

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

ANDRÉ PINHEIRO MACHADO ROOS

**OBTENÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS β -DISSUBSTITUÍDOS ATRAVÉS DE
ADIÇÃO CONJUGADA EM DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE
MELDRUM**

Porto Alegre, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

ANDRÉ PINHEIRO MACHADO ROOS

**OBTENÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS β -DISSUBSTITUÍDOS ATRAVÉS DE
ADIÇÃO CONJUGADA EM DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE
MELDRUM**

Monografia apresentada junto à atividade de ensino
“Projeto Tecnológico” do curso de Química
Industrial, como requisito parcial para a obtenção do
grau de Bacharel em Química Industrial.

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Orientador

Porto Alegre, 2016

Dedico este trabalho à minha mãe Cláudia por toda a dedicação, carinho e amor com que me criou e à minha namorada Gabriela pelo companheirismo e amor inabaláveis que sempre tivemos.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe pelo apoio incondicional, por todo o esforço e sacrifícios feitos para que eu alcançasse meus objetivos. Obrigado por ter me dado todo o carinho e amor que uma mãe pode dar a um filho. Saiba que esse amor é recíproco. Sem tudo isso, a realização desse trabalho seria impossível.

Ao meu pai, por todos os churrascos de domingo, as boas risadas e as cornetas nos grenais. Mesmo não nos vendo tanto, esses momentos sempre foram fundamentais para mim. Aos meus irmãos Tiago e Mateus pelo alto astral, pelas risadas que demos juntos e por pegarem no meu pé quando pequeno, agora suporto muito bem momentos de pressão.

À Gabriela, meu amor, pelo companheirismo nos momentos bons e nos finais de semana de estudos, que foram muito mais felizes ao seu lado. Muito obrigado por fazer os dias pesados ficarem mais leves. Todos os cafunés, sushis, carinhos, brincadeiras e amor sempre foram fundamentais para mim.

Ao prof. Diogo um grande agradecimento por ter me acolhido tão bem em seu laboratório e ter me feito crescer profissionalmente e como pessoa. Seus conselhos, confiança, ensinamentos e orientação competente e presente contribuíram imensuravelmente para a execução desse trabalho. Suas aulas, além da amizade, caráter e solicitude, sempre serão fontes de inspiração para mim.

Aos meus colegas do laboratório 302 pela colaboração e amizade. Especialmente à Duda, por toda a ajuda prestada na execução desse trabalho através de seus conselhos, dicas e orientações. Agradeço pelo auxílio na obtenção dos espectros de RMN e por me ensinar as técnicas de laboratório que foram essenciais para o desenvolvimento do projeto tecnológico. À Luana pelo auxílio na obtenção dos espectros de RMN e contribuições a esse trabalho. À Bruna deixo um especial agradecimento pela grande disposição em me auxiliar e por todos os valiosos conselhos que me deu.

À prof.^a Emilse por ter dado aulas inspiradoras e ter sido fundamental na minha escolha profissional para o futuro. Sua atitude em sala de aula e seu amor pelo que faz sempre servirão para mim como um exemplo a ser seguido.

Aos meus amigos Lucas e Juliano por todas as boas conversas sobre química e pelas boas risadas que demos juntos. Ao meu primo e melhor amigo Alexandre, parceiro de jogatinas, futebol e gauchadas. Ao meu grande amigo Douvan Rodrigues, uma pessoa sem igual e que sempre fará falta na minha vida.

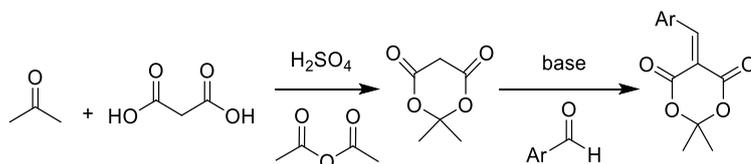
À minha família pelo grande apoio prestado e por sempre acreditarem no meu potencial. À minha vó Maria Jercy Roos por me receber em sua casa com aquela torta de bolacha com cobertura de laranja feita só para mim e pelas várias histórias contadas. Fará muita falta. Sei que de onde está, ficará feliz com minhas conquistas.

RESUMO

O presente trabalho propõe uma nova rota sintética para a obtenção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos e a possível aplicação desses produtos na indústria farmacêutica.

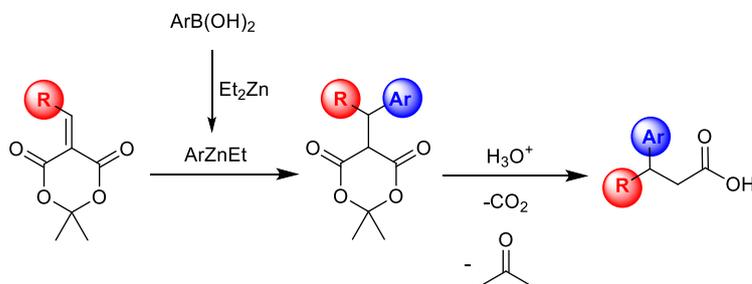
A partir de materiais comercialmente disponíveis e de baixo custo, foi obtido o ácido de Meldrum com rendimento de 54%. Através da condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e diferentes aldeídos, foram formados os derivados alquilidenos do ácido de Meldrum com rendimentos moderados.

Esquema A: Rota para obtenção dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.



Na etapa posterior, foi realizada a adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum com a transferência de grupos arila, através da reação de troca B-Zn entre ácidos arilborônicos e dietilzinc, mediante formação de um intermediário aril-zinco-etil, obtendo-se bons rendimentos. Na etapa final, foi realizada uma hidrólise descarboxilativa nos produtos de adição conjugada, fornecendo os ácidos desejados.

Esquema B: Obtenção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos através da adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.



Por fim, foram avaliados os custos de produção dos ácidos carboxílicos obtidos e foi estudada a viabilidade econômica de aplicação industrial da rota proposta.

Palavras-Chave: Adição Conjugada. Compostos Organozinco. Ácidos Carboxílicos β -dissubstituídos.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1).....	60
APÊNDICE B – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 5-benzilideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3a).....	60
APÊNDICE C – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 5-(4-clorobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3b).....	61
APÊNDICE D – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 2,2-dimetil-5-(4-metilbenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (3c).....	61
APÊNDICE E – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DA 2,2-dimetil-5-(4-metilbenzilideno)- 1,3-dioxano-4,6-diona (3c).....	62
APÊNDICE F – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 5-(4-METOXIBENZILIDENO)-2,2- dimetil -1,3-dioxano-4,6-diona (3d).....	62
APÊNDICE G – Espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 5-(4-METOXIBENZILIDENO)-2,2- dimetil -1,3-dioxano-4,6-diona (3d).....	63
APÊNDICE H – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 2,2- dimetil -5-(4-nitrobenzilideno)- 1,3-dioxano-4,6-diona (3e).....	63
APÊNDICE I - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 5-benzidril-2,2-dimetil -1,3-dioxano-4,6-diona (4a).....	64
APÊNDICE J – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 5-benzidril-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4a).....	64
APÊNDICE K – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 5-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4b).....	65
APÊNDICE L – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da 2,2- dimetil-5-(fenil(p-toluil)metil)- 1,3-dioxano-4,6-diona (4c).....	65
APÊNDICE M – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 2,2- dimetil-5-(fenil(p-toluil)metil)- 1,3-dioxano-4,6-diona (4c).....	66

APÊNDICE N – Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) da 5-((4-metoxifenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4d).....	66
APÊNDICE O – Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) da 5-((4-metoxifenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4d).....	67
APÊNDICE P – Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do Ácido 3-fenil-3-(p-toluil)propanóico (5c).....	67
APÊNDICE Q - Custo de produção de 10 g do ácido 3-(4-clorofenil)-3-fenilpropanóico (5b).....	68
APÊNDICE R - Custo de produção de 10 g do ácido 3-fenil-3-(p-toluil)propanóico (5c).....	69
APÊNDICE S - Custo de produção de 10 g do ácido 3-fenil-3-(4-metoxifenil)propanóico (5d).....	70
APÊNDICE T - Custo de produção de 10 g do ácido 3-fenil-3-(4-nitrofenil)propanóico (5e).....	71

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Método de preparo de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum...	15
Esquema 2: Mecanismo para a obtenção de um derivado alquilideno do ácido de Meldrum monossustituído.....	15
Esquema 3: Formação do aduto de Michael na síntese do derivado alquilideno do ácido de Meldrum.....	16
Esquema 4: Comparação entre diferentes métodos para obtenção de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.....	17
Esquema 5: Síntese assimétrica de um diarilmetanol quiral utilizando reação de troca B-Zn.....	19
Esquema 6: Mecanismo de formação do intermediário Aril-Zinco-Etil.....	20
Esquema 7: Regiosseletividade nas reações de adição nucleofílica de um reagente organolítico.....	21
Esquema 8: Influência da temperatura e do solvente na regiosseletividade de adições conjugadas.....	22
Esquema 9: Efeito da utilização de HMPA na regiosseletividade da adição de organolítico em uma enona.....	22
Esquema 10: Adição 1,4 de alcinos em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.....	23
Esquema 11: Rotas de obtenção de fármacos a partir de ácidos carboxílicos β -dissustituídos.....	28
Esquema 12: Reação de adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum e sua posterior hidrólise descarboxilativa: objeto de estudo do projeto tecnológico.	29
Esquema 13: Rota proposta para a obtenção de ácidos carboxílicos β -dissustituídos.....	30
Esquema 14: Análise retrossintética da molécula de Clorfeniramina.....	31
Esquema 15: Condições empregadas na síntese do ácido de Meldrum.....	32
Esquema 16: Resultado obtido na hidrólise descarboxilativa do composto 4d	39
Esquema 17: Relação entre as etapas e quantidade de materiais necessários para a síntese de 10,00 g de ácido 3,3- difenilpropanóico.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura revisada do ácido de Meldrum e estrutura originalmente proposta por Meldrum em 1908.....	13
Figura 2: pK_a de compostos 1,3 – dicarbonílicos em água.....	14
Figura 3: Estruturas dos derivados alquilidenos mono e dissustituídos.....	14
Figura 4: Diferença de eletronegatividade de alguns elementos em relação ao carbono....	18
Figura 5: Labilização de um composto organozinco devido a presença de um agente coordenante.....	19
Figura 6: Cadeia produtiva da indústria farmacêutica.....	25
Figura 7: Fármacos comercialmente disponíveis que podem ser obtidos a partir de ácidos carboxílicos β -dissustituídos.....	27
Figura 8: Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do ácido de Meldrum.....	32
Figura 9: Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) de um derivado alquilideno do ácido de Meldrum.....	34
Figura 10: Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do produto 4b	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos de adições conjugadas em cetonas α,β - insaturadas utilizando reagente organozinco.....	24
Tabela 2: Resultados obtidos na síntese dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.....	33
Tabela 3: Otimização das condições na adição conjugada no substrato 3b	35
Tabela 4: Resultados obtidos em reações de adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.....	37
Tabela 5: Dados referentes aos materiais utilizados na síntese dos ácidos carboxílicos β - dissustituídos.....	48
Tabela 6: Custo de produção de 10 g do ácido 3,3- difenilpropanóico (5a).....	49
Tabela 7: Custo de produção de 10 g dos ácidos carboxílicos β -dissustituídos..	51

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 O ÁCIDO DE MELDRUM.....	13
2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM..	14
2.3 COMPOSTOS ORGANOZINCO.....	18
2.4 ADIÇÕES CONJUGADAS UTILIZANDO REAGENTES ORGANOMETÁLICOS.....	21
2.5 CADEIA PRODUTIVA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	24
2.6 O MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO.....	25
2.7 RELEVÂNCIA DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS β -DISSUBSTITUÍDOS PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4 PROPOSTA TECNOLÓGICA	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	40
6.1 SÍNTESE DO ÁCIDO DE MELDRUM.....	40
6.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM.....	41
6.2.1 Síntese dos derivados 3a e 3d.....	41
6.2.2 Síntese dos derivados 3b, 3c e 3e.....	41
6.3 REAÇÃO DE ADIÇÃO CONJUGADA EM DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM.....	43
6.4 OBTENÇÃO DO ÁCIDO CARBOXÍLICO β - DISSUBSTITUÍDO.....	45
7 CUSTOS DO PROJETO	47
8 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é uma das mais influentes no mercado global, obtendo faturamento anual de 989 bilhões de dólares em 2013 e previsão de 1324 bilhões de dólares em 2018.¹ O segmento de química fina é o principal fornecedor de insumos para a indústria farmacêutica, de modo que a qualidade e custos de seus produtos influenciam diretamente esse mercado. Nesse contexto, há uma constante busca por processos mais econômicos e eficientes de produção de insumos utilizados no setor farmacêutico.

Os ácidos carboxílicos β -dissubstituídos, especialmente os ácidos 3,3-diarilpropionícos, são importantes blocos construtores para a indústria de química fina. Sua versatilidade para uso industrial reside na carboxila dos ácidos, que é um substrato interessante para diversas reações como as de formação de ligações C-C, iminas, aminas, etc. Os ácidos 3,3-diarilpropionícos podem ser aplicados como intermediários sintéticos para a síntese de compostos com atividade biológica como novos aminoácidos bioativos,² fármacos com atividade antidiabética³ e anticâncer,⁴ e moléculas com propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidativas.⁵

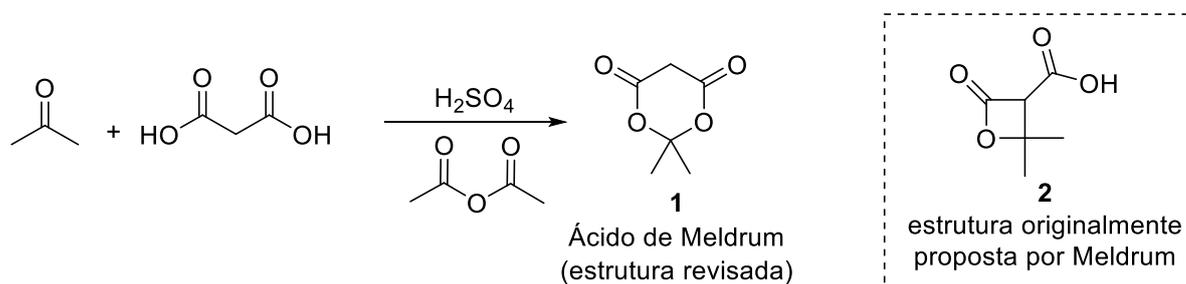
Rotas alternativas para a produção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos podem trazer benefícios como a redução do custo desse material de partida e aumento de sua utilização pela indústria farmacêutica. Nesse contexto, esse projeto tecnológico sugere a obtenção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos através de materiais de partida comercialmente disponíveis e de baixo custo. A rota sugerida envolve quatro etapas: síntese do ácido de Meldrum, síntese do derivado alquilideno do ácido de Meldrum, adição 1,4 de grupo arila no derivado alquilideno do ácido de Meldrum utilizando a reação de troca B-Zn e, por último, uma hidrólise ácida descarboxilativa. Além da obtenção de um material de partida de interesse industrial, outra motivação desse projeto é o estudo da adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum através da reação de troca B-Zn utilizando dietilzinco e ácidos arilborônicos. Cabe salientar que este tipo de transformação é inédito na literatura e caracteriza-se como a etapa chave da rota sintética proposta nesse projeto tecnológico.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. O ÁCIDO DE MELDRUM

O ácido de Meldrum, 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, foi sintetizado pela primeira vez em 1908 por Andrew Norman Meldrum a partir da acetona, do ácido malônico e anidrido acético. Na época, a estrutura desse composto foi erroneamente determinada e acreditava-se que tratava-se de um ácido β -lactônico.⁶ A ausência de métodos espectroscópicos para determinação da estrutura e a falta de uma compreensão mecanística de reações químicas aliados a monoacidez do produto, levaram Meldrum a acreditar que havia sintetizado um ácido carboxílico, que foi denominado de ácido de Meldrum. A estrutura proposta por Meldrum e a estrutura correta do ácido de Meldrum são apresentados na Figura 1.

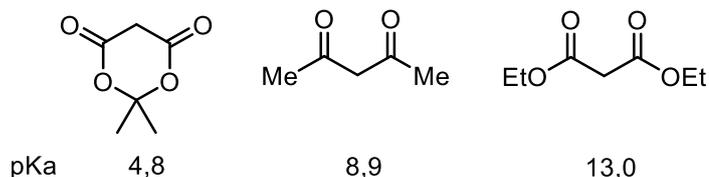
Figura 1 - Estrutura revisada do ácido de Meldrum e estrutura originalmente proposta por Meldrum em 1908.



O ácido de Meldrum tem como principal característica a acidez incomum de seu carbono α -carbonílico. Comparado a outros compostos 1,3 dicarbonílicos, seu pK_a é bastante baixo, apresentando uma acidez maior que os demais compostos. A Figura 2⁷ mostra a acidez elevada do ácido de Meldrum comparada a outros compostos dicarbonílicos. A razão dessa acidez incomum ainda não é bem compreendida, mas acredita-se que seja uma combinação da estrutura cíclica e de uma sobreposição de orbitais favorável.⁸

Devido à alta estabilidade da base conjugada do ácido de Meldrum, isso o torna um nucleófilo pobre. Apesar disso, ele é reativo com diversos eletrófilos em condições levemente básicas, permitindo reações de formação de ligações C-C como alquilação, acilação e condensação de Knoevenagel.

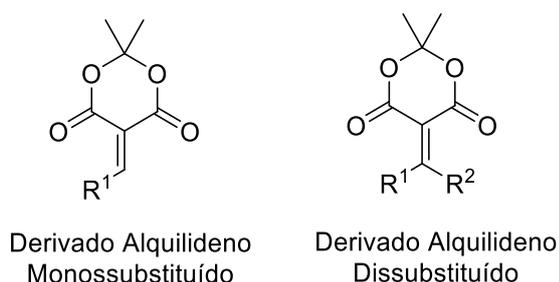
Figura 2 - pK_a de compostos 1,3 – dicarbonílicos em água.



2.2. SÍNTESE DE DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM

Os derivados alquilidenos do ácido de Meldrum são compostos contendo uma insaturação na posição 5 do ácido de Meldrum, tratando-se de compostos α,β -insaturados. Isso faz com que esses compostos sejam substratos interessantes para adições nucleofílicas 1,4. São geralmente sólidos estáveis e que, normalmente, podem ser facilmente purificados por recristalização.⁹ Existem dois tipos de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum: os monossustituídos e os dissustituídos, conforme demonstrado na Figura 3.

Figura 3 - Estruturas dos derivados alquilidenos mono e dissustituídos.

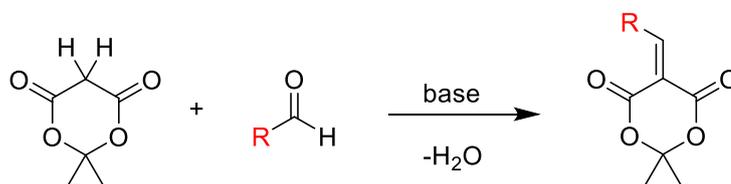


A característica dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum que mais chama a atenção é sua elevada eletrofilicidade. O motivo da eletrofilicidade elevada desses compostos ainda não é bem compreendido, mas acredita-se que o fator principal seja a estabilização da carga negativa gerada no ataque nucleofílico.¹⁰ Estudos realizados para quantificar a eletrofilicidade dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum mostram que há uma grande diferença de eletrofilicidade entre os derivados do ácido de Meldrum e outros malonatos α,β -insaturados.^{11, 12}

Dentre os métodos possíveis de obtenção de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum, o mais amplamente utilizado é a condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e um aldeído ou cetona. Quando a condensação é realizada com um aldeído, é gerado um derivado alquilideno monossustituído. Já quando se

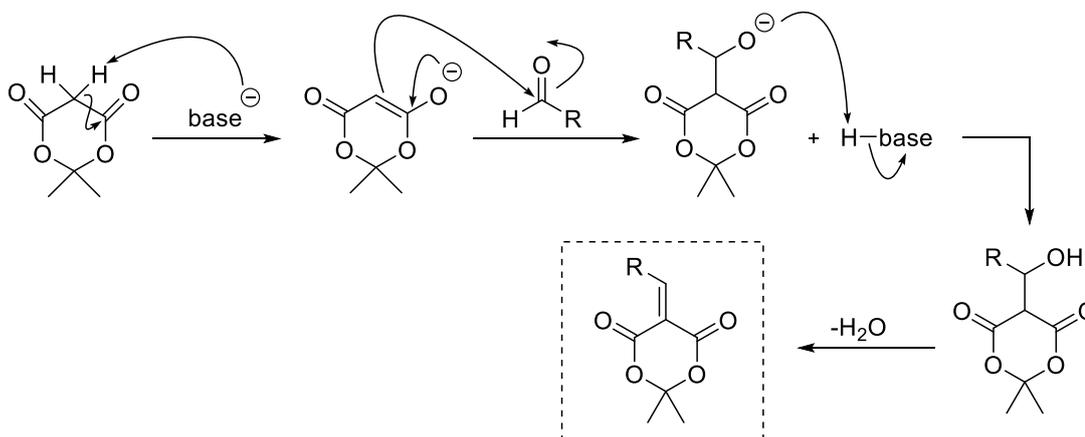
utiliza uma cetona, é gerado um derivado alquilideno dissustituído. A síntese geral de um derivado alquilideno monossustituído é apresentada no Esquema 1.

Esquema 1 – Método de preparo de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.



Na presença de uma base, o hidrogênio α - carbonílico do ácido de Meldrum é removido e é gerado um enolato. O enolato realiza um ataque nucleofílico na carbonila do aldeído e o oxigênio da carbonila fica carregado negativamente. Esse oxigênio pode remover o hidrogênio ligado à base, formando um álcool e regenerando a base para que essa possa ser utilizada novamente. Por último, o álcool sofre uma reação de desidratação, perdendo uma molécula de água e formando o derivado alquilideno do ácido de Meldrum monossustituído. O mecanismo de obtenção dos derivados alquilidenos é apresentado no Esquema 2.

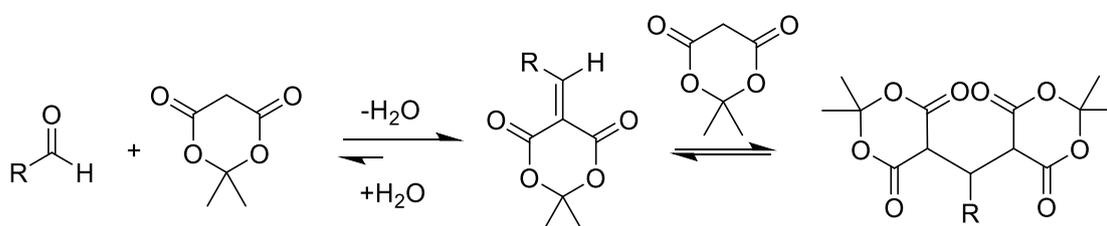
Esquema 2 - Mecanismo para a obtenção de um derivado alquilideno do ácido de Meldrum monossustituído.



A condensação de Knoevenagel do ácido de Meldrum com aldeídos parece ser relativamente simples. Porém, existem problemas associados a alta eletrofilicidade dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum monossustituídos. Até mesmo nucleófilos pobres, como o próprio ácido de Meldrum presente no meio reacional, pode se adicionar no alceno formado, realizando uma reação de adição de Michael e levando ao aduto correspondente (Esquema 3).⁹ Além da queda de rendimento da

reação de condensação de Knoevenagel, a formação dos bis-ácidos de Meldrum ainda traz uma dificuldade em separar esses compostos do produto desejado, já que a mistura desses dois produtos geralmente é difícil de ser purificada.⁹ Evitar a formação do aduto de Michael representa um desafio durante a preparação dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum. Essa tendência de formação dos adutos de Michael somente é observada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum monossustituídos, já que esses possuem uma eletrofilicidade bastante superior à de seus análogos dissustituídos.

Esquema 3 - Formação do aduto de Michael na síntese do derivado alquilideno do ácido de Meldrum.



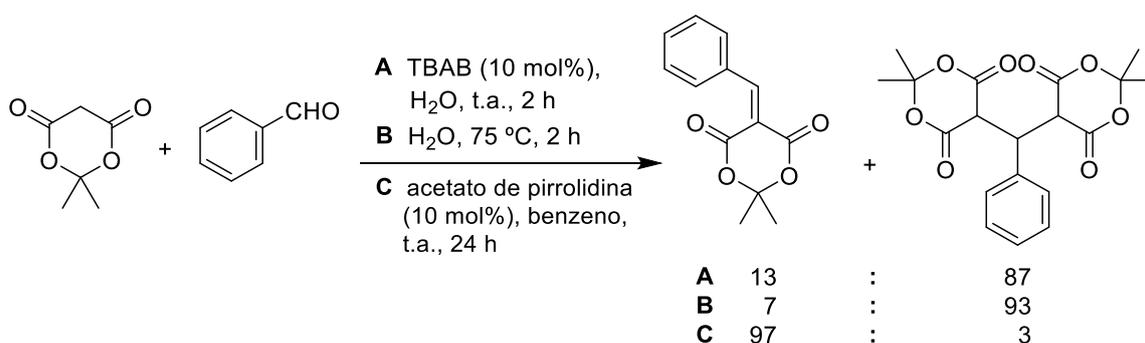
Diversos métodos foram desenvolvidos para a obtenção de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum através da condensação de Knoevenagel. Dentre eles há a condensação em água, à temperatura ambiente, por 30 minutos, utilizando ascorbato de sódio como catalisador.¹³ Por outro lado, Bigi utiliza o mesmo sistema em água, porém a uma temperatura mais elevada (75 °C) e um período reacional de duas horas.¹⁴ Recentemente, um método fotoquímico utilizando etanol como solvente também foi relatado.¹⁵ Os principais reagentes utilizados para promover a condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e aldeídos são a piridina,¹⁶ acetato de piperidina,¹⁷ líquidos iônicos¹⁸ e caolina.¹⁹

Apesar da existência de uma grande variedade de métodos disponíveis para a obtenção de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum, Fillion e Dumas²⁰ relataram problemas nas tentativas de sintetizar as moléculas desejadas através dos métodos apresentados em outros trabalhos. Essa dificuldade foi acentuada principalmente na condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e o benzaldeído. Utilizando os métodos descritos por outros autores, foi observado que o produto majoritário obtido invariavelmente era o aduto de Michael formado na adição 1,4 do ácido de Meldrum ao seu derivado alquilideno.

Ao aprofundar seus estudos na condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e aldeídos, Fillion e Dumas verificaram que nas situações onde o produto majoritário era o aduto de Michael, o equilíbrio era deslocado para a direita (Esquema 3) pois havia precipitação dos *bis*-ácidos de Meldrum, que são pouco solúveis na maioria dos solventes polares e apolares. Desse modo, eles propuseram que a formação dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum seria maximizada se a reação ocorresse em meio orgânico diluído, para prevenir a precipitação dos adutos de Michael. A síntese proposta por Fillion e Dumas utiliza benzeno como solvente, acetato de pirrolidina como catalisador e a reação entre o ácido de Meldrum e aldeído ocorre em concentração de 0,2 M em relação ao ácido. Quando são utilizados aldeídos mais reativos, a reação é realizada à temperatura ambiente, por 24 h. Já com substratos menos reativos, a reação é realizada a 50 °C, por 24 h.

O resultado do trabalho de Dumas e Fillion (Esquema 4),²⁰ que compara dois métodos descritos na literatura com o método desenvolvido por eles, mostra que as modificações propostas no preparo dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum surtiram efeito na seletividade da formação do produto desejado, até mesmo no caso da condensação de Knoevenagel com o benzaldeído, que provou ser o substrato mais suscetível a adição de Michael. Além disso, a proposta de Dumas e Fillion ainda mostrou ser tolerante a uma grande variedade de grupos funcionais nos aldeídos como grupos retiradores de elétrons, hidroxilas, ésteres, furanos e aldeídos alifáticos insaturados ou aldeídos ramificados. Entretanto, quando foram utilizados aldeídos alifáticos insaturados, foi obtida uma complexa mistura de produtos mesmo quando a reação foi conduzida a 0 °C.

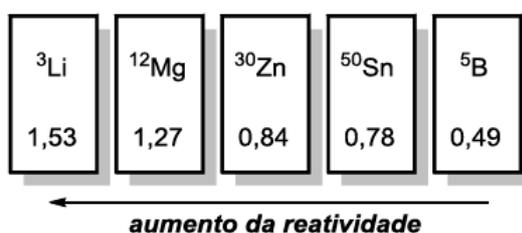
Esquema 4 - Comparação entre diferentes métodos para obtenção de derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.



2.3. COMPOSTOS ORGANOZINCO

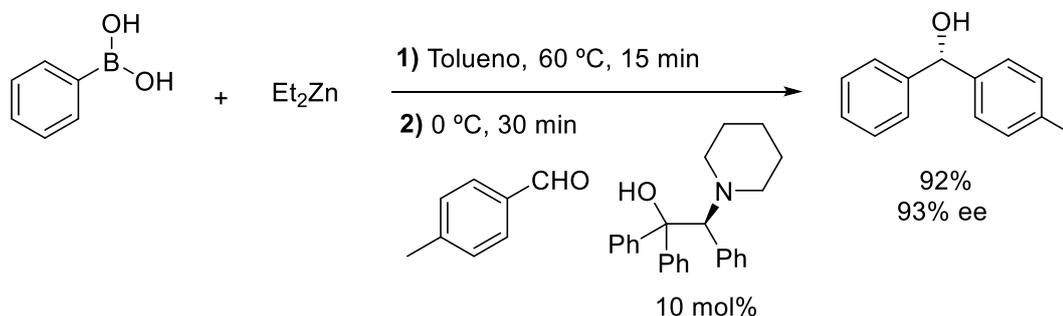
A reatividade de compostos organometálicos depende do caráter da ligação metal-carbono do composto. Quanto maior for o caráter iônico da ligação metal-carbono, maior será a reatividade do composto organometálico. O caráter iônico de uma ligação está diretamente relacionado com a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono e, quanto maior for essa diferença, maior será o caráter iônico. A Figura 4 mostra a diferença de eletronegatividade entre alguns elementos e o carbono, evidenciando que compostos organolítio e reagentes de Grignard são mais reativos do que os compostos organozinco. Em casos onde a enantiosseletividade ou regioseletividade são essenciais, a alta reatividade desses compostos pode ser prejudicial.

Figura 4 - Diferença de eletronegatividade de alguns elementos em relação ao carbono.



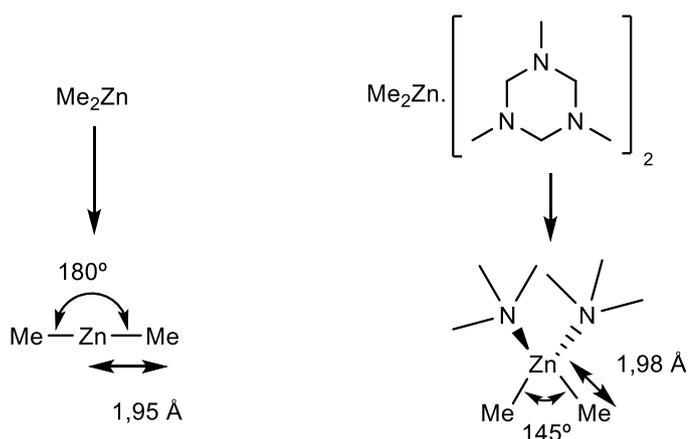
Nesse contexto, os compostos organozinco representam uma opção interessante para formação de ligações C-C de forma estereosseletiva. Além disso, devido a sua reatividade intermediária, os reagentes organozinco são tolerantes a diversos grupos funcionais, sendo valiosos reagentes para a síntese de moléculas complexas, o que os torna uma importante opção para aplicações em sínteses enantiosseletivas²¹ e regioseletivas²². Um exemplo do uso de reagente organozinco em reações estereosseletivas pode ser observado na síntese assimétrica de diarilmetanóis quirais, utilizando ácido fenilborônico, dietilzinco e um ligante quiral (Esquema 5).²³

Esquema 5 – Síntese assimétrica de um diarilmetanol quiral utilizando reação de troca B-Zn.



Um fator que contribui para a baixa reatividade de compostos de dialquilzinco é a geometria linear das moléculas, que faz com que sua nucleofilicidade seja baixa. O comprimento da ligação metal-carbono do dimetilzinco, por exemplo, é de 1,95 Å e o ângulo entre as duas ligações alquil-zinco é de 180°. ²¹ Desse modo, esse composto possui uma reatividade muito baixa. Já na presença de compostos que possam se coordenar ao complexo de zinco, a geometria do complexo é alterada para tetraédrica, reduzindo o ângulo entre as ligações para 145° e labilizando o complexo, que passa a ter comprimento de ligação metal-carbono de 1,98 Å, apresentando maior nucleofilicidade (Figura 5). ²¹

Figura 5 - Labilização de um composto organozinco devido a presença de um agente coordenante.

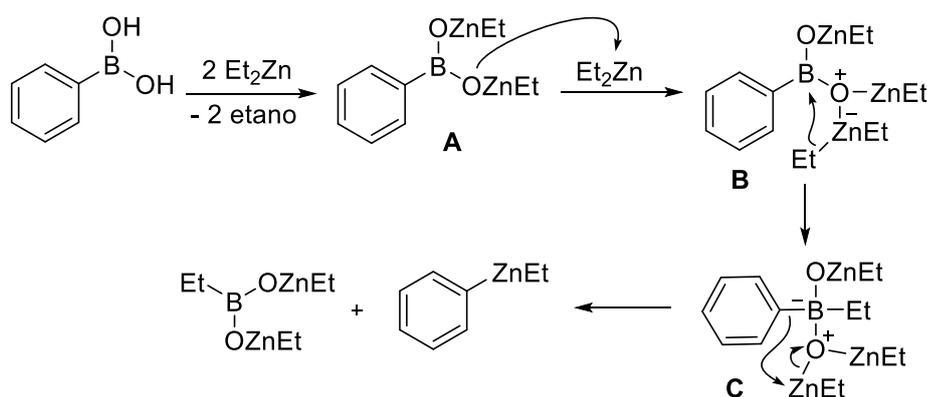


A desvantagem do uso de reagentes organozinco reside na baixa variedade de compostos comercialmente disponíveis, limitando-se ao dimetilzinco, dietilzinco e difenilzinco, diisopropilzinco e dibutilzinco. Uma excelente alternativa para contornar esse problema é a reação de troca boro-zinco, que permite o acesso a diversos compostos arilzinco. Existe uma grande variedade de ácidos arilborônicos, com

diferentes grupos funcionais, comercialmente disponíveis ou de fácil preparo²⁴. Através da transferência dos grupos arila ligados ao boro para o átomo de zinco, há a possibilidade de obtenção de uma gama de reagentes do tipo aril-zinco-etil.

O reagente aril-zinco-etil possui vantagens em relação ao uso do difenilzinco em reações de arilação. O difenilzinco é um composto mais reativo, apresentando menor seletividade em reações, além de possuir um custo elevado. Dessa forma, o aril-zinco-etil mostra-se como uma melhor alternativa para reações de arilação devido a sua maior seletividade e do menor custo para sua obtenção, já que este é sintetizado a partir de ácidos arilborônicos e dietilzinco, que possuem preço inferior ao difenilzinco. O Esquema 6 mostra o mecanismo de formação do intermediário aril-zinco-etil utilizado em reações de arilação.²⁴ Inicialmente, dois equivalentes de dietilzinco são gastos reagindo com os dois hidrogênios ácidos do ácido fenilborônico e são liberados dois mols de etano e gerando o intermediário **B**. Um terceiro equivalente de dietilzinco se adiciona a um dos oxigênios do intermediário **B** dando origem ao intermediário **C**, onde o zinco está carregado negativamente. Esta carga negativa no átomo de zinco é instável, ocorrendo a transferência de uma etila ligada ao zinco para o átomo de boro (troca Zn-B), gerando o intermediário **D**, que rapidamente transfere o grupo arila ligado ao boro para o átomo de zinco (troca B-Zn), dando origem a espécie ativa aril-zinco-etil.

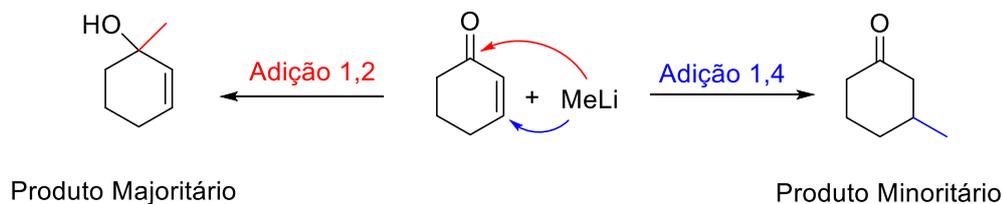
Esquema 6 - Mecanismo de formação do intermediário Aril-Zinco-Etil.



2.4. ADIÇÕES CONJUGADAS UTILIZANDO REAGENTES ORGANOMETÁLICOS

A adição conjugada de compostos organometálicos em ligações duplas deficientes em elétrons é um dos métodos mais versáteis para formação de ligações C-C. Os substratos α,β -insaturados utilizados para esse tipo de reação geralmente são cetonas, aldeídos, ésteres, amidas, sulfóxidos e nitrocompostos.²⁵ Dentre os reagentes organometálicos mais utilizados destacam-se os compostos organolítio, reagentes de Grignard e cupratos. Devido a elevada nucleofilicidade dos compostos organolítio e dos reagentes de Grignard, estes apresentam problemas de seletividade, tendendo a favorecer adições 1,2 ao invés de adições 1,4 (Esquema 7), limitando seu uso direto a um pequeno número de substratos.²⁶ Como os reagentes organolítio e Grignard possuem alta diferença de eletronegatividade entre carbono e o metal, esses tratam-se de nucleófilos duros, o que favorece a adição 1,2. No entanto, quando são utilizados nucleófilos moles, a adição 1,4 é favorecida.

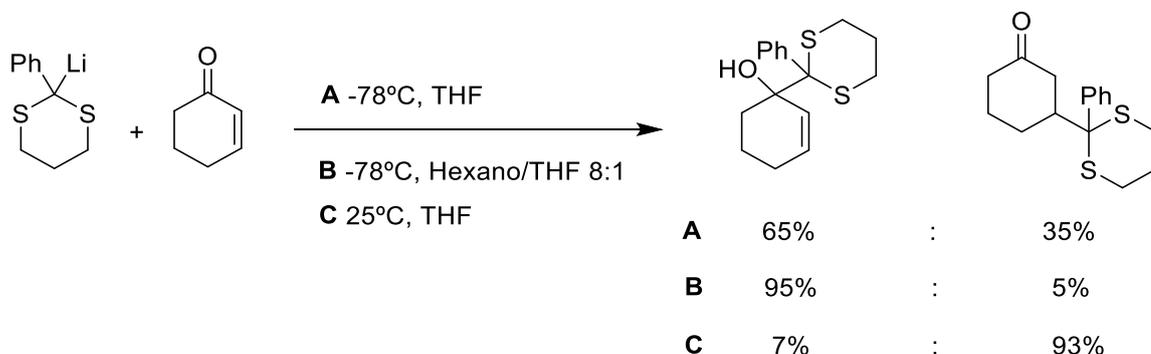
Esquema 7 - Regiosseletividade nas reações de adição nucleofílica de um reagentes organolítio.



Kane e Ostrowski²⁷ demonstraram que ao se adicionar 2-lítio-1,3-ditianas em cetonas α,β -insaturadas a baixas temperaturas (-78°C), em uma mistura de hexano e THF 8:1, o produto formado seletivamente foi o de adição 1,2 (95%). Já quando a reação foi conduzida nas mesmas condições utilizando apenas THF como solvente, foi obtida uma mistura de produtos de adição 1,2 (65%) e adição 1,4 (35%). Em um terceiro experimento, Kane e Ostrowski realizaram a reação utilizando THF como solvente a uma temperatura de 25°C , obtendo o produto de adição 1,4 majoritariamente (93%). Os resultados obtidos nesse trabalho (Esquema 8) demonstram claramente que a seletividade para a formação do produto de adição 1,2 ou 1,4 é dependente do solvente e da temperatura empregados. Ainda é possível inferir que o produto de adição 1,2 é favorecido cineticamente, empregando

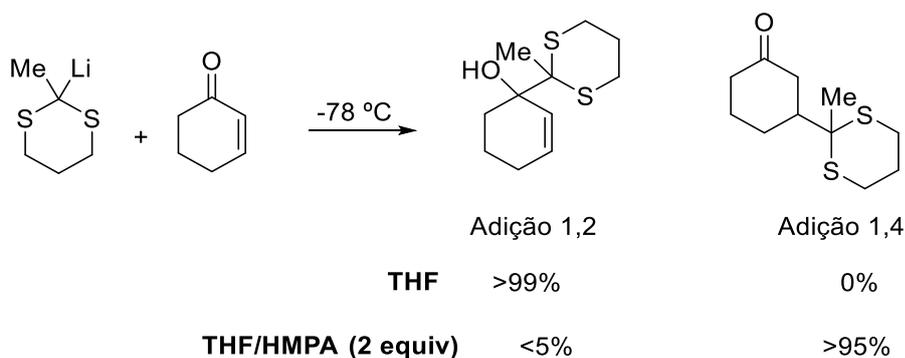
baixas temperaturas, enquanto que o produto da adição 1,4 é o produto termodinâmico.

Esquema 8 - Influência da temperatura e do solvente na regioseletividade de adições conjugadas.



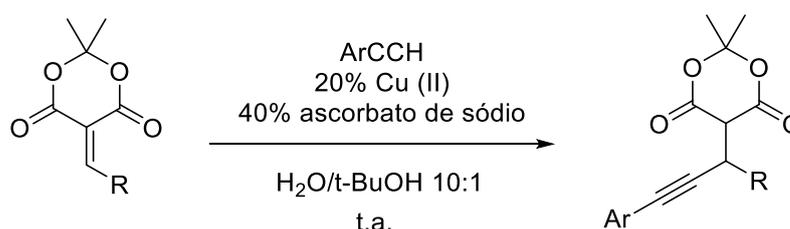
No trabalho realizado por Reich e Sikorski,²⁸ a tendência a adição 1,2 do reagente organolítico pôde ser controlada pela utilização de hexametilfosforamida (HMPA), um solvente aprótico altamente polar (Esquema 9).²⁸ Quando a reação foi conduzida em THF, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, na ausência de HMPA, o produto majoritário foi o de adição 1,2. Nessa situação, há a presença da ligação metal-carbono e o lítio atua como um catalisador da reação, ativando a carbonila e realizando adição 1,2. Já na presença de 2 equivalentes de HMPA, foi obtido o produto de adição 1,4. Segundo os autores, o HMPA é capaz de interagir fortemente com o lítio, de modo a gerar pares iônicos (um carbânion e o lítio como contra-íon) que são separados por pelo menos uma camada de solvente. Com os pares iônicos separados, o lítio não ativa a carbonila e a adição do carbânion ocorre na posição 4.

Esquema 9 - Efeito da utilização de HMPA na regioseletividade da adição de organolítico em uma enona.



Com o intuito de evitar problemas de regioseletividade dos compostos organolítio e reagentes de Grignard, a metodologia mais empregada para reações de adição conjugada é a utilização desses reagentes na presença quantidades estequiométricas ou catalíticas de sais de cobre.²⁵ Nesses sistemas, ocorre a transmetalção entre o cobre e o lítio ou magnésio, permitindo uma adição regioseletiva 1,4. Pelo fato do cobre ser um ácido mais mole que o lítio ou magnésio, ele diminui a nucleofilicidade das espécies, favorecendo a adição conjugada, que é o produto termodinâmico desse tipo de reação. Um exemplo de utilização de cobre para reações de adição 1,4 é a adição de alcinos, em meio aquoso, a derivados alquilidenos do ácido de Meldrum (Esquema 10).²⁹ Na metodologia descrita por Carreira, é empregado um sal de cobre (II) (20 mol%) na presença de ascorbato de sódio (40 mol%), que atua como um redutor de Cu (II) para Cu (I), que é a espécie catalítica ativa. Com essas condições, os rendimentos obtidos para a adição conjugada foram de moderados a excelentes (55% – 98%).

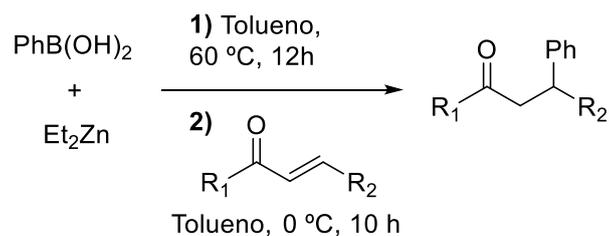
Esquema 10 - Adição 1,4 de alcinos em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.



Assim como o cobre, os compostos organozinco possuem uma reatividade menor, se comparados aos organolítio e reagentes de Grignard. O zinco é um ácido de Lewis com dureza intermediária entre os compostos organolítio e os organocobre, o que permite seu uso para adições conjugadas regioseletivas. Gong e colaboradores²² relatam o uso de dietilzinco e ácido fenilborônico para a adição conjugada de grupos arila em chalconas, através da reação de troca B-Zn. Os resultados obtidos foram de bons a excelentes para alguns substratos (77% - 93%), mas o método mostrou-se ineficaz para cetonas α,β -insaturadas contendo substituintes aromáticos com grupo nitro ou substituídos na posição *orto* (Tabela 1). Outra limitação encontrada foi na adição a cetonas α,β -insaturadas com substituinte alifático na carbonila. Uma descoberta importante realizada por Gong e colaboradores foi que quando a reação é realizada com difenilzinco, não é formado o produto de adição 1,4. Utilizando uma mistura de difenilzinco e dietilzinco 1:1, a

adição conjugada também não foi observada. Já quando foi gerado o intermediário Aril-Zinco-Etil, a reação foi bem sucedida, levando os autores a concluir que a espécie EtB(OZnEt)_2 formada na reação de troca B-Zn pode ser um catalisador para a adição 1,4 em cetonas α,β -insaturadas.

Tabela 1 - Rendimentos de adições conjugadas em cetonas α,β -insaturadas utilizando reagente organozinco.



Entrada	Cetona	Rendimento (%)
1		83
2		90
3		85
4		63
5		53
6		Traços

2.5. CADEIA PRODUTIVA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Para que a indústria farmacêutica insira seus produtos no mercado, são necessárias diversas etapas de produção do medicamento, que vão desde a

obtenção da matéria-prima até o acondicionamento em embalagens e distribuição aos clientes finais. A cadeia produtiva das indústrias farmacêuticas é apresentada esquematicamente na Figura 6.³⁰

Figura 6 - Cadeia produtiva da indústria farmacêutica.



A indústria de química fina é o ponto de partida da cadeia produtiva da indústria farmacêutica. O papel do segmento de química fina é fornecer intermediários de síntese e compostos com alta pureza para a indústria de fármacos. O fármaco é a matéria-prima principal de um medicamento; é seu princípio ativo. O setor farmoquímico recebe os insumos da indústria de química fina para realizar a síntese dos fármacos. Essa é a etapa chave para a fabricação dos medicamentos. O segmento farmacêutico tem o papel de receber os fármacos da indústria farmoquímica e acrescentar outros componentes na formulação do medicamento, manufacturando o produto final. Depois de produzido, o medicamento é distribuído em drogarias, postos de saúde, hospitais e clínicas e, finalmente é vendido ao consumidor final. A maioria das grandes empresas do setor costuma atuar de forma integrada, ou seja, elas atuam desde a síntese de matérias-primas e fármacos, até a venda para o consumidor final. Essa prática é comum e visa reduzir ao máximo os custos de produção dos medicamentos.

2.6. O MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO

A indústria farmacêutica brasileira possui uma forte participação no mercado global, ocupando a sexta posição em vendas³¹ e contando com a presença de diversas empresas de grande porte em seu território, como a Novartis, Hypermarcas, Takeda e Sanofi. Apesar da instabilidade econômica no mercado internacional, o setor farmacêutico do Brasil está em constante crescimento. Em 2013, o total em vendas de medicamentos no Brasil foi de R\$ 28,7 bilhões, enquanto em 2014 esse valor passou para R\$ 32,39 bilhões. Esse crescimento foi de 12,81% em relação ao valor de 2013, que já havia apresentado um crescimento de 13,84% em relação a 2012.³² Embora os dados econômicos sejam favoráveis, a desvalorização do real

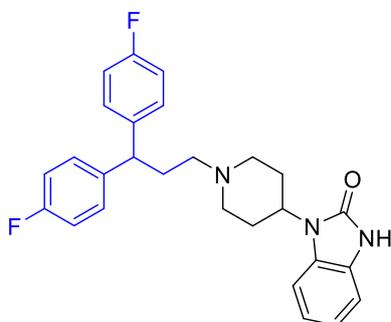
frente ao dólar comprime as margens de lucro do mercado brasileiro, que importa 80 % dos fármacos utilizados. A venda de medicamentos genéricos no Brasil vem crescendo de maneira bastante rápida, representando atualmente 25,3 % do faturamento nacional no setor. Das dez maiores indústrias farmacêuticas do país, nove são fabricantes de medicamentos genéricos.³¹

O mercado farmacêutico brasileiro tem peculiaridades que o diferencia da grande maioria dos demais países. No Brasil, o preço dos medicamentos é controlado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Cabe a esse órgão definir os preços máximos que os medicamentos podem ser comercializados. Além disso, os novos fármacos lançados têm seus preços definidos com base em valores de referência globais. O custo de um medicamento no Brasil não pode ser maior do que o preço cobrado em nove diferentes mercados internacionais (Estados Unidos, Nova Zelândia, Portugal, Itália, França, Austrália, Grécia, Espanha, Canadá e, eventualmente, o país de origem do medicamento). Isso faz com que o processo de produção de fármacos e medicamentos no Brasil deva ocorrer da maneira mais eficiente possível, visto que o preço dos medicamentos é controlado por órgãos governamentais e que o Brasil importa cerca de 80 % dos fármacos utilizados, que estão sujeitos a flutuação cambial.

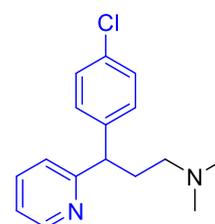
2.7. RELEVÂNCIA DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS β -DISSUBSTITUÍDOS PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Os ácidos carboxílicos, em geral, são moléculas comumente utilizadas em síntese orgânica devido a possibilidade de formação de ligações C-C ou C-N através de reações de adição em sua carboxila. Especial atenção merecem os ácidos carboxílicos substituídos com dois anéis aromáticos na posição beta. Esses podem servir como material de partida para a fabricação de diversos fármacos comercialmente disponíveis (Figura 7).

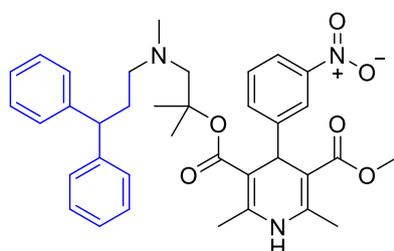
Figura 7 - Fármacos comercialmente disponíveis que podem ser obtidos a partir de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos.



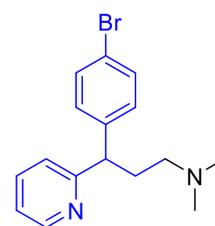
Pimozida



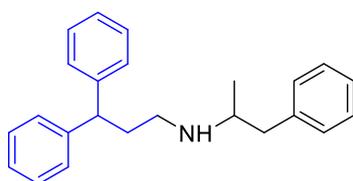
Clorfeniramina



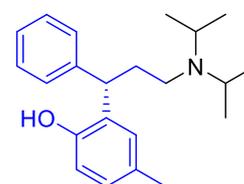
Lercanidipina



Bromofeniramina



Prenilamina



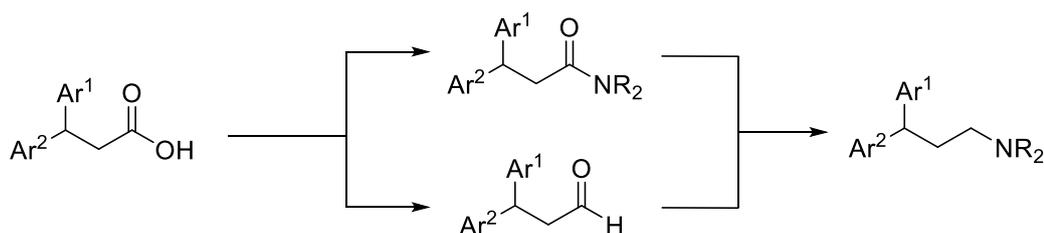
Tolterodina

Os fármacos com dois anéis aromáticos ligados ao mesmo carbono são inúmeros. Dentre eles se destacam os que podem ser obtidos facilmente de ácidos carboxílicos como a Pimozida, a Clorfeniramina, a Lercanidipina, a Bromofeniramina, a Prenilamina e a Tolterodina. A lercanidipina e a prenilamina são fármacos vasodilatadores, administrados para pacientes com casos de hipertensão.^{33,34} Já a pimozida é um fármaco antipsicótico indicado para pacientes com autismo e demência.³⁵ A tolterodina é um composto antimuscarínico utilizado para tratar incontinência urinária.³⁶ A bromofeniramina é um anti-histamínico indicado para tratamento da rinite.³⁷ A clorfeniramina também é um anti-histamínico e, com certeza, o mais conhecido dentre os fármacos citados. Ela é utilizada para

tratamento da rinite e também está presente em medicamentos antigripais de venda sem prescrição médica.³⁸

Em todos esses fármacos, a ligação C-N pode ser formada através de reação de aminação redutiva ou da redução da amida correspondente (Esquema 11). Como os ácidos carboxílicos são pouco reativos frente a ataque nucleofílico, a reação deve ocorrer em duas etapas, onde o primeiro passo é a redução do ácido carboxílico a aldeído e o segundo passo é a adição nucleofílica da amina, seguida de redução da imina formada. Há ainda um método descrito por Beller e colaboradores³⁹ no qual a reação entre a amina e o ácido carboxílico é realizada de maneira direta, utilizando catalisador de platina e fenil silano como agente redutor, facilitando o processo de formação da ligação C-N.

Esquema 11 – Rotas de obtenção de fármacos a partir de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos.



Além do emprego para síntese dos fármacos já citados, os ácidos carboxílicos β -dissubstituídos ainda vêm sendo estudados para a síntese de diversos compostos com atividade biológica como novos aminoácidos bioativos,² fármacos com atividade antidiabética,³ fármacos anticâncer⁴ e moléculas com propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidativas.⁵ Isso os torna importantes blocos construtores para a indústria farmacêutica, incentivando a busca por novos métodos para sua obtenção.

3. OBJETIVOS

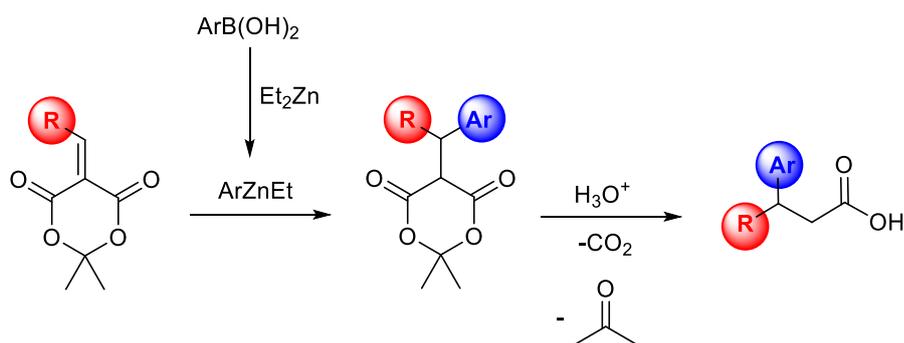
3.1. OBJETIVO GERAL

Este projeto tem como objetivo a obtenção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos, importantes blocos construtores em síntese orgânica, através de matérias-primas de baixo custo, fornecendo uma rota economicamente viável de produção.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a reatividade de compostos organozinco em reações de adição conjugada a derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.
- Investigar a regioseletividade da adição do intermediário $[\text{ArZnEt}]$, formado através da reação de troca B-Zn, em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum e avaliar se há predominância de transferência de grupos arila nessa reação.
- Avaliar a viabilidade econômica de produção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos através da rota proposta.

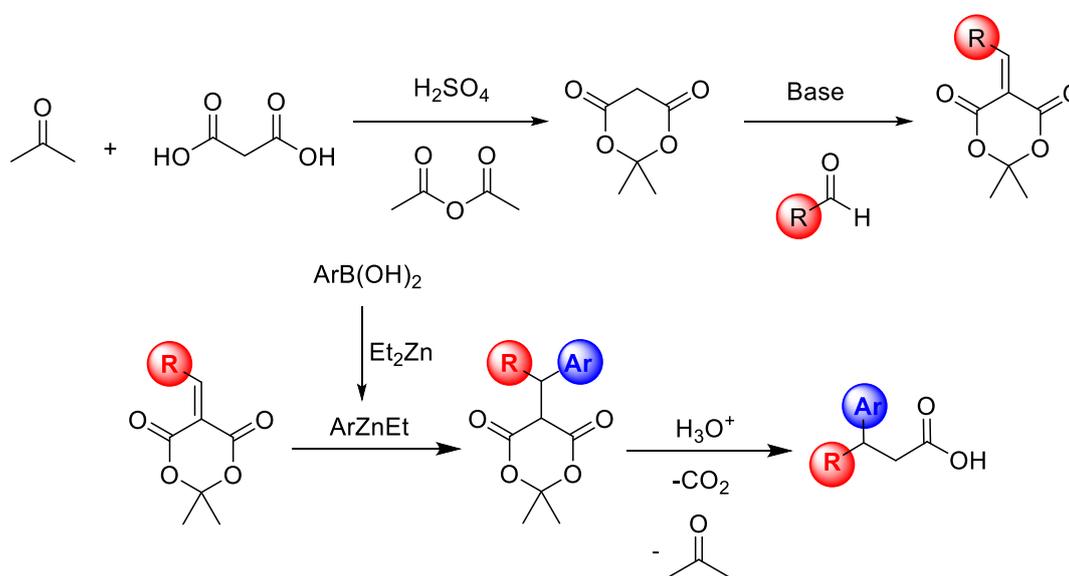
Esquema 12 - Reação de adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum e sua posterior hidrólise descarboxilativa: objeto de estudo do projeto tecnológico.



4. PROPOSTA TECNOLÓGICA

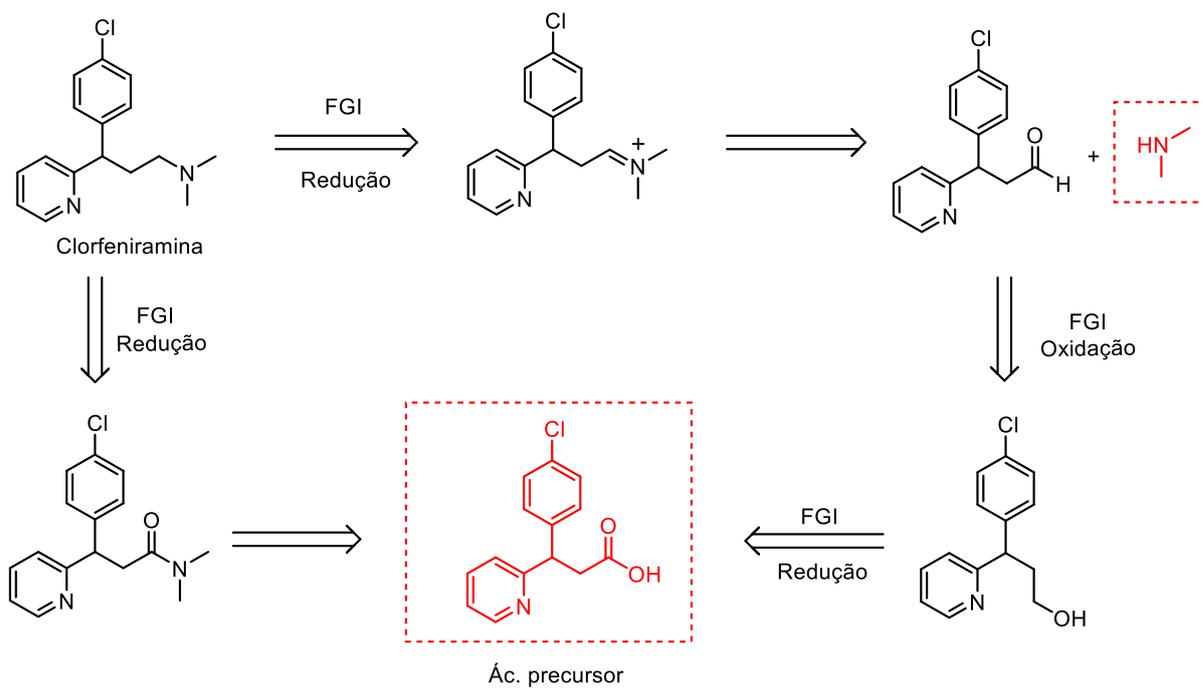
Devido a sua importância para a indústria farmacêutica e a grande diversidade de transformações que podem ser realizadas a partir da carboxila, este trabalho propõe uma nova rota para a obtenção dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos. Essa rota envolve a formação do ácido de Meldrum, a condensação de Knoevenagel do ácido de Meldrum com um aldeído, a adição conjugada ao derivado alquilideno do ácido de Meldrum utilizando o intermediário aril-zinco-etil e uma hidrólise descarboxilativa para a obtenção do produto desejado (Esquema 13).

Esquema 13 - Rota proposta para a obtenção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos.



Conforme exposto anteriormente, os ácidos carboxílicos β -dissubstituídos possuem uma grande aplicabilidade como material de partida para a síntese de diversos fármacos. Especial destaque deve ser dado à molécula de clorfeniramina, que é um fármaco amplamente utilizado em medicamentos antigripais no Brasil e no mundo, atuando como um anti-histamínico. A clorfeniramina pode ser obtida facilmente a partir da dimetilamina e o ácido carboxílico β -dissubstituído adequado (Esquema 14).

Esquema 14 – Análise retrossintética da molécula de Clorfeniramina.

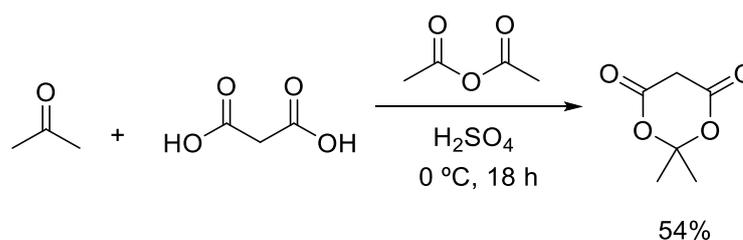


Após a apresentação da metodologia de síntese e dos resultados obtidos, principalmente na adição conjugada aos derivados alquilídenos do ácido de Meldrum, serão apresentados os custos inerentes à rota proposta, levando em consideração os reagentes utilizados, rendimentos obtidos e custos com mão-de-obra. Esses custos serão comparados com o preço de comercialização de alguns ácidos carboxílicos β -dissubstituídos e com o custo de uma rota alternativa para a obtenção do produto.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

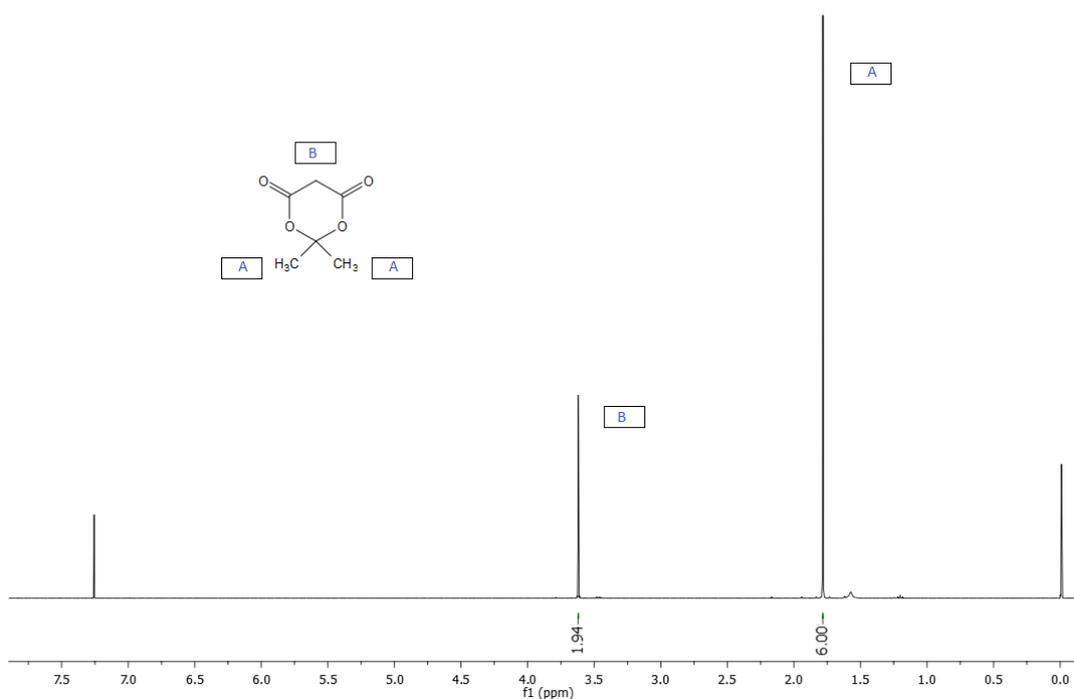
A primeira etapa da rota proposta para a obtenção dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos é a síntese do ácido de Meldrum. Nas condições experimentais empregadas, o rendimento obtido para esta etapa foi de 54% (Esquema 15), valor um pouco inferior ao obtido em dados da literatura (69%).⁴⁰ Devido a opção de se trabalhar com quantidades maiores de material de partida, evitando a repetição demasiada dessa primeira etapa, foram realizadas adaptações em relação ao procedimento original. Enquanto no procedimento da literatura a mistura foi agitada a 0 °C por 18h, na metodologia empregada nesse projeto a mistura foi agitada a 0 °C por cerca de 4 horas e mantida sem agitação em freezer por mais 12 horas, devido a limitações de equipamento ao se trabalhar com grandes quantidades de reagentes.

Esquema 15 – Condições empregadas na síntese do ácido de Meldrum.



O produto foi caracterizado por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C. O espectro de RMN ¹H para o ácido de Meldrum é apresentado na Figura 8.

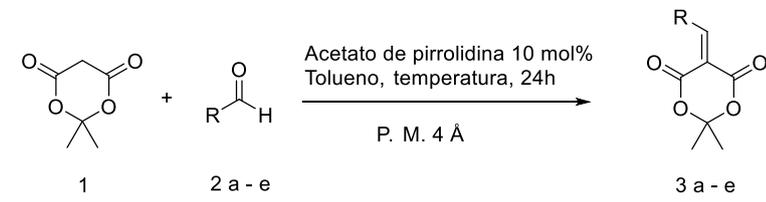
Figura 8 – Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do ácido de Meldrum.

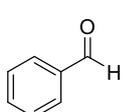
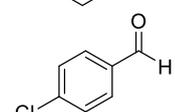
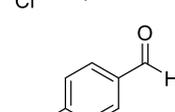
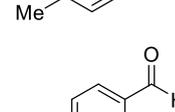
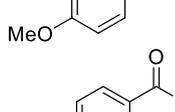


O espectro da Figura 8 demonstra que a síntese do ácido de Meldrum foi bem-sucedida. Um singlete, cuja área integrada corresponde a 6 hidrogênios foi encontrado em 1,78 ppm, correspondendo as duas metilas presentes na estrutura do ácido de Meldrum. Enquanto um outro singlete, mais desblindado, cuja área integrada corresponde a 2 hidrogênios, foi encontrado em 3,62 ppm, correspondente ao CH₂ entre as duas carbonilas do ácido.

A segunda etapa para a produção dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos consistiu na síntese dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum. Os rendimentos obtidos para essa reação foram apenas moderados (22% - 65%), conforme apresentado na Tabela 2. Em todos os casos estudados, o rendimento obtido foi inferior ao descrito na literatura.²⁰ Diversos outros métodos foram testados para a obtenção desses produtos, como a reação em água a temperatura ambiente utilizando ascorbato de sódio como catalisador¹³ e a reação em água a 75 °C¹⁴. Porém, o método com os melhores resultados ainda foi aquele adaptado do trabalho de Fillion e Dumas.²⁰

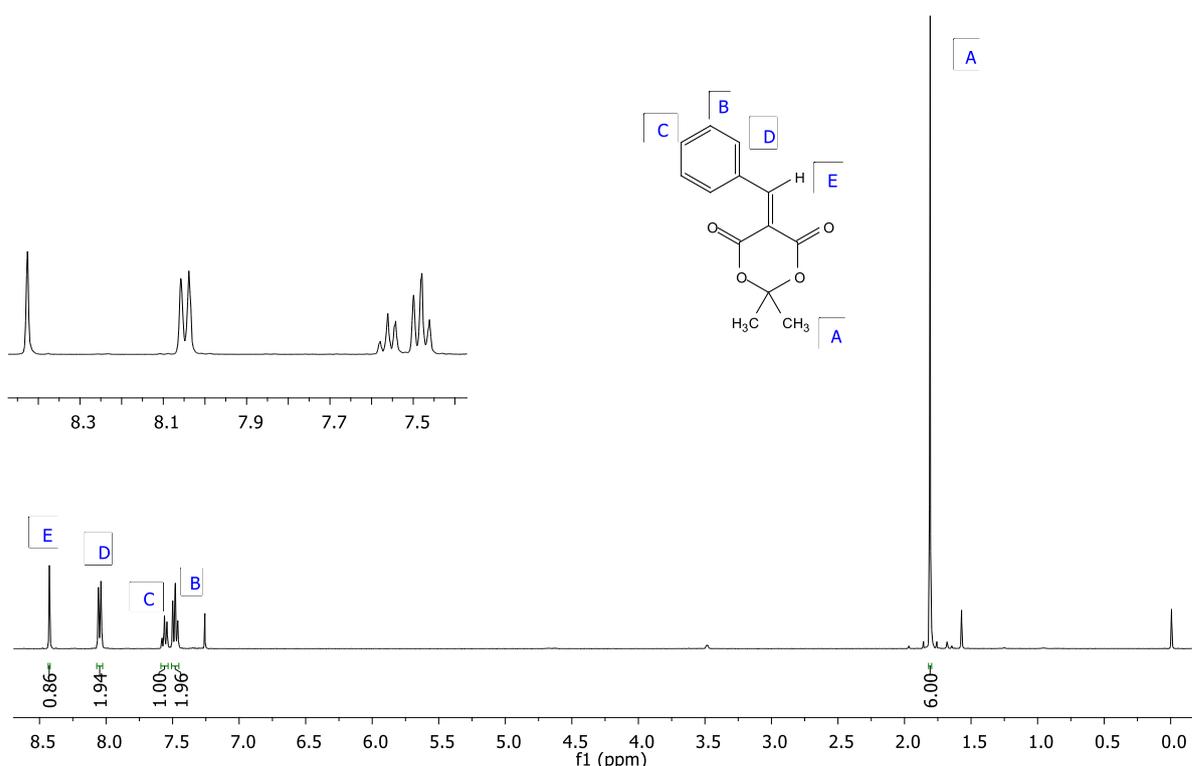
Tabela 2 – Resultados obtidos na síntese dos derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.



Entrada	Aldeído	Produto	Temperatura	Rendimento (%)	Rendimento literatura (%)
1		3a	t.a.	45	85
2		3b	50 °C	47	72
3		3c	50 °C	55	77
4		3d	t.a.	65	88
5		3e	50 °C	22	81

Para caracterizar os derivados alquilidenos do ácido de Meldrum, utilizou-se a técnica de RMN de ^1H e ^{13}C . Ao se observar os espectros, é possível observar que apesar dos baixos rendimentos da reação, os derivados do ácido de Meldrum foram obtidos com alta pureza. A Figura 9 mostra o espectro de RMN ^1H obtido para o derivado alquilideno sintetizado a partir do benzaldeído.

Figura 9 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de um derivado alquilideno do ácido de Meldrum.

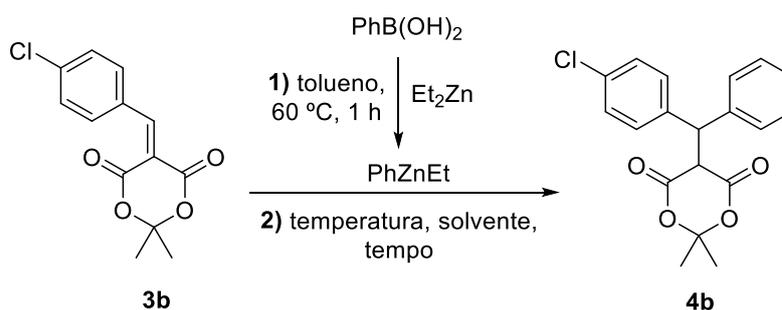


O espectro de RMN ^1H apresentado confirma que foi obtido o produto desejado. Comparando o espectro do ácido de Meldrum com o espectro da Figura 9, é possível verificar que houve o desaparecimento do sinal em 3,62 ppm do $-\text{CH}_2-$ entre as carbonilas. Além disso, houve o surgimento de sinais entre 7,4 e 8,1 ppm cuja área integrada corresponde a 5 hidrogênios, que são os hidrogênios do anel aromático. Também há um sinal referente a um hidrogênio vinílico em 8,43 ppm, indicando que foi obtido o produto esperado.

Na terceira etapa para a síntese dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos, foi realizada a adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum utilizando o intermediário aril-zinco-etil. Como essa estratégia de formação de

ligação C-C não havia sido empregada em trabalhos anteriores, tratou-se da etapa mais desafiadora desse projeto. Inicialmente, estudou-se a influência das variáveis tempo, solvente e temperatura nessa reação, de modo a otimizar o método. Nessa fase, foi utilizado sempre o mesmo substrato (**3b**) para a realização da reação. A Tabela 3 mostra todas as condições empregadas na tentativa de realizar a adição 1,4, transferindo o grupo fenila para o substrato **3b**.

Tabela 3 – Otimização das condições na adição conjugada no substrato **3b**.



Entrada	Solvente	Tempo	Temperatura	Rendimento (%)
1	tolueno	10 h	t.a.	N.R.
2	tolueno	4 h	0 °C	N.R.
3	tolueno	4 h	t.a.	N.R.
4	tolueno/DCM (1:1)	6 h	t.a.	58
5	tolueno/THF (1:1)	6 h	t.a.	70
6	tolueno/THF (1:1)	4 h	t.a.	79
7	tolueno/THF (1:1)	2 h	t.a.	80

Verificou-se que a reação de adição utilizando somente o tolueno como solvente não foi bem-sucedida, independentemente do tempo de reação e da temperatura empregada. Isso pode ser explicado pela baixa solubilidade observada dos derivados alquilideno em tolueno, levando a uma solubilização incompleta do eletrófilo e sendo fator determinante para o insucesso da reação. Quando o tolueno foi utilizado apenas para gerar a espécie aril-zinco-etil e o derivado alquilideno foi dissolvido em outro solvente, houve a formação do produto desejado. Os melhores resultados foram obtidos através do uso de uma mistura de tolueno e tetraidrofurano

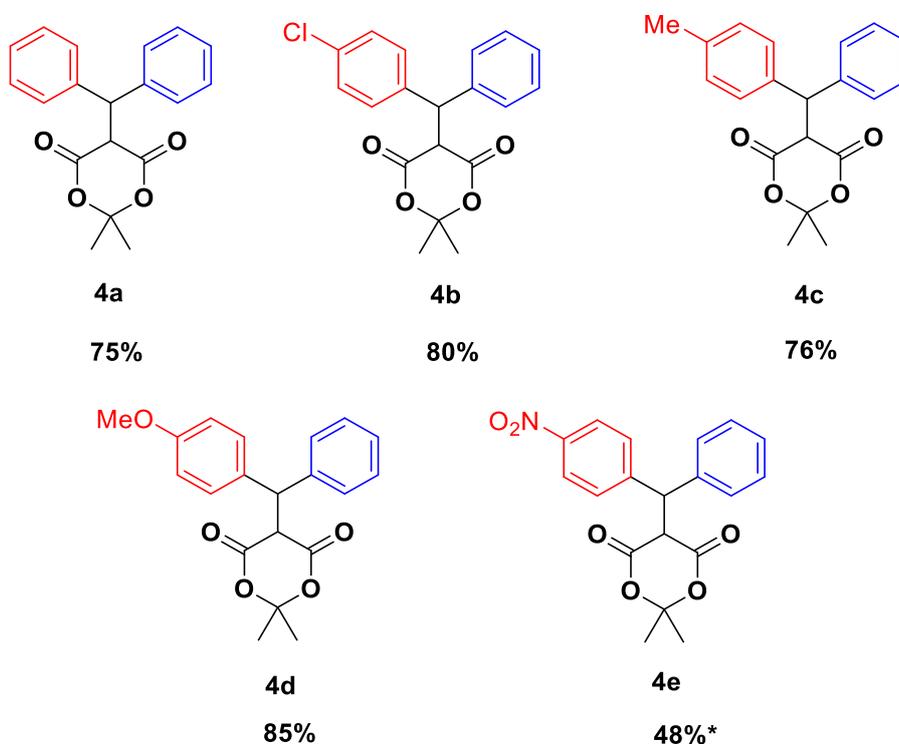
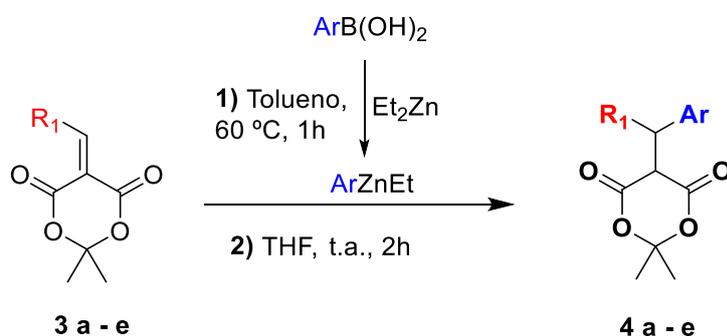
(THF) 1:1. Além disso, foi observado que a reação ocorre rapidamente, levando duas horas para a sua conclusão. Outra vantagem da reação proposta, é que essa ocorre em temperatura ambiente, não necessitando do gasto energético com aquecimento ou resfriamento do meio reacional. Por fim, a adição utilizando a espécie aril-zinco-etil se mostrou regioseletiva, favorecendo a adição 1,4 e seletiva para a transferência do grupo aril.

O uso de THF como co-solvente da reação possibilitou a obtenção do produto desejado com bons rendimentos. Isso ocorre porque o THF possui átomos de oxigênio capazes de se coordenar ao zinco e, conforme foi exposto anteriormente na Figura 5, a presença de um agente coordenante labiliza os compostos organozinco, aumentando o comprimento de ligação entre o metal e o carbono. Assim, a presença de THF, aumentou a reatividade da espécie aril-zinco-etil.

Após a otimização do método de adição conjugada a derivados alquilidenos do ácido de Meldrum e a garantia de que a reação apresentou regioseletividade e a transferência majoritária de grupos arila, foi verificada a eficácia do procedimento para outros substratos. Na Tabela 4 estão contidos os resultados obtidos para a adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum nas condições otimizadas.

É possível verificar que reação de adição conjugada, utilizando o intermediário aril-zinco-etil, apresentou bons rendimentos (48% a 85%), tolerando tanto grupos ativadores quanto desativadores. Foi encontrada uma dificuldade na purificação do produto **4e** por cromatografia, e seu rendimento foi determinado pelo espectro de RMN de hidrogênio. Os curtos tempos reacionais, aliados ao uso de temperatura ambiente, bons rendimentos e a grande variedade de produtos que podem ser obtidos, tanto variando o aldeído quanto o ácido borônico utilizado, fazem dessa reação uma alternativa promissora para ampliação de escala.

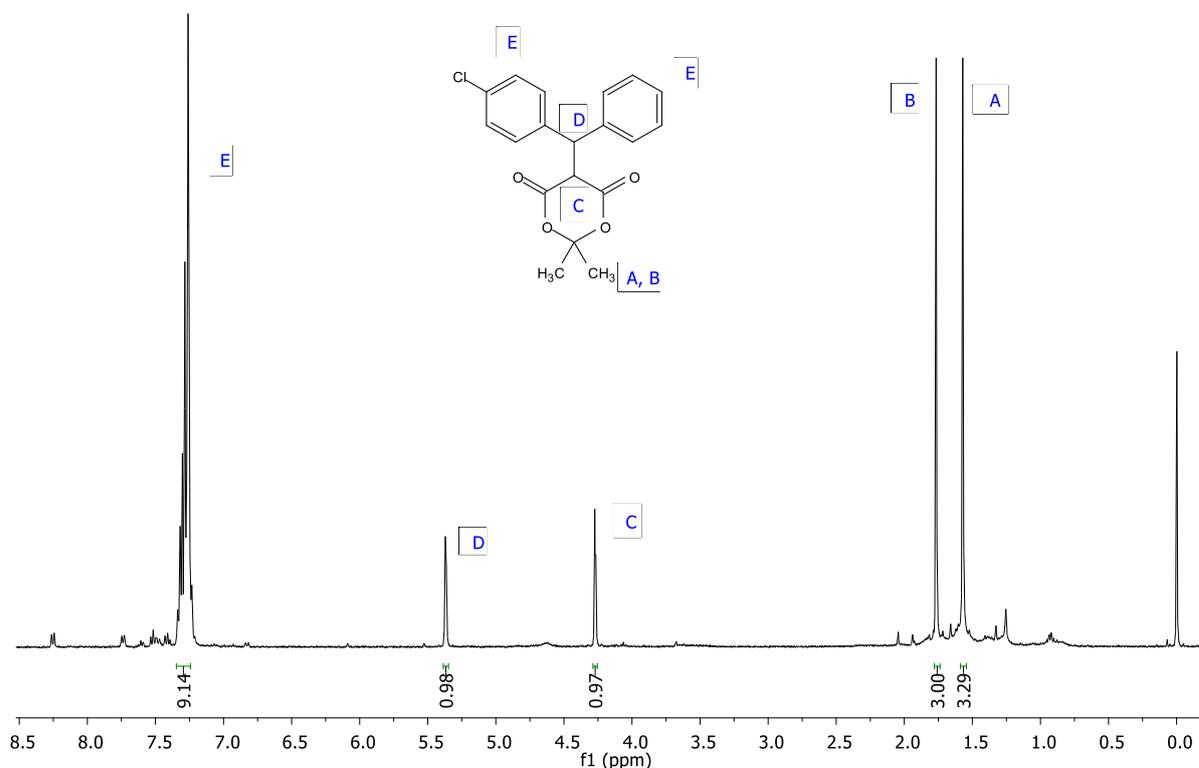
Tabela 4 – Resultados obtidos em reações de adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum.



* Obtido por RMN ^1H .

O produto obtido nas entradas de 4 a 7 foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C para verificar se a estrutura desejada havia sido alcançada. O espectro de RMN ^1H do produto **4b** é apresentado na Figura 10.

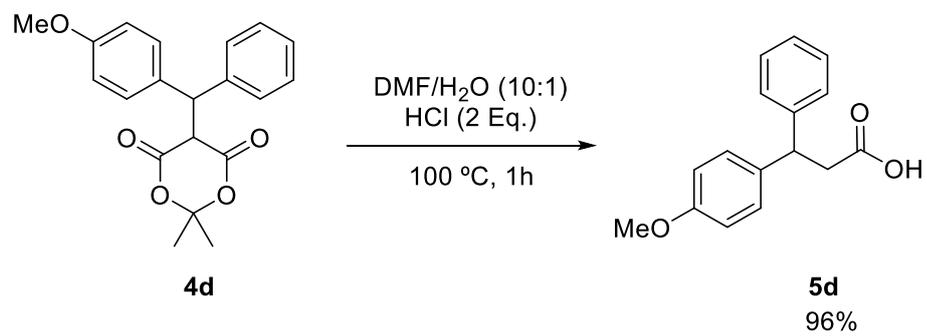
Figura 10 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **4b**.



O espectro da Figura 10 evidencia que a reação de adição conjugada ocorreu de maneira desejada. Isso se comprova pela presença de dois singletos correspondendo a um hidrogênio cada, um correspondendo ao hidrogênio do carbono α - carbonílico (4,27 ppm) ao hidrogênio β - carbonílico. É possível notar que a adição conjugada do intermediário aril-zinco-etil favoreceu a transferência do grupo arila, pois a contagem dos hidrogênios aromáticos totaliza 9 hidrogênios. Além disso, se houvesse ocorrido a transferência de etila, o espectro apresentaria multipletes na região alifática, o que não foi observado.

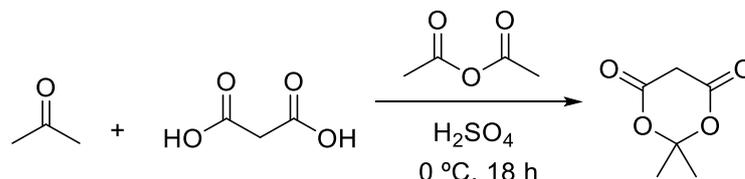
Como última etapa para a obtenção dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos, foi realizada a hidrólise descarboxilativa do composto **4b** (Esquema 16). O rendimento obtido nessa etapa foi de 96%, mostrando que essa reação leva a excelentes rendimentos e comprovando a viabilidade de obtenção de ácidos carboxílicos β -dissubstituídos através da rota proposta.

Esquema 16- Resultado obtido na hidrólise descarboxilativa do composto **4d**.



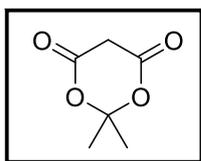
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.1. SÍNTESE DO ÁCIDO DE MELDRUM⁴⁰



Para o preparo de 20 mmol de ácido de Meldrum, foram adicionados em um balão de 25 mL bitubulado, com agitação magnética, à temperatura de 0°C, 2,080 g do ácido malônico (20 mmol), 1,67 mL de acetona (22,8 mmol), e 64 µL do ácido sulfúrico 98% P.A. (1,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos. Após esse período, foi realizada a adição gota a gota de 2,36 mL do anidrido acético (25 mmol) durante uma hora. A mistura reacional foi mantida em banho de gelo, sob agitação por 4 horas. Após esse período, levou-se a mistura a um freezer, permanecendo em repouso por 12 horas.

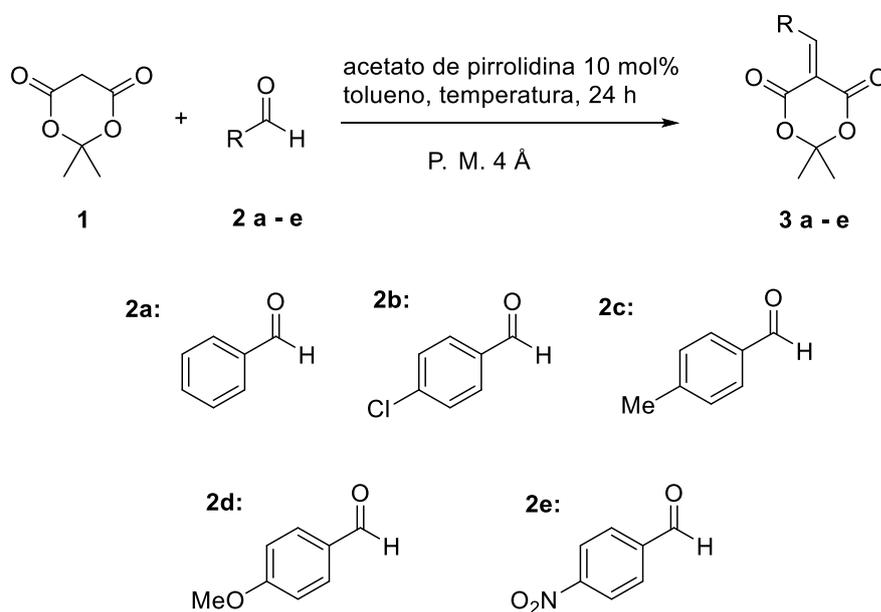
Após esse período, observou-se um produto sólido com coloração amarelada na mistura reacional. O sólido foi filtrado a vácuo, utilizando funil de Büchner, e lavado com água gelada. Ao final dessa etapa, foi obtido um produto sólido branco. O produto foi recristalizado com a adição de 4 mL de acetona e 5 mL de água. Posteriormente o sólido foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e seco em bomba de vácuo.



2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1).

Rendimento 54%. Obtido como um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 3,62 (s, 2H); 1,74 (s, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 163,2; 106,2; 36,1; 27,4.

6.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM²⁰



6.2.1. Síntese dos derivados 3a e 3d:

Em um balão bitubulado de 50 mL, com agitação magnética, 0,6336 g do ácido de Meldrum (4,4 mmol) foi dissolvido em 22 mL de tolueno seco, a temperatura ambiente. A esse sistema foram adicionados 0,4 g de peneira molecular 4Å previamente ativada. Em seguida foi adicionado o aldeído apropriado (4,0 mmol) ao sistema reacional. Por fim, foram adicionados 33 µL de pirrolidina (0,4 mmol) e 60 µL de ácido acético glacial (0,4 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por 24 horas.

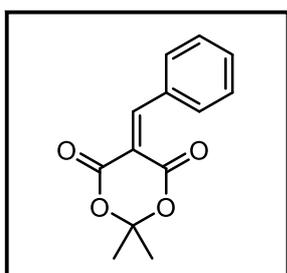
Para isolar os derivados alquilidenos do ácido de Meldrum, após o término da reação, a mistura reacional foi lavada (3 x 10 mL) com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi recolhida e as fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. Os sólidos obtidos foram recristalizados em metanol, filtrados e secos sob vácuo.

6.2.2. Síntese dos derivados 3b, 3c e 3e:

Em um balão bitubulado de 50 mL, com agitação magnética, 0,6336 g do ácido de Meldrum (4,4 mmol) foi dissolvido em 8,8 mL de tolueno seco (22 mL para a síntese do alquilideno **3e**), a 50°C. A esse sistema foram adicionados 0,4 g de

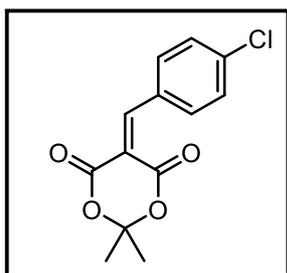
peneira molecular 4Å previamente ativada. Em seguida foi adicionado o aldeído apropriado (4,0 mmol) ao sistema reacional. Por fim, foram adicionados 33 µL de pirrolidina (0,4 mmol) e 60 µL de ácido acético glacial (0,4 mmol) ao balão. A mistura reacional foi mantida sob agitação, a 50 °C, por 24 horas.

Para isolar os derivados alquilídenos do ácido de Meldrum, após o término da reação, a mistura reacional foi lavada (3 x 10 mL) com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi recolhida e as fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e evaporadas em rotaevaporador. Os sólidos obtidos foram recristalizados em metanol, filtrados e secos sob vácuo.



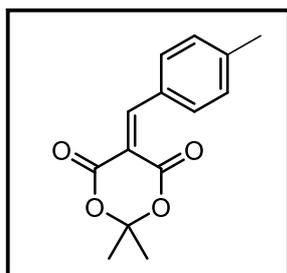
5-benzilideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3a).

Rendimento 45%. Obtido como um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 8,35 (s, 1H); 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,52 – 7,45 (m, 1H); 7,40 (dd, *J* = 7,9, 7,4 Hz, 2H); 1,74 (s, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 163,1; 157,9; 133,6; 133,5; 131,7; 128,6; 114,9; 104,5; 27,5.



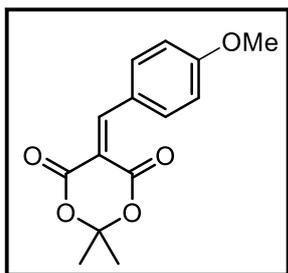
5-(4-clorobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

(3b). Rendimento 47 %. Obtido como um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 8,37 (s, 1H); 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 1,80 (s, 6H).

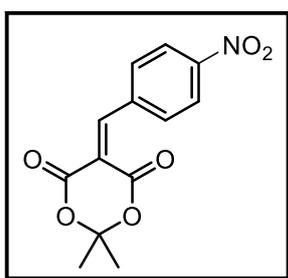


2,2-dimetil-5-(4-metilbenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona

(3c). Rendimento 45 %. Obtido como um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 8,37 (s, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 1,77 (s, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 163,5; 160,0; 158,2; 145,42; 134,2; 129,5; 129,1; 113,4; 104,3; 27,6; 22,0.

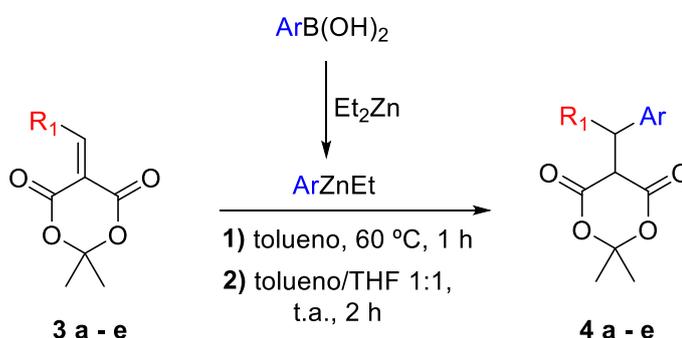


5-(4-metoxibenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3d). Rendimento 65 %. Obtido como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 8,38 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 6,98 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 1,78 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 164,6; 164,1; 160,4; 157,9; 137,6; 124,7; 114,4; 110,8; 104,1; 55,7; 27,5.



2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (3e). Rendimento 22 %. Obtido como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 8,45 (s, 1H); 8,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 1,83 (s, 6H).

6.3. REAÇÃO DE ADIÇÃO CONJUGADA EM DERIVADOS ALQUILIDENOS DO ÁCIDO DE MELDRUM



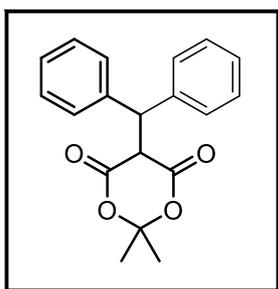
Em um tubo Schlenk de 10 mL, mantido sob atmosfera inerte e agitação magnética, se dissolveu 0,0879g do ácido fenilborônico (0,72 mmol) em 1,2 mL de tolueno seco. A temperatura da solução foi reduzida a 0°C e foi adicionado lentamente 1,44 mL de solução de dietilzinco 1,5 M em tolueno (2,16 mmol). A seguir, a temperatura do meio reacional foi elevada para 60°C e foi mantida a agitação por 1 hora.

Após a geração do intermediário aril-zinco-etil, a mistura reacional foi novamente levada a temperatura de 0 °C. Em seguida, foi adicionado lentamente 0,3 mmol do derivado alquilideno do ácido de Meldrum previamente dissolvido em 1,2 mL de

THF. O sistema foi removido do banho de gelo e se conduziu a reação sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas.

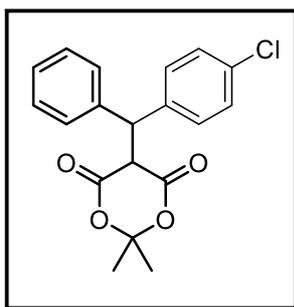
Para concluir a reação, adicionou-se gota-3 mL de solução saturada de NH_4Cl ao sistema. O bruto reacional foi transferido para uma pera de decantação, onde foram adicionados mais 10 mL de acetato de etila e 5 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Após a separação, a fase orgânica foi recolhida e a fase aquosa foi tratada com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e evaporadas em rotaevaporador.

O produto foi purificado através de cromatografia flash, utilizando mistura acetato/hexano em diferentes proporções. Após a separação cromatográfica, evaporou-se o solvente em rotaevaporador e secou-se o produto obtido em bomba de vácuo.



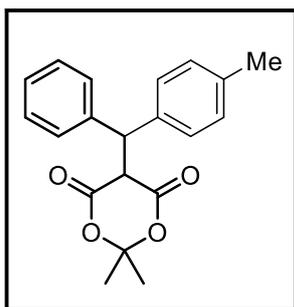
5-benzidril-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4a).

Rendimento 75%. Obtido como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,37 – 7,19 (m, 10H); 5,40 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,53 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 164,7; 140,1; 129,2; 128,4; 127,1; 105,2; 51,1; 49,1; 28,2; 27,6.



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

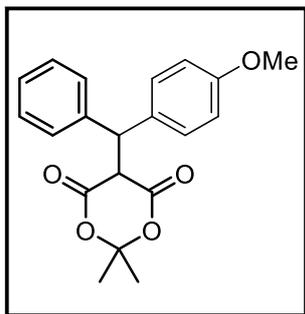
Rendimento 80 %. Obtido como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,35 – 7,19 (m, 9H); 5,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 4,26 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,56 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 164,6; 164,4; 139,6; 138,6; 130,7; 129,1; 128,6; 128,5; 127,3; 105,2; 51,0; 48,3; 28,2; 27,5.



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

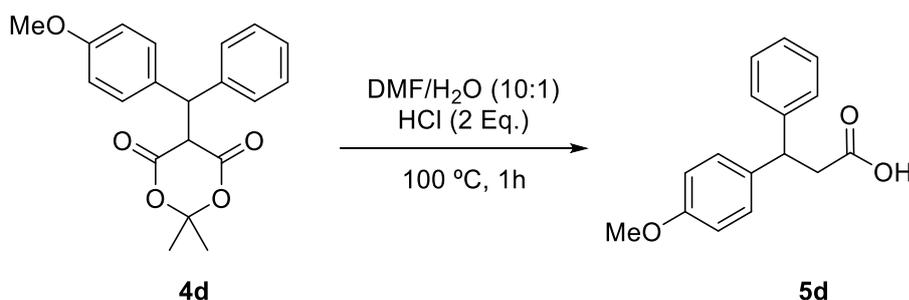
Rendimento 76 %. Obtido como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,55 – 7,05 (m, 9H); 5,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 4,29 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 1,52 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 164,8; 140,3; 137,0; 136,8; 135,6; 129,1; 128,4; 127,0;

105,1; 51,2; 48,8; 28,3; 27,6; 21,0.

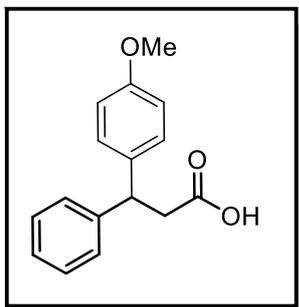


5-((4-metoxifenil)(fenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4d). Rendimento 85 %. Obtido como um sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,39 – 7,16 (m, 7H); 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 4,30 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 3,17 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,52 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 164,9; 164,7; 158,6; 140,4; 135,6; 132,0; 130,5; 129,0; 128,4; 127,0; 113,8; 105,1; 55,2; 51,2; 48,5; 28,3; 27,6.

6.4. OBTENÇÃO DO ÁCIDO CARBOXÍLICO β - DISSUBSTITUÍDO⁴¹



Em um balão bitubulado de 25 mL, com agitação magnética, 0,0860 g do ácido 3-(4-clorofenil)-3-fenilpropanóico (0,5 mmol) foi dissolvido em 2,2 mL de uma solução de DMF/ H_2O 10:1. A seguir, procedeu-se a adição de 41 μL de uma solução de HCl 37% em peso (0,5 mmol) ao balão. O sistema foi aquecido a 100 $^\circ\text{C}$ e a reação foi mantida sob agitação durante 1 hora. Após esse período, adicionou-se ao sistema 10 mL de solução saturada de NaCl e a mistura resultante foi extraída com 3 x 5 mL de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e evaporadas em rotaevaporador. O sólido obtido foi seco em bomba de vácuo por 4 horas.



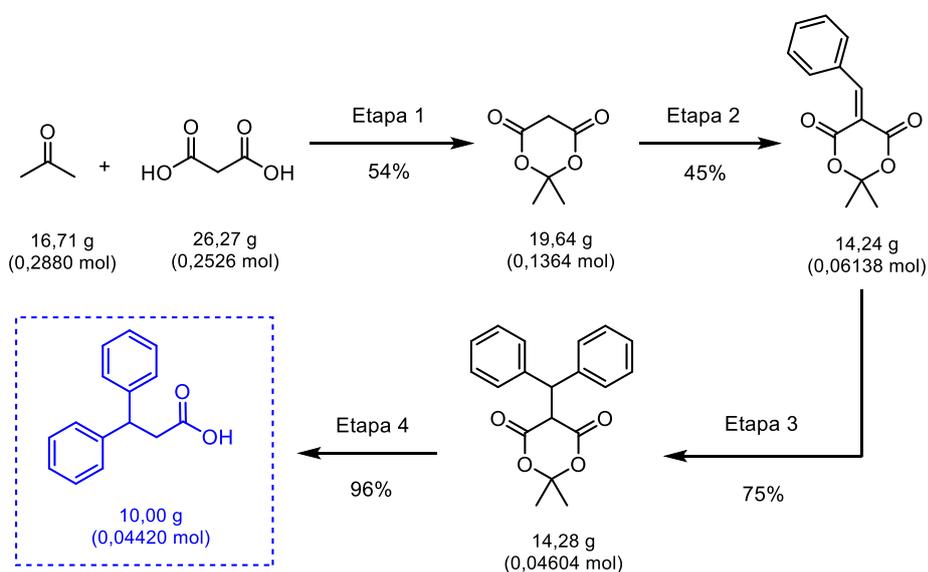
Ácido 3-fenil-3-(p-toluid)propanóico (5c).

Rendimento 96 %. Obtido como um sólido laranja. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 7,37 – 7,05 (m, 7H); 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,48 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

7. CUSTOS DO PROJETO

Neste tópico, são apresentados os custos para a produção de 10 g dos ácidos carboxílicos β - dissustituídos sintetizados nesse projeto. Os custos com mão-de-obra foram calculados com base no piso salarial de um profissional de química (seis salários mínimos, R\$ 5.280,00)⁴². Considerando que o número de horas trabalhadas em um mês seja 220h, esse profissional recebe R\$ 24,00 por hora. Porém, o custo com salário do funcionário, para uma indústria, é de cerca de 50% superior a remuneração bruta.⁴² Nesse caso, considerou-se um custo de R\$ 36,00 por hora empregada na síntese dos compostos. Nos cálculos foi considerado o rendimento global e os rendimentos obtidos nas 4 etapas necessárias para a síntese dos compostos de interesse. O Esquema 17 apresenta o rendimento obtido nas 4 etapas para a síntese do composto **5a** e correlaciona com a quantidade de materiais de partida necessários para obter 10 g de produto. O rendimento da Etapa 4 foi considerado de 96%, assim como o rendimento obtido na síntese do composto **5c**. O procedimento para cálculo de custos de reagentes para os demais compostos foi realizado de maneira análoga. O investimento necessário para compra de vidrarias e equipamentos, não foram considerados nos cálculos pois se admitiu que são itens básicos que estão presentes em qualquer laboratório e que o produto será sintetizado em um laboratório que já possui tal estrutura.

Esquema 17 – Relação entre as etapas e quantidade de materiais necessários para a síntese de 10,00 g de ácido 3,3- difenilpropanóico.



Os preços de todos os reagentes e solventes utilizados na síntese dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos foram cotados e estão reunidos na Tabela 5.⁴³⁻⁶⁶

Tabela 5 – Dados referentes aos materiais utilizados na síntese dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos.

Reagente/Solvente	Marca	Especificação	Quantidade	Preço (R\$)
4- clorobenzaldeído	Aldrich	97%	50 g	286,0
4- metilbenzaldeído	Aldrich	97%	100 g	239,0
4- nitrobenzaldeído	Aldrich	98%	100 g	1019,0
Acetato de Etila	Vetec	ACS	1 L	25,0
Acetona	Vetec	ACS	1 L	25,0
Ácido Acético Glacial	Vetec	ACS	1 L	25,5
Ácido clorídrico	Vetec	37%	1 L	24,0
Ácido Fenilborônico	Aldrich	99%	50 g	1833,0
Ácido Malônico	Sigma-Aldrich	99%	100 g	212,0
Ácido Sulfúrico	Vetec	95-99%	1 L	37,0
Anidrido Acético	Sigma-Aldrich	>99%	1 L	464,0
Anisaldeído	Aldrich	98%	100 g	375,0
Benzaldeído	Sigma-Aldrich	>99%	100 g	191,0
Bicarbonato de Sódio	Sigma	p.a.	1 Kg	200,0
Cloreto de amônio	Vetec	ACS, p.a.	1 Kg	24,0
Dietilzinco	Aldrich	1,5 M em tolueno	100 mL	896,0
DMF	Sigma-Aldrich	Anidro, 99,8%	1 L	384,0
Hexano	Vetec	ACS, 99%	1 L	172,0
Metanol	Vetec	ACS	1 L	16,0
Peneira Molecular	Sigma-Aldrich	4 Å	1 Kg	500,0
Pirrolidina	Aldrich	99%	500 mL	674,0
Sulfato de Magnésio	Sigma-Aldrich	Anidro, >99,5%	1 Kg	513,0
THF	Vetec	ACS	1 L	74,0
Tolueno	Vetec	ACS	1 L	29,0

A partir do custo dos materiais apresentados na Tabela 5 e dos custos com mão-de-obra, foi calculado o investimento necessário para a produção de 10 g de cada composto sintetizado nesse projeto. O custo de cada etapa foi calculado separadamente para que fosse possível avaliar qual etapa possui maior impacto no valor total do produto. Na Tabela 6 é apresentada a avaliação dos custos de produção do composto **5a**. O mesmo procedimento foi empregado para o cálculo do custo para os demais compostos. As tabelas com os dados dos compostos **5 b-e** estão disponíveis nos apêndices Q, R, S e T.

Tabela 6 – Custo de produção de 10 g do ácido 3,3- difenilpropanóico (5a).

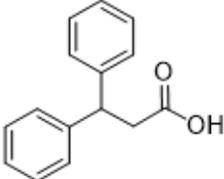
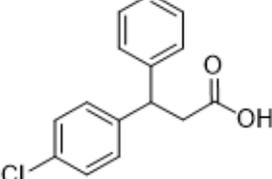
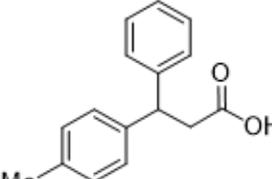
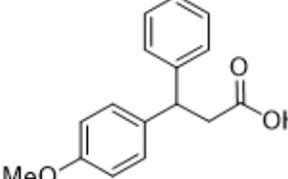
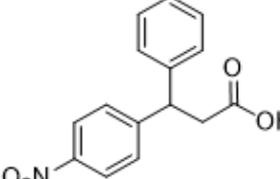
Etapa	Insumo	Quantidade	Preço (R\$)	Quantidade Utilizada	Custo no Processo (R\$)
1	Mão-de-obra	1h	34,09	18 h	613,62
	Acetona	1 L	25	21,1 mL	0,53
	Anidrido Acético	1 L	464	29,8 mL	13,84
	Ácido Malônico	100 g	212	26,3 g	55,69
	Ácido Sulfúrico	1 L	37	0,8 mL	0,03
Total Etapa					683,70
2	Mão-de-obra	1h	34,09	26 h	886,34
	Ácido Acético Glacial	1 L	25,5	1,9 mL	0,05
	Pirrolidina	500 mL	674	1,0 mL	1,38
	Tolueno	1 L	29	682 mL	19,78
	Peneira Molecular	1 kg	500	12,4 g	6,20
	Metanol	1 L	16	1240 mL	19,84
	Benzaldeído	100 g	191	13,1 mL	25,10
	Bicarbonato de Sódio	1 kg	200	89,3 g	17,86
	Acetato de Etila	1 L	25	930,0 mL	23,25
	Sulfato de Magnésio	1 kg	513	31 g	15,90
Total Etapa					1015,70
3	Mão-de-obra	1h	34,09	5 h	170,45
	Ácido Fenilborônico	50 g	1833	18 g	659,30
	THF	1 L	74	245,5 mL	18,17
	Tolueno	1 L	29	245,5 mL	7,12
	Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	61,4 g	31,49
	Dietilzinco	800 mL	5258	294,6 mL	1772,44
	Cloreto de Amônio	1 kg	24	5,7 g	0,14
Total Etapa					2659,10
4	Mão-de-obra	1h	34,09	3 h	102,27
	DMF	1 L	384	92,1 mL	35,35
	Ácido Clorídrico	1 L	24	12,9 mL	0,31
Total Etapa					137,93
Custo Total					4496,44

A partir dos dados apresentados na Tabela 6, é possível observar que a etapa que possui o maior impacto nos custos para a produção do ácido 3,3-difenilpropanóico é a etapa 3, a adição conjugada do grupo arila no derivado

alquilideno do ácido de Meldrum. Esse comportamento se repete no cálculo dos custos para os demais compostos. Isso ocorre por causa do volume necessário de dietilzinco nessa etapa. Na reação, são utilizados 2,5 equivalentes de ácido fenilborônico e 7,5 equivalentes de dietilzinco. Para cada mol de ácido fenilborônico utilizado, são necessários 3 mols de Et_2Zn para realizar a reação de troca B-Zn. Isso ocorre porque 2 mols de Et_2Zn são consumidos reagindo com os hidrogênios do ácido fenilborônico e o terceiro mol é o responsável pela troca B-Zn. Esse alto consumo de dietilzinco, que possui um preço relativamente elevado, faz com que essa etapa apresente um alto custo para a fabricação dos ácidos carboxílicos β -dissubstituídos.

Na Tabela 7 são expostos os custos para a produção de 10g dos ácidos carboxílicos sintetizados nesse projeto. Também são apresentados os preços de alguns ácidos carboxílicos comercialmente disponíveis (**5a** e **5d**).^{63,64} Os ácidos **5c**, **5d** e **5e** não estão comercialmente disponíveis e a proposta de utilizá-los como blocos construtores em síntese orgânica é inédita. Para o composto **5a**, nota-se que o custo de produção obtido pela rota proposta nesse projeto é muito superior ao preço de venda de 10g desse ácido. Portanto a rota proposta não seria economicamente viável para sua produção. Entretanto, para o composto **5d**, o preço de venda de 10g desse composto é cerca de 7 vezes maior que o custo de produção pela rota proposta nesse projeto. Nesse caso, a produção do ácido **5d** seria economicamente viável, já que se o produto fosse vendido a preços comparáveis aos de mercado, a margem de lucro obtida seria elevada.

Tabela 7 – Custo de produção de 10 g dos ácidos carboxílicos β- dissustituídos.

Composto	Estrutura	Etapa	Custo (R\$)	Preço Mercado (R\$)
5a		1	683,7	150,0
		2	1015,7	
		3	2659,1	
		4	137,9	
		Total	4496,4	
5b		1	669,6	N.D.
		2	1017,2	
		3	2200,5	
		4	133,3	
		Total	4020,6	
5c		1	668,2	N.D.
		2	980,5	
		3	2485,7	
		4	135,9	
		Total	4270,3	
5d		1	651,4	22040,0
		2	962,7	
		3	2109,2	
		4	133,8	
		Total	3857,0	
5e		1	712,4	N.D.
		2	1201,3	
		3	1864,0	
		4	132,0	
		Total	3909,8	

8. CONCLUSÃO

A síntese dos ácidos carboxílicos β - dissustituídos foi realizada com sucesso através da rota proposta. Os rendimentos globais foram moderados devido ao baixo rendimento das etapas de obtenção do ácido de Meldrum e formação dos seus derivados alquilidenos. A reação de adição conjugada em derivados alquilidenos do ácido de Meldrum utilizando a reação de troca B-Zn apresentou bons rendimentos (48% - 85%) além de ser realizada em temperatura ambiente e se completar em apenas 2h. Como desvantagem, essa etapa trouxe grande impacto no custo para obtenção dos ácidos carboxílicos devido a quantidade elevada de dietilzinco necessária para realizar a troca B-Zn.

Quando comparados os preços de venda de alguns ácidos carboxílicos β -dissustituídos com o custo de produção obtido pela rota proposta, verificou-se que a viabilidade econômica de produção dependerá do ácido a ser produzido. Em um dos casos analisados, a produção não se demonstrou viável, enquanto em outro caso, o custo de obtenção do ácido pela rota proposta foi 7 vezes menor que o preço de comercialização.

A futura utilização dessa rota sintética em escala industrial depende da otimização das etapas de produção do ácido de Meldrum e de obtenção dos derivados alquilidenos, de modo a obter maiores rendimentos e um menor tempo reacional, que impacta nos custos com mão-de-obra. A etapa de adição conjugada utilizando a reação de troca B-Zn, apesar de ter apresentado o maior custo na obtenção dos produtos, mostrou-se bem-sucedida e aplicável a derivados alquilidenos do ácido de Meldrum, comportando-se de maneira regioseletiva e transferindo seletivamente o grupo arila.

O sucesso dessa reação motiva futuros estudos de sua aplicação em adições conjugadas assimétricas e adições conjugadas em derivados alquilidenos dissustituídos, formando centros estereogênicos quaternários totalmente substituídos por carbono.

REFERÊNCIAS

- 1 - NASDAC. **Generic drugs: Revolutionary Change in the Global Pharmaceutical Industry**. Disponível em: <http://www.nasdaq.com/article/generic-drugs-revolutionary-change-in-the-global-pharmaceutical-industry-cm576603>. Acessado em 22/10/2016 às 18:11.
- 2 - LIN, J.; LIAO, S.; HRUBY, V.J.; Asymmetric Syntheses of Highly Hydrophobic Chimeric Aromatic Amino Acids: 2-Amino-3,3"-Diarylpropionic Acids. **Tetrahedron Letters**, 1998, 39, p 3117 – 3120.
- 3 - MATTEI, P.; et al. Discovery and optimisation of 1-hydroxyimino-3,3-diphenylpropanes, a new class of orally active GPBAR1 (TGR5) agonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2013, 23 p 4627 – 4632.
- 4 - AIDHEN, I. S.; TIWARI, P. K.; A Weinreb Amide Based Building Block for Convenient Access to β, β -Diarylacroleins: Synthesis of 3-Arylindanones. **European Journal of Organic Chemistry**, 2016, p 2637 – 2646.
- 5 - GU, Y.; XUE, K.; Direct oxidative cyclization of 3-arylpropionic acids using PIFA or Oxone: synthesis of 3,4-dihydrocoumarins. **Tetrahedron Letters**, 2010, 51, p 192 – 196.
- 6 - MELDRUM, A. J.; A β -lactonic Acid from Acetone and Malonic Acid, **Journal of American Chemical Society**, 1903, 93, p 598 – 601.
- 7 - BORDWELL, F. G.; Equilibrium acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. **Accounts of Chemical Research**, 1988, 21, p 456 – 463.
- 8 - GAO, J.; MO, Y.; BYUN, K.; New Insight on the Origin of the Unusual Acidity of Meldrum's Acid from ab Initio and Combined QM/MM Simulation Study, **Journal of American Chemical Society**, 2001, 123, p 3974 – 3979.
- 9 - DUMAS, A. M.; **Development of New Domino Reactions of Alkylidene Meldrum's Acids Involving Friedel-Crafts Chemistry and Catalytic Conjugate Allylation of Alkylidene Meldrum's Acids**. 2009. 103 f. Tese (Doutorado em Química). University of Waterloo. Waterloo, Canada, 2009.

10 - BERNASCONI, C. F.; Intrinsic barriers of reactions and the principle of nonperfect synchronization, **Accounts of Chemical Research**, 1987, 20, p 301 – 308.

11 - KAUMMANS, O.; MAYR, H.; Electrophilicity Parameters of 5-Benzylidene-2,2-dimethyl[1,3]dioxane-4,6-diones (Benzylidene Meldrum's Acids). **Journal of Organic Chemistry**, 2008, 73(7), p 2738 – 2745.

12 - KAUMMANS; O., MAYR, H.; LUCIUS, R.; Determination of the Electrophilicity Parameters of Diethyl Benzylidenemalonates in Dimethyl Sulfoxide: Reference Electrophiles for Characterizing Strong Nucleophiles, **Chemistry a European Journal**, 2008, 14, p 9675 – 9682.

13 - KIYANI, H.; GHORBANI, F.; Sodium Ascorbate as Green and Efficient Catalyst for Knoevenagel Condensation of Aryl Aldehydes with Meldrum's Acid in Aqueous Media, **Jordan Journal of Chemistry**, 2013, 8(3), p 191 – 198.

14 - BIGI, F.; et al. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes. **Tetrahedron Letters**, 2001, 42, 5203-5205.

15 - GHOSH, S; DAS, J.; CHATTOPADHYAY, S.; A novel light induced Knoevenagel condensation of Meldrum's acid with aromatic aldehydes in aqueous ethanol, **Tetrahedron Letters**, 2011, 52, p 2869 – 2872.

16 - COREY, E. J.; The Mechanism of the Decarboxylation of α,β - and β,γ -Unsaturated Malonic Acid Derivatives and the Course of Decarboxylative Condensation Reactions in Pyridine, **Journal of American Chemical Society**, 1952, 74, p 5897 – 5905.

17 - MILITE, C.; et al. Modulation of the activity of histone acetyltransferases by long chain alkylidenemalonates (LoCAMs), **Bioorganic Medicinal Chemistry**, 2011, 19, 3690.

18 - SALUNKHE, M. M.; et al. Ionic Liquid-Mediated Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid and Aldehydes, **Synthetic Communications**, 2006, 36, p 3043 - 3051.

- 19 - WADAGAONKAR, P. P.; et al. Klay-Catalysed Knoevenagel Condensation, **Current Science**, 1987, 56(15), p 771 – 772.
- 20 - FILLION, E; DUMAS, A. M.; SEED, A.; ZORZITTO, A. K.; A general and practical preparation of alkylidene Meldrum's acids, **Tetrahedron Letters**, 2007, 48 (40), p 7072 -7074.
- 21 - SOAI, K.; NIWA, S.; Enantloselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes, **Chemical Reviews**, 1992, 92, p 833 – 856.
- 22 - GONG, L.; et al. Conjugate Additions of α,β -Unsaturated Ketones with Arylzinc Species That Form in situ from Diethylzinc and Arylboronic Acids, **Synthesis**, 2004, 7, p 1057 – 1061.
- 23 - PAIXÃO, M. W.; LÜTDKE, D. S.; BRAGA, A. L.; Catalytic Enantioselective Arylations: Boron to Zinc Exchange as a Powerful Tool for the Generation of Transferable Aryl Groups, **Journal of Brazilian Chemical Society**, 2008, 19, p 813 – 830.
- 24 - WOUTERS, A. D.; Carboidratos como matéria-prima para a preparação de substratos quirais: Aplicações em Catálise Enantiosseletiva e Processos Diastereosseletivos, 2012, 105 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- 25 - ROSSITER, B. E.; SWINGLE, N. M.; Assimetric Conjugate Addition, **Chemical Reviews**, 1992, 92, p 771 – 806.
- 26 - CSÁKY, A. G.; HERRÁN, G.; MURCIA, C.; Conjugate addition reactions of carbon nucleophiles to electron-deficient dienes, **Chemical Society Reviews**, 2010, 39, p 4080 – 4102.
- 27 - KANE, V. V.; OSTROWSKI, P. C.; Higly Regioselective Additions of Certain 2-Lithio-1,3-Dithianes to Conjugated Ketones, **Tetrahedron Letters**, 1977, p 3549 – 3552.
- 28 - REICH, H. J.; SIKORSKI, W. H.; The Regioselectivity of Addition of Organolithium Reagents to Enones and Enals: The Role of HMPA, **Journal of American Chemical Society**, 2001, 123, p 6527 – 6535.

- 29 - CARREIRA, E. M.; KNÖPFEL, P. F.; The First Conjugate Addition Reaction of Terminal Alkynes Catalytic in Copper: Conjugate Addition of Alkynes in Water, **Journal of American Chemical Society**, 2003, 125, p 6054 – 6055.
- 30 - PORTAL RESÍDUOS SÓLIDOS. **A cadeia produtiva farmacêutica**. Disponível em: <http://www.portalresiduossolidos.com/a-cadeia-produtiva-farmaceutica/> acessado em 28/10/2016 às 17:18.
- 31 – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA E DE INSUMOS FARMACÊUTICOS. Disponível em: <http://abiquifi.org.br/venda-de-genericos-no-brasil-cresce-123-em-volume-no-1o-semester/>. Acessado em 28/10/2016 às 17:57.
- 32 – GUIA DA FARMÁCIA. Banco de dados. Disponível em: <http://www.guiadafarmacia.com.br/suplementos-especiais/genericos/genericos-2015/9722-crescimento-no-setor-apesar-da-economia-fracas>. Acessado em 28/10/2016 às 15:00.
- 33 – DRUGBANK. Banco de dados. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00528> acessado em 28/10/2016 às 21:58.
- 34 - DRUGBANK. Banco de dados. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04825> acessado em 28/10/2016 às 22:10.
- 35 - DRUGBANK. Banco de dados. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01100> acessado em 28/10/2016 às 22:15.
- 36 - DRUGBANK. Banco de dados. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01036> acessado em 28/10/2016 às 22:19.
- 37 - DRUGBANK. Banco de dados. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00835> acessado em 28/10/2016 às 22:23.
- 38 - DRUGBANK. Banco de dados. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01114> acessado em 28/10/2016 às 22:27.
- 39 - BELLER, M.; JUNGE, K.; SORRIBES, I.; Direct Catalytic N-Alkylation of Amines with Carboxylic Acids, **Journal of American Chemical Society**, 2014, 136 (40), p 14314 – 14319.
- 40 - The Dow Chemical Company. RELENYI, et al. Process for the preparation of Meldrum's Acid. US 4613671. 23/09/1986.
- 41 – DILMAN, A.D. et al. Nucleophilic trifluoromethylation of arylidene Meldrum's acids. **Tetrahedron Letters**, 2009, 50, p 2998 – 3000.

42 – JÚLIO CÉSAR ZANLUCA. **Cálculos de Encargos Sociais e Trabalhistas.**

Disponível em: <http://www.guiatrabalhista.com.br/tematicas/custostrabalhistas.htm>
acessado em 03/11/2016 às 22:25.

43 - SIGMA-ALDRICH. **4-Chlorobenzaldehyde.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/112216?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:22.

44 – SIGMA-ALDRICH. **p-Tolualdehyde.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/t35602?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:24.

45- SIGMA-ALDRICH. **4-nitrobenzaldehyde.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/130176?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:25.

46- SIGMA-ALDRICH. **Ethyl acetate.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000236?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:26.

47- SIGMA-ALDRICH. **Acetone.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000187?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:27.

48- SIGMA-ALDRICH. **Glacial Acetic Acid.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000141?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:29.

49- SIGMA-ALDRICH. **Hydrochloric acid.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000154?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:29.

50- SIGMA-ALDRICH. **Phenylboronic acid.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/p20009?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:30.

51- SIGMA-ALDRICH. **Malonic acid.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/m1296?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:31.

52- SIGMA-ALDRICH. **Sulfuric acid.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000190?lang=pt®ion=BR>
acessado em 15/11/2016 às 11:32.

53- SIGMA-ALDRICH. **Acetic anhydride.** Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/242845?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:33.

54- SIGMA-ALDRICH. **p-Anisaldehyde**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/a88107?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:34.

55- SIGMA-ALDRICH. **Benzaldehyde**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/418099?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:34.

56- SIGMA-ALDRICH. **Sodium bicarbonate**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigald/792519?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:35.

57- SIGMA-ALDRICH. **Ammonium chloride**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000113?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:36.

58- SIGMA-ALDRICH. **Diethylzinc**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/256781?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:37.

59- SIGMA-ALDRICH. **Dimethylformamide**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/227056?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:38.

60- SIGMA-ALDRICH. **Hexane**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v001086?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:39.

61- SIGMA-ALDRICH. **Methanol**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000102?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:39.

62- SIGMA-ALDRICH. **Molecular sieves**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigald/208604?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:40.

63- SIGMA-ALDRICH. **Pyrrolidine**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/p73803?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:42.

64- SIGMA-ALDRICH. **Magnesium sulfate**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigald/m7506?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:43.

65- SIGMA-ALDRICH. **Tetrahydrofuran**. Disponível em:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000241?lang=pt®ion=BR>

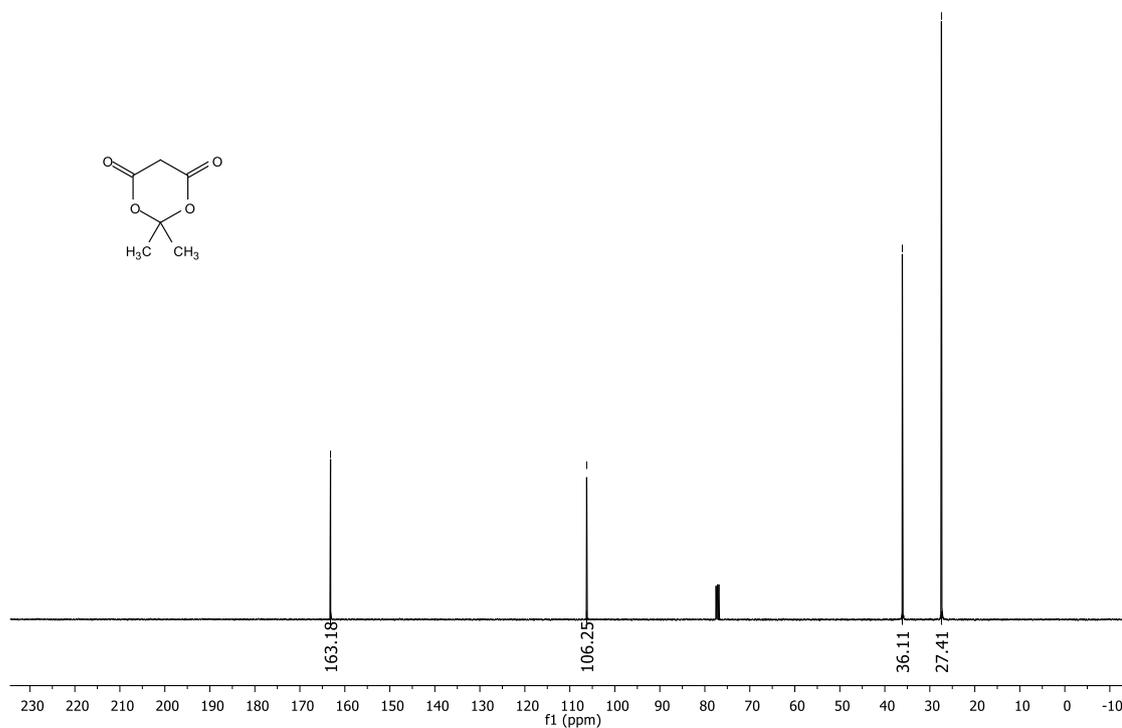
acessado em 15/11/2016 às 11:43.

66- SIGMA-ALDRICH. **Toluene**. Disponível em:

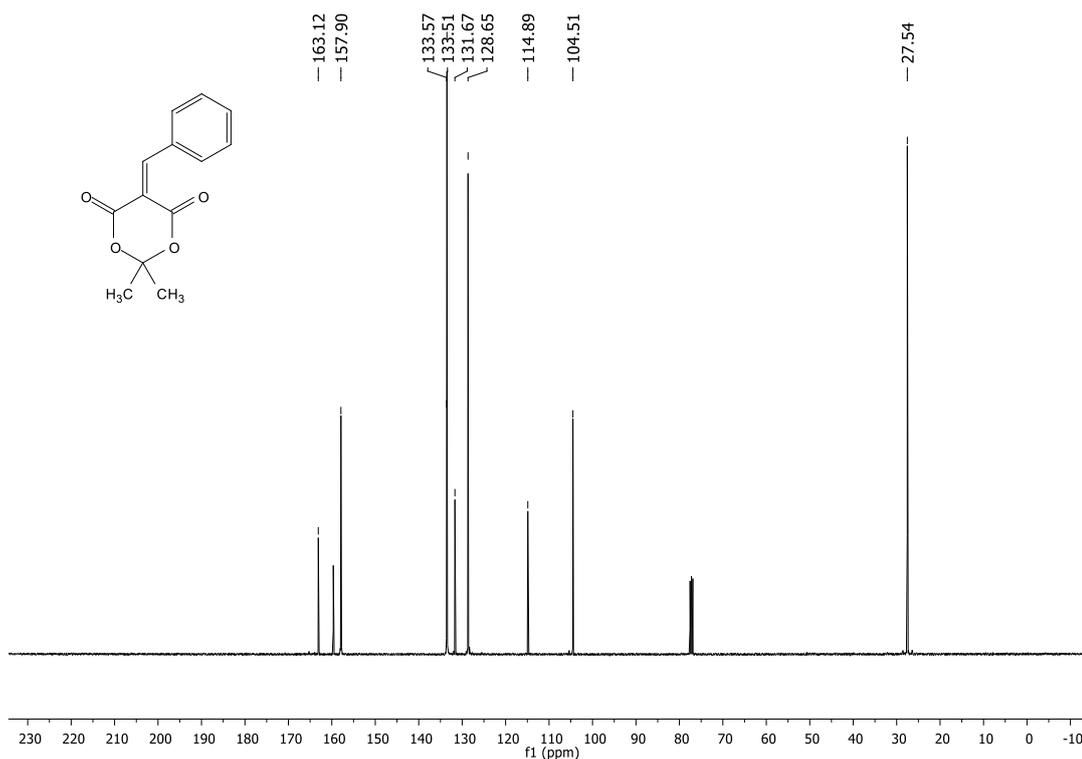
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/vetec/v000140?lang=pt®ion=BR>

acessado em 15/11/2016 às 11:44.

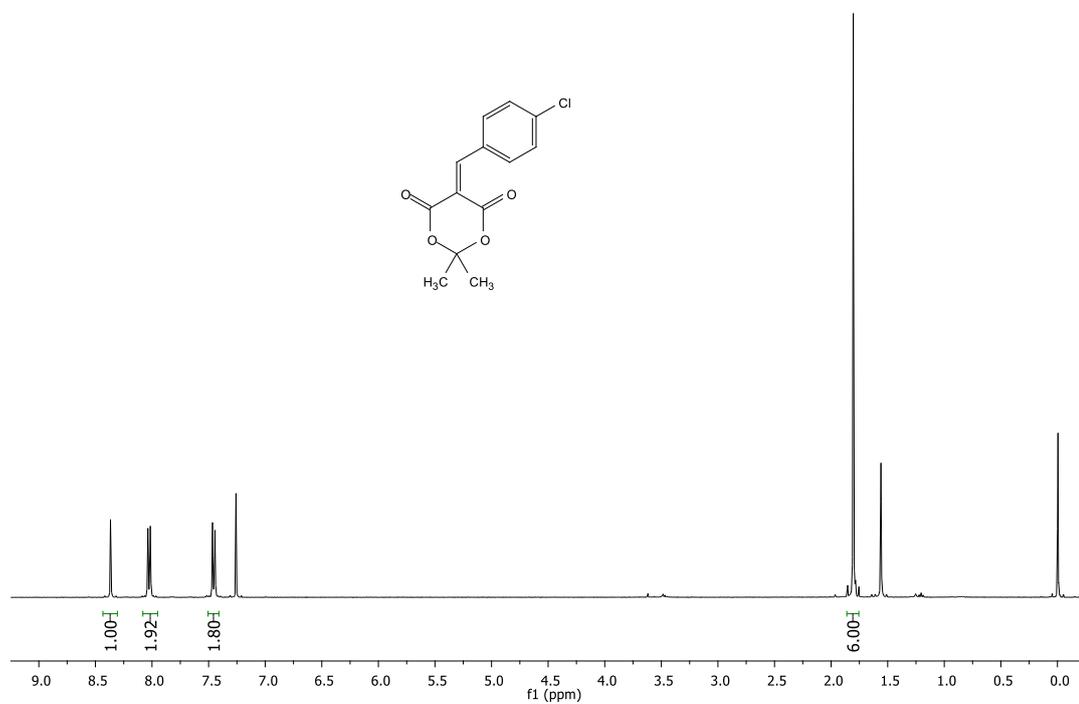
APÊNDICE A – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) DA 2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (1).



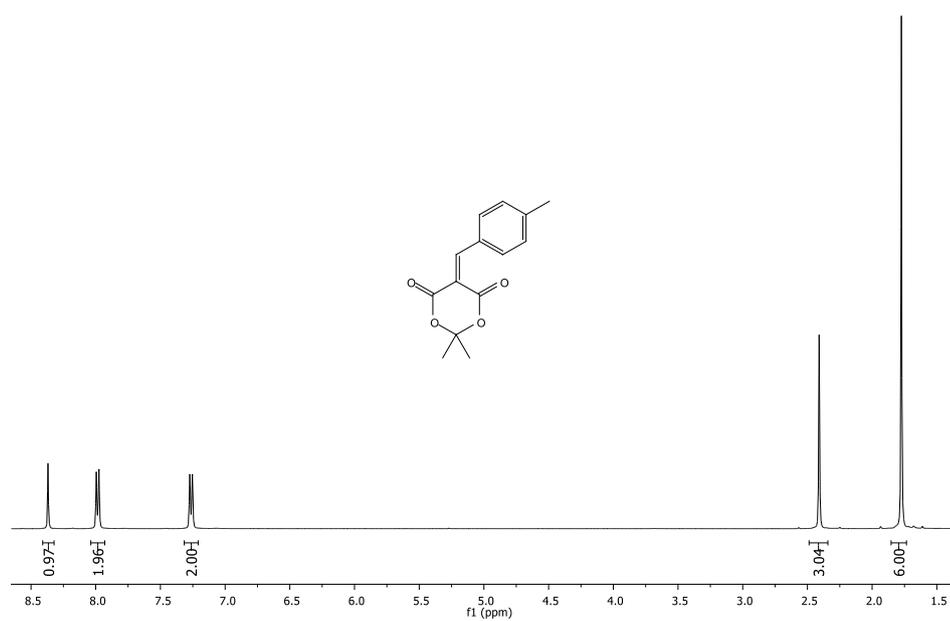
APÊNDICE B – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) DA 5-BENZILIDENO-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (3a).



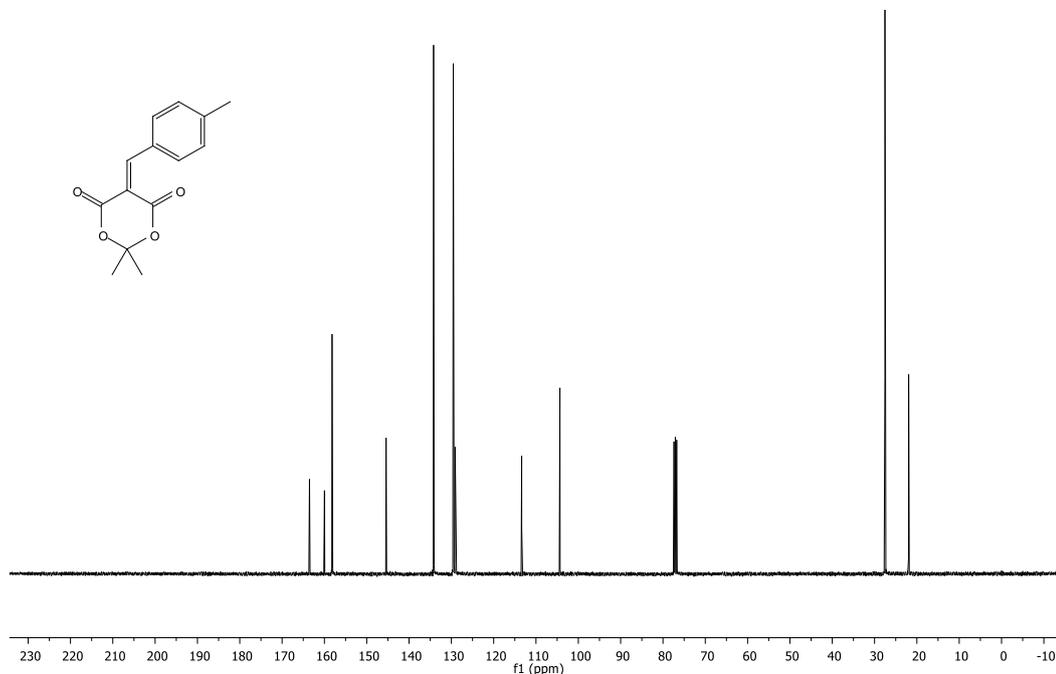
APÊNDICE C – ESPECTRO DE RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) DA 5-(4-CLOROBENZILIDENO)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (3b).



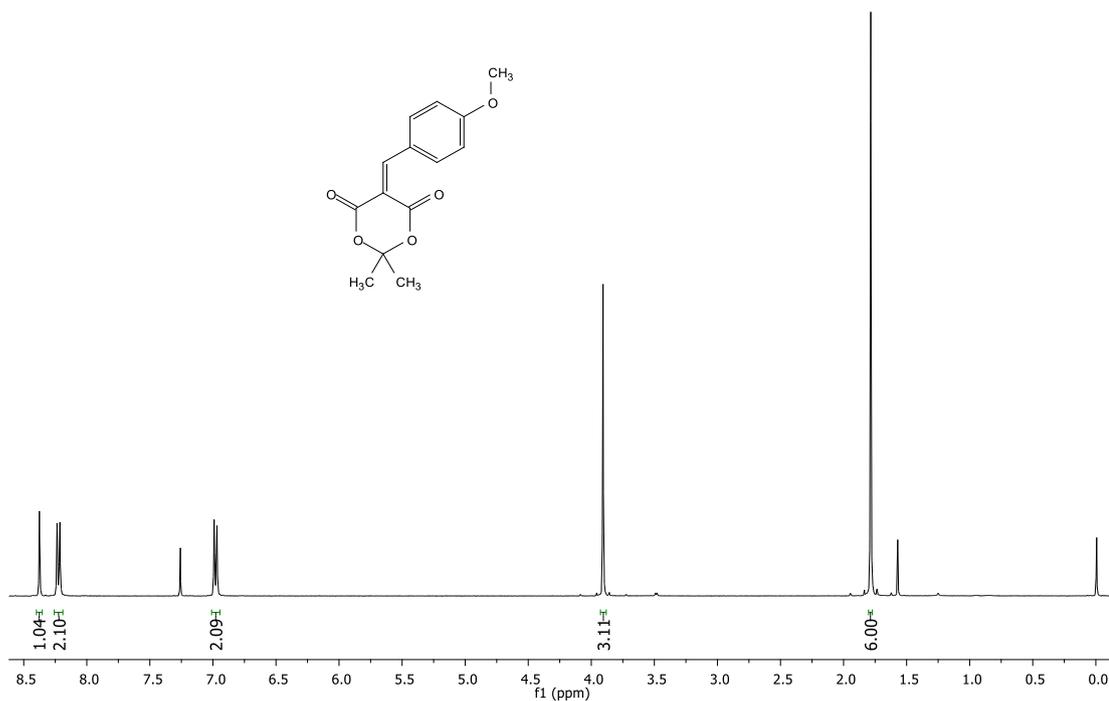
APÊNDICE D – ESPECTRO DE RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) DA 2,2-DIMETIL-5-(4-METILBENZILIDENO)-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA(3c).



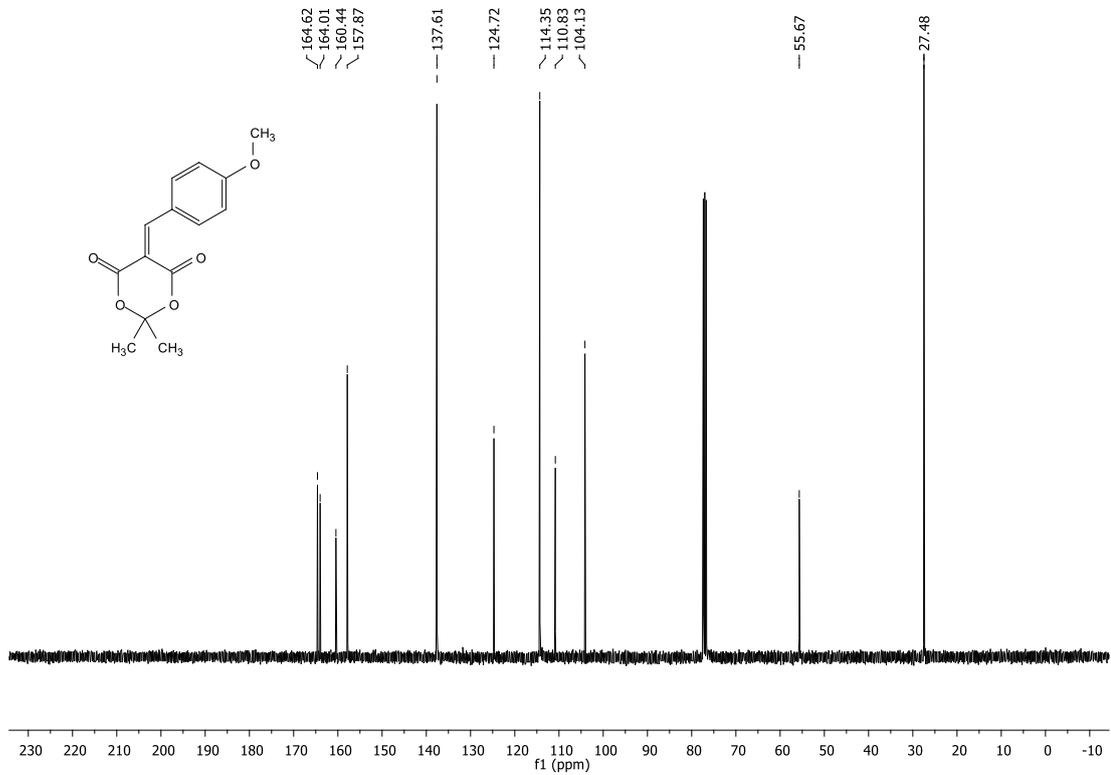
APÊNDICE E – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DA 2,2-DIMETIL-5-(4-METILBENZILIDENO)-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (3c).



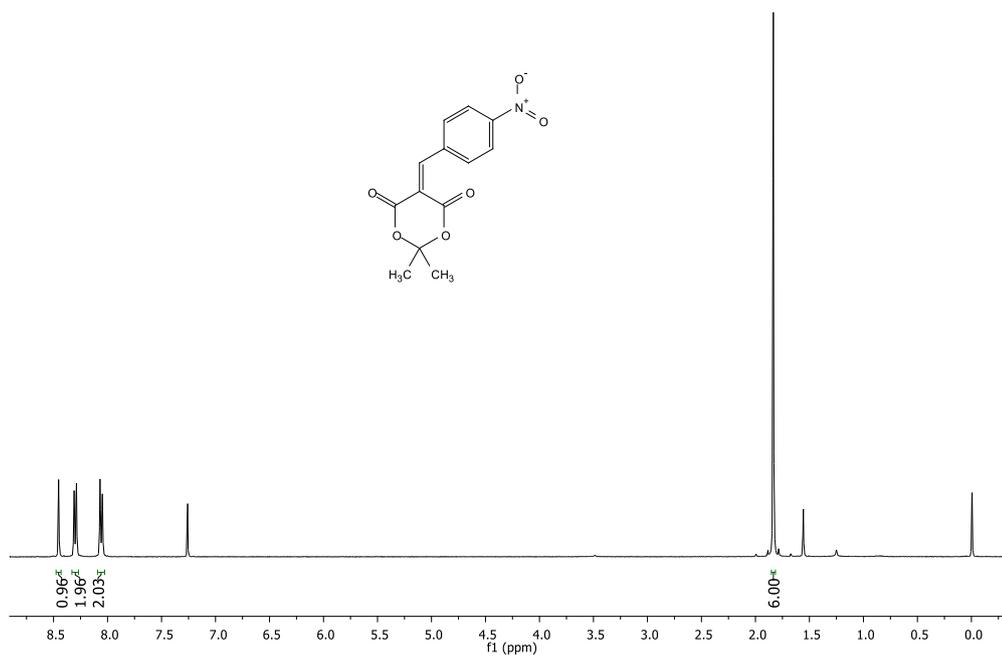
APÊNDICE F – ESPECTRO DE RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) DA 5-(4-METOXIBENZILIDENO)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (3d).



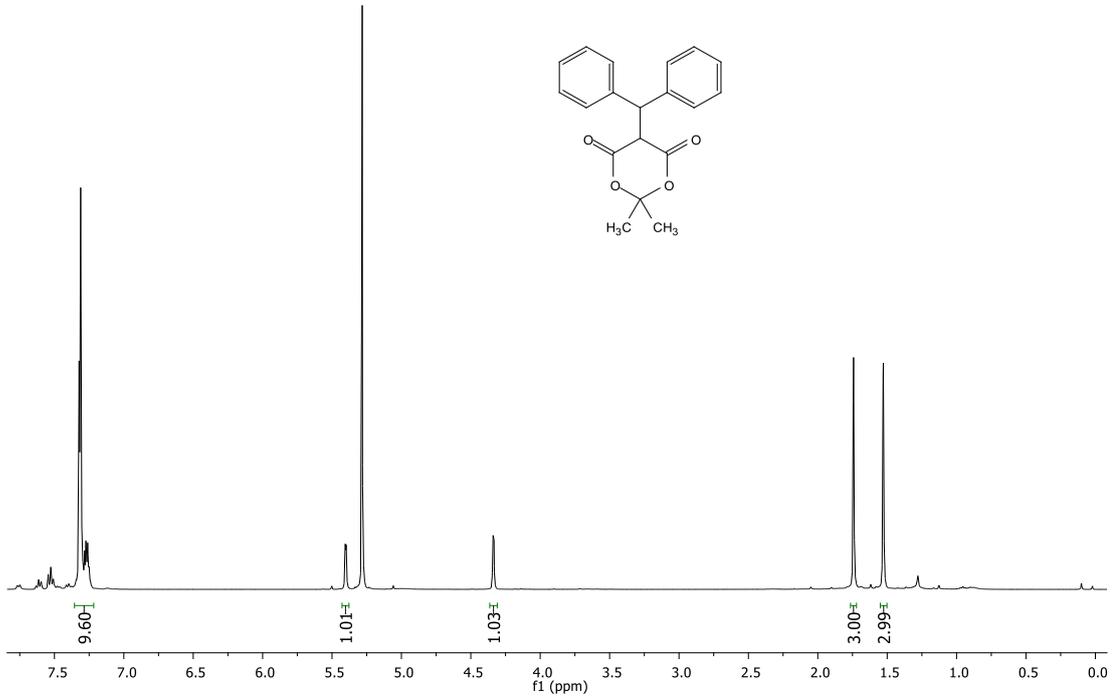
APÊNDICE G – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) DA 5-(4-METOXIBENZILIDENO)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (3d).



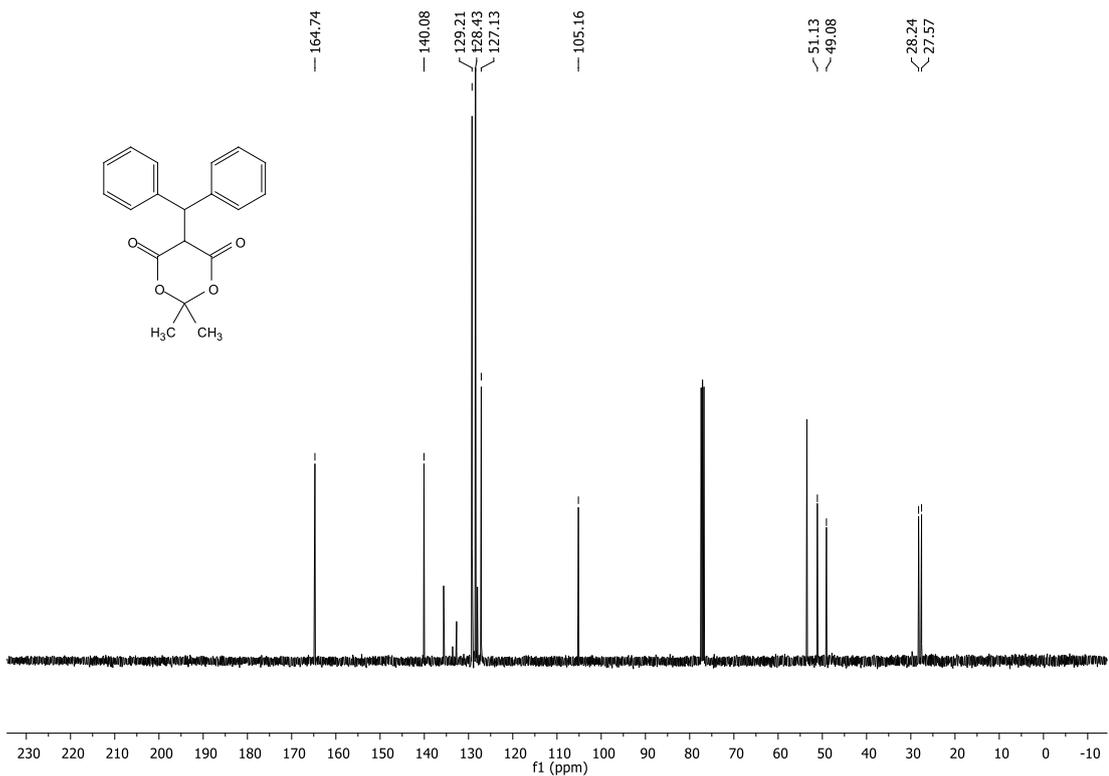
APÊNDICE H – ESPECTRO DE RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) DA 2,2-DIMETIL-5-(4-NITROBENZILIDENO)-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (3e).



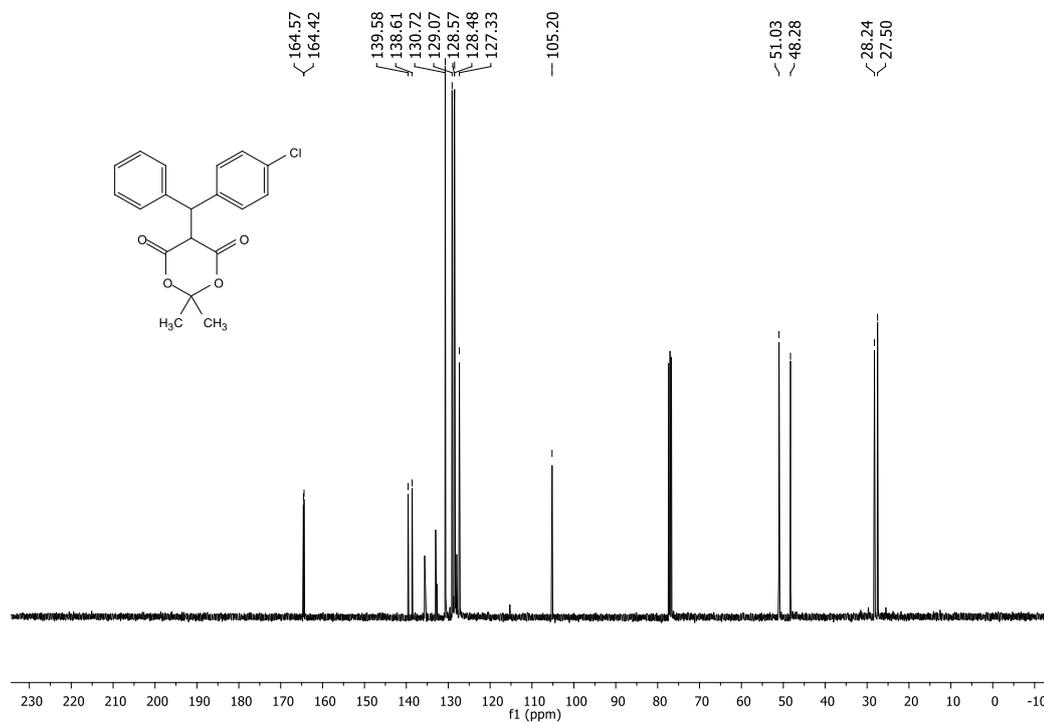
APÊNDICE I – ESPECTRO DE RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) DA 5-BENZIDRIL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (4a).



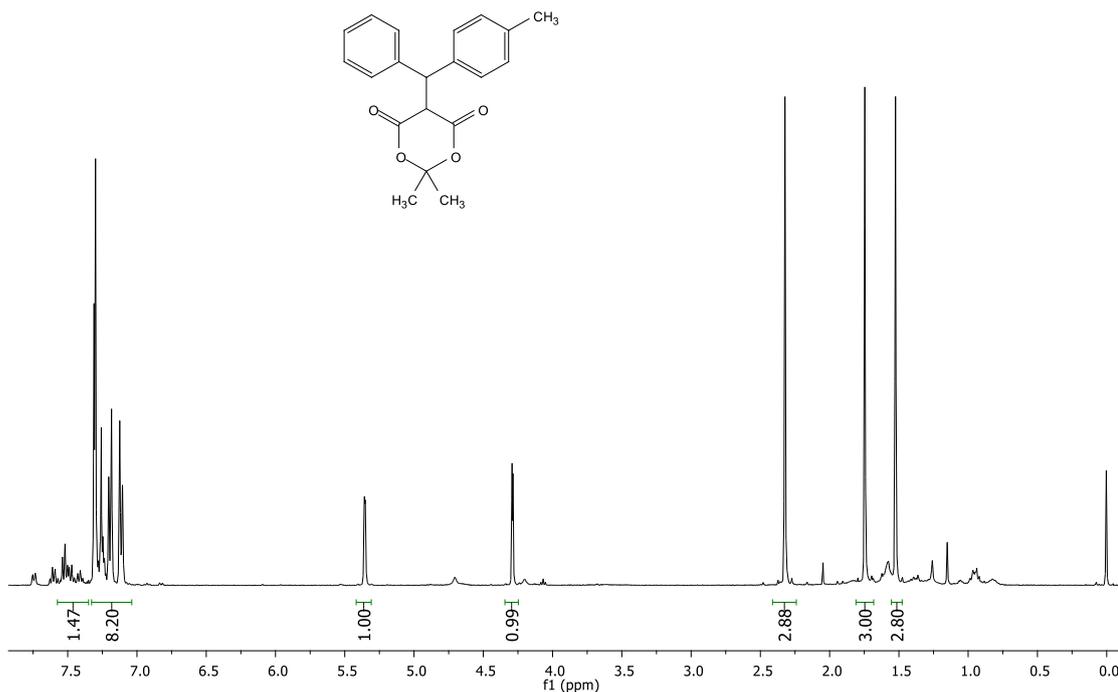
APÊNDICE J – ESPECTRO DE RMN ¹H (CDCl₃, 75 MHz) DA 5-BENZIDRIL-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (4a).



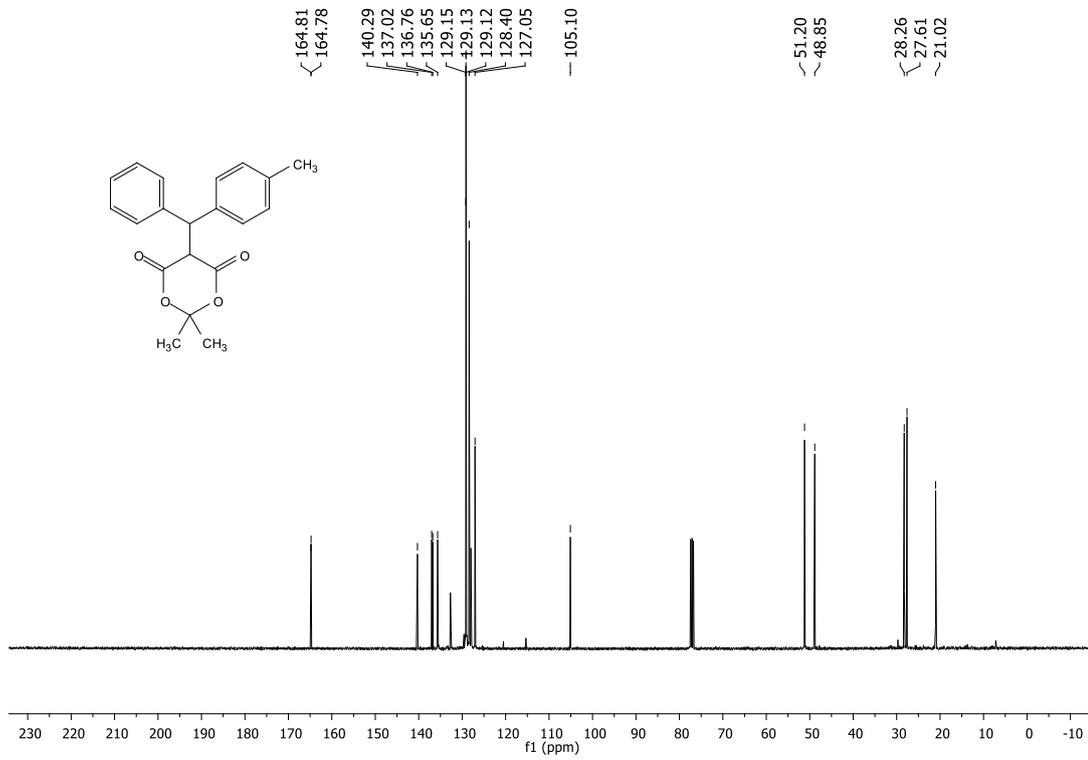
APÊNDICE K – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) DA 5-((4-CLOROFENIL)(FENIL)METIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (4b).



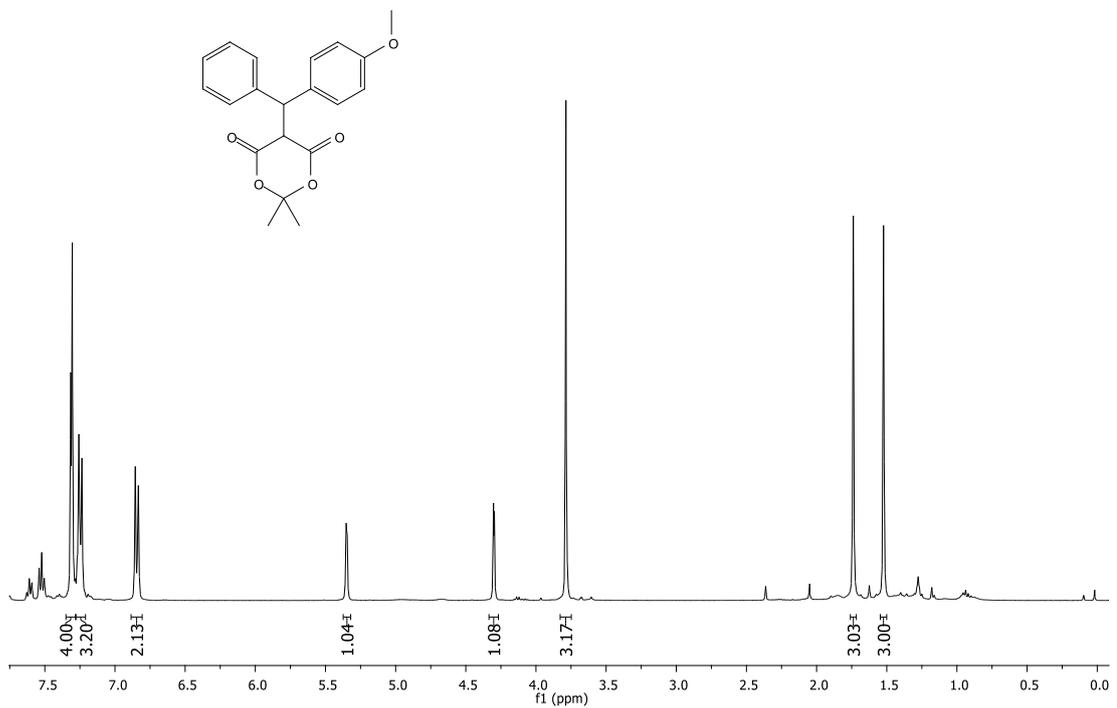
APÊNDICE L – ESPECTRO DE RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) DA 2,2-DIMETIL-5-(FENIL(P-TOLUIL)METIL)-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (4c).



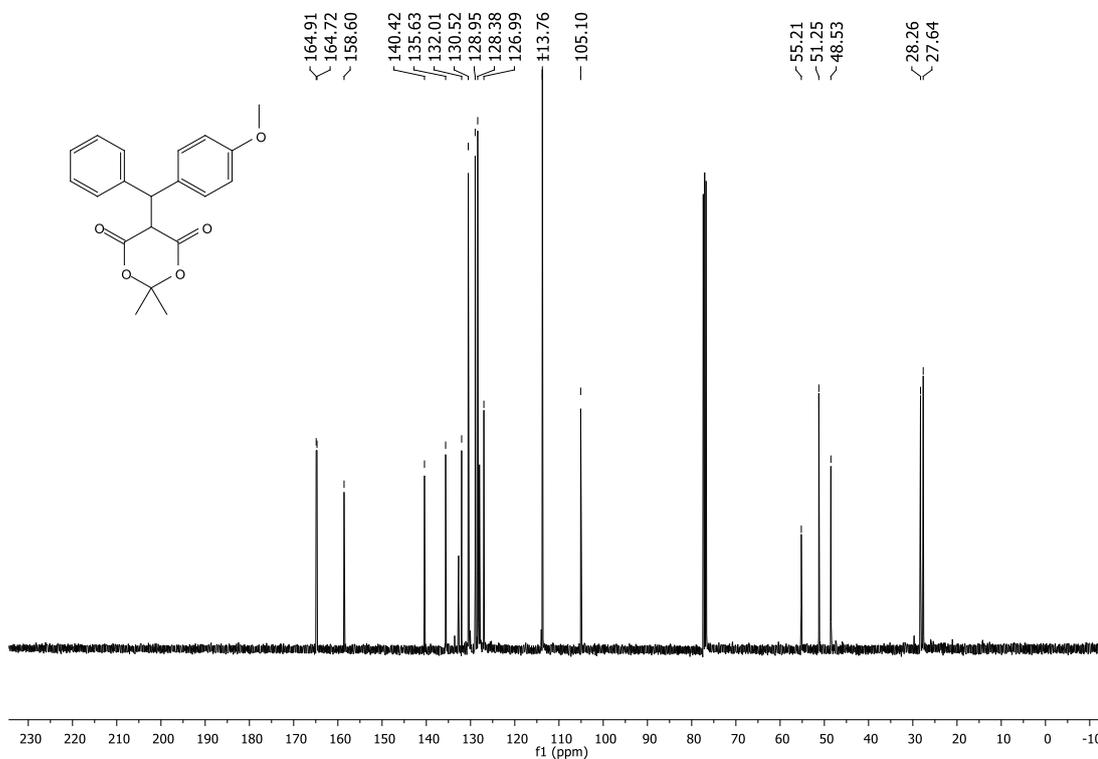
APÊNDICE M – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) DA 2,2-DIMETIL-5-(FENIL(P-TOLUIL)METIL)-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (4c).



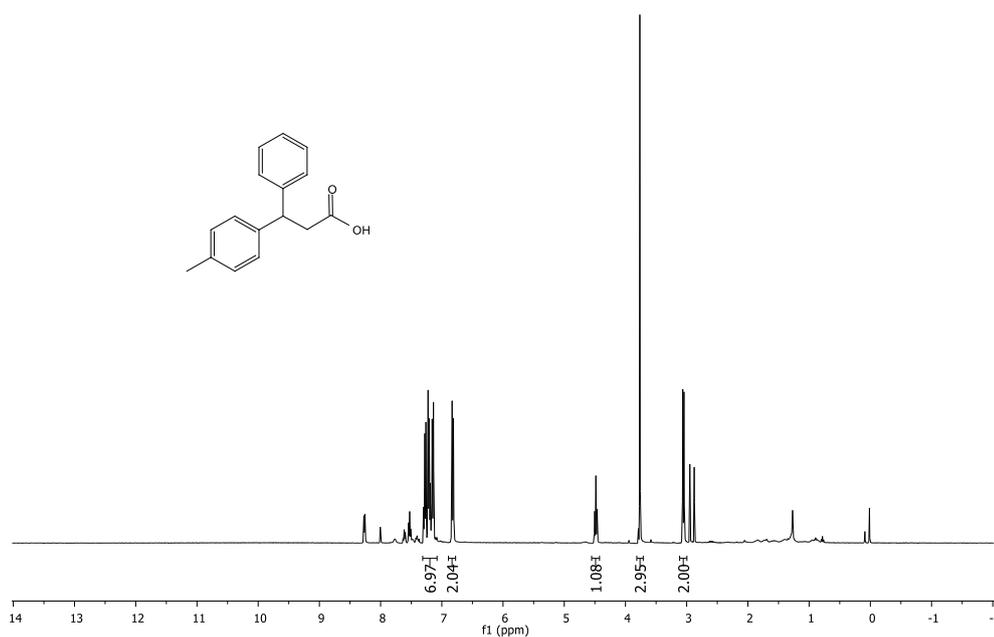
APÊNDICE N – ESPECTRO DE RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) DA 5-((4-METOXIFENIL)(FENIL)METIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (4d).



APÊNDICE O – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) DA 5-((4-METOXIFENIL)(FENIL)METIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA (4d).



APÊNDICE P – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) DO ÁCIDO 3-FENIL-3-(P-TOLUIL)PROPANÓICO (5c).



**APÊNDICE Q - CUSTO DE PRODUÇÃO DE 10 g DO ÁCIDO 3-(4-CLOROFENIL)-
3-FENILPROPANÓICO (5b).**

Etapa	Insumo	Quantidade	Preço (R\$)	Quantidade Utilizada (g ou mL ou h)	Custo no Processo (R\$)
1	Mão-de-obra	1h	34,09	18,0	613,62
	Acetona	1 L	25	67,1	1,68
	Anidrido Acético	1 L	464	23,3	10,81
	Ácido Malônico	100 g	212	20,5	43,50
	Ácido Sulfúrico	1 L	37	0,6	0,02
Total Etapa					669,62
2	Mão-de-obra	1h	34,09	26,0	886,34
	Ácido Acético Glacial	1 L	25,5	1,5	0,04
	Pirrolidina	500 mL	674	0,8	1,08
	Tolueno	1 L	29	213,1	6,18
	Peneira Molecular	1 Kg	500	9,7	4,84
	Metanol	1 L	16	968,4	15,50
	4- cloro- benzaldeído	50 g	286	10,3	58,72
	Bicarbonato de Sódio	1 Kg	200	69,7	13,95
	Acetato de etila	1 L	25	726,3	18,16
Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	24,2	12,42	
Total Etapa					1017,18
3	Mão-de-obra	1h	34,09	5,0	170,45
	Ácido Fenilborônico	50 g	1833	14,7	537,81
	THF	1 L	74	200,3	14,82
	Tolueno	1 L	29	200,3	5,81
	Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	50,1	25,69
	Dietilzinco	800 mL	5258	240,3	1445,82
	Cloreto de Amônio	1 Kg	24	5,7	0,14
Total Etapa					2200,53
4	Mão-de-obra	1h	34,09	3,0	102,27
	DMF	1 L	384	80,1	30,76
	Ácido Clorídrico	1 L	24	11,2	0,27
Total Etapa					133,30
Custo Total					4020,63

APÊNDICE R - CUSTO DE PRODUÇÃO DE 10 g DO ÁCIDO 3-FENIL-3-(p-TOLUIL)PROPANÓICO (5c).

Etapa	Insumo	Quantidade	Preço (R\$)	Quantidade Utilizada (g ou mL ou h)	Custo no Processo (R\$)
1	Mão-de-obra	1h	34,09	18,0	613,62
	Acetona	1 L	25	66,7	1,67
	Anidrido Acético	1 L	464	22,7	10,53
	Ácido Malônico	100 g	212	20,0	42,39
	Ácido Sulfúrico	1 L	37	0,6	0,02
Total Etapa					668,23
2	Mão-de-obra	1h	34,09	26,0	886,34
	Ácido Acético Glacial	1 L	25,5	1,4	0,04
	Pirrolidina	500 mL	674	0,8	1,05
	Tolueno	1 L	29	207,6	6,02
	Peneira Molecular	1 Kg	500	9,4	4,72
	Metanol	1 L	16	943,8	15,10
	4- metil- benzaldeído	100 g	239	10,0	23,91
	Bicarbonato de Sódio	1 Kg	200	68,0	13,59
	Acetato de etila	1 L	25	707,9	17,70
Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	23,6	12,10	
Total Etapa					980,54
3	Mão-de-obra	1h	34,09	5,0	170,45
	Ácido Fenilborônico	50 g	1833	16,7	613,35
	THF	1 L	74	228,4	16,90
	Tolueno	1 L	29	228,4	6,62
	Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	57,1	29,29
	Dietilzinco	800 mL	5258	274,1	1648,92
	Cloreto de Amônio	1 Kg	24	5,7	0,14
Total Etapa					2485,68
4	Mão-de-obra	1h	34,09	3,0	102,27
	DMF	1 L	384	86,8	33,33
	Ácido Clorídrico	1 L	24	12,2	0,29
Total Etapa					135,89
Custo Total					4270,34

APÊNDICE S - CUSTO DE PRODUÇÃO DE 10 g DO ÁCIDO 3-FENIL-3-(4-METOXIFENIL)PROPANÓICO (5d).

Etapa	Insumo	Quantidade	Preço (R\$)	Quantidade Utilizada (g ou mL ou h)	Custo no Processo (R\$)
1	Mão-de-obra	1h	34,09	18,0	613,62
	Acetona	1 L	25	11,4	0,28
	Anidrido Acético	1 L	464	16,1	7,46
	Ácido Malônico	100 g	212	14,2	30,03
	Ácido Sulfúrico	1 L	37	0,4	0,02
Total Etapa					651,42
2	Mão-de-obra	1h	34,09	26,0	886,34
	Ácido Acético Glacial	1 L	25,5	1,0	0,03
	Pirrolidina	500 mL	674	0,6	0,74
	Tolueno	1 L	29	147,1	4,27
	Peneira Molecular	1 Kg	500	6,7	3,34
	Metanol	1 L	16	668,7	10,70
	anisaldeído	100 g	375	7,1	26,58
	Bicarbonato de Sódio	1 Kg	200	48,1	9,63
	Acetato de etila	1 L	25	501,6	12,54
	Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	16,7	8,58
Total Etapa					962,72
3	Mão-de-obra	1h	34,09	5,0	170,45
	Ácido Fenilborônico	50 g	1833	14,0	513,60
	THF	1 L	74	191,3	14,15
	Tolueno	1 L	29	191,3	5,55
	Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	47,8	24,53
	Dietilzinco	800 mL	5258	229,5	1380,74
	Cloreto de Amônio	1 Kg	24	5,7	0,14
Total Etapa					2109,15
4	Mão-de-obra	1h	34,09	3,0	102,27
	DMF	1 L	384	81,3	31,21
	Ácido Clorídrico	1 L	24	11,4	0,27
Total Etapa					133,76
Custo Total					3857,05

APÊNDICE T - CUSTO DE PRODUÇÃO DE 10 g DO ÁCIDO 3-FENIL-3-(4-NITROFENIL)PROPANÓICO (5e).

Etapa	Insumo	Quantidade	Preço (R\$)	Quantidade Utilizada (g ou mL ou h)	Custo no Processo (R\$)
1	Mão-de-obra	1h	34,09	18,0	613,62
	Acetona	1 L	25	106,9	2,67
	Anidrido Acético	1 L	464	79,5	36,91
	Ácido Malônico	100 g	212	70,1	148,57
	Ácido Sulfúrico	1 L	37	2,2	0,08
Total Etapa					801,86
2	Mão-de-obra	1h	34,09	26,0	886,34
	Ácido Acético Glacial	1 L	25,5	5,0	0,13
	Pirrolidina	500 mL	674	2,7	3,68
	Tolueno	1 L	29	727,8	21,11
	Peneira Molecular	1 Kg	500	33,1	16,54
	Metanol	1 L	16	3308,1	52,93
	4- nitro- benzaldeído	100 g	1019	35,1	357,32
	Bicarbonato de Sódio	1 Kg	200	238,2	47,64
	Acetato de etila	1 L	25	2481,1	62,03
	Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	82,7	42,43
Total Etapa					1490,00
3	Mão-de-obra	1h	34,09	5,0	170,45
	Ácido Fenilborônico	50 g	1833	23,5	859,90
	THF	1 L	74	320,2	23,70
	Tolueno	1 L	29	320,2	9,29
	Sulfato de Magnésio	1 Kg	513	80,1	41,07
	Dietilzinco	800 mL	5258	384,3	2311,75
	Cloreto de Amônio	1 Kg	24	5,7	0,14
Total Etapa					3416,29
4	Mão-de-obra	1h	34,09	3,0	102,27
	DMF	1 L	384	76,9	29,51
	Ácido Clorídrico	1 L	24	10,8	0,26
Total Etapa					132,04
Custo total					5840,19