Os produtos formados precipitaram em forma de um sólido branco; que foram posteriormente filtrados e lavados várias vezes com éter etílico gelado. Foram realizadas várias tentativas de purificação, e encontrou-se grandes dificuldade para a solubilização dos produtos obtidos. Os produtos foram então, purificados de acordo com o método descrito na literatura,³¹ que consiste na dissolução do produto em DMF a quente, seguido da adição de água para precipitá-lo. Finalmente, foi refluxado em acetona para eliminar possíveis traços de ácido de Meldrum que ainda poderiam estar presente.

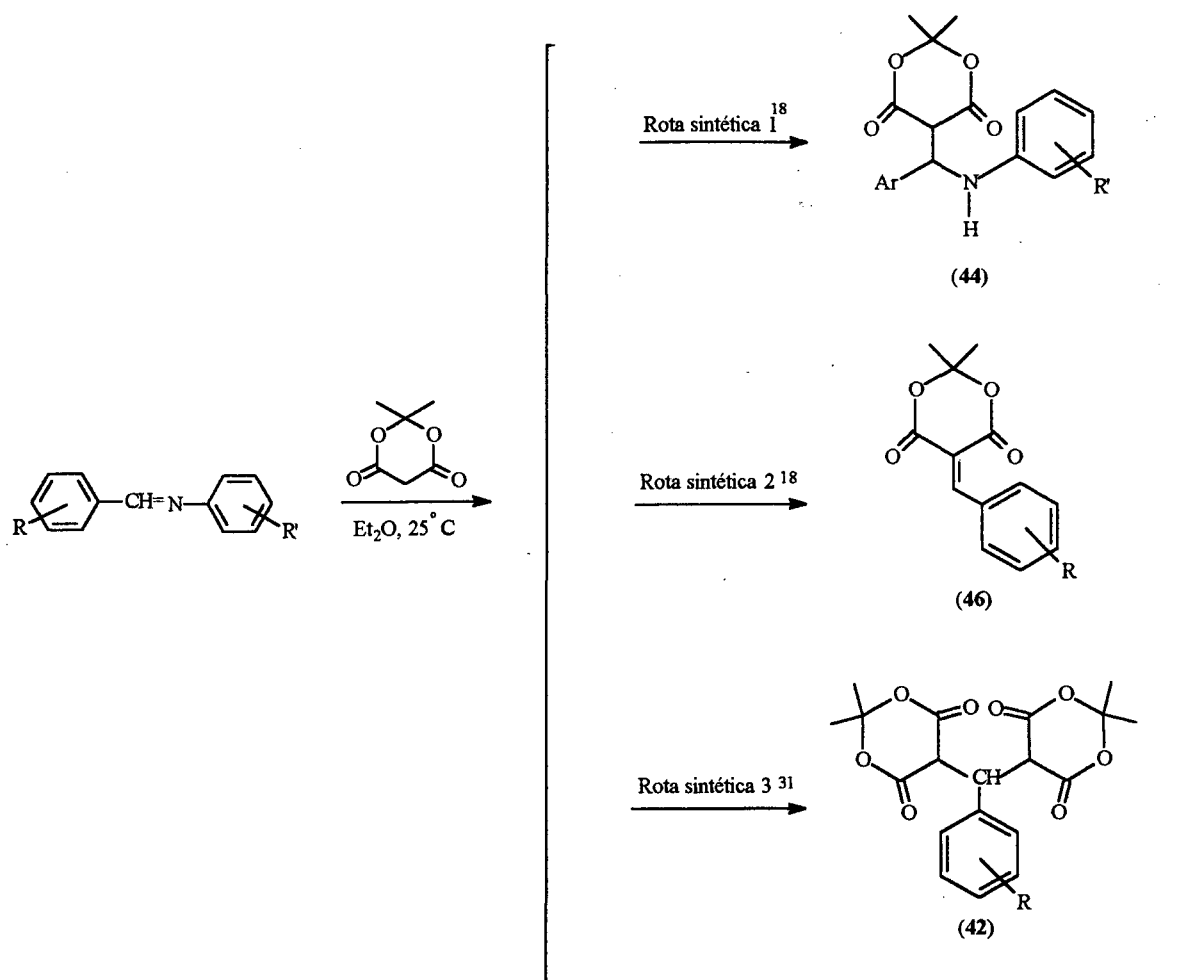
As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (c.c.d.), e gasosa (CG), sempre que necessário.

Assim, a reação estudada neste trabalho, pode ser representada pela seguinte equação geral:

Equação Geral:

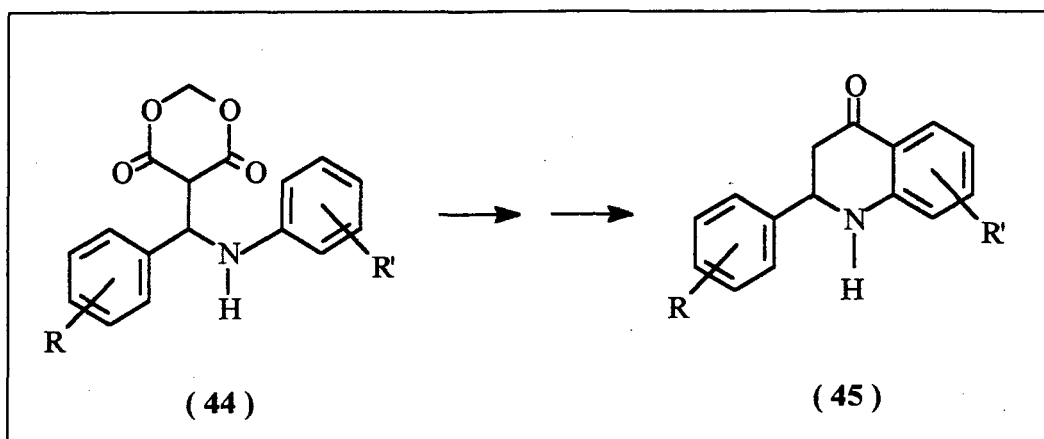


A reação do composto metilênico ativo (1) a bases de Schiff, poderá conduzir a um dos três produtos representados no **Esquema 16**, conforme resultados da literatura envolvendo sistemas análogos^{.18, 31}



Esquema 16

A princípio o produto esperado das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff seria o intermediário **(44)**, que é o produto de adição do ácido de Meldrum ao carbono imínico da base de Schiff. Este intermediário é um precursor potencial de estruturas heterocíclicas do tipo quinolínicas **(45)**. Embora a obtenção do produto de adição e eliminação **(46)** seria também de grande aplicação, pois é um intermediário importante usado na síntese de cumarinas, compostos que apresentam propriedades anticoagulantes, e são usados também no tratamento de problemas asmáticos e cardiovasculares.



Entretanto, observações feitas no decorrer dos experimentos permitiram identificar através de análises de UV, CG e espectroscópicas, o produto isolado, bem como o caminho seguido pela reação, além de uma proposição mecanística.

Por exemplo, fêz-se os cromatogramas do meio reacional da reação da N-benzilidenanilina com o ácido de Meldrum (1), e da anilina pura, para fins comparativos. Foram observados picos com tempos de retenção de 1,247 e 1,225 minutos, respectivamente conforme **Figuras 05 e 06**. Como o tempo de retenção do meio reacional e da anilina (padrão) são praticamente iguais, pode-se evidenciar a presença de anilina no meio reacional, indicando que a reação não ocorreu seguindo a rota sintética 1, que é através de uma reação de adição simples do composto metilênico ativo a imina (**Esquema 16**).

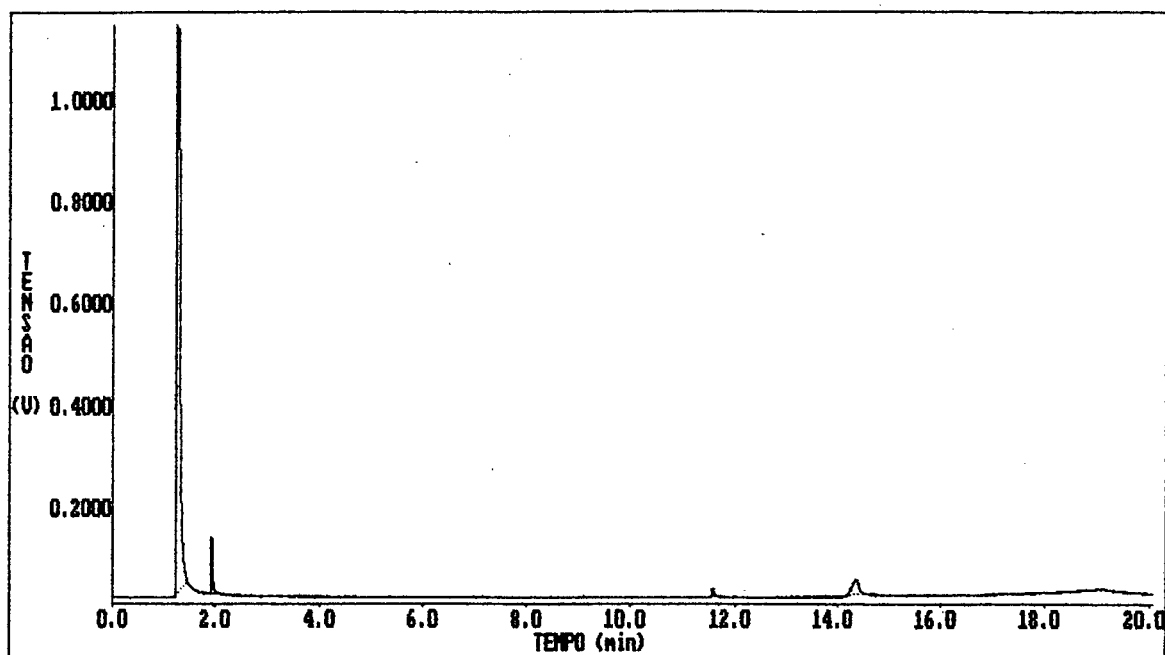


Figura 05 - Cromatograma obtido para o meio reacional da reação de adição do ácido de Meldrum à N-benzilidenanilina.

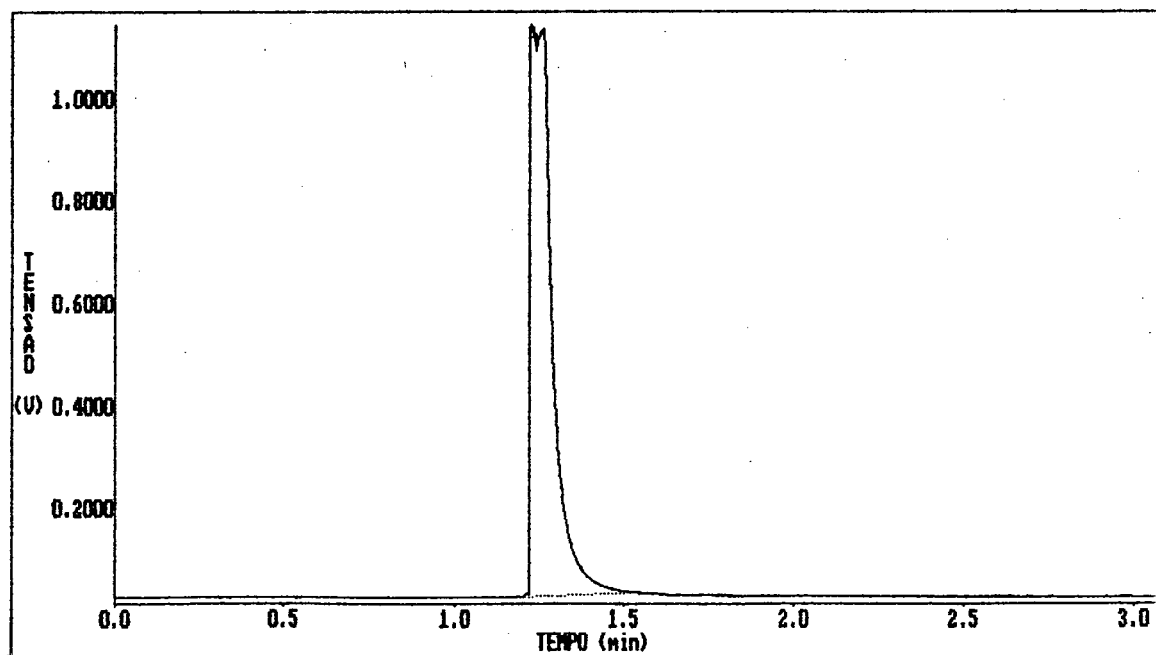


Figura 06 - Cromatograma obtido para a anilina.

Este mesmo resultado, foi verificado nas outras reações envolvendo a adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica da molécula.

Uma outra maneira de comprovar que houve eliminação da porção anilínica da molécula, e que a reação seguiu a rota sintética 3, foi realizando análises de UV dos meios reacionais e comparando com os espectros de UV das respectivas anilinas substituídas, que foram utilizadas como padrão.

Os espectros de UV foram feitos, utilizando-se como solvente etanol absoluto, sendo a concentração da amostra desconhecida, pois o interesse estava somente na análise qualitativa, ou seja, no valor de absorção máxima do meio reacional e das amostras de anilina padrão.

A **Tabela 2**, apresenta os valores observados para o $\lambda_{\text{máx}}$ dos meios reacionais para a reação de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff, em comparação com amostras padrão de anilinas substituídas.

Tabela 2 - Dados das análises de UV dos meios reacionais das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica, e das anilinas substituídas.

Substituinte	$\lambda_{\text{máx}}(\text{exp.})^{(a)}$	$\lambda_{\text{máx}}(\text{ref.})^{60}$
(22) R' = H	243	244
(23) R' = 4-OCH ₃	239	236
(24) R' = 2,5-diCl	245	241
(25) R' = 3,4-O-CH ₂ -O	294	305
(26) R' = 4-NO ₂	229	228
(27) R' = 4-F	237	231
(28) R' = 4-Br	247	245
(29) R' = 4-Cl	245	244
(30) R' = 4-I	250	249
(31) R' = 4-CH ₃	235	237

(a) os espectros de UV foram realizados utilizando etanol absoluto, como solvente.

Comparando os valores de $\lambda_{\text{máx}}$ experimentais e os de referência, é possível afirmar que houve eliminação da porção anilínica da molécula, pois os valores de $\lambda_{\text{máx}}$ experimentais dos meios reacionais são muito semelhantes aos $\lambda_{\text{máx}}$ de referência das respectivas anilinas substituídas utilizadas como padrão.

A escolha entre as rotas 2 e 3, foi possível devido a observação de que a relação estequiométrica de 2 moles de ácido de Meldrum e 1 mol de base de Schiff leva a um melhor rendimento na formação do composto, que é insolúvel no meio reacional (etér).

Uma outra evidência de que a reação não seguiu a rota sintética 2 é o ponto de fusão do produto obtido. O ponto de fusão do composto (**46**) obtido pela rota sintética 2, é 85°C^{42} , bastante distinto daquele obtido para o produto isolado, $145\text{--}150^{\circ}\text{C}$.

Análises espectroscópicas de IV e RMN ^1H , indicaram que a reação ocorreu seguindo a rota **sintética 3** através de uma etapa de adição do composto metilênico ativo (**1**) à ligação $\text{C}=\text{N}$, seguida da eliminação da parte anilínica da molécula e finalmente da adição de outra molécula de ácido de Meldrum, levando a formação do produto (**42**), produto tipo aldol Michael.

As **Figuras 07** e **08** mostram os espectros de IV e RMN ^1H do produto obtido da reação de adição do ácido de Meldrum a N-benziliden-4-fluoranilina, respectivamente.

No espectro de IV foram observadas bandas correspondentes a estrutura proposta (42). As principais bandas observadas são em: 3.058 cm^{-1} (γCH , $-\text{CH}_{\text{Ar}}$); 2948 (γCH , CH_3); 1776 e 1738 ($\gamma\text{C}=\text{O}$); 1604 ($\gamma\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$); 1498 ($\gamma\text{C}-\text{H}$, $-\text{CH}_3$); 1384 ($\gamma\text{C}-\text{H}$, CH_3 geminados) e 1314 ($\gamma\text{C}-\text{O}$, $\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$) cm^{-1} (Figura 07).

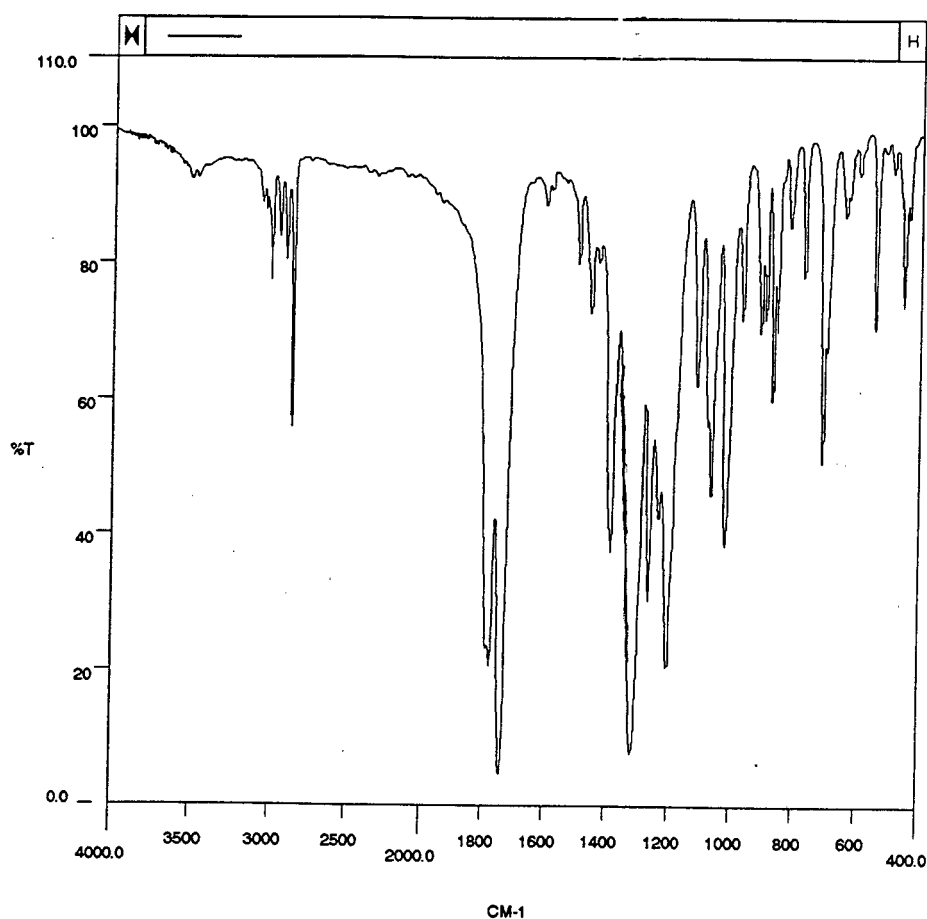


Figura 07 - Espectro de IV obtido para o produto da reação de adição do ácido de Meldrum à N-benziliden-4-fluoranilina, em pastilha de KBr.

No espectro de RMN ^1H foram observados picos correspondentes a estrutura proposta. Os picos são observados em 7,50-7,31 (m, 5H, anel aromático); 4,66-4,64 (m, 2H, 2CH e 1H, CH-CH_{Ar}); 1,80 (s, 6H, 2CH₃) e 1,68 (s, 6H, 2CH₃); 7,25 (CDCl₃) ppm (**Figura 08**).

Análise Elemental (C₁₉H₂₀O₈)

% Calculada: C = 60,64, H = 5,32 e O = 34,0

% Encontrada: C = 60,71, H = 5,13 e O = 33,9

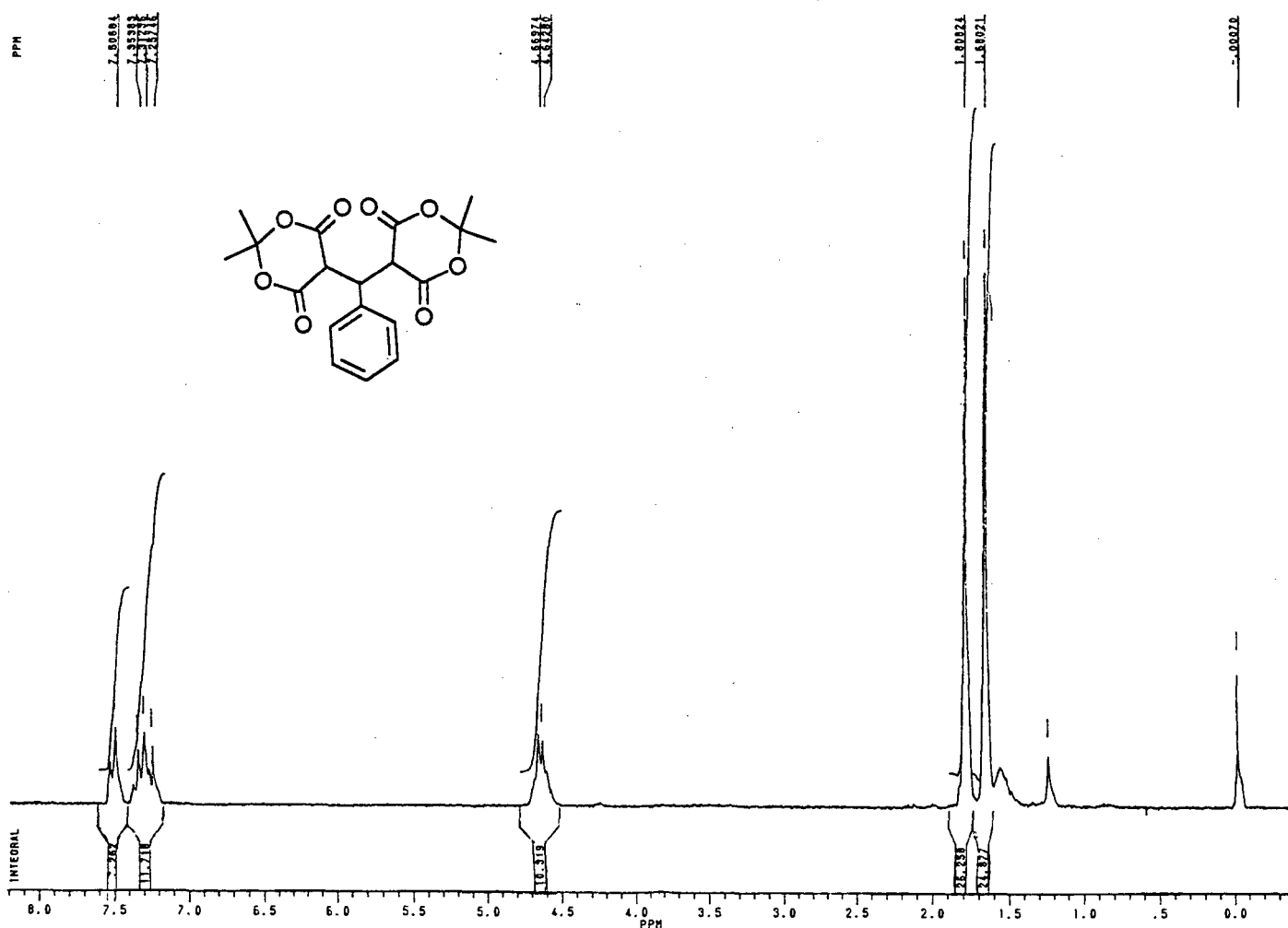
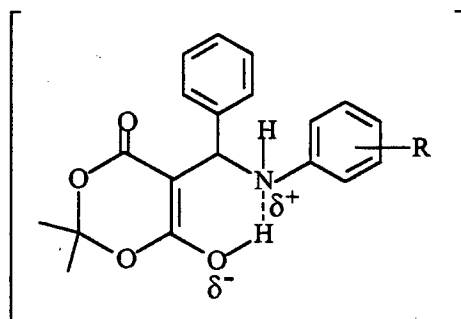


Figura 08 - Espectro de RMN ^1H obtido para o produto da reação de adição do ácido de Meldrum à N-benziliden-4-fluoranilina, em CDCl₃.

Um aspecto importante no estudo da reatividade do ácido de Meldrum frente a bases de Schiff, é o efeito do substituinte na parte anilínica do material de partida.

Por exemplo, utilizou-se compostos com grupos fortemente doadores e aceptores, que podem ser representados pelos grupos $-OCH_2O-$ (metilenodioxi) e NO_2 (nitro) respectivamente. No primeiro caso, o produto foi isolado em rendimento alto (90%), além de observar a formação significativa de precipitado nos primeiros 10 minutos de reação; enquanto que no segundo caso o rendimento foi menor (42%), e o tempo necessário para a formação de precipitado foi de 3 horas. Os demais substratos necessitaram tempos de reação superiores a 10 minutos.

Estes resultados podem estar relacionados com a basicidade da anilina ou anilina substituída, que é o grupo de saída. Assim é possível propor a estrutura (47) como a espécie intermediária da reação.



(47)

Neste intermediário, tanto maior será a densidade de carga positiva sobre o nitrogênio, quanto mais intensa for a ligação nitrogênio-hidrogênio [N---H-O], permitindo que o grupo de saída seja eliminado como uma espécie neutra. Sendo o pK_a da 4-metilenodioxianilina de $>5,50$, e da 4-nitroanilina igual a 1, parece bastante razoável supor que no 1º caso o grau de protonação já seja bastante pronunciado, favorecendo a eliminação da parte anilínica da molécula. Os dados experimentais levantados não permitem entretanto afirmar se a eliminação da anilina ocorre simultaneamente ao ataque nucleofílico de uma segunda molécula de ácido de Meldrum, ou se efetivamente, há a formação do intermediário α,β -insaturado. O segundo caso, por razões estéricas, nos parece mais plausível.

De uma maneira geral, grupos retiradores de elétrons na parte anilínica, como por exemplo os grupos NO_2 e 2,5-diCl aumentam o caráter eletrofílico do carbono imínico, facilitando a primeira etapa da reação que é a adição do ácido de Meldrum a este centro eletrofílico. No entanto, deve-se esperar uma menor estabilidade do intermediário (47) na presença de substituintes desta natureza.

Por outro lado, grupos doadores de elétrons como os grupos $-\text{OCH}_3$ e $-\text{OCH}_2\text{O}-$ devem dificultar a primeira etapa de adição do nucleófilo, porém estabilizam o intermediário proposto (47).

Estudos cinéticos serão importantes para identificar a etapa determinante, bem como todos os parâmetros envolvidos nesta reação.

Na **Tabela 3** são mostrados os dados analíticos mais importantes do produto obtido da reação do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica da molécula.

Tabela 3 - Dados analíticos dos produtos obtidos nas reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica.

Substituinte	p.f. (°C)	Rend. (%) ^(a)
(22) R' = H	140	68
(23) R' = 4-OCH ₃	145-146	47
(24) R' = 2,5-diCl	140	74
(25) R' = 3,4-O-CH ₂ -O	145	87
(26) R' = 4-NO ₂	145	42
(27) R' = 4-F	146-147	57
(28) R' = 4-Br	142	27
(29) R' = 4-Cl	144	58
(30) R' = 4-I	140-141	26
(31) R' = 4-CH ₃	149	37

a) determinado por massa do produto formado; temperatura 25°C

A pureza de todos os compostos foi também confirmada por cromatografia de camada delgada (c.c.d.). Todos os produtos obtidos apresentaram $R_f = 0,26$ (eluente:hexano/acetato de etila, 1:1).

3.3.1 CARACTERIZAÇÃO COMPLEMENTAR DO PRODUTO OBTIDO

3.3.1.1 REAÇÃO DE COMPARAÇÃO

Como o ponto de fusão do produto aldol-Michael citado na literatura³¹ (181°C) é bastante distinto daquele obtido para o produto da reação do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica (145-150°C), foi necessário repetir a reação da literatura para comprovar os resultados obtidos neste trabalho.

Então, foi realizada a reação do benzaldeído e ácido de Meldrum numa relação estequiométrica de 1:1, em DMF sob agitação magnética a temperatura ambiente, durante 5 horas. O produto obtido foi devidamente purificado em DMF e água, sendo posteriormente refluxado em acetona; e colocado em dessecador com sílica gel azul. O produto apresentou ponto de fusão de 145°C, confirmando assim, que realmente havia erro experimental (leitura do ponto de fusão), e que os produtos obtidos nas reações de ácido de Meldrum a bases de Schiff, é mesmo o produto tipo aldol-Michael **42**, (145-150°C) citado anteriormente na literatura.³¹

3.3.2 ESTUDOS DO EFEITO DE SOLVENTE

Foram realizadas também, reações de adição do ácido de Meldrum a N-benzilidenanilina sob as mesmas condições reacionais citadas anteriormente, porém com solventes de polaridades diferentes.

A **Tabela 4** mostra os dados analíticos mais importantes das reações de adição do ácido de Meldrum e N-benzilidenanilina, realizadas com solventes de polaridades diferentes.

Tabela 4 - Dados analíticos das reações de adição do ácido de Meldrum a N-benzilidenanilina

<i>Bases de Schiff</i>	<i>Solvente (log P)</i>	<i>P.f. (°C)</i>	<i>Rend. (%)</i>	<i>Tempo de reação (min)^(a)</i>
N-benzilidenanilina	acetonitrila (-0,33)	146-147	27	10
N-benzilidenanilina	etanol (-0,24)	145-146	40	instant.
N-benzilidenanilina	clorofórmio (2)	145-146	33	120
N-benzilidenanilina	éter etílico (0,85)	140	68	30

Temperatura: 25°C; a) tempo de formação dos primeiros cristais.

Como solventes, foram utilizados a acetonitrila, etanol e clorofórmio. Em todos os casos, independente do solvente utilizado, verificou-se que o produto formado foi o mesmo, ou seja, o produto tipo aldol-Michael (**42**). Porém, os rendimentos e tempos de formação dos produtos foram diferentes.

Utilizando acetonitrila como solvente, o produto precipitou após 10 minutos de reação; com etanol a reação foi instantânea, e com clorofórmio necessitou-se de 2 horas para que os primeiros cristais se formassem. Como já foi mencionado, ao utilizar éter etílico, o tempo para formação dos primeiros cristais foi de 30 minutos, mas a reação somente se completa após 6 horas.

Verificou-se então, que a polaridade do meio reacional não influenciou no tipo de produto formado, no entanto, os rendimentos foram variáveis. Em solventes mais polares (acetonitrila, etanol e clorofórmio, ver valores de log P) que o éter etílico, os rendimentos diminuíram consideravelmente, conforme mostrado na **Tabela 4**. Torna-se, necessário ampliar estes estudos, para correlacionar melhor os efeitos de solvente com o mecanismo proposto para estas reações.

Utilizando o programa Mopac 6 Hamiltoniano AM-1, foi obtida a geometria otimizada final do composto **42**, que mostra a provável estrutura mais estável da molécula em fases gasosa. Foram obtidos também alguns valores termodinâmicos.⁵⁹

A **Figura 09**, mostra a estrutura tridimensional em forma de "stick-ball". Nesta figura, observa-se que os quatro grupos metilas, provenientes das duas moléculas de ácido de Meldrum, encontram-se em ambientes quimicamente diferentes; e portanto deveriam no espectro de RMN ^1H apresentar-se como quatro singletes. Porém, de acordo com o espectro de RMN ^1H do composto **42** (**Figura 08**), apenas dois sinais (singletes) foram observados. Deve-se mencionar que este resultado é obtido para o composto **42**, em solução e a temperatura ambiente (25°C); onde o grau vibracional das moléculas é importante. Além disto, interações com o solvente também devem ser consideradas.

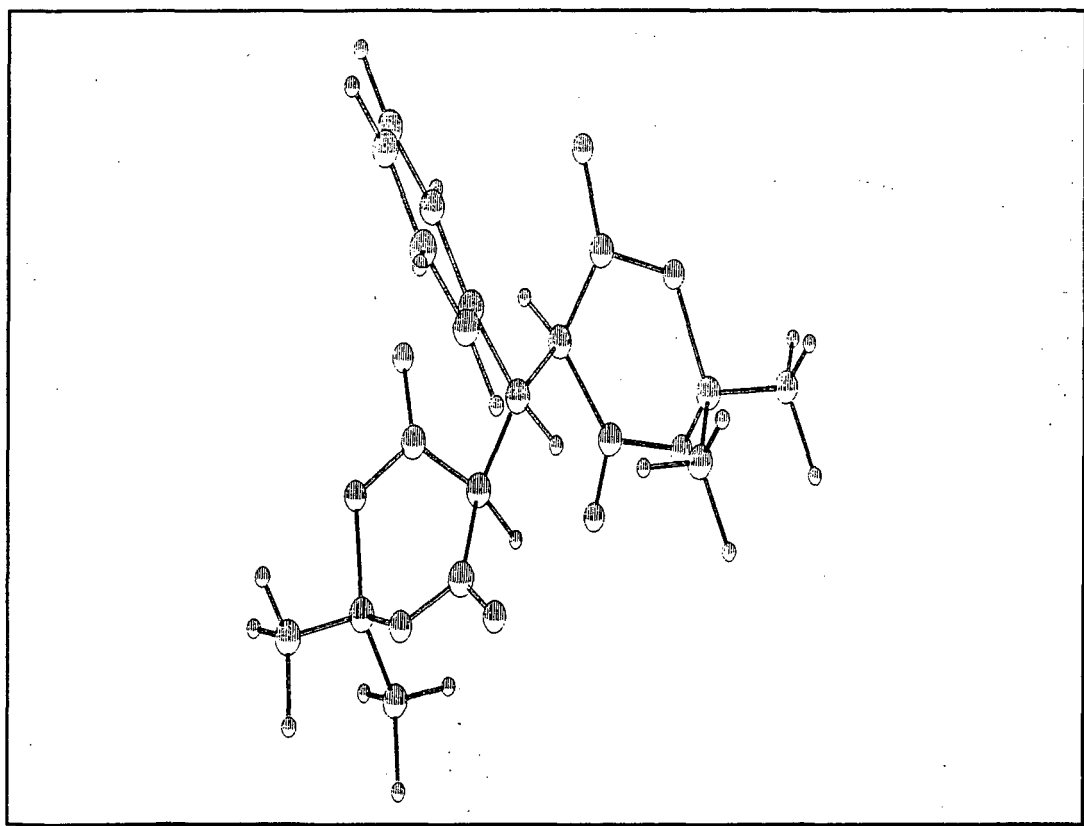


Figura 09 - Estrutura tridimensional na forma de "stick-ball" do produto obtido na reação de adição do ácido de Meldrum à N-benzilidenanilina (composto **42**).

Na **Figura 10**, é mostrado também a estrutura tridimensional otimizada para este composto na forma de “*space filling*”.

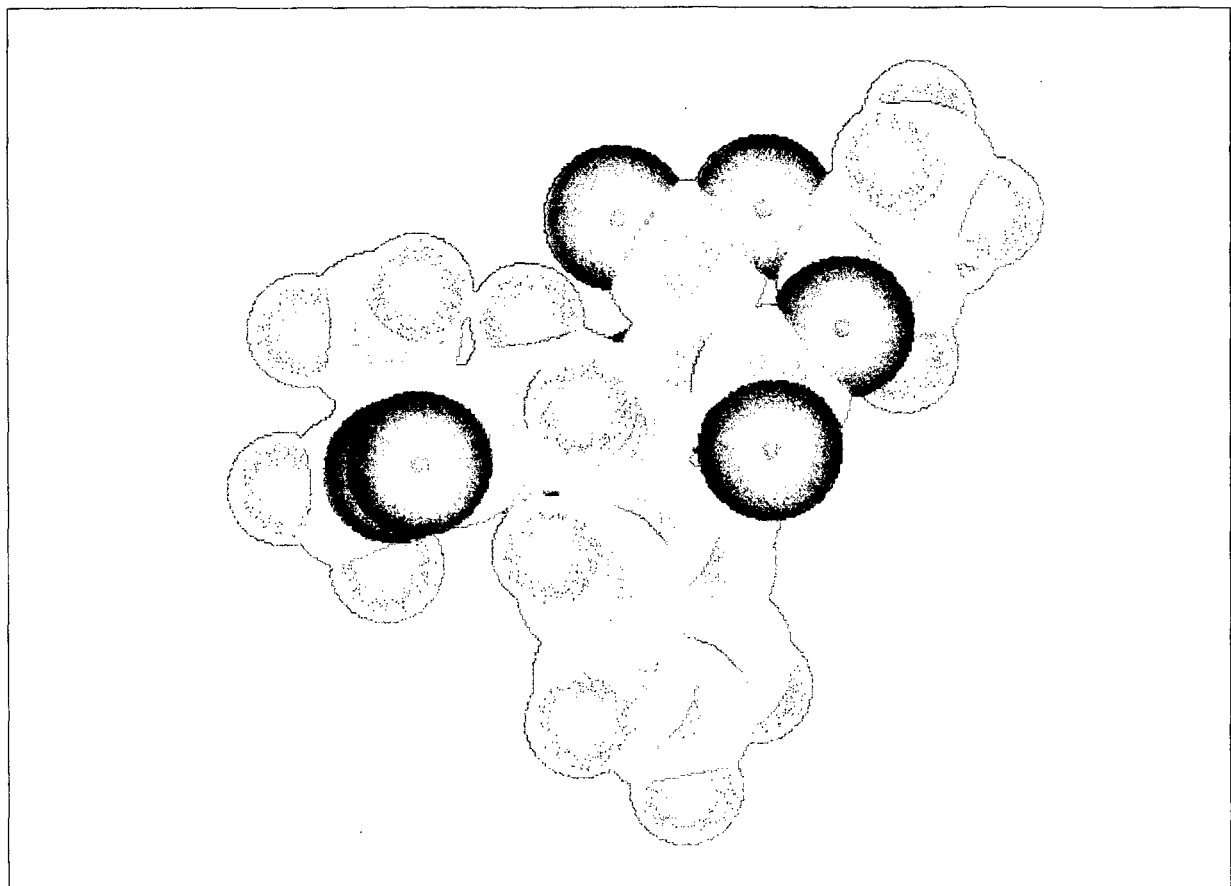


Figura 10 - Estrutura tridimensional na forma de “*space filling*”, do produto obtido da reação de adição do ácido de Meldrum à N-benzilidenanilina (composto **42**).

Os parâmetros termodinâmicos obtidos para o composto **42** foram: ΔH formação = -305,15KJ; Energia eletrônica = -40586,89eV; Momento dipolo = 2,23Debye e Potencial ionização = 9,96eV.

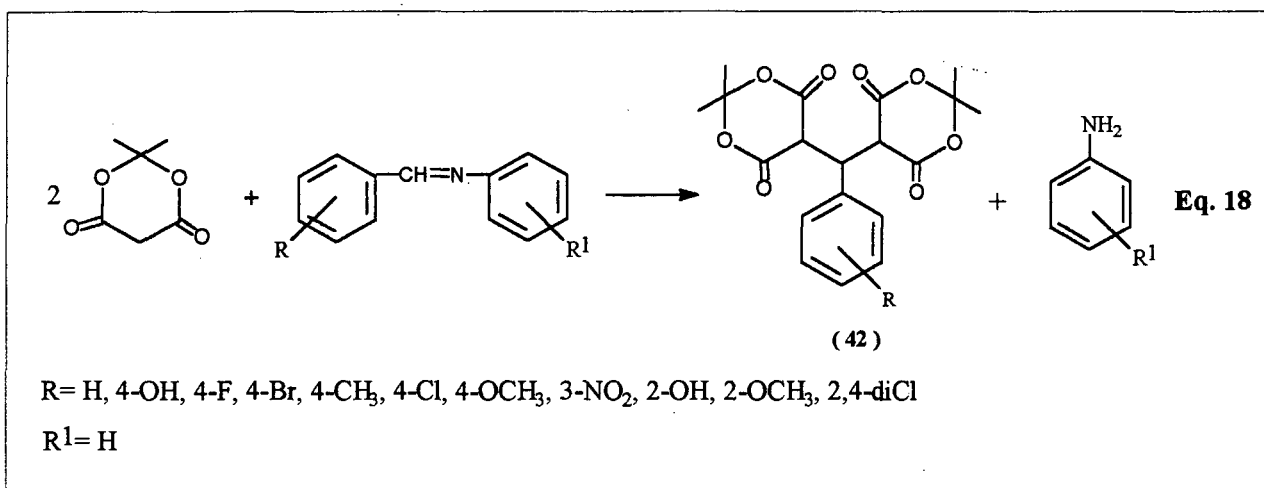
3.4 REAÇÕES DE ADIÇÃO DO ÁCIDO DE MELDRUM A BASES DE SCHIFF AROMÁTICAS SUBSTITUÍDAS NA PARTE BENZAL DA MOLÉCULA

Como já foi descrito na literatura,¹⁸ reações de compostos metilênicos ativos a bases de Schiff substituídas na parte benzal, conduzem a formação do produto de adição e eliminação (46).

Como uma alternativa para a obtenção produto de adição (44) ou até mesmo o produto de adição e eliminação (46), foram realizadas reações do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas, substituídas na parte benzal. As reações foram realizadas sob as mesmas condições experimentais citadas para as reações do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica.

A reação, de forma geral, pode ser representada pela **Equação 18**.

Equação Geral:



As reações foram acompanhadas por c.c.d., CG e análises de ultravioleta (UV). Foram feitas análises das amostras dos meios reacionais, e de anilina, que foi utilizada como padrão, para verificar qual a rota sintética seguida por estas reações.

A pureza dos compostos foi confirmada por c.c.d. Por exemplo, na reação de adição do ácido de Meldrum a 4-clorobenzilidenanilina o R_f foi de 0,45 (eluente:

hexano/acetato de etila 1:1). Os valores de Rf dependeram do substituinte presente na parte benzal.

Nos cromatogramas obtidos para a reação de adição do ácido de Meldrum a 4-clorobenzilidenanilina e do padrão de anilina, identificou-se em cada um deles picos com tempos de retenção iguais a 1,22 minutos, conforme mostrado nas **Figuras 11 e 06**, respectivamente.

Como os tempos de retenção do meio reacional e da anilina (padrão) são iguais, tem-se mais uma evidência de que esta reação também ocorreu pelo mesmo mecanismo já discutido (adição-eliminação).

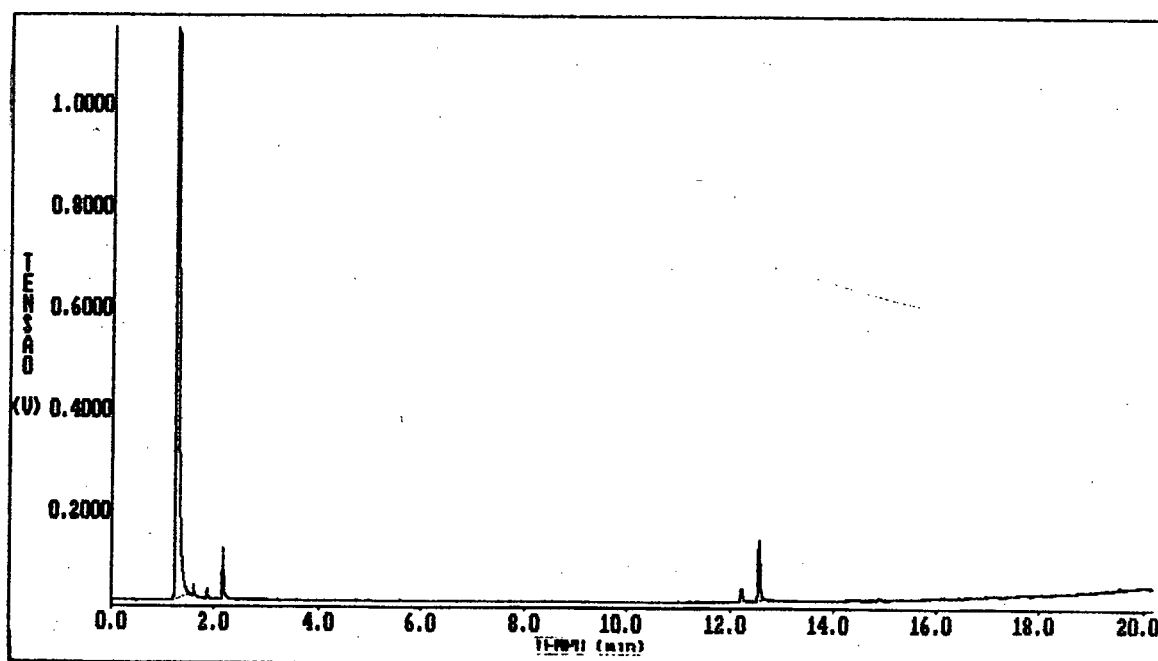


Figura 11 - Cromatograma obtido para o meio reacional da reação de adição do ácido de Meldrum a 4-clorobenzilidenanilina.

Para comprovar definitivamente que as reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte benzal seguiram a mesma rota sintética **3** das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica; fêz-se análises espectroscópicas de UV dos meios reacionais e do padrão da anilina. Utilizou-se como solvente etanol absoluto, sendo que as concentrações das amostras eram desconhecidas. Neste caso, foi utilizada somente a anilina como padrão, pois a parte anilínica da molécula que é eliminada não possui nenhum tipo de substituinte. Os valores de $\lambda_{\text{máx}}$ encontrados para os meios reacionais foram 240-242nm, que são muito semelhantes ao $\lambda_{\text{máx}}$ da anilina padrão (244nm).

Portanto, através das técnicas de UV e cromatográficas, em conjunto com análises espectroscópicas é possível afirmar que houve eliminação da parte anilínica da molécula.

Com base nas análises espectroscópicas de IV e RMN ¹ H é possível afirmar que as reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte benzal, seguiram a mesma rota sintética (**3**) das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica, formando também o produto tipo aldol-Michael (**42**). Neste caso, obteve-se produtos com diferentes substituintes no anel aromático, já que esta porção da molécula é proveniente da parte benzal da base de Schiff (ver **Equação 18**).

Acredita-se, que o mecanismo destas reações seja o mesmo proposto para as reações de ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte anilínica da molécula, discutido anteriormente (ítem 3.3).

No entanto, esperava-se a formação do produto de adição-eliminação (**46**) para bases de Schiff substituídas na parte benzal com grupos doadores de elétrons, já que estes, aumentam a densidade eletrônica no carbono imínico (seja por efeitos indutivo e/ ou mesomérico), facilitando a eliminação da porção anilínica da molécula. No caso de grupos retiradores de elétrons, como o grupo NO₂, esperava-se que este dificultasse a etapa de eliminação, levando a formação do aduto simples de adição. Por outro lado, se o composto **46** (**Esquema 16**, página 46) fosse obtido, este também deveria ter sua estabilidade aumentada na presença de

grupos doadores de elétrons (por ex.: 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-NH₂), dificultando a aproximação de um outro nucleófilo (no caso uma segunda molécula de ácido de Meldrum).

Na **Tabela 5**, são mostrados os dados analíticos e espectroscópicos mais importantes dos produtos obtidos das reações de (1) a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte benzal.

Tabela 5 - Dados analíticos e espectroscópicos mais importantes das reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte benzal.

Substituinte	p.f. (°C)	Rend. (%)	IV νC=O (cm⁻¹)^(a)
(32) R=4-OH	197	37	1747 e 1697
(33) R=4-F	156	54	1773 e 1739
(34) R=4-Br	160	68	1776 e 1738
(35) R=4-CH ₃	133	33	1776 e 1738
(36) R=4-Cl	161	76	1774 e 1738
(37) R=-OCH ₃	93	42	1748 e 1716
(38) R=4-NO ₂	137	76	1774 e 1738
(39) R=2-OH	138	53	1722 e 1614
(40) R=2-OCH ₃	138-140	23	1750 e 1718
(41) R=2,4-diCl	143-144	66	1778 e 1742

(a) Realizados em pastilhas de KBr; Temperatura: 25°C

As **Figuras 12 e 13** mostram espectros de IV e RMN ^1H da reação de adição do ácido de Meldrum a 4-bromobenzilidenanilina, respectivamente.

O espectro de IV apresentou bandas nas regiões de 3002 (γCH , $-\text{C}-\text{CH}_{\text{Ar}}$); 2950 (γCH , CH_3); 1778 e 1738 ($\gamma\text{C}=\text{O}$); 1498 ($\gamma\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$); 1388 ($\gamma\text{C}-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ geminados) e 1312 ($\gamma\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$) cm^{-1} (**Figura 12**).

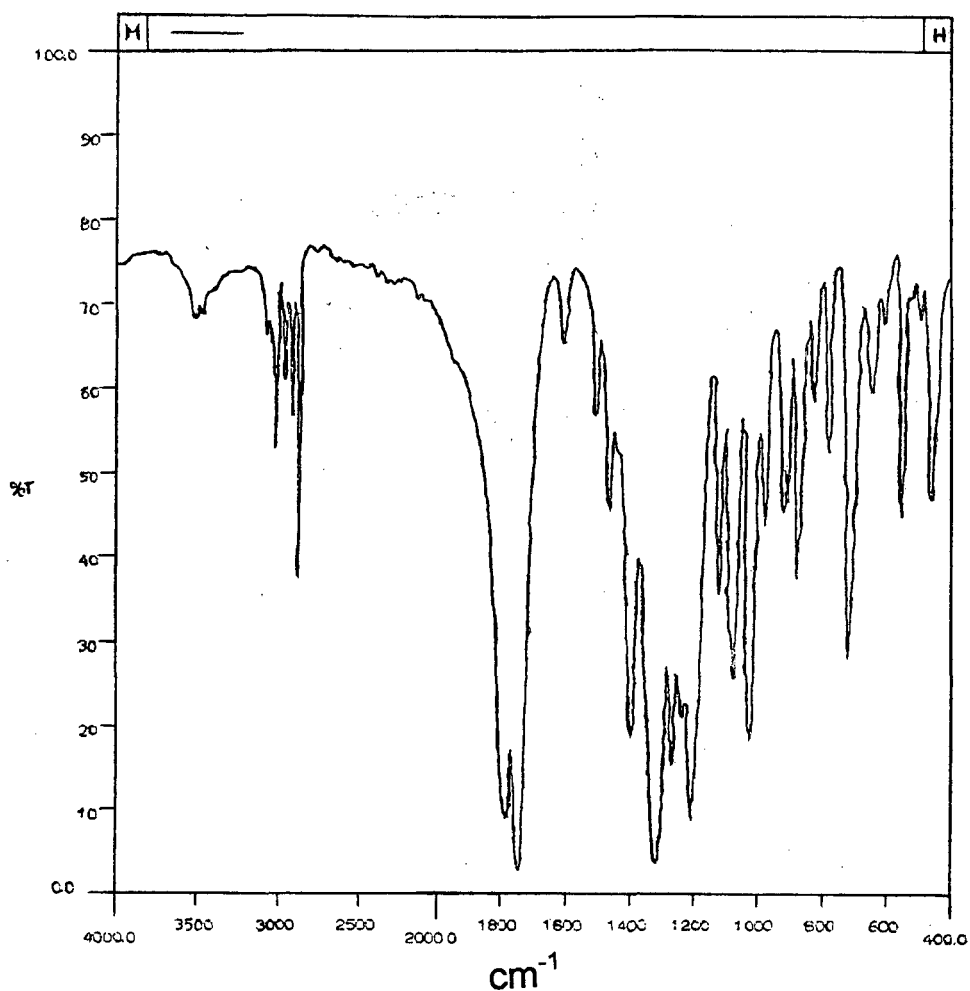


Figura 12 - Espectro de IV obtido para o produto da reação de adição do ácido de Meldrum a 4-bromobenzilidenanilina, em pastilha de KBr.

O espectro de RMN ^1H apresentou sinais correspondentes a estrutura proposta em: 7,51-7,31 (duplo d, 4H, anel aromático substituído); 4,66-4,64 (m, 2H, 2CH e 1H, CH); 1,81 (s, 6H, 2CH₃); 1,68 (s, 6H, 2CH₃); 1,57 (H₂O) e 7,26 (CDCl₃) ppm (Figura 13).

Análise Elementar (C₁₉H₁₉BrO₈)

% Calculada: C = 50,12, H = 4,2, Br = 17,56 e O = 28,14

% Encontrada: C = 52,29 e H = 4,23

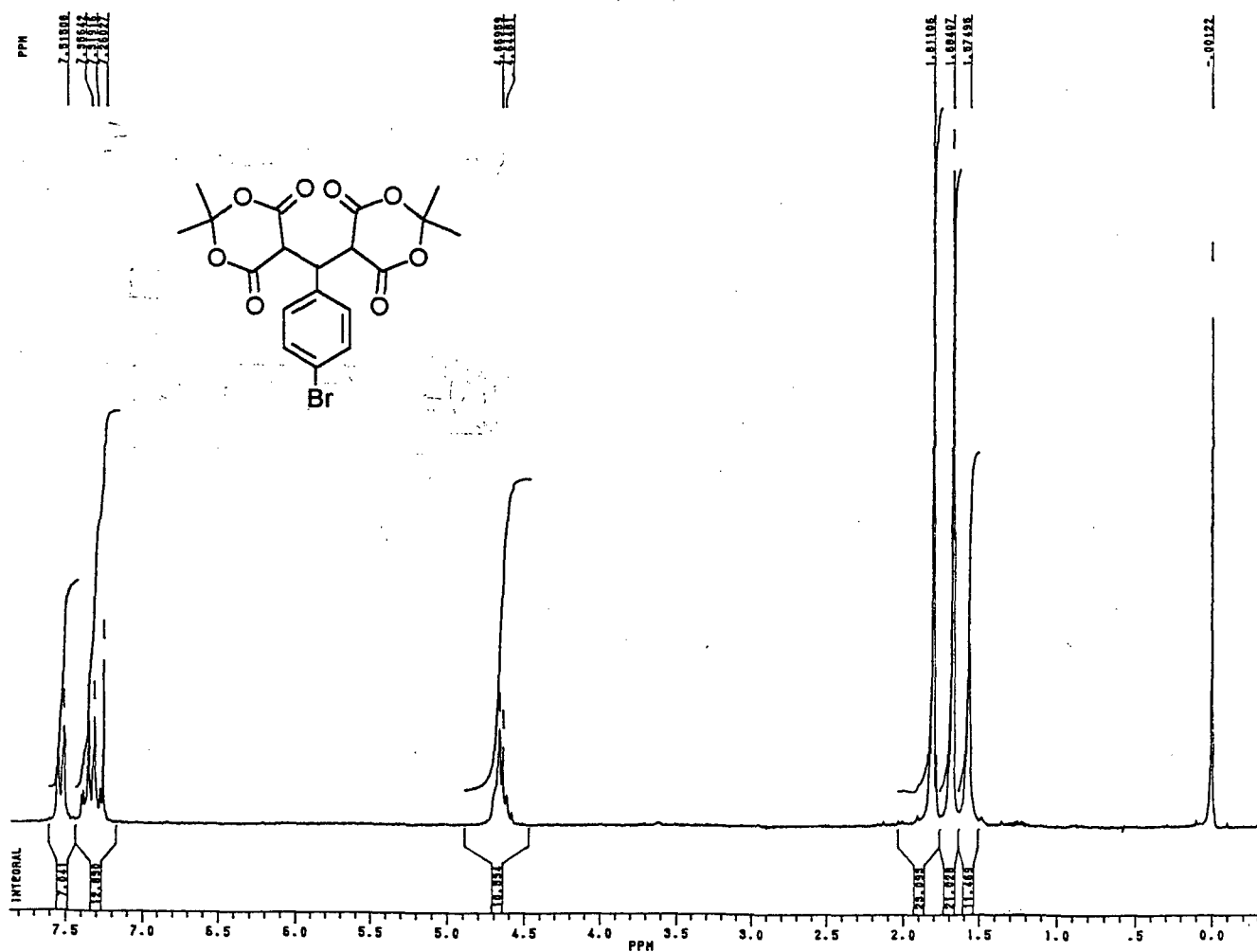


Figura 13 - Espectro de RMN ^1H obtido para o produto da reação de adição do ácido de Meldrum a 4-bromobenzilidenanilina, em CDCl₃.

Os espectros de IV e RMN ^1H dos demais produtos obtidos nas reações do ácido de Meldrum a bases de Schiff substituídas na parte benzal, apresentaram valores semelhantes áqueles obtidos para o produto da reação de adição do ácido de Meldrum a 4-bromobenzilidenanilina; confirmando assim a estrutura proposta tipo (42).

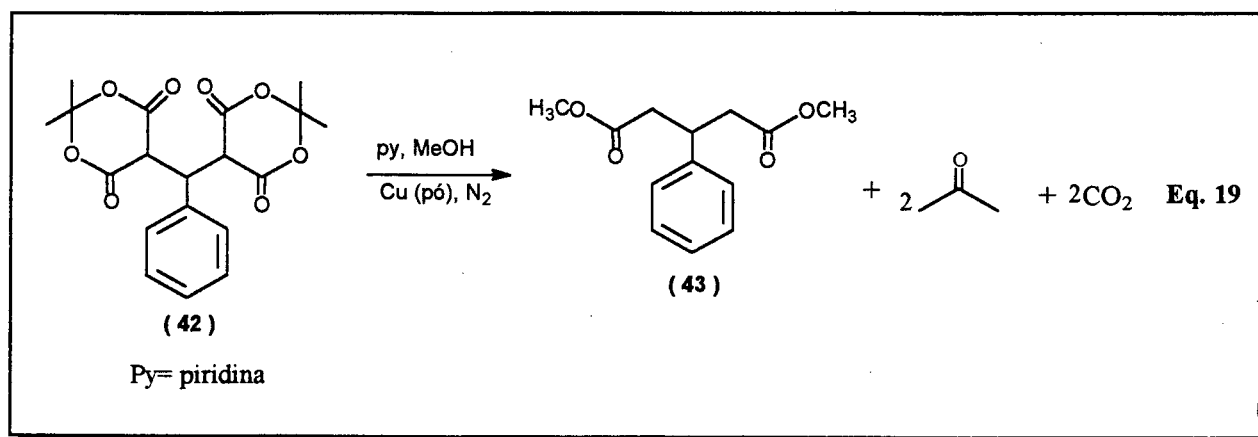
3.5 REAÇÃO DE METANÓLISE DESCARBOXILATIVA

Com o intuito de transformar o produto tipo aldol-Michael (42) a princípio sem utilidade sintética, em um composto reativo, foi realizada a reação de metanólise descarboxilativa.

Ao produto (42) foi adicionado cobre em pó, piridina e metanol. Esta mistura foi refluxada por 8 horas sob atmosfera de nitrogênio. O meio reacional foi concentrado em evaporador rotatório, para eliminar o excesso de metanol. À esta mistura foi adicionado éter etílico anidro, que foi lavada posteriormente com ácido clorídrico, cloreto de amônio e água, para purificação do mesmo. O produto (43) foi obtido sob forma de um líquido, com baixo rendimento (19%), o qual foi submetido a análises espectroscópicas de IV e RMN ^1H .

A reação geral, pode ser representada pela **Equação 19**.

Equação Geral:



Através das análises espectroscópicas de IV e RMN ^1H , é possível confirmar a obtenção do produto (43).

O produto formado (43) pode ser considerado um importante intermediário para síntese orgânica. Pois a partir desta molécula é possível obter vários outros compostos, como por exemplo, ácidos carboxílicos e seus derivados (cloretos de ácido, amidas, ésteres, anidridos).

O espectro de IV apresentou bandas em: 3030 (γCH , C-H_{Ar}); 2954 (γCH , CH_3), 1732 ($\gamma\text{C=O}$); 1602 ($\gamma\text{C-C}_{\text{Ar}}$); 1440 (γCH , CH_2) e 1276 ($\gamma\text{C-O}$, C(C=O)-O) cm^{-1} (Figura14).

O espectro de RMN ^1H apresentou sinais que caracterizaram o produto obtido (43) em: 7,24-7,23 (m, 5H, anel arom.); 3,59 (s, 6H, 2CH_3); 2,7-2,66 (m, 4H, 2CH_2) e 1,25 (s, 1H, CH); 7,26 (CDCl_3) ppm.

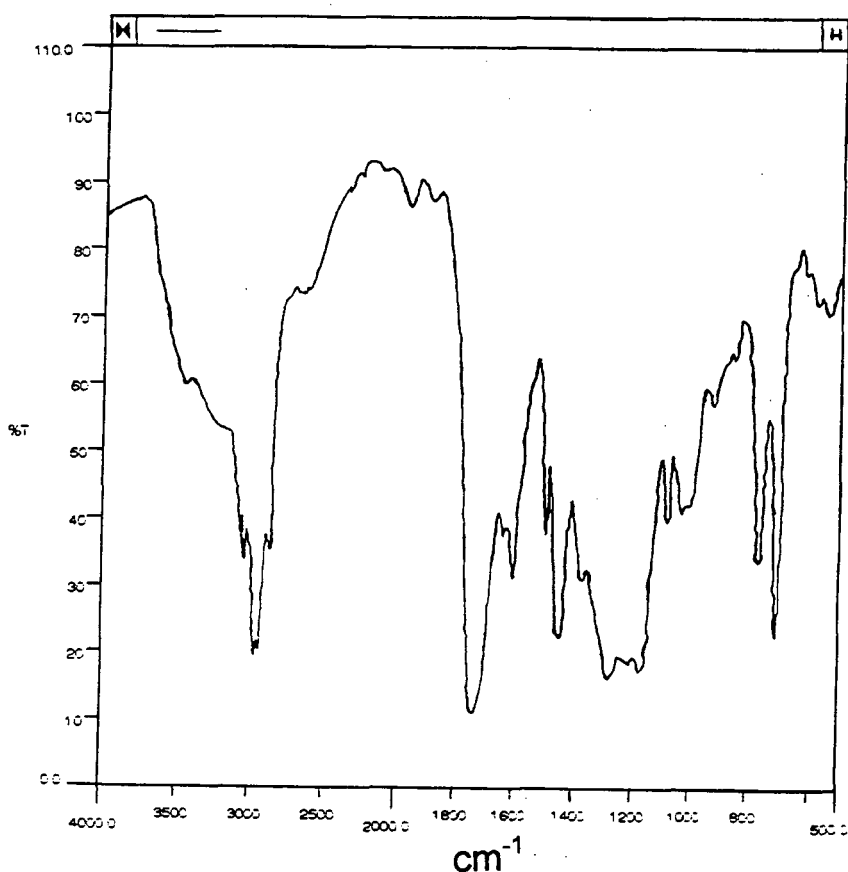
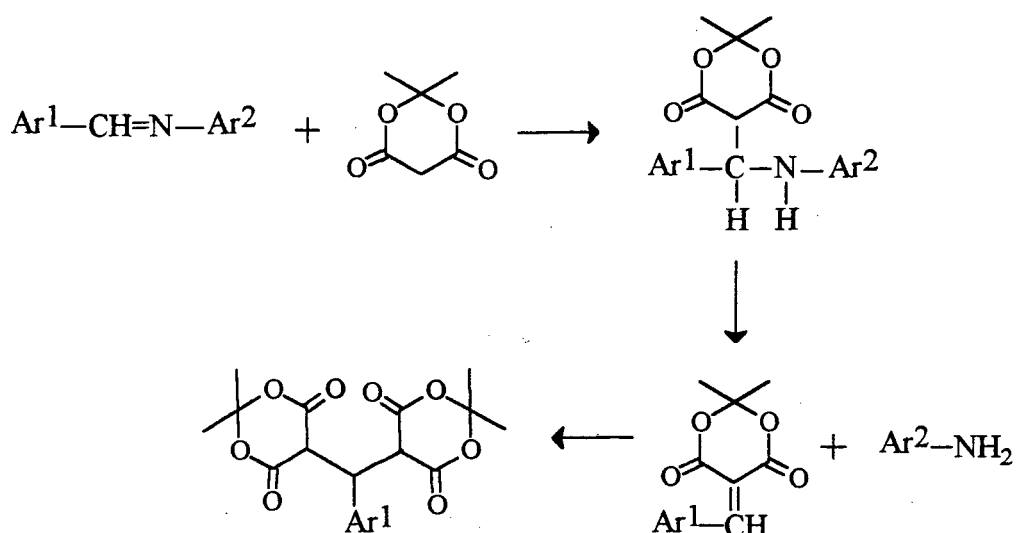


Figura 14 - Espectro de IV do produto (43) obtido da reação de metanólise descarboxilativa, em filme.

CONCLUSÕES

As principais conclusões feitas, após a realização deste trabalho são:

- O método utilizado na preparação das bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica e benzal, mostrou ser bastante eficiente, apesar de que em alguns casos houve perda de material durante a recristalização. As bases de Schiff foram obtidas com bons rendimentos, sendo também de fácil caracterização.
- O ácido de Meldrum foi obtido e caracterizado facilmente.
- Através de análises de UV, cromatografia gasosa, e espectroscopia de IV e RMN ^1H , observou-se que as reações de adição do ácido de Meldrum a bases de Schiff aromáticas substituídas na parte anilínica e benzal, ocorreram segundo a rota sintética 3 do **Esquema 16**. Observou-se a formação do produto tipo aldol-Michael **42**, e não do aduto simples de adição **44**, ou ainda, do produto de adição e eliminação **46**, como era esperado.
- Propõe-se que o mecanismo seguido pelas reações seja, através de duas etapas, inicialmente tem-se a adição do ácido de Meldrum seguido, muito provavelmente, pela eliminação da porção anilínica. O intermediário α,β -insaturado (**47**) é então atacado por uma segunda molécula de ácido de Meldrum, formando assim o produto tipo aldol-Michael **42**, já descrito na literatura (**Esquema 17**).



Esquema 17

- Quanto ao estudo do efeito de solventes, verificou-se que, os mais polares que o éter etílico não influenciam no tipo de produto formado, porém conduzem à formação de **42** com baixos rendimentos, e com tempos de precipitação menores do que os observados quando utilizou-se éter etílico como solvente.
- Como o produto aldol-Michael **42**, aparentemente não possui aplicações como precursor sintético, este foi submetido a reação de metanólise descarboxilativa. Sendo então, o composto obtido, útil para a síntese de ácidos carboxílicos e seus derivados funcionalizados.
- Este método poderá ser utilizado com sucesso como alternativa para desproteção de aminas, destacando-se pela simplicidade na sua recuperação, já que o bis-aduto (**42**) é isolado como sólido, com ponto de fusão bem definido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SANDER, E. G.; SENCKS, W. P.; "Equilibrium for additions to the carbonyl group" *J. Am. Chem. Soc.*, (1968), 90, 6154.
2. CHARETTE, J. J. , HOFFMANN, E., "Physicochemical properties of Schiff Bases. 4. tautomeric Equilibrium and Kinetics of hydrolysis of N-Benzylideneaniline Derivates", *J. Org. Chem.*, (1979), 44, 2256.
3. MACHADO, V. G.; NASCIMENTO, G. M.; REZENDE, C. M.; "Metal ion catalysis in the hydrolysis of imines", *J. Braz. Chem. Soc.*, (1993), 2 , 76-79.
4. CROCE, P. D.; FERRACCIOLI, R.; LA ROSA, C.; "Reaction of 2,4-diphenyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-one with 4-phenyl-N-tosyl-1-azabuta-1,3-diene: C=C versus C=N double bond addition", *J. Chem.Soc. Perkin Trans.*, (1994), 1, 2499-2502.
5. LAYER, R. W.; "N-alkylidene-p-phenylazoanilines", *Chem. Rev.*, (1963), 63, 489.
6. SCHIFF, H.; *Ann. Chem.*, (1864), 131, 118. apud ref. 5.
- 7- BOULLET- TEXIER, F.; "A simple, convenient and mild synthesis of imines on alumina surface without solvent ", *Synthesis*, (1985), 679 - 680.
8. SAOUDI, A.; Benguedach, A.; Benhaoua, H.; "A simple and inexpensive method for the preparation of imines and azadienes", *Synthetic Communications* (1985), 25, 2349-2354.
9. ALLINGER, L.; "Química Orgânica", Guanabara, RJ, (1978), 198 e 436.

10. PATAI, S.; "The Chemistry of the Carbon - Nitrogen Double Bond", John Wiley, New York, (1970), 6, 256 - 266.
11. ALCAIDE, B.; MARDOMINGO, C. L.; PLUMET, J.; "Orbital control in the 1,3-dipolar cycloaddition of benzonitrile oxide to benzyldeneanilines", *Can. J. Chem* (1987), 65, 2050 -2056.
12. ITO, K.; SAITO, K.; "1,3-Dipolar cycloaddition reactions of 2,4,6-cycloheptatrien-1-imines with benzonitrile oxides leading to 1,2,4-xadiazaspiro[4.6]undeca-2,6,8,10 tetraenes", *Bull. Chem. Soc. Jpn*, (1995), 68, 3539 - 3547.
13. NYERGES, M.; et al.; "Influence of Ag (I) and Li (I) catalysts for 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides reversal of the stereochemistry", *Tetrahedron*, (1995), 48, 13321 - 13330.
14. HA, D. C.; et al.; "Stereoselectivity in the condensation between malate enolate and imines to 2- pyrrolidinone derivatives", *Tetrahedron Lett.*, (1995), 46, 8445 - 8448.
15. D'ANGELO, J.; ZOUHIRI, F.; DESMAËLE, D.; "The asymmetric Michael reaction involving chiral imines: Use of acrylonitrile as acceptor and subsequent functionalization of the adducts", *Tetrahedron: Asymmetry*, (1994), 9, 1645 - 1648.
16. D'ANGELO, J.; et al.; "Enantioselective approaches to vinca alkaloids through the asymmetric Michael reaction using chiral imines", *Synlett*, (1995), maio, 529 -532.
17. SHIDA, N.; et al.; "Nikel catalyzed imine aldol reactions between activated imines and pronucleophiles", *Tetrahedron Lett.*, (1995), 28, 5023 - 5026.

18. NASCIMENTO, M. da G.; "Estudo Cinético e Efeitos de Substituintes nas Reações de Bases de Schiff Aromáticas com Semicarbazida e Outros Nucleófilos", *Tese de Doutorado*, UNICAMP, (1982).
19. McNAB, H.; "Meldrum's Acid", *Chem. Soc. Rew.*, (1987), 7, 345.
20. MELDRUM, A. N.; "A β -lactonic acid from acetone and malonic acid", *J. Chem. Soc.*, (1908), 93, 598.
21. DAVIDSON, D.; BERNHARD, S.; "The Structure of Meldrum's Supposed β -Lactonic Acid", *J. Chem. Soc.*, (1948), 70, 3426.
22. EISTERT, B.; GEISS, F.; "2,5-diphenyl-3,4-de-pyrid-2-cyclopentadienone and its reaction with diazoalkane", *Chem. Ber.*, (1961), 94, 929.
23. (a) ABRAMOVITCH, R. A.; "Infrared spectra of cyclic malonates", *Canad. J. Chem.*, (1959), 37, 361.
(b) ERNESTBRUNNER, E. E.; *J. Mol. Structure*, (1973), 16, 499. apud ref. 23
24. AYRAS, P.; "Use of proton NMR spectra in the conformational assignment of alkyl-substituted 4-oxo-1,3-dioxans", *Acta. Chem. Scand.*, (1976), B30, 957.
25. BANG-CHI, C.; "Meldrum's acid in organic synthesis", *Heterocycles*, (1991), 32, 529-597.
26. DAUBEN, B. M.; KOZIKOWSKI, A. P.; ZIMMERMANN, W. T.; "Meldrum's acid derivatives as useful dienophilic component synthesis of δ -damascone", *Tetrahedron Lett.*, (1975), 515.
27. DANISHEFSKY, S.; SINGH, R. K.; "Highly activates cyclopropane for homoconjugate reactions", *J. Am. Chem.Soc.*, (1975), 97, 3239.

28. COREY, E. J.; "The mechanism of the decarboxylation of β,γ - unsaturated malonic acid derivatives and the course of decarboxylative condensation reactions in pyridine", *J. Am. Chem. Soc.*, (1952), 74, 5897.
29. SNYDER, H. R.; KRUSE, C. W.; "A synthesis of diisopropylidene ethylene tetracarboxylate", *J. Am. Chem. Soc.*, (1958), 80, 1942.
30. HEDGE, J. A.; KRUSE, C. W.; SNYDER, H. R.; "Applications of isopropylidene malonate and its derivatives to the synthesis of cyclic compounds", *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 992.
31. HEDGE, J. A.; KRUSE, C. W.; SNYDER, H. R.; "Some condensation reactions of isopropylidene malonate", *J. Org. Chem.*, (1961), 26, 3766.
32. OIKAWA, Yuji; HIRASAWA, Hitoshi; YONEMITSU, Osamu; "Meldrum's acid in organic synthesis. IV. A convenient one-pot synthesis of ethyl indolepropionates", *Tetrahedron Lett.*, (1978), 20, 1759-1762.
33. OIKAWA, Y.; HIRASAWA, H.; YONEMITSU, O.; "Meldrum's acid in organic synthesis. V. Versatile one-pot synthesis of indolepropionic esters via simultaneous condensation of three different carbon components, indole, aldehydes and Meldrum's acid", *Chem. Pharm. Bull.*, (1982), 30, 3092-6.
34. LAVAGNINO, E. R.; PRANC, P.; HORVATH, S. D.; et al.; "Two efficient syntheses of indole-3-propionic esters and acids. Further applications of Meldrum's acid", *Organic Preparations and Procedures Int.*, (1987), 1, 39-48.
35. COPE, A. C.; HOFMANN, C. M.; "The introduction of substituted vinyl groups. VIII. Acetoacetic ester series", *J. Am. Chem. Soc.*, (1941), 63, 3455-9.

36. CROW, W. D.; BOLTE, M. L.; CHHABRA, B. R.; "Monoalkylidenes of Meldrum's acid", *Aust. J. Chem.*, (1984), 37, 1795-7.
37. FREIESLEBEN, W.; "Synthesis de fulvenes", *Angew. Chem.*, (1963), 75, 576.
38. POLANSKY, O. E.; MARGARETHA, P.; "Alkilidenmeldrumsäuren aus geradkettigen aldehyden", *Tetrahedron Letters*, (1969), 10, 4983-6.
39. KÖVER, K. E.; TÓTH, G.; "Simple, safe, large scale synthesis of 5-arylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 3-aryl-propanoic acid", *Synthetic Communications*, (1995), 25, 3067-3074.
40. LARONZE, J-Y.; SAPI, J.; VASSILEVA, E.; et. al.; "A general preparation of β -substituted tryptophan esters", *Tetrahedron Letters*, (1995), 12, 2057-8.
41. VILLEMIN, D.; "Dry-catalysed condensation of Meldrum's acid", *Chemistry and Industry*, (1983), 20, 478-9.
42. WADAGAONKAR, P. P.; SALUNKHE, M. M.; MANE, R. B.; et. al.; "Clay-catalysed Knoevenagel condensation", *Current Science*, (1987), 15, 771-2.
43. TAPIA, R.; VALDERRAMA, J. A.; SOTO, O.; et. al.; "Synthesis of 3-carboxycoumarins from o-methoxybenzylidene Meldrum's acid derivates", *Synthetic Communications*, (1988), 7, 717-725.
44. NAIR, V.; "The reaction of Meldrum's acid with aldehydes and phloroglucinol: a synthesis of dihydrocoumarins", *Synthetic Communications*, (1987), 6, 723-7.

45. YAMAMOTO, Y.; WATANABE, Y.; OHNISHI, S.; "1,3-Oxazines and related compounds. XIII. Reaction of acyl Meldrum's acids with Schiff bases giving 2,3-disubstituted 5-acyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazin-4-ones", *Chem. Pharm. Bull.*, (1987), 35, 1860.
46. YAMAMOTO, Y.; WATANABE, Y.; "1,3-Oxazines and related compounds. XIV. Facile synthesis of 2,3,6-trisubstituted 2,3-Dihydro-1,3-oxazine-5carboxylic acids and 1,4-disubstituted 3-acyl- β -lactams from acyl Meldrum's acids and Schiff bases", *Chem. Pharm. Bull.*, (1987), 35, 1871.
47. GARCIA, J.; MIRANDA, R.; LANDA, M.; et. al.; "Knoevenagel condensation catalyzed by a mexican bentonite using infrared irradiation", *Synthetic Communication*, (1995), 5, 753-9.
48. VOGEL, A.; "Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry", New York; Longman, (1978), 841, 844, 1113.
49. BIGELOW, L. A., et al.; *Organic Synthesis*, v. 1, John Wiley e Sons, Inc., New York - London, (1967), 80.
50. BIGELOW, L. A.; CALFEE, J. D., FUKUHARA, N.; et al.; "Organic Synthesis", New York, John Wiley, V.1, (1941), 80-81.
51. TABELI, K. e SAITOU, E.; " The nuclear magnetic resonance and infrared spectra of aromatic azomethines". *Bull. Chem. Soc. Japan*, (1969), 42, 1440.
52. WALKER E. e LATIF, M.; *Chem. Industry*, (1969), 2, 51.
53. D' ALELIO, G. F.; CRIVELLO, J. V.; SHOENIG, R. K. e HULMMER, T. F.; "Polymeric Schiff bases I. Synthesis and evaluation of polymeric Schiff bases prepared by Schiff bases exchange reactions", *J. Macro. Sci. Chem.*, (1967), 1, 1251.

54. Tabei, K., et al.; "Infrared absorption bands of benzalanilines observed in the 1200-850 cm^{-1} region", *Bull. Chem. Soc. Japan*, (1960), 42, 2693.
55. PAPADAKIS, P. E.; "Dibenzilydeneglucose and dibenzilydeneglucuronic acid from 6-benzoyldiethyl mercaptoglucose-synthesis of another dibenzilydeneglucose from 4,6-benzilydeneglucose", *J. Am. Chem. Soc.*, (1945), 67, 1799.
56. "BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE", Springer Verlag, Berlin, (1982), V.12, 217.
57. MILLER, J.; NASCIMENTO, M. G.; ECHEVARRIA, A.; " ^{13}C NMR and azomethine ^1H NMR spectra of substituted N-benzilideneanilines and Hammett Correlation", *Magnetic Resonance in Chemistry*, (1985), 10, 809-813.
58. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C.; "Spectrometric Identification of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., (1979), 3^a edição, pg. 67, 73-76, 89,96-98.
59. STEWART. I.I.P.; "I. Comput Aided Mol. Dys", (1990), 1, 4.
60. Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad Laboratories, Inc. Researchers, Editors Publishers, (1980), pg. 253, 393, 392, 1129, 1161, 1829, 2243,