



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA BACHARELADO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE
COMPOSTOS DO TIPO MELOFEN SIMÉTRICOS E NÃO-
SIMÉTRICOS**

Lucas José de Santana

João Pessoa – PB – Brasil

Abril/2020

Lucas José de Santana

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE
COMPOSTOS DO TIPO MELOFEN SIMÉTRICOS E NÃO-
SIMÉTRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de
Bacharelado em Química da
Universidade Federal da Paraíba,
como requisito final para obtenção
do grau de Bacharel em Química.

Orientador: Professor Dr. Jailton de Souza Ferrari

Coorientador: Professor Dr. Sherlan Guimaraes Lemos

João Pessoa – PB – Brasil

Abril/2020

S232s Santana, Lucas Jose de.

Síntese e caracterização estrutural de compostos do tipo melofen simétricos e não-simétricos / Lucas Jose de Santana. - João Pessoa, 2020.

44 f. : il.

Orientação: Jailton de Souza Ferrari.

Coorientação: Sherlan Guimaraes Lemos.

Monografia (Graduação) - UFPB/Química.

1. Bases de Schiff. 2. Melen/Melofen. 3. Ácido de Meldrum. I. Ferrari, Jailton de Souza. II. Lemos, Sherlan Guimaraes. III. Título.

UFPB/CCEN

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Lucas José de Santana

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE
COMPOSTOS DO TIPO MELOFEN SIMÉTRICOS E NÃO-
SIMÉTRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de **Bacharelado** em Química da Universidade Federal da Paraíba, como requisito final para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Data da defesa: _____

BANCA EXAMINADORA:

Professor Dr. Jailton de Souza Ferrari

Professora Dra. Antônia Lúcia de Souza

Professor Dr. Fauston Fred da Silva

Epígrafe

O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo.

(Winston Churchill)

Dedicatória

*Dedico este trabalho aos meus pais
Luciana Maria Silva de Santana e
José Amaro de Santana e aos meus
irmãos, José Walter de Santana e
Igor José de Santana.*

AGRADECIMENTOS

- ✓ Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais, Luciana Maria Silva de Santana e José Amaro de Santana, que sem dúvida são fundamentais em toda minha vida, sempre me dando o suporte necessário em cada dificuldade e acompanhamento em cada conquista alcançada, pois sem eles nada disso teria sido possível. A todo apoio provido sem medir esforços para que meus objetivos sejam alcançados, a eles declaro meus sinceros agradecimentos.

- ✓ Ao Professor Dr. Jailton de Sousa Ferrari pela orientação e amizade. Agradeço a ele por todos seus ensinamentos e disposição diante a minhas dificuldades. Que além de professor, é também companheiro para qualquer ocasião.

- ✓ Ao Professor Dr. Sherlan Guimaraes Lemos pela orientação e amizade. Agradeço a ele por todo apoio e ensinamentos durante minha iniciação científica, sempre disposto a ajudar em qualquer situação.

- ✓ Aos meus irmãos, José Walter de Santana e Igor José de Santana, pelo apoio e conselhos que me deram para que me tornasse alguém melhor.

- ✓ Aos meus professores, Ary Maia, Cláudia Braga, Cláudia Cunha, Cláudio Gabriel, Edvan Cirino, Fauston Fred, Iêda Maria, Júlio Rebouças, Karen Weber, Kátia Bichinho, Liliana Lira, Luciano Farias, Otávio Luis, Rafaela Pesci, Wallace Fragoso pelo conhecimento passado nessa jornada de sabedoria.

- ✓ Aos meus amigos de pesquisa do Grupo de Estudos Avançados em Química Analítica (GEAQA) que me apoiaram nessa caminhada: Alcides Siqueira, Ana Carolina, Anne Caroline, Dayvison Rodrigues, Edvaldo Alves, Eryka Nóbrega, Flávia Rhuana, Ingrid Gabriela, Josiely Simões, Levi Gomes.

- ✓ Às minhas amigas Jayne Sabino e Jainny Rityelle que desde início da graduação sempre estiveram comigo, tanto nos momentos alegres como em momentos difíceis. São mulheres incríveis que quero sempre manter por perto.

- ✓ Aos meus amigos de longas datas Anaisa Nascimento, Ana Elisa, Beatriz Sodré, Brenda Dala, Carlos Júnior, Clara Rittmeyer, Helena Cristina, Julia Barbosa, Julia Paim, Rafaela Ribeira, Virginia Vieira.

- ✓ Aos amigos do LCCQS, do LASOM, do LACOM que me ajudaram nessa caminhada e me divertiram nas conversas.

- ✓ A toda minha família, Avós, Tios, primos que estiveram torcendo por mim durante todo esse tempo.

- ✓ Ao Núcleo de Caracterização e Análises (NUCAL) da Universidade Federal da Paraíba por disponibilizar o espaço e seus equipamentos para realizar as análises dos compostos sintetizados.

Sumário

RESUMO	3
ABSTRACT	4
Lista de Figuras	5
Lista de Esquemas	6
Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
1.1 Bases de Schiff.....	8
1.2 Salen/Salofen	8
1.3 Melen/Melofen.....	12
2. Objetivo	13
3. Parte Experimental	13
3.1 Métodos Espectroscópicos	13
3.2 Metodologia das Sínteses	14
3.2.1 Síntese do Ácido de Meldrum	14
3.2.2 Síntese do análogo ao Ácido de Meldrum.....	15
3.2.3 Síntese dos Melofens Simétricos – Método Geral	16
3.2.4 Síntese de nitro-Melofens	18
3.2.5 Síntese de metil-Melofen.....	20
3.2.6 Síntese de Melofen não-simétrico	22
4. Resultados e Discussões	23
4.1 Síntese dos Melofens	23
4.2 Síntese dos nitro-Melofens	25
4.3 Síntese dos Metil-Melofens	32
4.4 Síntese do Melofen não-simétrico	37
5. Conclusões e Perspectivas	41
Referências	42

RESUMO

As bases Schiff com sistema do tipo N_2O_2 -tetradentados são eficazes como ligantes para formar compostos de coordenação principalmente para o grupo principal e metais de transição do bloco d. Com aplicações em áreas como catálise, bioinorgânica, novos materiais. As bases Schiff obtidas por condensação de uma diamina com salicilaldeído são frequentemente referidas como compostos/ligantes de Salen ou Salofen. A descoberta de derivados o-fenilenodiamina-bis (metileno ácido de Meldrum) como uma nova família de ligantes estruturalmente e isostericamente relacionados com compostos do tipo Salofen levou a estudar o âmbito e as limitações das suas sínteses. Os derivados de o-fenilenodiamina-bis (metileno ácido de Meldrum) também chamados compostos do tipo Melofen foram geralmente sintetizados por refluxo de o-fenilenodiaminas com dois equivalentes de 5-metoximetileno ou 5-metoxietilideno ácido de Meldrum **2** (gerado in situ) em ortoéster adequado. Aqui, descrevemos a síntese eficiente de oito novos e conhecidos Melofen simétricos (**3a-d**; **4a-b**; **5a-b**) da condensação de o-fenilenodiaminas com dois equivalentes de **2** por aquecimento sob refluxo, ou por manutenção à temperatura ambiente, utilizando **2** recentemente preparado. Além disso, um novo Melofen não assimétrico foi também sintetizado passo a passo utilizando como precursor o ácido mono-amina-etilideno Meldrum, recente e previamente preparado. Todas as estruturas moleculares de Melofen foram confirmadas por métodos espectroscópicos.

Palavras-chave: Bases de Schiff; Melen; Melofen; Ácido de Meldrum.

ABSTRACT

Schiff bases with N₂O₂-tetradentate-type system are effective as coordinating ligands mainly to main group and transition metal. Their applications comprehend new catalysts, bioinorganic chemistry, as well as material science. Schiff bases accessed by condensation of a diamine with two equivalents of salicylaldehyde are often referred as Salen or Salophens compounds/ligands. The discovery of *o*-phenylenediamine-bis(methylene Meldrum's acid) derivatives as a new family of ligands structurally and isosterically related of Salophens-type compounds prompted to study the scope and limitations of their syntheses. The *o*-phenylenediamine-bis(methylene Meldrum's acid) derivatives also called Melophen-type compounds have been usually synthesized by refluxing *o*-phenylene diamines with two equivalents of 5-methoxymethylene or 5-methoxyethylidene Meldrum's acid **2** (generated in situ) in adequate orthoester. Herein, we describe the efficient synthesis of eight novel and known symmetrical Melophen (**3a-d**; **4a-c**; **5a**) from condensation *o*-phenylene diamines with two equivalents of **2** by heating under reflux, or by keeping under room temperature, using **2** freshly prepared. Additionally, one novel Melophen nonsymmetrical was also synthesized step by step using freshly and previously prepared mono-amine-ethylidene Meldrum's acid as precursor. All Melophen's molecular structures were confirmed by spectrometric methods.

Keywords: Schiff's Bases; Melen; Melophen; Meldrum Acid.

Lista de Figuras

Figura 1 – Estruturas de ligantes do tipo Salen com diferentes diaminas.

Figura 2 – Exemplos de ligante do tipo salen não-simétrico (a) e de complexo de coordenação do tipo salen-salan (b).

Figura 3 – Ácido de Meldrum (**1a**) e seu análogo derivado da ciclohexanona (**1b**).

Figura 4 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do nitro-Melofen **4b**.

Figura 5 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do nitro-Melofen **4b**.

Figura 6 – Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMOS-D6) do nitro-Melofen **4c**.

Figura 7 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-D6) do nitro-Melofen **4c**.

Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5a**.

Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5a**.

Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5b**.

Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5b**.

Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMOS-D6) do Melofen não-simétrico **6a**.

Figura 13 – Comparação dos espectros de RMN ^1H dos melofens **3a-d** e melofen não-simétrico **6a**.

Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMOS-D6) do Melofen não-simétrico **6a**.

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Formação clássica de Bases de Schiff.

Esquema 2 – Panorama geral da síntese de ligantes do tipo Salen e seus complexos.

Esquema 3 – Comparação estrutural entre o salen/salofen e melen/melofen.

Esquema 4 – Rota de síntese dos ligantes do tipo melofen de Montalban.

Esquema 5 – Síntese dos eletrófilos chave do tipo **2**.

Esquema 6 – Uma plausível racionalização mecanística para a formação dos Melofens **3**.

Esquema 7 – Síntese dos ligantes Melofens **3a-d**.

Esquema 8 – Síntese dos ligantes nitro-Melofens **4a-c**.

Esquema 9 – Síntese dos ligantes metil-Melofens **4a-b**.

Esquema 10 – Síntese dos Melofens não-simétrico **6a**.

Lista de Abreviaturas

DMSO: Dimetilsulfóxido

TMOF: Trimetilortoformiato

TMOA: Trimetilortoacetato

HMQC: Do inglês, Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation (Correlação Heteronuclear de Quantum Múltiplo)

HMBC: Do inglês, Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlação Heteronuclear de Ligações Múltiplas)

s: singleto

d: dubleto

t: tripleto

dd: duplo dubleto

m: multipleteo

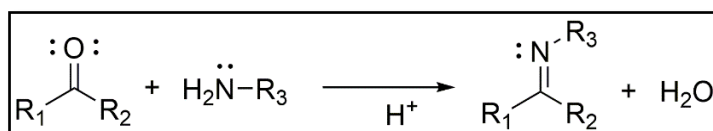
J: Constante de acoplamento

1. Introdução

1.1 Bases de Schiff

Os compostos orgânicos denominados de bases de Schiff foram sintetizados pela primeira vez em 1864 por Hugo Schiff através da condensação de aminas primárias a carbonilas de aldeído ou cetona, produzindo as correspondentes iminas (Schiff, 1864) (Esquema 1). Esses compostos são reconhecidos pela presença dos fragmentos R-CH=N-R ou R₂C=N-R que é relacionado, por sua vez, com a natureza do composto carbonílico de partida, aldeído ou cetona, respectivamente. Essa função é constituída pela ligação dupla entre o carbono e o nitrogênio que podem estar ligados a grupos do tipo alquil, cicloalquil, aril ou heterocíclico. As bases de Schiff quando possuem um doador próximo ao nitrogênio imínico são capazes de formar quelatos estáveis com íons metálicos, os quais tem demonstrado aplicações importantes em, por exemplo, atividades biológicas (Kathiravan et al., 2014), estudos catalíticas (Tamami & Ghasemi, 2015), reações de polimerização (Di Giovannantonio et al., 2015) e estudos de materiais fotoativos (Ji et al., 2012).

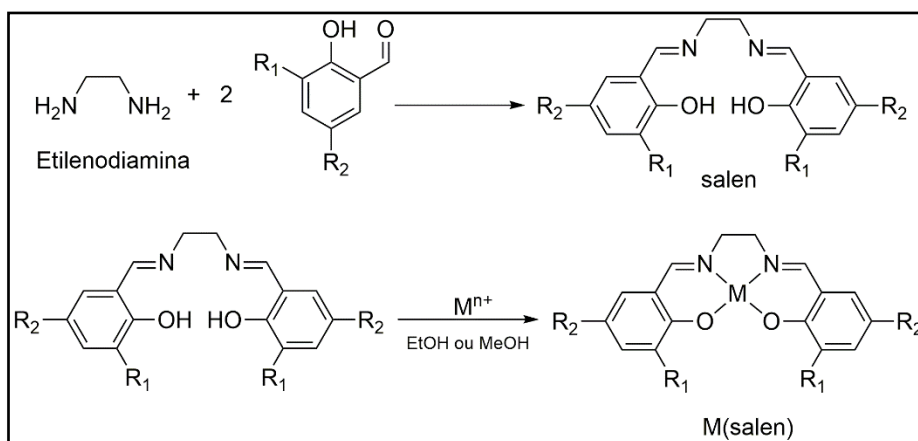
Esquema 1 – Formação clássica de Bases de Schiff



1.2 Salen/Salofen

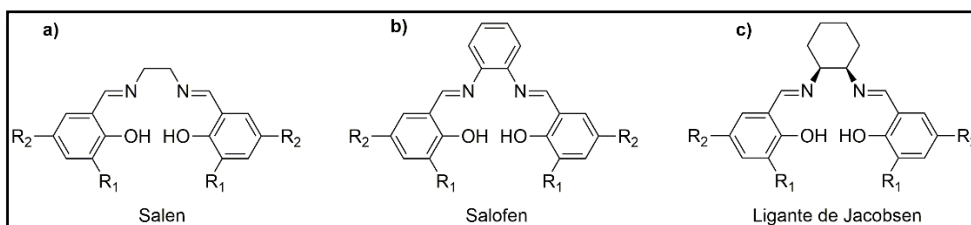
Bases de Schiff que possuem um sistema coordenante do tipo -N₂O₂ são conhecidas como tetradentadas e, em geral, denominadas classicamente como ligantes Salen/Salofen. Esses ligantes são sintetizados, principalmente, a partir da condensação do salicilaldeído (e derivados) com a etilenodiamina formando a série Salen ou com a *orto*-fenilenodiamina (e derivados) formando a série Salofen (Esquema 2). Essa família de substâncias tem desempenhado diversas aplicações importantes, tais como, apenas a título de exemplos, ligantes em química de coordenação (Whiteoak et al., 2012), catálise assimétrica (White & Shaw, 2014) e blocos de construção sintética (Viciano-Chumillas et al., 2014).

Esquema 2– Panorama geral da síntese de ligantes do tipo Salen e seus complexos.



Ligantes do tipo Salen têm chamado a atenção da comunidade científica de síntese química principalmente porque são moléculas facilmente acessíveis e modificáveis com base em seus materiais de partida, tanto a diamina como o aldeído aromático (salicilaldeído e derivados). Em linha com esta abordagem, cabe destacar em especial, a adoção de derivados de salicilaldeído adequadamente substituídos e a utilização da *orto*-fenilenodiamina (e/ou seus derivados) ao invés de etilenodiamina para fornecer uma nova família de bases de Schiff que têm sido denominadas de ligantes do tipo Salofen, (Wezenberg et al., 2010). Além disso, o uso de diaminas quirais para condensação com salicaldeído e/ou seus derivados tem também sido uma estratégia bem-sucedida na produção de Salens quirais (Zhang et al., 2018) como, por exemplo, o ligante de Jacobsen (Figura 1) que figura entre os catalisadores mais ativos e bem-sucedidos na síntese de carbonato cíclico à temperatura e pressão ambiente (Castro-Osma et al., 2016).

Figura 1 – Estruturas de ligantes do tipo Salen com diferentes diaminas.

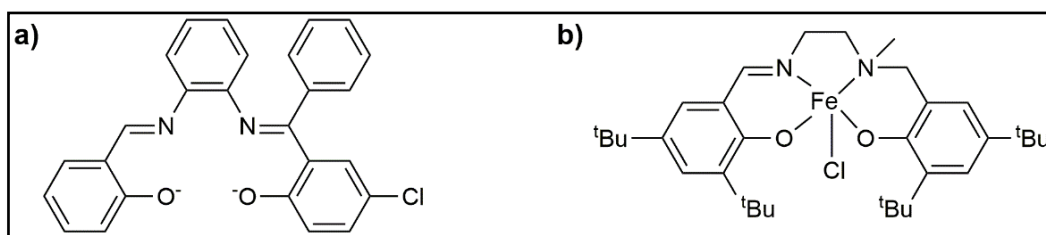


Compostos do tipo Salen não-simétricos também podem ser acessados. A estratégia mais comum para isso é o isolamento do intermediário monoimínico por controle da estequiometria da reação. A questão principal nesta estratégia tem sido o controle do equilíbrio entre as espécies envolvidas na reação para não se obter, desvantajosamente, misturas de diamina e monoiminas.

Uma das primeiras sínteses bem-sucedidas de um complexo de salen não-simétrico foi realizada por Atkins e colaboradores a partir da condensação, passo a passo, entre 5-cloro-2-hidroxibenzofenona e 1,2-diaminobenzeno para fornecer o produto intermediário mono-cetimínico e, em seguida, após a adição de salicilaldeído forneceu os ligantes do tipo salen em altos rendimentos (80-90%) (Figura 2-a). Com os salen não-simétricos em mãos foi possível preparação dos seus correspondentes complexos de coordenação de cobre e níquel (Atkins et al., 1985).

Em outra abordagem, Cozzolino e colaboradores relataram a síntese de ligantes híbridos do tipo salan-salen (também denominado de salalen) que foram preparados em rendimentos moderados (36-53%) em uma sequência de duas etapas. Eles utilizaram uma diamina mono-N-substituída, da qual o grupo amina primário foi tratado com um salicilaldeído para formar um intermediário sintético “meio-salen”. Em seguida, o grupo amina secundária (que não reagiu na primeira etapa) desse intermediário foi tratado com formaldeído e um fenol substituído em uma etapa de condensação de Mannich para completar a unidade "meio-salan"(Figura 2-b) (Cozzolino et al., 2018).

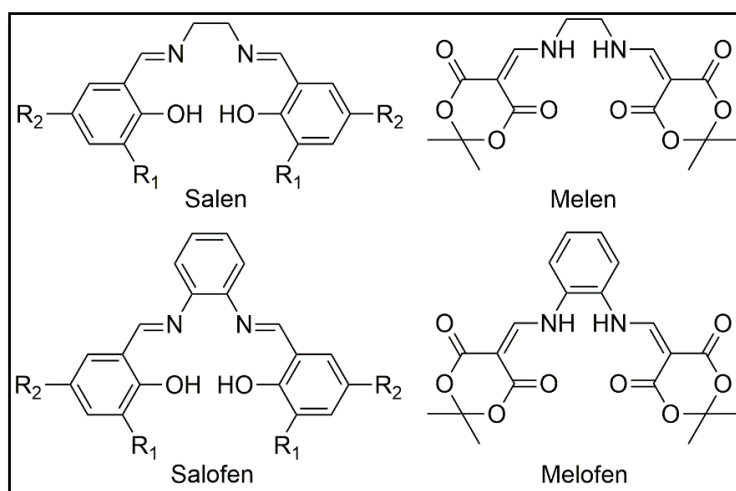
Figura 2 – Exemplos de ligante do tipo salen não-simétrico **(a)** e de complexo de coordenação do tipo salen-salan **(b)**



O papel histórico de destaque dos complexos metálicos de bases de Schiff da família dos Salens/Salofens no desenvolvimento tanto da bioinorgânica quanto da química de coordenação motivaram o desenvolvimento de novos ligantes estruturalmente assemelhados a eles. Neste particular, uma família de ligantes que também possuem um sistema tetradentado do tipo $-N_2O_2$ semelhante aos observados nos Salens/Salofens, mas baseados estruturalmente no ácido de Meldrum foram desenvolvidos por Montalban e colaboradores na última década (Montalban et al., 2010).

Estes ligantes por serem preparados a partir da reação de derivados do ácido de Meldrum (abreviação - *mel*) com etilenodiamina (abreviação - *en*) e/ou outras diaminas alifáticas ou aromáticas podem ser referenciados como ligantes do tipo *melen*. Quando a diamina empregada é a *orto*-diaminofenilamina e seus derivados (abreviação - *ofen*), os ligantes formados podem ser referenciados como *melofen*. Os ligantes do tipo melens/melofens são topologicamente muito assemelhados aos salens/salofens (Esquema 3) e espelhando-se no histórico de empregabilidade dos salens/salofens, os melens/melofens figuram como uma classe de ligantes de grandes potencialidades.

Esquema 3 – Comparação estrutural entre o salen/salofen e melen/melofen

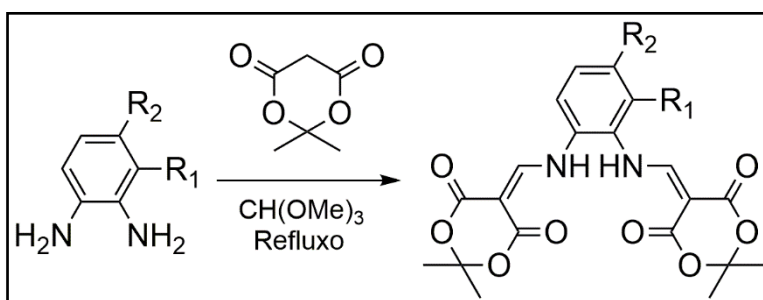


1.3 Melen/Melofen

Uma das primeiras aplicações do ácido de Meldrum como material de partida na elaboração de seus derivados do tipo diaminometilênicos a partir de *orto*-diaminofenilamina (e/ou seus derivados) foi reportado em 2002 por Montalban e colaboradores (Graf et al., 2002).

Quanto às aplicações dos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum o primeiro registro de seus usos como ligantes tetradentados (-N₂O₂) capazes de formar complexos estáveis com zinco, cobre e níquel foi reportado por Montalban e colaboradores (Montalban et al., 2010). Inspirados nestes exemplos, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado nos últimos anos a síntese, a caracterização e aplicações de conhecidos e novos exemplos desta classe de compostos que têm demonstrado a habilidade de coordenação a diversos centros metálicos cujos compostos formados são então denominados de complexos melen/melofen (Rodrigues, 2014; Sampaio, 2013).

Esquema 4– Rota de síntese dos ligantes do tipo melofen de Montalban



Tendo em vista que ligantes do tipo salen/salofen possuem versões estruturais tanto simétricas quanto não-simétricas e inspirados em um plano de estudo que visa a comparação de aspectos estruturais, eletrônicos, catalíticos e biológicos entre essa classe de compostos e os melen/melofen, decidiu-se investigar neste trabalho a síntese de novos exemplos de melen/melofen dos tipos simétrico e não-simétricos.

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é sintetizar novos exemplos de melen/melofen dos tipos simétrico e não-simétricos.

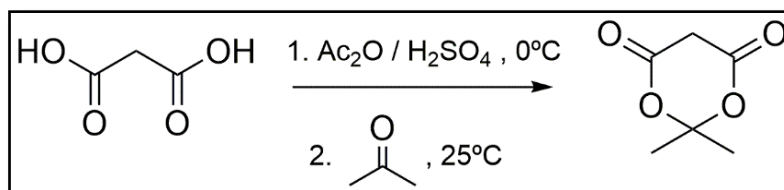
3. Parte Experimental

3.1 Métodos Espectroscópicos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram adquiridos nos aparelhos Varian Mercury Spectra AC20 operando 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) e as constantes de acoplamentos (J) são expressos em ppm e em hertz, respectivamente. Os espectros foram referenciados pelo resíduo do solvente protonado, como indicado a seguir para o $\text{CDCl}_3 - \text{CHCl}_3$ (δ_{H} 7,26), e DMSO-D_6 (δ_{H} 2,50 e 3,30) como padrão interno. Os espectros são tabelados, quando for o caso, na ordem número de núcleos, mutiplicidade (s , singleto; sl , sinal largo; d , dubleto; dd , duplo dubleto; dl , dubleto largo; m , multipeto) e constante de acoplamento em Hz.

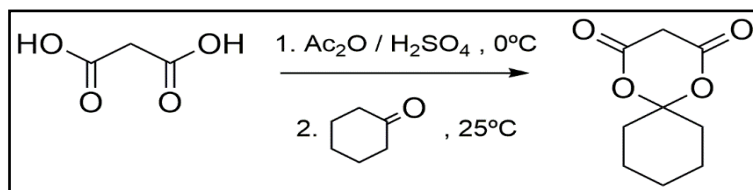
3.2 Metodologia das Sínteses

3.2.1 Síntese do Ácido de Meldrum



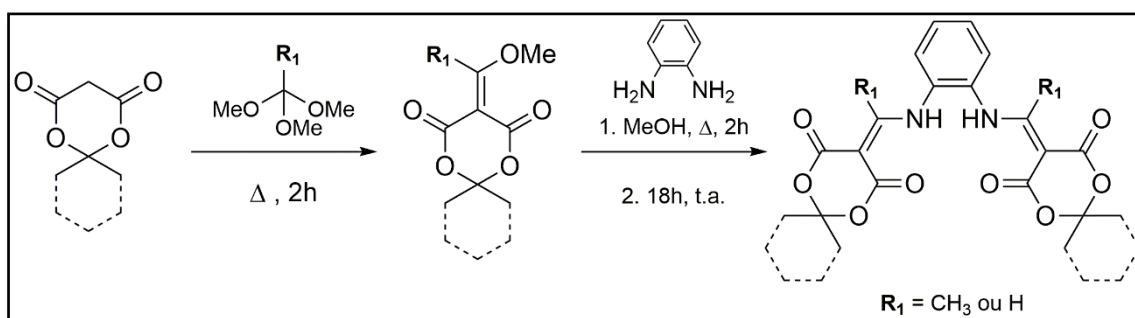
Em um Erlenmeyer de 125 mL foi preparada uma suspensão de ácido malônico (5,20 g)/Ac₂O (6 mL) a 0°C sob forte agitação magnética a qual foram adicionadas 12 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Após essa mistura reacional alcançar espontaneamente a temperatura entre 15-17°C adicionou-se cautelosamente 4 mL de acetona gota-a-gota. Ao final deste período a mistura reacional foi deixada alcançar a temperatura ambiente (25°C) por 15 minutos sob agitação magnética e, por fim, mantida sob repouso em freezer por 16 horas. Os cristais incolores resultantes desta operação foram coletados por filtração a vácuo e triturado com pequenas porções de acetona gelada e água gelada (nesta sequência). O filtrado foi novamente levado ao freezer por 8 horas e os cristais resultantes foram tratados com o mesmo procedimento. Todos os sólidos foram reunidos, secos ao ar e mecanicamente homogeneizados apresentando o ponto de fusão 90°C (ácido de Meldrum P.F. 92-95°C) que foram adicionalmente purificados por recristalização fracionada com acetona/éter etílico/éter de petróleo e levados ao freezer por uma noite para fornecer um sólido cristalino com forma de agulhas incolores com ponto de fusão de 93,4°C caracterizado como ácido de Meldrum com 35% de rendimento.

3.2.2 Síntese do análogo ao Ácido de Meldrum



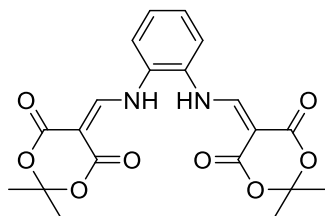
Em um Erlenmeyer de 125 mL foi preparado uma suspensão de ácido malônico (5,20 g)/Ac₂O (6 mL) a 0°C sob forte agitação magnética a qual foram adicionadas 12 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional formada foi mantida sob aquecimento a 60 °C por um período de 15 minutos. Após isso, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e 4,40 mL de ciclohexanona foram adicionados gota-a-gota sob agitação magnética por um período de 10 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi mantida por mais 60 minutos sob agitação magnética, quando então, adicionou-se 14 mL de água deionizada e o recipiente foi armazenado em freezer por um período de 24 horas. Após esse período adicionou-se éter de petróleo e o sólido foi filtrado. O sólido obtido foi recristalizado a partir de etanol/éter de petróleo (2:5) fornecendo cristais brancos com ponto de fusão de 85°C com 50% de rendimento.

3.2.3 Síntese dos Melofens Simétricos – Método Geral



Em um balão de 10 mL pesou-se 0,5 mmol do ácido de Meldrum (ou seu análogo ciclohexil) e, em seguida, adicionou-se de 2 mL de trimetilortoformiato (TMOF) ou trimetilortoacetato (TMOA). A solução resultante foi mantida a temperatura de refluxo por um período de 2 h sob agitação magnética. Após esse período o bruto reacional foi concentrado em evaporador rotativo a 70°C obtendo um sólido amarelo (quando usou-se TMOF) ou um óleo amarelo (quando usou-se TMOA). O material resultante foi então diluído em 3 mL de MeOH e adicionou-se 0,25 mmol de *orto*-diaminofenilamina. A mistura reacional resultante foi mantida a temperatura de refluxo por 2 h e, em seguida, a temperatura ambiente e agitação magnética por 18 h. Após esse período, os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto de interesse purificado via recristalização a partir de éter etílico resfriado.

Melofen – 3a



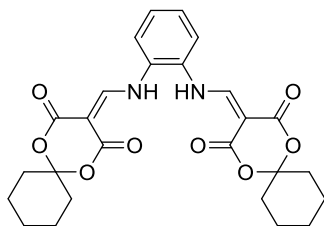
IV (KBr): 3255, 2991, 1730, 1676, 1612, 1431, 1365, 1219 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 11,32 (*d*, 2H, $J = 13,6 \text{ Hz}$); 8,50 (*d*, 2H, $J = 17,5 \text{ Hz}$); 7,40 (*s*, 4H); 1,73 (*s*, 12H)

RMN ^{13}C (CCl_3D , 100MHz): δ 165,40 (C0); 163,05 (C0); 154,87 (CH); 130,95 (C0); 128,54 (CH); 121,20 (CH); 105,54 (C0); 89,44 (C0); 27,12 (CH₃)

P.F. > 230°C, sólido branco amorfo, 87%

Melofen – 3b



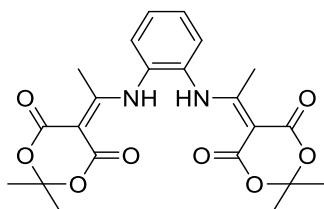
IV (KBr): 3217, 2939, 1732, 1685, 1627, 1435, 1207 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 11,32 (*d*, 2H, $J = 13.6$ Hz, H 4), 8,47 (*d*, 2H, $J = 13.6$ Hz, H 5), 7,39 (*s*, 4H, H 1,2), 2,05 - 1,28 (*m*, 20H, H 10-14);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ 165,18, 163,07, 154,73, 131,25, 128,38, 121,28, 106,05, 89,74, 35,85, 24,19, 22,06.

P.F. > 215°C, solido branco amorfo, 93%.

Melofen – 3c



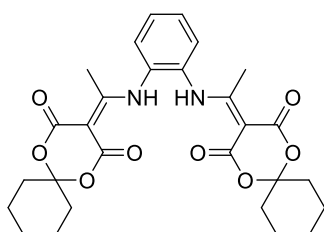
IV (KBr): 3414, 2999, 2989, 2943, 1714, 1672, 1581, 1354, 1303, 1207, 804, 646 cm^{-1}

RMN ^1H (CCl_3D , 400MHz): δ 12,78 (*s*, 2H); 7,49 (*m*, 2H); 7,36 (*m*, 2H); 2,52 (*s*, 6H); 1,70 (*s*, 12H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ 172,71, 167,15, 132,01, 128,91, 127,60, 102,81, 86,99; 26,21; 19,81.

P.F. > 218°C, solido branco amorfo, 82%.

Melofen – 3d



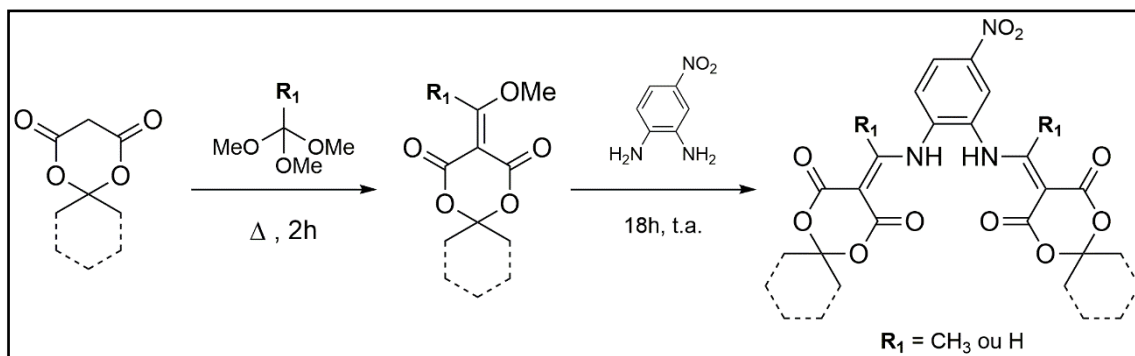
IV (KBr): 3423, 3039, 2941, 2846, 1716, 1678, 1656, 1589, 1564, 1369, 1344, 1099, 800, 765, 630 cm^{-1}

RMN ^1H (CCl_3D , 400MHz): δ 12,78 (*s*, 2H); 7,49 (*m*, 2H); 7,36 (*m*, 2H); 2,52 (*s*, 6H); 1,98 (*m*, 8H); 1,73 (*m*, 8H); 1,50 (*m*, 4H).

RMN ^{13}C (CCl_3D , 100MHz): δ 172,64; 167,38; 162,34; 132,41; 129,34; 127,85; 103,82; 87,89; 35,41; 24,46; 22,21; 19,53.

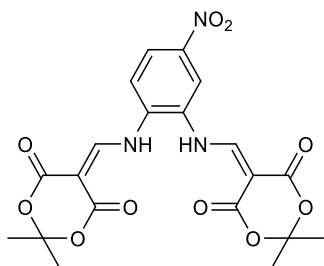
P.F. > 210°C, solido branco amorfo, 91%.

3.2.4 Síntese de nitro-Melofens



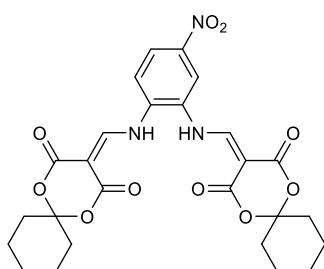
Em um balão de 10 mL pesou-se 0,5 mmol de ácido de Meldrum (ou seu análogo ciclohexil) e, em seguida, adicionou-se de 2 mL de trimetilortoformiato (TMOF) ou trimetilortoacetato (TMOA). A solução resultante foi mantida a temperatura de refluxo por um período de 2 h sob agitação magnética. Após esse período o bruto reacional foi concentrado em evaporador rotativo a 70°C obtendo-se um sólido amarelo (quando usou-se TMOF) ou um óleo amarelo (quando usou-se TMOA). O material resultante foi então diluído em 3 mL de MeOH e adicionou-se 0,25 mmol de 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina. A mistura reacional resultante foi mantida a temperatura ambiente por 18 h. Após esse período, os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto sólido de interesse purificado via trituração a partir de MeOH gelado

nitro-Melofen – 4a



Dados em linha de aquisição

nitro-Melofen – 4b

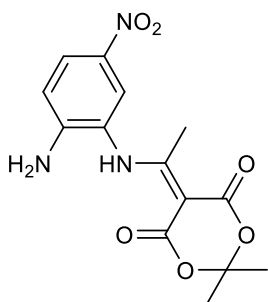


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (d, *J* = 105.0 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 – 8.21 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 8H), 1.69 (td, *J* = 12.1, 6.3 Hz, 8H), 1.47 (dt, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 4H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 165.38, 165.23, 162.65, 162.55, 155.03, 152.74, 146.01, 136.86, 131.21, 123.60, 119.70, 118.12, 106.84, 106.71, 92.30, 91.62, 77.16, 36.25, 36.18, 24.33, 24.28, 22.26, 22.25.

Sólido branco amorfo, 58%.

nitro-Melofen – 4c

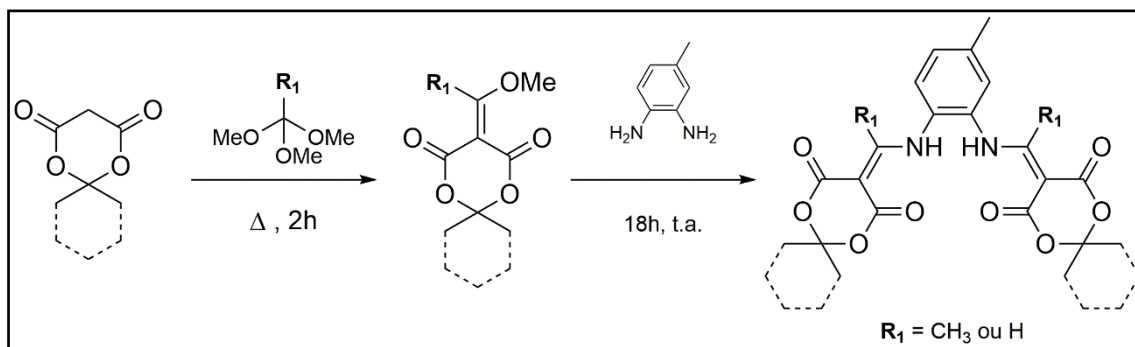


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 6.93 – 6.82 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-D₆) δ 174.97, 166.32, 162.01, 151.42, 135.60, 125.77, 125.27, 119.25, 114.22, 102.12, 86.34, 39.52, 26.13, 18.66.

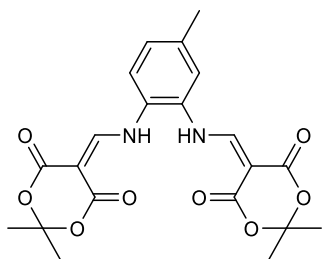
Sólido amarelo amorfo, 60%.

3.2.5 Síntese de metil-Melofen



Em um balão de 10 mL pesou-se 0,5 mmol de ácido de Meldrum (ou seu análogo ciclohexil) e, em seguida, adicionou-se de 2 mL de trimetilortoformiato (TMOF) ou trimetilortoacetato (TMOA). A solução resultante foi mantida a temperatura de refluxo por um período de 2 h sob agitação magnética. Após esse período o bruto reacional foi concentrado em evaporador rotativo a 70°C obtendo-se um sólido amarelo (quando usou-se TMOF) ou um óleo amarelo (quando usou-se TMOA). O sólido resultante foi então diluído em 3 mL de MeOH e adicionou-se 0,25 mmol de 4-metil-*orto*-fenilenodiamina. A mistura reacional resultante foi mantida a temperatura ambiente por 18 h. Após esse período, os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto sólido de interesse purificado via trituração a partir de MeOH gelado

Melofen – 5a

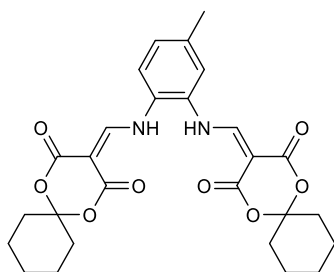


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11.26 (dd, $J = 27.2, 13.5$ Hz, 2H), 8.47 (dd, $J = 25.2, 13.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (s, 12H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165.50, 165.44, 163.28, 155.53, 154.81, 139.48, 131.12, 129.19, 128.60, 121.77, 121.45, 105.55, 105.50, 89.32, 89.11, 77.16, 27.20, 27.19, 21.20.

Sólido branco amorfo, 50%.

Melofen – 5b

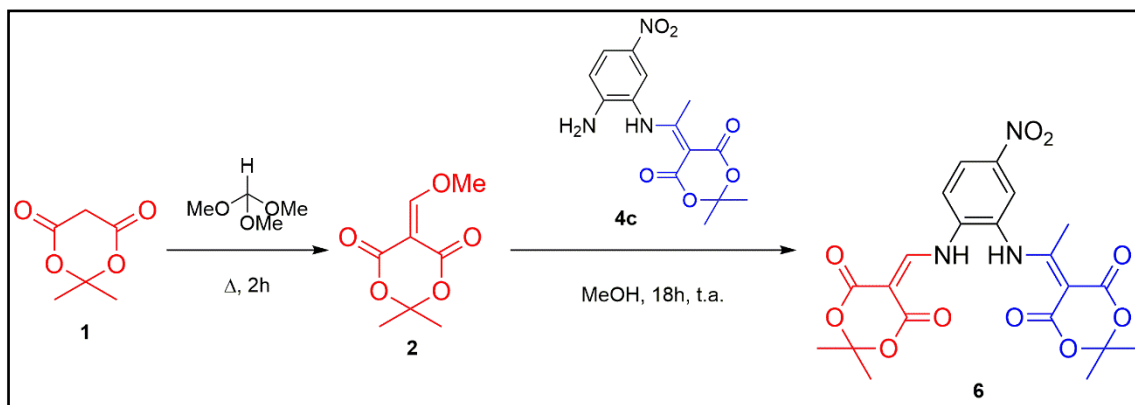


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (dd, $J = 27.6, 13.4$ Hz, 2H), 8.45 (dd, $J = 24.9, 13.5$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 14.5$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 8H), 1.78 – 1.62 (m, 10H), 1.48 (dd, $J = 11.3, 5.9$ Hz, 4H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165.50, 165.43, 163.31, 155.14, 154.39, 139.40, 131.12, 129.11, 128.58, 121.67, 121.33, 106.32, 106.27, 89.91, 89.70, 77.16, 36.11, 36.09, 24.41, 22.27, 21.23.

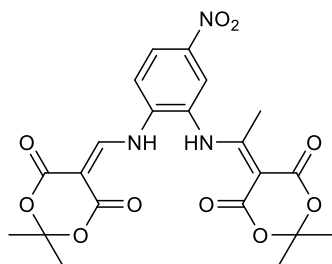
Sólido branco amorfo, 62%.

3.2.6 Síntese de Melofen não-simétrico



Em um balão de 10 mL pesou-se 0,5 mmol de ácido de Meldrum (ou seu análogo ciclohexil) e, em seguida, adicionou-se de 2 mL de trimetilortoformiato (TMOF) ou trimetilortoacetato (TMOA). A solução resultante foi mantida a temperatura de refluxo por um período de 2 h sob agitação magnética. Após esse período o bruto reacional foi concentrado em evaporador rotativo a 70°C obtendo-se um sólido amarelo (quando usou-se TMOF) ou um óleo amarelo (quando usou-se TMOA). O sólido resultante foi então diluído em 3 mL de MeOH e adicionou-se 0,25 mmol do nitro-Melofen **4c**. A mistura reacional resultante foi mantida a temperatura ambiente por 18 h. Após esse período, os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto sólido de interesse purificado via trituração a partir de MeOH gelado.

Melofen – 6a



RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ 12.22 (s, 1H), 11.44 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.67 (d, 6H) 1,70 (s, 6H).

RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-D6) δ 174.39, 165.99, 164.77, 162.15, 162.11, 153.86, 144.57, 141.09, 128.40, 125.09, 125.01, 119.08, 105.07, 102.66, 89.99, 87.44, 79.37, 39.52, 26.74, 26.24, 19.56.

Sólido amarelo amorfo, 30%.

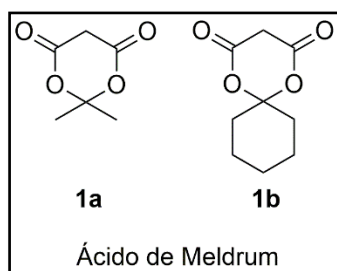
4. Resultados e Discussões

4.1 Síntese dos Melofens

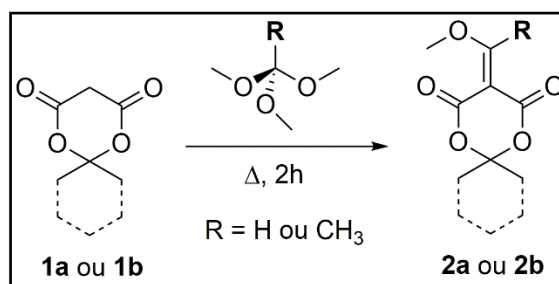
Os Melofens são derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum e a preparação destes derivados foi realizada baseando-se em um protocolo sintético já previamente descrito na literatura (Montalban et al., 2010). No entanto, fez-se alguns ajustes neste protocolo com intuito de torná-lo operacionalmente mais prático. Neste sentido, o ajuste do tempo reacional, o ordenamento da sequência de adição dos reagentes, a eliminação do ortoéster de partida (TMOF ou TMOA) antes da adição da diamina de interesse e o processo de purificação via trituração dos produtos obtidos deram ao protocolo sintético um caráter mais prático e eficiente atestado tanto nos melhores rendimentos quanto na pureza dos produtos obtidos com essas modificações, comparativamente àqueles obtidos seguindo o protocolo proposto na literatura (Montalban et al., 2010).

As sínteses dos ligantes Melofens partiram do ácido de Meldrum **1a** ou do seu análogo, derivado da ciclohexanona **1b**, (Figura 3). Adicionando-se a estes reagentes os ortoésteres adequados (TMOA e TMOF) promoveu-se a formação do eletrófilo chave do tipo **2** para consecução das sínteses dos ligantes de interesse (Esquema 5 e 6).

Figura 3 - Ácido de Meldrum (**1a**) e seu análogo derivado da ciclohexanona (**1b**).

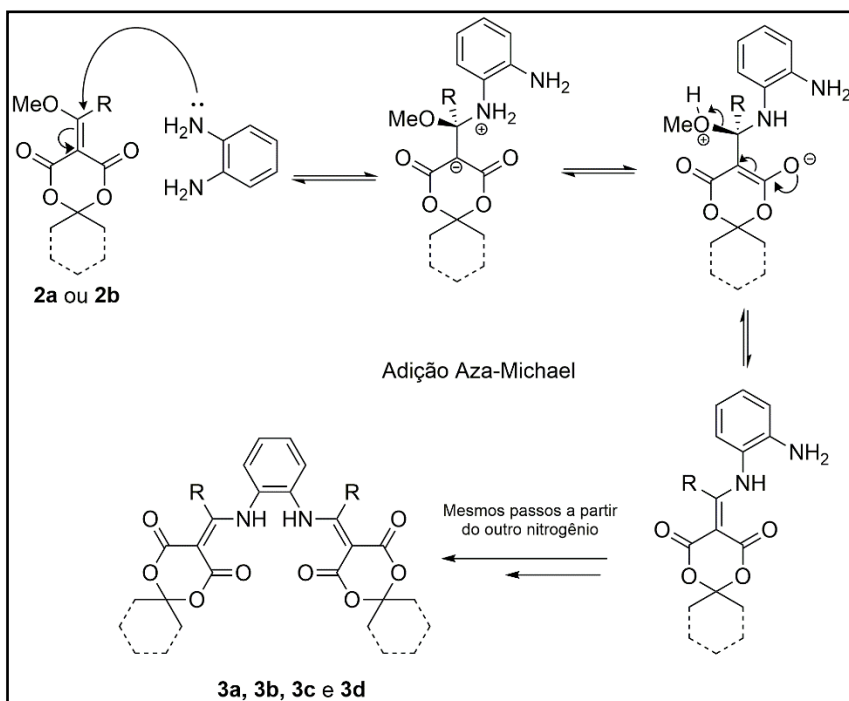


Esquema 5 - Síntese dos eletrófilos chave do tipo **2**.

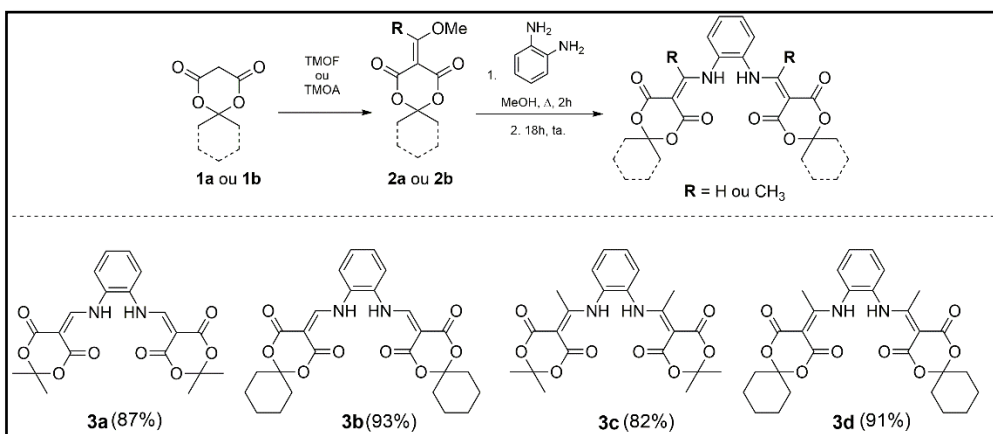


Com os eletrófilos do tipo **2** em mãos o próximo passo da síntese envolveu a reação destes com a diamina *orto*-fenilenodiamina para fornecer os derivados metoximetilênicos do ácido de Meldrum de interesse, **3**. A formação dos derivados **3**, por sua vez, pode ser racionalizada por uma cascata reacional envolvendo uma aza-Michael intermolecular seguida de eliminação de metanol intramolecular.

Esquema 6 - Uma plausível racionalização mecanística para a formação dos Melofens **3**



Esquema 7 – Síntese dos ligantes Melofens **3a-d**



Os ligantes **3a**, **3b**, **3c** e **3d** já foram previamente relatados, tanto na literatura quanto em dissertações de nosso grupo de pesquisas, e suas caracterizações foram realizadas por comparação direta dos dados espectroscópicos adquiridos (RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ e IV) para estes compostos com aqueles já descritos (Graf et al., 2002)(Sampaio, 2013)(Larsen & Ulven, 2011)(Santana, 2018).

4.2 Síntese dos nitro-Melofens

Analogamente aos Melofens discutidos anteriormente, a preparação destes derivados foi baseada no protocolo sintético descrito por Montalban (Montalban et al., 2010). Esse protocolo, no entanto, conforme previamente mencionado, sofreu algumas modificações a fim de obter-se melhor rendimento e mais praticidade na purificação dos produtos de interesse. Nesse sentido, a remoção completa do ortoéster, empregado em excesso na primeira etapa da síntese, e a resolubilização do eletrófilo do tipo **2** em MeOH seguida de adição da 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina e uso de temperatura ambiente ou de baixas temperaturas trouxe avanços nas sínteses de nitro-Melofens. Neste particular, pode-se destacar: (i) os menores tempos reacionais registrados, (ii) a (químio)seletividade observada na adição de aza-Michael distinguida a partir das discretas diferenças de nucleofilicidades entre os nitrogênios da diamina e, por fim, (iii) a maior praticidade de purificação dos sólidos obtidos por meio de trituração comparativamente às recristalizações e/ou aos métodos cromatográficos descritos nos trabalhos de Montalban (Graf et al., 2002; Montalban et al., 2010).

Dentre os esforços realizados visando a otimização dessa síntese inclui-se a avaliação tanto de alguns solventes quanto diferentes temperaturas de reação (Tabela 1). O uso de aquecimento a temperatura de refluxo do metanol promoveu várias reações competitivas levando a produção de uma mistura complexa e de difícil separação mesmo a partir de coluna cromatográfica, como consequência o rendimento obtido foi sinteticamente insignificante. Baseado nesta observação, investigou-se a reação sob temperatura ambiente e a baixa temperatura (0°C) e, nestas circunstâncias, em ambos os experimentos os rendimentos foram sinteticamente úteis favorecendo uma reação mais seletiva. Além disso, apesar dos rendimentos terem sido bastante compatíveis (entradas 2 e 3, Tabela 1) com o uso destas temperaturas foi percebido que o uso de baixa temperatura

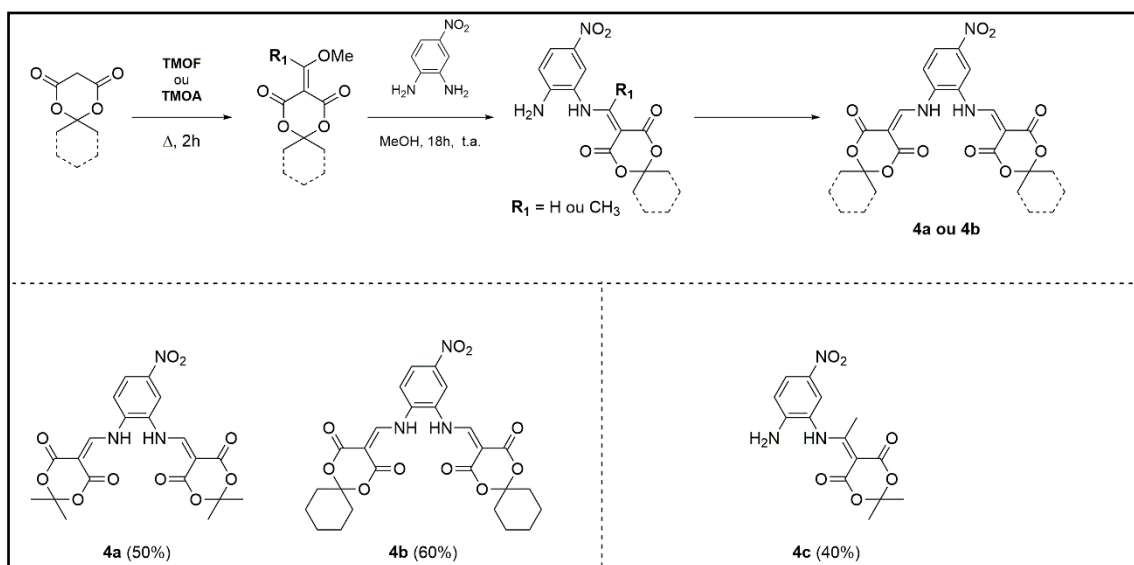
permitia o depósito do produto (por precipitação) no balão que a posteriori foi purificado de modo mais prático por decantação seguida de trituração com éter etílico gelado, obtendo-se um produto suficientemente puro para análises espectroscópicas. De outra forma, o uso de temperatura ambiente favorecia a parcial solubilização do produto formado o que necessariamente incorria na evaporação do solvente ao fim da reação seguida de recristalização. Dessa forma, por questão de praticidade operacional do processo de purificação e o menor tempo reacional observado (entradas 2 e 3, Tabela 1), optou-se pela execução preferencial sob baixa temperatura das reações envolvendo diaminas substituídas com a aqui ora discutida, 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina. Tentativas subsequentes de verificar-se o efeito de solventes polares não-próticos como meio reacional foram infrutíferas (entradas 4-6, Tabela 1), formando o produto desejado em baixos rendimentos.

Tabela 1 - Estudo de otimização das condições sintéticas.

#	Temperatura (°C)	Solvente	Tempo de Reação	Rendimento (%)
1	65	MeOH	14h	2
2	25	MeOH	18h	50
3	0	MeOH	6h	60
4	25	TMOF ou TMOA	18h	10
5	25	Et ₂ O	18h	11
6	0	Et ₂ O	6h	8

A primeira etapa da síntese para formação do eletrófilo do tipo **2** é idêntica à descrita no tópico 4.1. Após obtenção do eletrófilo a presença da 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina nos fornece novos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum de interesse **4**.

Esquema 8 - Síntese dos ligantes nitro-Melofens **4a-c**



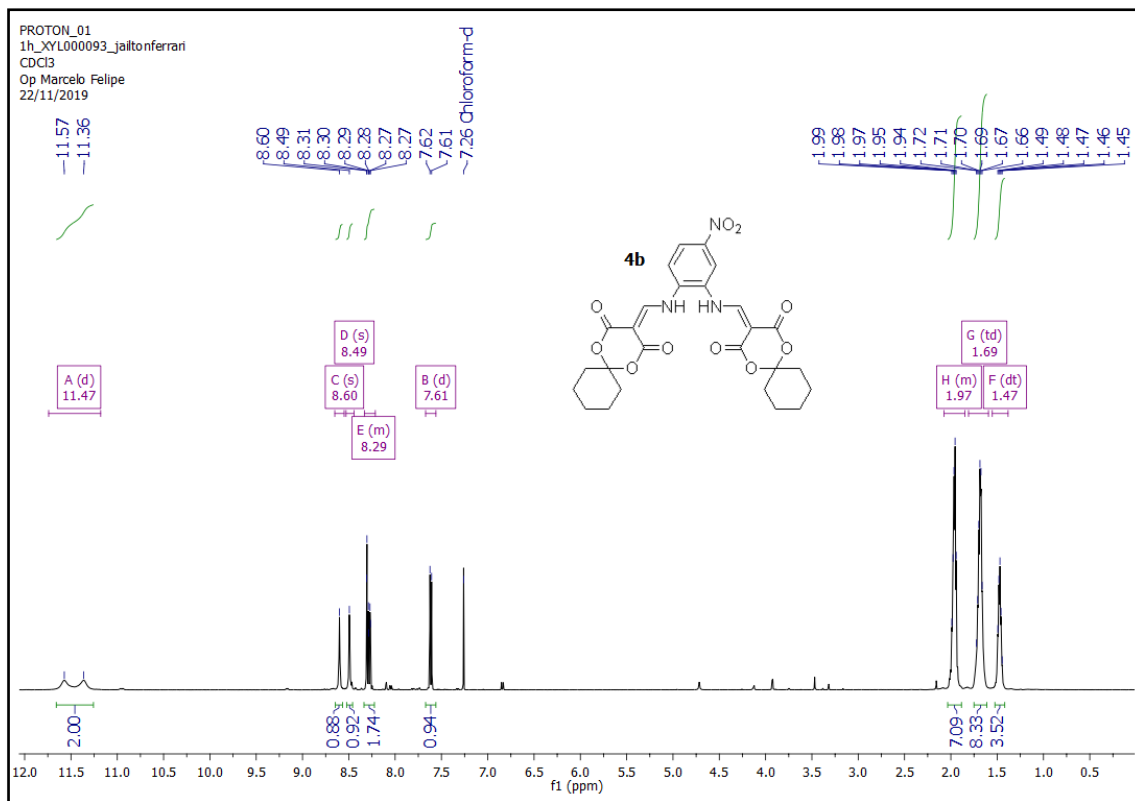
O Melofen **4a** é um composto já conhecido e sua primeira síntese foi relatada por Montalban e colaboradores (Montalban et al., 2010). Apesar disso, não há registro dos dados espectroscópicos (RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) desse composto na publicação, por essa razão, esses dados são aqui apresentados e discutidos.

Os espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ do nitro-Melofen **4a** não foram obtidos e até o final desse trabalho, mas já estão em fase de aquisição e serão investigados como continuidade desse trabalho.

O espectro de RMN ^1H do nitro-Melofen **4b** (Figura 4) apresentou um conjunto de oito sinais que foram consistentes com a estrutura proposta. O dubleto observado em δ 11,47 integrando para dois hidrogênios é consistente com a presença dos dois grupos amínicos indicados na estrutura. Os sinais observados em δ 8,29 e 7,61 cujas integrações equivalem a três hidrogênios foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos pertencentes a porção da 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina. Os dois singletos em δ 8,60 e 8,49 com integração para um hidrogênio para cada sinal foram atribuídos aos dois hidrogênios olefínicos. O conjunto de sinais observados em δ 1,97, 1,69 e 1,47 estão coerentes com os grupos metílenos dos dois anéis do tipo ciclohexil presentes na estrutura. Digno de nota ainda é que nos nitro-Melofen, como o **4b**, contrariamente ao que acontece aos Melofen derivados da *orto*-fenilenodiamina **3a-d**, os dois hidrogênios amínicos e os dois hidrogênios olefínicos apresentam sinais distintos por influência do grupo nitro na estrutura molecular. O grupo nitro promove a distinção dos ambientes químicos e magnéticos desses hidrogênios na estrutura molecular e, como consequência, os seus

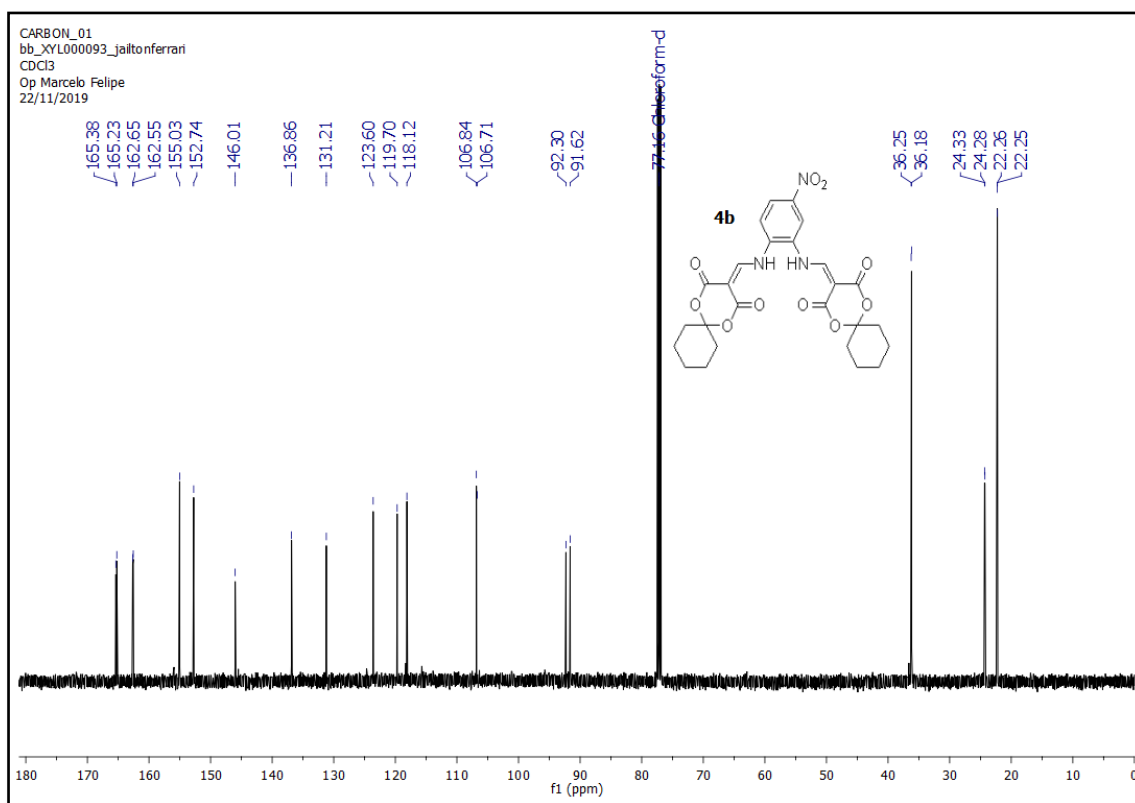
deslocamentos químicos são distinguíveis, não coincidindo como tipicamente ocorre nos Melofens **3a-d**.

Figura 4 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do nitro-Melofen **4b**.



O espectro de RMN ^{13}C do nitro-Melofen **4b** (Figura 5) apresentou um conjunto de vinte e dois sinais os quais são consistentes com a estrutura molecular proposta. Os sinais observados em δ 165, 162, 155 e 152 são coerentes com a presença dos dois pares de carbonilas quimicamente distintas dos ésteres da estrutura. Os dois sinais mais desprotegidos podem ser atribuídos aos carbonos das carbonilas que realizam ligação de hidrogênio intramolecular, o outro par de sinais, por seu turno, correspondem as demais carbonilas (Sampaio, 2013). Os sinais observados em δ 36, 24 e 22 são condizentes com os grupos metilenos dos dois anéis do tipo ciclohexil presentes na estrutura.

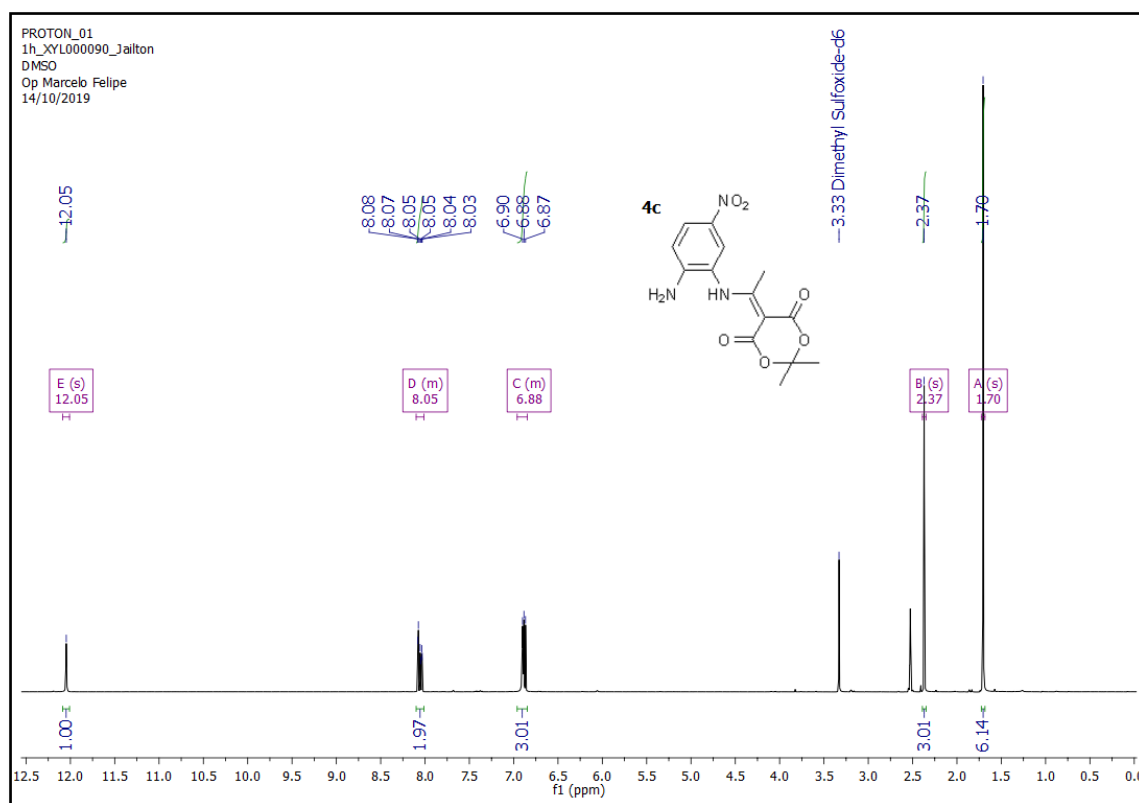
Figura 5 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do nitro-Melofen **4b**.



O nitro-Melofen **4c**, diferentemente dos derivados anteriormente descritos, caracterizou-se como um derivado monoaminometilênico do ácido de Meldrum. A percepção que se tem no momento é que os grupos aminos da 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina apresentam nucleofilicidades distintas em função da presença do grupo nitro na estrutura e que o substituinte *para*-amino em relação ao nitro na diamina deve ser menos nucleofílico que aquele na posição *meta* nessa substância. De fato, a racionalização por estruturas contribuintes de ressonância atesta que o efeito retirador de elétrons do grupo nitro deve ser mais expressivo em *orto* e *para*-*aryl*-substituintes (Clayden et al., 2012, Chapter 22, p. 565). Adicionalmente a esta observação, o eletrófilo do tipo **2**, preparado a partir de TMOA e empregado para elaboração de **4c**, apresenta-se estericamente mais congestionado no carbono olefínico eletrofílico (uma metila vinílica não presente no eletrófilo tipo **2** advindo de TMOF, ver Esquema 5 para exemplo). Nessas circunstâncias, pode-se esperar que apenas o grupo amino mais nucleofílico da 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina seja capaz de adicionar-se via aza-Michael. Considerando a estrutura molecular obtida para **4c** essas asserções são bastante plausíveis.

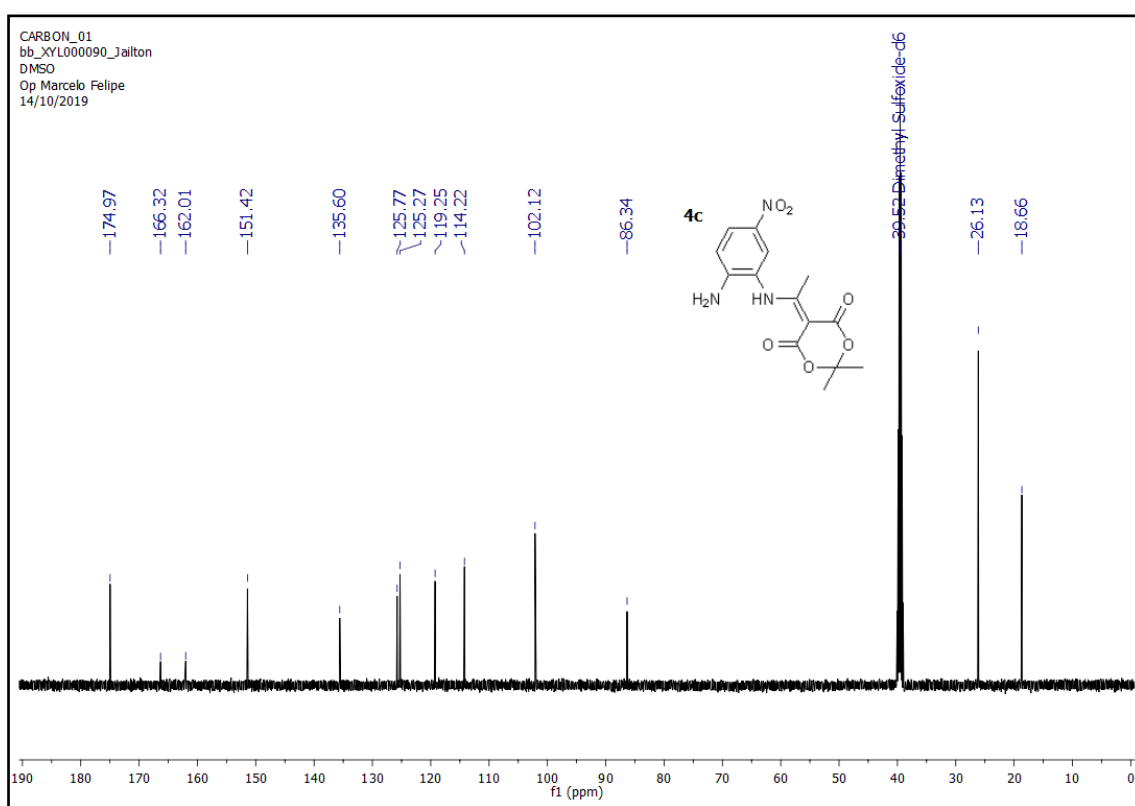
O espectro de RMN ^1H do nitro-Melofen **4c** (Figura 6) apresentou um conjunto de cinco sinais que foram consistentes com a estrutura proposta. O sinal observado em δ 12,05 integrando para um hidrogênio é consistente com a presença do grupo amino-vinílico na posição *meta*. Por outro lado, o sinal em δ 8,05 integrando para dois hidrogênios é coerente com o grupo amino na posição *para*. O sinal observado em δ 6,88 cuja integração equivale a três hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios aromáticos pertencentes a porção da 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina. O sinal observado em δ 2,37 integrando para três hidrogênios é consistente com a presença da metila vinílica na estrutura molecular. Por fim, o sinal observado em δ 1,70 integrando para seis hidrogênios é coerente com as duas metilas pertencentes ao anel do ácido de Meldrum.

Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMOS-D6) do nitro-Melofen **4c**.



O espectro de RMN ^{13}C do nitro-Melofen **4c** (Figura 7) apresentou um conjunto de treze sinais que são coerentes com a estrutura proposta. Os sinais observados em δ 174 e δ 166 são coerentes com a presença das carbonilas quimicamente e magneticamente distintas. O sinal mais desprotegido podendo ser atribuído ao carbono da carbonila que realiza a ligação de hidrogênio intramolecular, e o mais protegido relacionado a outra carbonila de éster. Os sinais observados em δ 26 e δ 18 foram atribuídos aos grupos metila presentes na molécula, sendo o mais desprotegido pertencente a metila vinílica e o mais protegido relacionado às metilas advindas da porção ácido de Meldrum.

Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-D6) do nitro-Melofen **4c**.

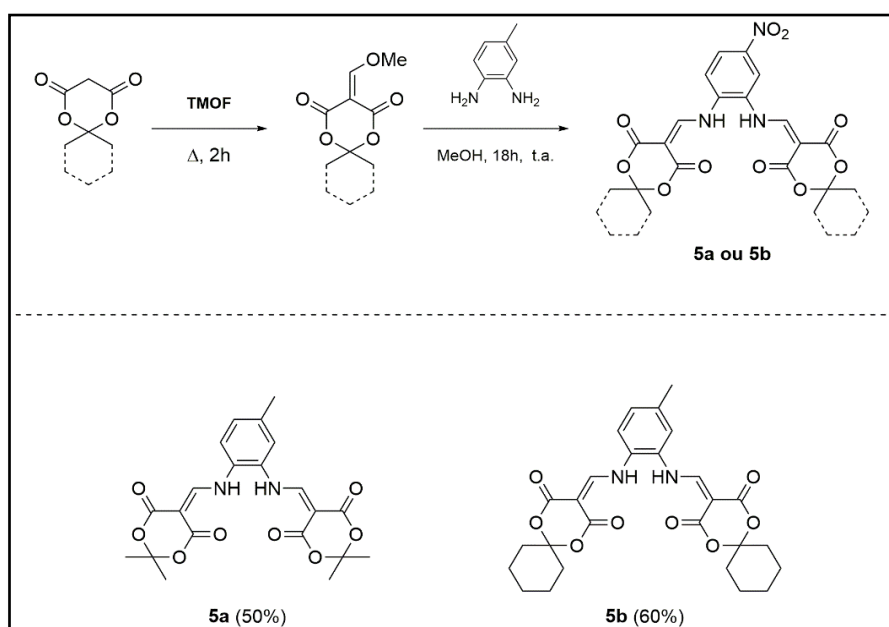


4.3 Síntese dos Metil-Melofens

Analogamente aos Melofens discutidos anteriormente, a preparação destes derivados foi baseada no protocolo sintético descrito por Montalban (Montalban et al., 2010) incluindo-se as mesmas modificações usadas para os nitro-Melofen a fim de se adquirir o melhor rendimento e maior praticidade no processo de purificação dos produtos.

A primeira etapa da síntese para formação do eletrófilo do tipo **2** é idêntica à descrita anteriormente (ver tópico 4.1, página 14). Com o eletrófilo do tipo **2** em mãos e sob presença de 4-metil-*orto*-fenilenodiamina foi possível obter-se os novos derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum de interesse **5** (Esquema 9).

Esquema 9 - Síntese dos ligantes metil-Melofens 4a-b



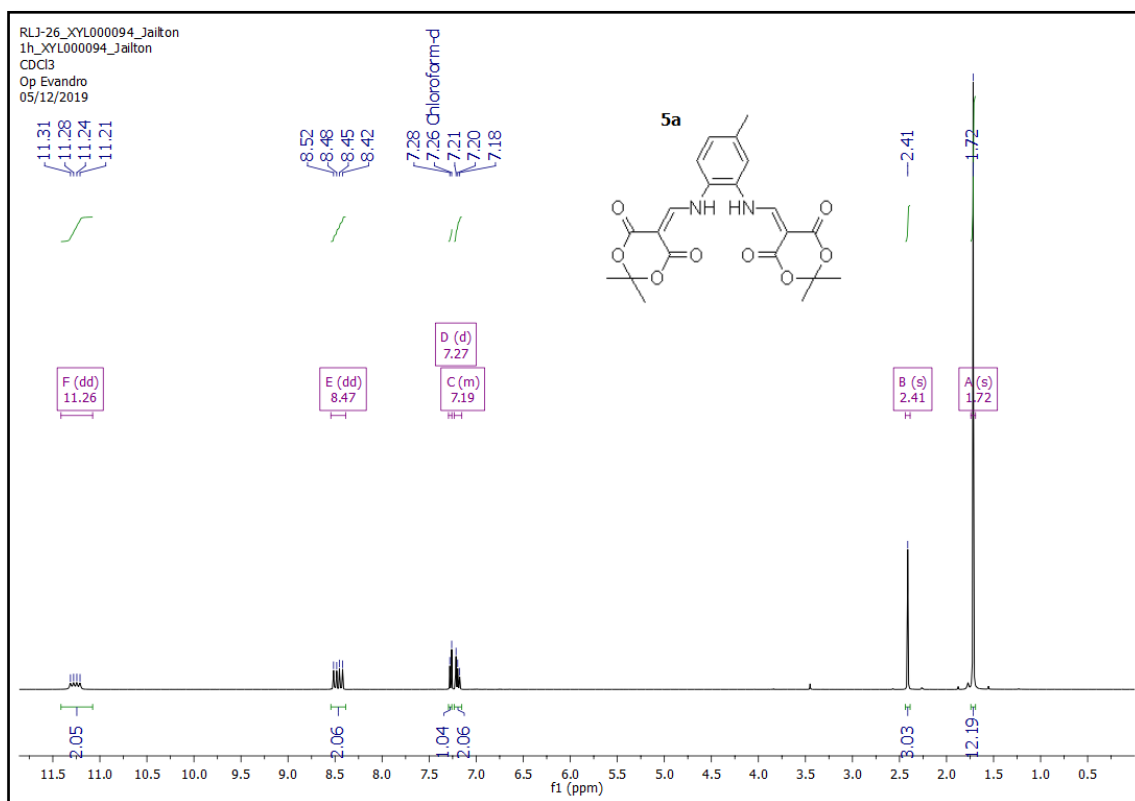
O metil-Melofen **5a** já foi previamente relatado na literatura (Montalban et al., 2010), mas não possui registro de seus dados espectroscópicos (RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$), dessa forma resolvemos apresenta-los e discuti-los neste trabalho.

O espectro de RMN de ^1H do metil-Melofen **5a** (Figura 8) apresentou um conjunto de oito sinais que foram consistentes com a estrutura proposta. O duplo dubleto observado em δ 11,26 integrando para dois hidrogênios é consistente com a presença das duas aminas na estrutura. Os sinais observados em δ 7,27 e δ 7,19 os quais integram para três hidrogênios foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos pertencentes à porção 4-

metil-*orto*-fenilenodiamina. O duplo dubleto em δ 8,47 integrando para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios olefínicos. O singlete em δ 2,41 integrando para três hidrogênios foi atribuído à metila presente no grupo aromático da porção diamina. O singlete em δ 1,72 integrando para doze hidrogênios está coerente com os quatro grupos metil presentes na estrutura.

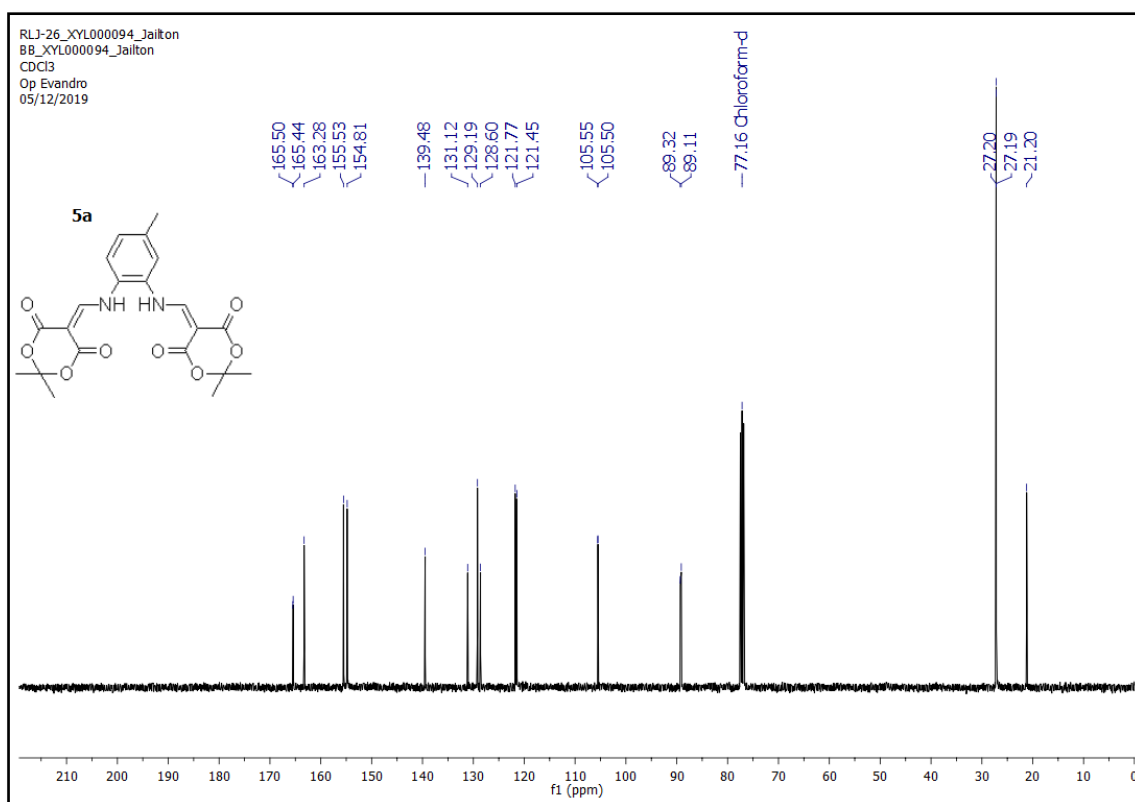
É importante destacar que também nos metil-Melofens, como o **5a**, semelhantemente ao que ocorre aos nitro-Melofens **4a-b** e contrariamente ao que acontece aos Melofen derivados da *orto*-fenilenodiamina **3a-d**, os dois hidrogênios amínicos e os dois hidrogênios olefínicos apresentam sinais distintos por influência do grupo metil na estrutura molecular. A metila ligada ao anel aromático promove a distinção dos ambientes químicos e magnéticos desses hidrogênios na estrutura molecular e, como consequência, os seus deslocamentos químicos são distinguíveis, não coincidindo como tipicamente ocorre nos Melofens **3a-d**.

Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5a**.



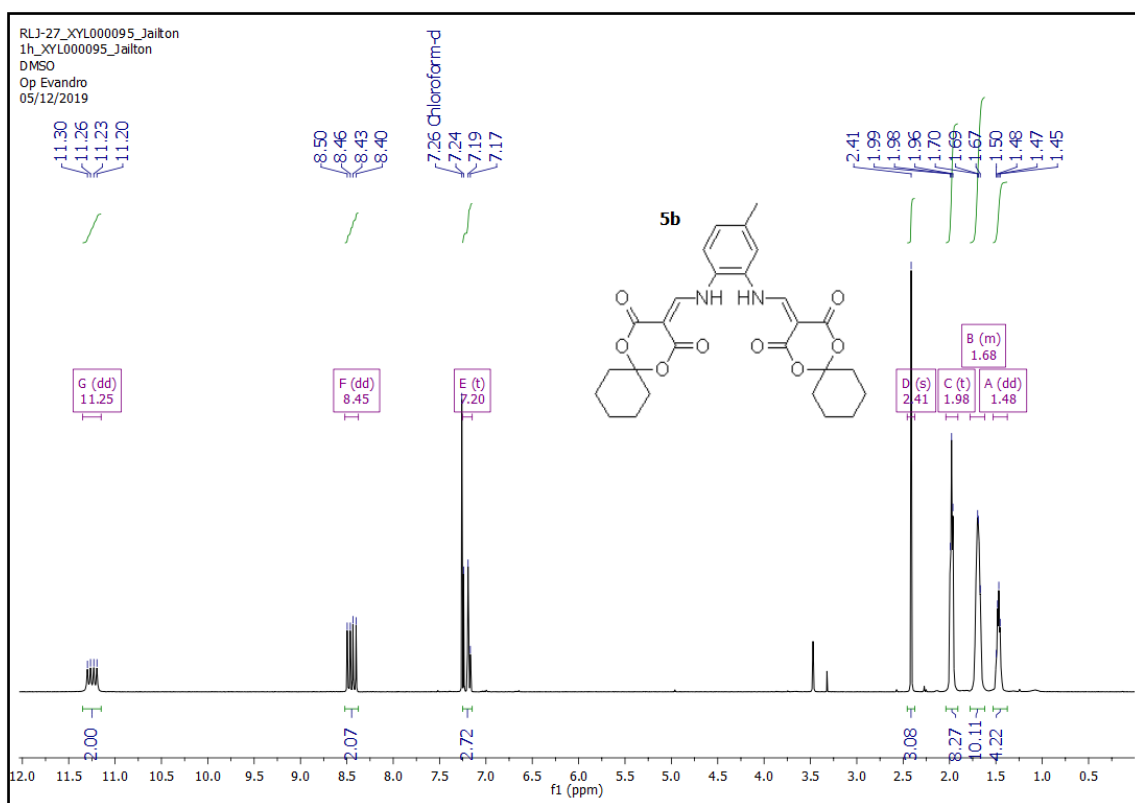
O espectro de RMN de ^{13}C do metil-Melofen **5a** (Figura 9) apresentou um conjunto de dezoito sinais. Os sinais observados em δ 165,5, δ 164,4, δ 155 e δ 154,8 são coerentes com a presença das carbonilas quimicamente e magneticamente distintas. Os sinais mais desprotegidos estão relacionados às carbonilas que realizam as ligações de hidrogênio do tipo intramolecular. Por outro lado, aqueles sinais mais protegidos estão relacionados às carbonilas de éster que não formam ligações de hidrogênio intramolecular. Os sinais observados em δ 27,2 e δ 21,2 foram atribuídos aos grupos metila presentes na molécula, sendo o mais protegido pertencente às metilas advindas do ácido de Meldrum e o mais desprotegido relacionado à metila presente no anel aromático da porção diamina.

Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5a**.



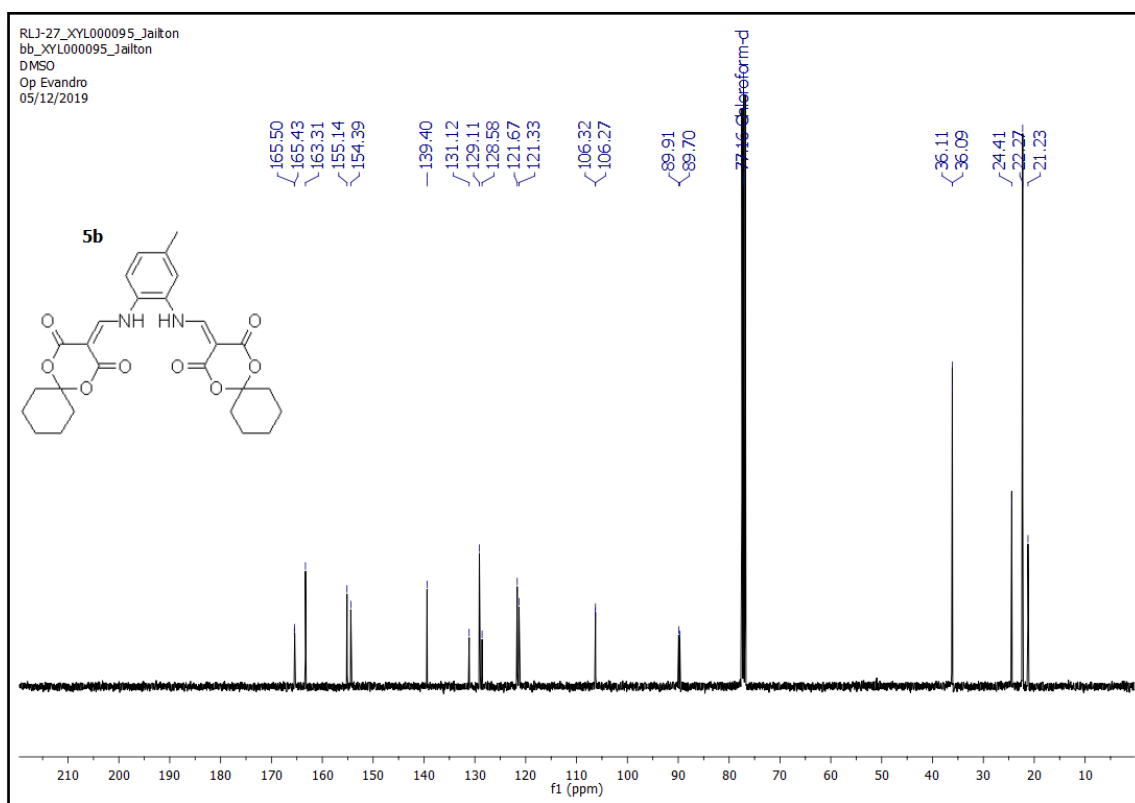
O espectro de RMN de ^1H do metil-Melofen **5b** (Figura 10) apresentou um conjunto de sete sinais que foram consistentes com a estrutura proposta. O duplo dubleto observado em δ 11,25 integrando para dois hidrogênios é consistente com a presença das duas aminas na estrutura. Os sinais observados em δ 7,20 os quais integram para três hidrogênios foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos pertencentes à porção 4-metil-*ortho*-fenilenodiamina. O duplo dubleto em δ 8,45 integrando para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios olefínicos. O singlete em δ 2,41 integrando para três hidrogênios foi atribuído à metila presente no grupo aromático da porção diamina. Os sinais observados em δ 1,98, δ 1,68 e δ 1,48 estão coerentes com a presença dos grupos metilenos dos dois anéis ciclohexil advindos do ácido de Meldrum.

Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5b**.



O espectro de RMN de ^{13}C do metil-Melofen **5b** (Figura 11) apresentou um conjunto de vinte sinais. Os sinais observados em δ 165,5, δ 163,3, δ 155,1 e δ 154,4 são coerentes com a presença das carbonilas quimicamente e magneticamente distintas. Os sinais mais desprotegidos estão relacionados às carbonilas que realizam as ligações de hidrogênio do tipo intramolecular. Por outro lado, aqueles sinais mais protegidos estão relacionados às carbonilas de éster que não formam ligações de hidrogênio intramolecular. O sinal em δ 36,1 está relacionado à metila presente no anel aromático da porção diamina. Enquanto os sinais observados em δ 24,4, δ 22,3 e δ 21,2 são condizentes com presença dos grupos metilenos dos dois anéis ciclohexil advindos do ácido de Meldrum.

Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do metil-Melofen **5b**.

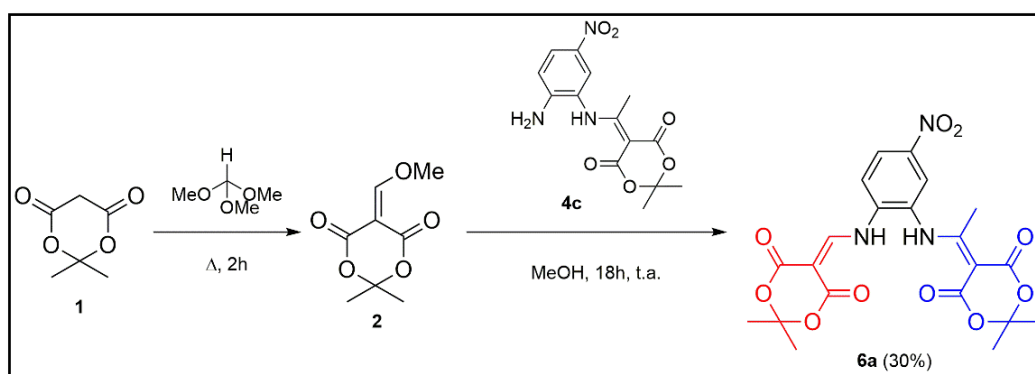


4.4 Síntese do Melofen não-simétrico

Analogamente aos Melofens discutidos anteriormente, a preparação destes derivados foi baseada no protocolo sintético descrito por Montalban, com as mesmas modificações usadas com os nitro-Melofen.

A primeira etapa da síntese para formação do eletrófilo do tipo **2** é idêntica à descrita no tópico 4.1 (Esquema 5). Após obtenção do eletrófilo, a adição do nitro-Melofen **4c** forneceu um novo derivado diaminometilênico do ácido de Meldrum não-simétrico **6** (Esquema 10).

Esquema 10 - Síntese dos Melofens não-simétrico **6a**.



O espectro de RMN de ^1H do Melofen não-simétrico **6a** (Figura 12) apresentou um conjunto de oito sinais que foram consistentes com a estrutura proposta. Os sinais observados em δ 12,22 e 11,44 integrando cada um deles para um hidrogênio são consistentes com a presença das duas aminas presentes na estrutura. O sinal mais desprotegido foi atribuído ao hidrogênio da amina geminal à metila vinílica e o sinal mais protegido relacionado ao hidrogênio da amina geminal ao hidrogênio olefínico. Essas atribuições foram baseadas, até o momento, por simples comparação com os deslocamentos químicos já observados para estes tipos de hidrogênios nos Melofens simétricos **3a-d** (Figura 13), mas poderão ser confirmadas no futuro através de experimentos de ressonância magnética nuclear do tipo HMQC e HMBC. Os sinais observados em δ 8,46, δ 8,34 e δ 8,16 cujas integrações equivalem a três hidrogênios foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos pertencentes a porção da 4-nitro-orto-fenilendiamina. O duplo dubleto em δ 8,80 integrando para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio olefínico. O singlete em δ 2,34 integrando para três hidrogênios foi atribuído à metila vinílica. Os dois singletos em δ 1,67 e δ 1,70 integrando cada um para

seis hidrogênios são coerentes com a presença dos quatro grupos metil na estrutura advindos das duas porções relacionadas ao ácido de Meldrum.

Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMOS-D6) do Melofen não-simétrico **6a**.

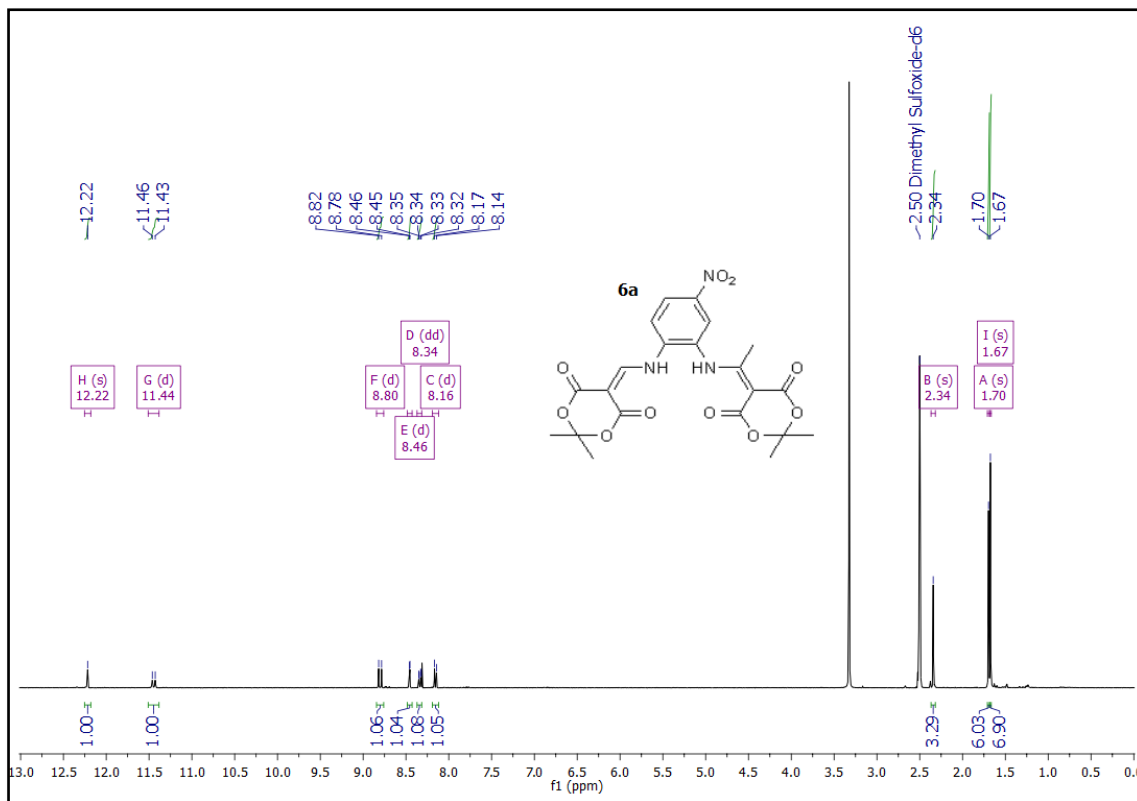
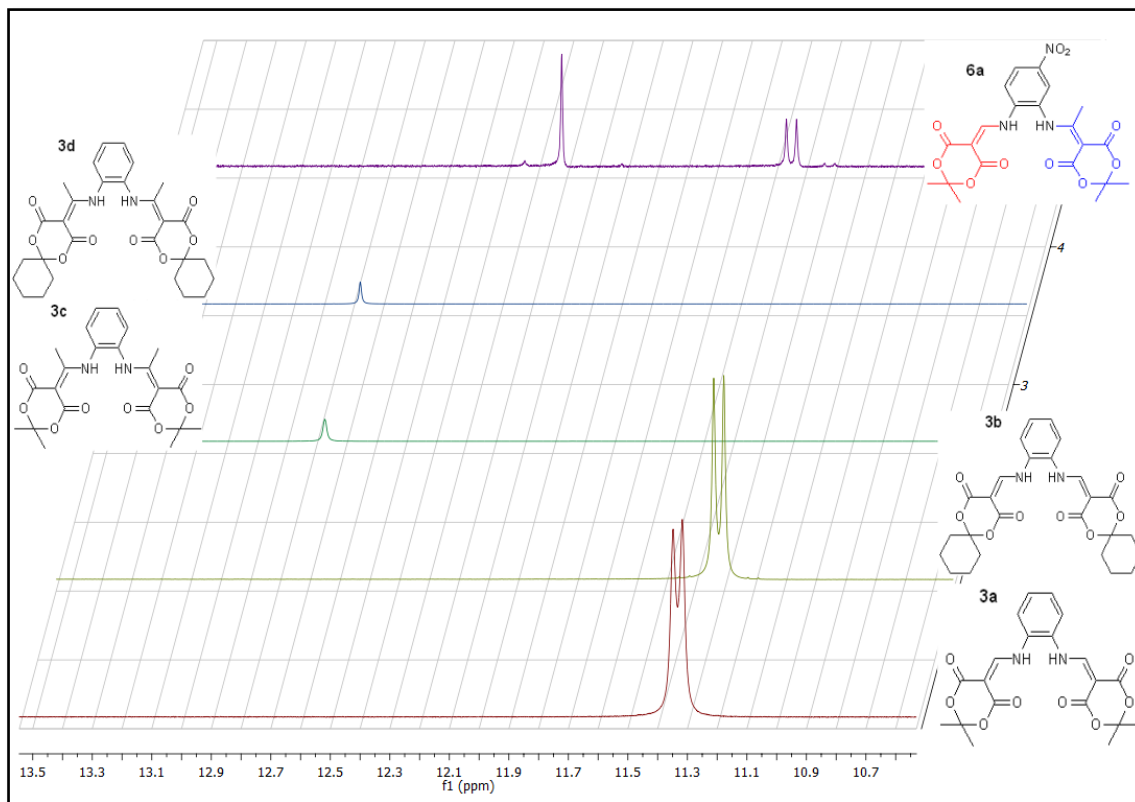


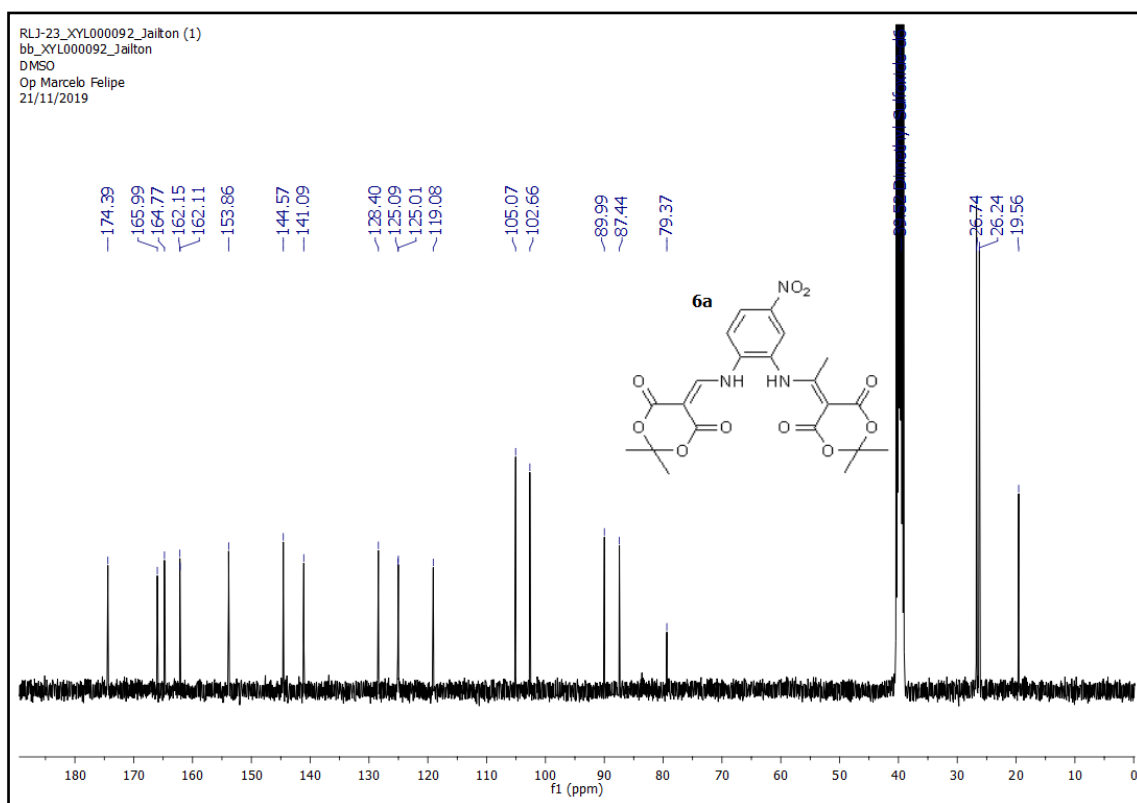
Figura 13 – Comparação dos espectros de RMN ^1H dos melofens **3a-d** e melofen não-simétrico

6a.



O espectro de RMN de ^{13}C do Melofen **6** (Figura 14) apresentou um conjunto de dezoito sinais coerentes com a estrutura proposta. Os sinais observados em δ 174,4, δ 165,9, δ 164,7 e δ 162,1 são coerentes com a presença das carbonilas quimicamente e magneticamente distintas. Os sinais mais desprotegidos estão relacionados às carbonilas que realizam as ligações de hidrogênio do tipo intramolecular. Por outro lado, aqueles sinais mais protegidos estão relacionados às carbonilas de éster que não formam ligações de hidrogênio intramolecular. Os sinais observados em δ 26,74, δ 26,24 e δ 19,5 foram atribuídos aos grupos metil presentes na estrutura molecular. O sinal mais protegido, δ 19,5, foi atribuído à metila vinílica e os sinais mais desprotegidos, δ 26,74 e δ 26,24, são bem relacionados às metilas advindas dos anéis de ácido de Meldrum incorporados a estrutura molecular. Os sinais observados em δ 153,8, δ 144,5, δ 141,1, δ 128,4, δ 125,0 e δ 119,1 são coerentes com a presença do núcleo aromático da estrutura.

Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMOS-D6) do Melofen não-simétrico **6a**.



5. Conclusões e Perspectivas

Sobre o trabalho aqui apresentado as seguintes conclusões e perspectivas podem ser ressaltadas:

- ✓ Foram sintetizados quatro derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum (ligantes Melofen) conhecidos (**3a**, **3b**, **3c** e **3d**);
- ✓ Foram sintetizados dois derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum (nitro-Melofen) sendo um deles já conhecido (**4a**) e um inédito (**4b**);
- ✓ Foi sintetizado um derivado monoaminometilênico do ácido de Meldrum (nitro-Melofen) inédito (**4c**);
- ✓ Foram sintetizados dois derivados diaminometilênicos do ácido de Meldrum (metil-Melofen), um deles já conhecido (**5a**) e um inédito (**5b**);
- ✓ Foi sintetizado um derivado diaminometilênico do ácido de Meldrum não-simétrico (nitro-Melofen não simétrico) inédito e primeiro exemplo dessa classe na família do ligantes do tipo Melofen.
- ✓ Novos esforços visando aplicar os Melofens simétricos e não-simétrico(s) provenientes deste estudo sintético em Química de Coordenação está sob investigação no grupo de pesquisa do professor Jailton Ferrari (Departamento de Química da UFPB).

Referências

- Atkins, R., Kokot, E., Mockler, G. M., Brewer, G., & Sinn, E. (1985). Copper(II) and Nickel(II) Complexes of Unsymmetrical Tetradentate Schiff Base Ligands. *Inorganic Chemistry*, 24(2), 127–134. <https://doi.org/10.1021/ic00196a003>
- Castro-Osma, J. A., North, M., & Wu, X. (2016). Synthesis of Cyclic Carbonates Catalysed by Chromium and Aluminium Salphen Complexes. *Chemistry - A European Journal*, 22(6), 2100–2107. <https://doi.org/10.1002/chem.201504305>
- Clayden, J., Nick, G., & Warren, S. (2012). *Organic Chemistry*.
- Cozzolino, M., Leo, V., Tedesco, C., Mazzeo, M., & Lamberti, M. (2018). Salen, salan and salalen iron(iii) complexes as catalysts for CO₂/epoxide reactions and ROP of cyclic esters. *Dalton Transactions*, 47(37), 13229–13238. <https://doi.org/10.1039/c8dt03169j>
- Di Giovannantonio, M., Kosmala, T., Bonanni, B., Serrano, G., Zema, N., Turchini, S., Catone, D., Wandelt, K., Pasini, D., Contini, G., & Goletti, C. (2015). Surface Enhanced Polymerization via Schiff-Base Coupling at the Solid-Water Interface under pH Control. *Journal of Physical Chemistry C*, 119(33), 19228–19235. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b05547>
- Graf, G. I., Hastreiter, D., Da Silva, L. E., Rebelo, R. A., Montalban, A. G., & McKillop, A. (2002). The synthesis of aromatic diazatricycles from phenylenediamine-bis(methylene Meldrum's acid) derivatives. *Tetrahedron*, 58(44), 9095–9100. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01085-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01085-2)
- Ji, Y. F., Wang, R., Ding, S., Du, C. F., & Liu, Z. L. (2012). Synthesis, crystal structures and fluorescence studies of three new Zn(II) complexes with multidentate Schiff base ligands. *Inorganic Chemistry Communications*, 16, 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2011.11.027>
- Kathiravan, A., Sundaravel, K., Jaccob, M., Dhinakaran, G., Rameshkumar, A., Arul Ananth, D., & Sivasudha, T. (2014). Pyrene Schiff base: Photophysics, aggregation induced emission, and antimicrobial properties. *Journal of Physical Chemistry B*, 118(47), 13573–13581. <https://doi.org/10.1021/jp509697n>
- Larsen, A. F., & Ulven, T. (2011). Efficient synthesis of 4,7-diamino substituted 1,10-

- phenanthroline-2,9- dicarboxamides. *Organic Letters*, 13(13), 3546–3548.
<https://doi.org/10.1021/ol201321z>
- Montalban, A. G., Alonso, J., White, A. J. P., & Williams, D. J. (2010). “Melen complexes”: A new family of Schiff base metal chelates derived from di-Meldrum’s acid derivatives. *Tetrahedron Letters*, 51(42), 5543–5545.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.08.018>
- Rodrigues, R. D. (2014). Estudo Eletroquímico De Compostos Do Tipo Melen / Melofen E Alguns De Seus Tipo Melen / Melofen E Alguns De Seus Complexos. *Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação Em Química, Universidade Federal Da Paraíba (UFPB)*.
- Sampaio, R. S. (2013). Síntese de derivados do ácido de Meldrum análogos aos salens / salofens e dos seus complexos de Mn para uso em catálise biomimética. *Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação Em Química, Universidade Federal Da Paraíba (UFPB)*.
- Santana, J. L. (2018). Síntese, caracterização estrutural e avaliação do comportamento eletroquímico e catalítico de complexos metálicos baseados em derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum e metais de transição. *Programa de Iniciação Científica PIBIC/PIBITI/PIBIC-AV/PIVIC/PIVITI, Universidade Federal Da Paraíba (UFPB)*.
- Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 131(1), 118–119.
<https://doi.org/10.1002/jlac.18641310113>
- Tamami, B., & Ghasemi, S. (2015). Catalytic activity of Schiff-base transition metal complexes supported on crosslinked polyacrylamides for hydrogen peroxide decomposition. *Journal of Organometallic Chemistry*, 794, 311–317.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.05.041>
- Viciano-Chumillas, M., Li, D., Smogunov, A., Latil, S., Dappe, Y. J., Barreteau, C., Mallah, T., & Silly, F. (2014). Tailoring the Structure of Two-Dimensional Self-Assembled Nanoarchitectures Based on Ni II –Salen Building Blocks . *Chemistry – A European Journal*, 20(42), 13566–13575.
<https://doi.org/10.1002/chem.201403169>

- Wezenberg, S. J., Anselmo, D., Escudero-Adán, E. C., Benet-Buchholz, J., & Kleij, A. W. (2010). Dimetallic activation of dihydrogen phosphate by Zn(salphen) chromophores. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 29, 4611–4616. <https://doi.org/10.1002/ejic.201000455>
- White, J. D., & Shaw, S. (2014). A new cobalt-salen catalyst for asymmetric cyclopropanation. Synthesis of the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (+)-synosutine. *Organic Letters*, 16(15), 3880–3883. <https://doi.org/10.1021/ol501549x>
- Whiteoak, C. J., Salassa, G., & Kleij, A. W. (2012). Recent advances with π -conjugated salen systems. *Chemical Society Reviews*, 41(2), 622–631. <https://doi.org/10.1039/c1cs15170c>
- Zhang, L., Liu, S., Zhao, Z., Su, H., Hao, J., & Wang, Y. (2018). (Salen)Mn(III)-catalyzed chemoselective acylazidation of olefins. *Chemical Science*, 9(28), 6085–6090. <https://doi.org/10.1039/c8sc01882k>