

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
UNIDADE ACADÊMICA DE SERRA TALHADA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA



FABRÍCIA APARECIDA MARQUES DE SOUZA

**ALILAÇÃO DO TIPO BARBIER DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS PROMOVIDA
POR Zn E CATALISADA POR L-PROLINA EM MEIO AQUOSO**

SERRA TALHADA
2019

FABRÍCIA APARECIDA MARQUES DE SOUZA

**ALILAÇÃO DO TIPO BARBIER DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS PROMOVIDA
POR Zn E CATALISADA POR L-PROLINA EM MEIO AQUOSO**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Licenciatura em Química, da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Serra Talhada, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Licenciada em Química. Área: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Renato Augusto da Silva

SERRA TALHADA
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca da UAST, Serra Talhada - PE, Brasil.

S729a Souza, Fabícia Aparecida Marques de

Alilação do tipo barbier de aldeídos aromáticos promovida por zn e catalisada por l-prolina em meio aquoso / Fabícia Aparecida Marques de Souza. – Serra Talhada, 2019.

47 f.: il.

Orientador: Renato Augusto da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Licenciatura em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco. Unidade Acadêmica de Serra Talhada, 2019.

Inclui referências.

1. Reações químicas. 2. Reações de Barbier. 3. Reação orgânica – meio aquoso. I. Silva, Renato Augusto da, orient. II. Título.

CDD 540

FABRÍCIA APARECIDA MARQUES DE SOUZA

**ALILAÇÃO DO TIPO BARBIER DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS PROMOVIDA
POR ZN E CATALISADA POR L-PROLINA EM MEIO AQUOSO.**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Licenciatura em Química, da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Serra Talhada, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Licenciada em Química. Área: Química Orgânica.

Aprovado em: 12 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Renato Augusto da Silva (UFRPE – UAST)

Orientador

Sarah Soares Damasceno (IFPE – Serra Talhada)

Examinador

Carlos André de Souza (UFRPE – UAST)

Examinador

AGRADECIMENTOS

Gratidão é a palavra que resume o que sinto neste momento da minha vida. Sou eternamente e diariamente grata a DEUS por me abençoar tanto, por permitir que eu vença mais essa etapa da minha vida, por se fazer tão presente em cada momento e por me levantar e me fazer mais forte todas as vezes que eu caí. Obrigada, Deus, por me fazer sentir tão amada por Ti! Gratidão pelas pessoas incríveis que Ele colocou na minha vida para fazer dessa caminhada, naturalmente desgastante, que é a Universidade, se tornar mais leve.

Grata à minha mãe, Socorro, meu exemplo de mulher, minha leoa! Que sempre incentiva, confia e apoia todas as minhas decisões, sempre fazendo tudo por mim e para mim. Sou extremamente orgulhosa de você. Essa vitória é mais sua do que minha, mas ainda virá muito mais, eu te prometo. Ao meu pai, João, por acreditar e me ajudar a chegar até aqui. Aos meus avós, D. Maria e seu Severino, que também foram fundamentais nessa caminhada. Eu os amo demais. Ao meu namorado, Roberto Neto, pelo companheirismo, paciência, cuidado, ajuda e amor. Você também foi fundamental nessa jornada.

Ao prof. Dr. Renato Augusto, pelos quase quatro anos de orientação e aprendizado. Obrigada por todos os ensinamentos, paciência, disponibilidade e incentivo. Sou eternamente grata.

Ao prof. Dr. Túlio, por toda a contribuição nas minhas pesquisas e pelo excelente professor que é. Toda minha gratidão e admiração.

Aos meus colegas de turma, pelas horas de estudos e troca de experiências e sonhos. Foram bons momentos.

Aos técnicos do LAQUIM, em especial a Jaqueline e Anderson, por todo auxílio. E a todos os funcionários da Unidade Acadêmica de Serra Talhada, pela gentileza e respeito para com todos. Por fim, a todas as pessoas que cruzaram meu caminho e contribuíram para eu que chegasse até aqui.

Ao GEPeQ, e principalmente, aos professores Renato, Túlio, Eduardo, Marcelo e Rachide, por todos os conselhos e orientações tão enriquecedoras, sempre pensando em nos preparar e aprimorar para qualquer situação da vida acadêmica. Obrigada por contribuírem para a minha formação.

À UFRPE-UAST, pela oportunidade de realização do curso de Licenciatura em Química e deste trabalho.

À PROGEST e FACEPE pelo apoio financeiro durante estes anos.

Sou grata pela pessoa que me tornei durante esses cinco anos de graduação, não só como profissional, mas como pessoa. Serei eternamente grata a cada um que citei. Meus sinceros agradecimentos, carinho e amor.

*“Entrega o teu caminho ao Senhor; confia
nele, e ele o fará.”*

Salmos 37:5

RESUMO

Diante as várias estratégias para formar ligação C-C, envolvendo intermediários organometálicos, a reação de Barbier tem se mostrado uma importante metodologia que pode ser realizada com eficiência em meio aquoso com várias vantagens. O uso de organocatalisadores também tem sido muito vantajoso em várias reações químicas para a síntese de produtos seguros e ambientalmente corretos. Neste trabalho foram estudadas metodologias sintéticas para a obtenção de álcoois homoalílicos por meio de alilação do tipo Barbier. Buscando-se seguir os princípios da química verde, o método baseia-se em reações de alilação a partir de aldeídos aromáticos, brometo de alila, zinco e L-prolina como catalisador, utilizando-se água como solvente. Foram testados aldeídos aromáticos com brometo de alila, zinco e a quantidade fixa de 20% de L-prolina, sendo eles 4-F-benzaldeído, 4-OMe-benzaldeído e 2-naftaldeído, utilizando água como solvente. Na segunda etapa do processo, foi adicionado o aumento da quantidade fixa da L-prolina para 80% e foram testados 3 aldeídos aromáticos, sendo eles 4-F-benzaldeído, 2-OH-benzaldeído e 2-OMe-benzaldeído com brometo de alila, zinco e água. Todos os ensaios foram acompanhados previamente por CG-FID e CCD e os álcoois homoalílicos foram caracterizados a partir dos respectivos sinais por CG-EM, através da comparação computadorizada das massas da biblioteca do próprio aparelho e pelo padrão de fragmentação específico. Nos 3 primeiros, com 20% de L-prolina, foram detectados excelentes conversões, porém o 4-F-benzaldeído foi totalmente convertido em 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol com apenas 1h de agitação magnética, o 4-OMe-benzaldeído convertido em 1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol com 4h e o 2-naftaldeído convertido em 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol com 1h, em todos os casos, sem formação de subprodutos. Posteriormente, nos 3 ensaios seguintes, com 80% de L-prolina, o tempo reacional do 4-F-benzaldeído foi reduzido para 30min com conversão total do álcool 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol; o 2-OH-benzaldeído e 2-OMe-benzaldeído apresentaram boas conversões em 1-(2-hidroxifenil)but-3-en-1-ol e 1-(2-metoxifenil)but-3-en-1-ol, respectivamente, porém, foram detectados traços dos materiais de partida. Os álcoois 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol e 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol também foram caracterizados por meio de RMN de ^1H e ^{13}C .

Palavras-chave: Alilação de aldeídos, reação de Barbier, reações catalisadas por L-prolina, química verde, reações em meio aquoso.

ABSTRACT

Given the various strategies to form C-C bonding, involving organometallic intermediates, the Barbier reaction has proved to be an important methodology that can be performed efficiently in aqueous media with several advantages. The use of organocatalysts has also been very advantageous in various chemical reactions to a synthesis of safe and environmentally correct products. In this work, synthetic methodologies were studied to obtain homoallyl alcohols by means of alilation of the Barbier type. In order to follow the principles of green chemistry, the method relies on allylation reactions from aromatic aldehydes, allyl bromide, zinc and L-proline as catalyst, using water as the solvent. Aromatic aldehydes with allyl bromide, zinc and a 20% L-proline as catalyst were tested, being 4-F-benzaldehyde, 4-OMe-benzaldehyde and 2-naphthaldehyde using water as the solvent. Second, the increase in the amount of L-proline to 80% was added and 3 aromatic aldehydes were tested, being 4-F-benzaldehyde, 2-OH-benzaldehyde and 2-OMe-benzaldehyde with allyl bromide, zinc and water. All data were previously monitored by CG-FID and CCD and the homoallyl alcohols were characterized from the respective signals by GC-MS, through computerized comparison of the library masses of the apparatus itself and the specific fragmentation pattern. In the first 3, with 20% L-proline, excellent conversions were detected, but 4-F-benzaldehyde was fully converted to 1- (4-fluorophenyl) but-3-en-1-ol with only 1h of magnetic stirring, 4-OMe-benzaldehyde converted to 1- (4-methoxyphenyl) but-3-en-1-ol with 4h and 2-naphthaldehyde converted to 1- (2-naphthyl) but-3-en-1-ol with 1h, in all cases, without formation of by-products. Subsequently, in the last 3 assays, with 80% proline L, the reaction time of 4-F-benzaldehyde was reduced to 30 minutes with complete conversion of the 1- (4-fluorophenyl) but-3-en-1-ol alcohol; 2-OH-benzaldehyde and 2-OMe-benzaldehyde were converted respectively into 1- (2-hydroxyphenyl) but-3-en-1-ol and 1- (2-methoxyphenyl) but-3-en-1, however, traces of the starting materials were still detected. The 1-(4-fluorophenyl) but-3-en-1-ol and 1- (2-naphthyl) but-3-en-1-ol alcohols were also characterized by ^1H and ^{13}C NMR.

Keywords: Allylation of aldehydes, reaction of Barbier, L-proline catalyzed reactions, Green Chemistry, reactions in aqueous medium.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: reação de Barbier.	15
Esquema 2: reação de Grignard.....	16
Esquema 3: primeira aplicação da reação de Barbier-Grignard em meio aquoso.....	17
Esquema 4: primeira aplicação da reação do tipo Barbier-Grignard na síntese do KDN.....	17
Esquema 5: biossíntese da prolina a partir do glutamato..	19
Esquema 6: reações catalisadas por L-prolina.....	19
Esquema 7: condições reacionais de Hajos e colaboradores.....	20
Esquema 8: condições reacionais de Wiechert e colaboradores.....	20
Esquema 9: reação de Michael pela adição de anilinas N-substituídas catalisada por L-prolina	21
Esquema 10: possível conversão de álcoois homoalílicos em 1,3-diol <i>syn</i> ou <i>anti</i>	23
Esquema 11: esquema geral para síntese de D e L-desoxi-glicosídeos por ciclizações de Prins a partir de álcoois homoalílicos.....	23
Esquema 12: retrosíntese da (+) – fusarisetina A a partir de um álcool homoalílico.....	24
Esquema 13: rota retrosintética da mandelalde A.....	25
Esquema 14: reação do Tipo Barbier catalisada por N,N - Dietilamina	29
Esquema 15: reação do tipo Barbier entre 4-F-benzaldeído, brometo de alila e zinco com 20% de L-prolina em meio aquoso	30
Esquema 16: reação do tipo Barbier entre 4-OMe-benzaldeído, brometo de alila e zinco com 20% de L-prolina em meio aquoso.....	32
Esquema 17: reação do tipo Barbier entre 2-naftaldeído, brometo de alila e zinco com 20% de L-prolina em meio aquoso.....	33
Esquema 18: reação do tipo Barbier entre 4-F-benzaldeído, brometo de alila e zinco com 80% de L-prolina em meio aquoso	35
Esquema 19: reação do tipo Barbier entre 2-OH-benzaldeído, brometo de alila e zinco com 80% de L-prolina em meio aquoso	37
Esquema 10: reação do tipo Barbier entre 2-OMe-benzaldeído, brometo de alila e zinco com 20% de L-prolina em meio aquoso.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: possíveis formas de catalise por L-prolina	20
Figura 2: cromatogramas do ensaio 1: a) Cromatograma gasoso; b) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$	31
Figura 3: espectro de massas do 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol.....	31
Figura 4: cromatogramas do ensaio 2: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$	32
Figura 5: espectro de massas do 1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol	33
Figura 6: cromatogramas do ensaio 3: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$	33
Figura 7: espectro de massas do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol	34
Figura 8: cromatogramas do ensaio 4: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$	35
Figura 9: espectro de massas do 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol.	36
Figura 10: cromatogramas do ensaio 5: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$	37
Figura 11: espectro de massas do 1-(2-hidroxifenil)but-3-en-1-ol.....	38
Figura 12: cromatogramas do ensaio 6: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$	39
Figura 13: espectro de massas do 1-(2-metoxifenil)but-3-en-1-ol	40
Figura 14: espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol.....	41
Figura 15: espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol.	42
Figura 16: espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-fluorofenil) but-3-en-1-ol.	43
Figura 17: espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do 1-(4-fluorofenil) but-3-en-1-ol.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de alilação com 20% de L-prolina.....	29
Tabela 2: Condições de alilação com 80% de L-prolina.	34

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

QV: Química Verde

CCD: Cromatografia em camada delgada

CG-EM: Cromatografia gasosa - Espectroscopia de Massas

CG-FID: Cromatografia gasosa – Detector por Ionização de Chamas

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

m/z: Relação carga/massa

CHCl₃: Clorofórmio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 Reação de Alilação do Tipo Barbier	15
2.2 Reações Catalisadas por L-prolina	18
2.3 Química Verde	21
2.4 Aplicações dos Álcoois Homoalílicos	22
3. METODOLOGIA	26
3.1 Materiais	26
3.2 Instrumentação	26
3.3 Procedimentos Experimentais	27
3.3.1 Procedimento Geral para Reações do tipo Barbier	27
3.3.2 Procedimentos Específicos	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5. CONCLUSÃO	44
6. REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

A partir da década de 1960, intensificaram-se as buscas por metodologias que reduzam, previnam ou eliminem a formação de resíduos tóxicos capazes de gerar problemas ambientais, diante o cenário de inúmeros problemas causados pelas atividades industriais desde o século XVIII com a Revolução Industrial, para o desenvolvimento de matéria prima importante nos mais variados setores da síntese orgânica (SANSEVERINO, 2000; MACHADO, 2011).

Dois séculos mais tarde, a ideia de Química Verde (QV) surge no século XX, como uma alternativa para o desenvolvimento de atitudes e conceitos que viabilizem minimizar os impactos causados, propondo metodologias de visem uma síntese ideal, cada vez mais eficaz, segura e limpa, que use de reagentes que são amplamente disponíveis, com poucas etapas, e ambientalmente correta (MACHADO, 2011).

Dentre os princípios propostos pela QV, o uso da água como solventes em reações orgânicas é considerado um importante e eficiente substituto para os solventes orgânicos nos processos industriais, com a vantagem de ser seguro, barato, disponível e pelo fato de nas últimas décadas, haver vários relatos de diminuição do tempo reacional e aumento do rendimento em várias reações químicas, fazendo com que diversas metodologias venham sendo repensadas (SILVA, JONES Jr, 2000).

A reação de Barbier é uma importante estratégia para formar ligação C-C e pode ser feita com eficiência em meio aquoso, já que envolve a formação de intermediários organometálicos menos reativos, para obtenção de álcoois homoalílicos, que são importantes blocos de construção em várias reações orgânicas e de grande interesse para a indústria farmacêutica na síntese de moléculas bioativas (CHAO, 2005, 1996; CHEN, *et al.*, 2010).

O desenvolvimento de metodologias que usam de catalisadores amplamente disponíveis na natureza, reutilizáveis e biodegradáveis, também é o ponto chave para o desenvolvimento da síntese de moléculas naturais e não naturais em etapas importantes. A organocatálise, em especial, possui a vantagem de ser barato, não tóxico, não requer ambientes inertes e secos e seus produtos não serem contaminados por metais, sendo de grande interesse para aplicação da indústria química (AMARANTE, COELHO, 2009).

Com base nos princípios da QV e conhecendo a importância do uso da água como solvente, neste trabalho é proposto uma metodologia simples para a reação de alilação do tipo Barbier entre aldeídos aromáticos, brometo de alila e zinco, utilizando a L-prolina como organocatalisador em meio aquoso, visando a obtenção de álcoois homoalílicos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

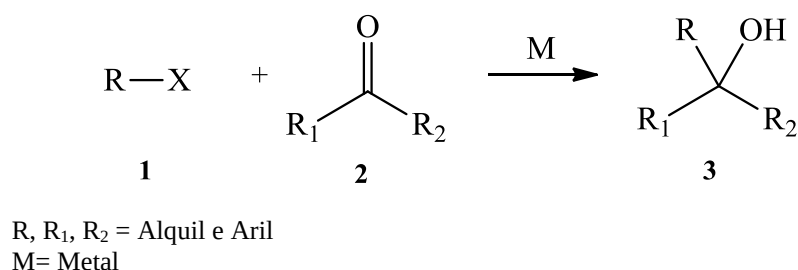
2.1 Reação de Alilação do Tipo Barbier em Água

O crescimento da poluição ambiental causada por uso de solventes orgânicos voláteis prejudiciais comumente utilizados em indústrias de agroquímicos, de produtos farmacêuticos, corantes, etc., levou os químicos repensar o modo de fazer síntese. O uso de água como solvente além de minimizar os impactos ao meio ambiente, é seguro, barato, elimina a secagem dos materiais de partida de uma reação que será realizada em meio aquoso e traz a vantagem da água possuir constante dielétrica alta e densidade de energia e reatividade química com baixa energia de ativação (BHOWMICK, *et al.*, 2015).

Muitas das reações que são consideradas o pilar das reações orgânicas foram inicialmente desenvolvidas em meio aquoso, como a síntese de uréia em 1828 por Wöhler, a oxidação de Baeyer-Villiger, o rearranjo Curtius, a reação Pictet – Spengler, a reação de Sandmeyer, a redução de Wolff-Kischner, a degradação de Hofmann, reação de Barbier, entre outras (BHOWMICK, *et al.*, 2015; SILVA; JONES Jr, 2001).

A reação de Barbier-Grignard é considerada uma das mais importantes estratégias para a formação de ligação C-C quando envolve intermediários organometálicos. Inicialmente, Barbier descreveu uma reação em que um haleto orgânico **1** é tratado com um composto carbonilado **2** na presença de um metal para formação de um álcool **3** (Esquema 1). Neste caso, a reação ocorre em uma etapa única e a formação do organometálico acontece *in situ*. Nessas condições, também não são necessários solventes restritamente anidros, essa reação ocorre com eficácia em meio aquoso (DAM, *et al.*, 2008).

Esquema 1: Reação de Barbier

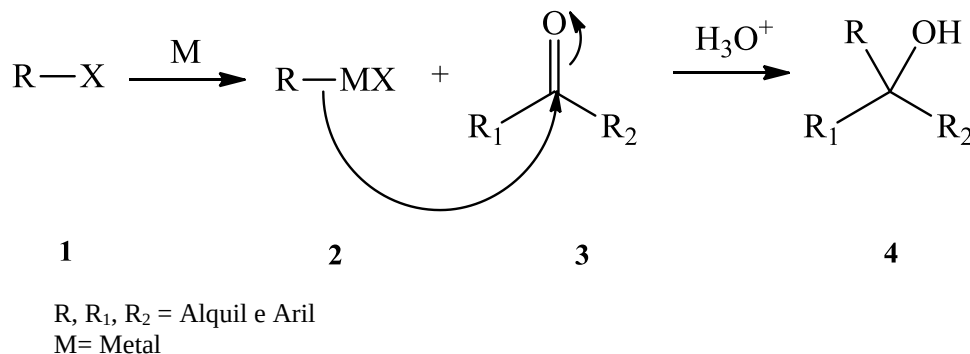


Fonte: Própria

Pouco depois, Victor Grignard, orientando de Barbier, expandiu essa reação em duas etapas, onde o organometálico **2** é formado em uma etapa separada e posteriormente adicionado ao

composto carbonilado **3** em meio anidro para formar também um álcool **4** (Esquema 2) (DAM, *et al.*, 2008).

Esquema 2: Reação de Grignard.



Fonte: Própria

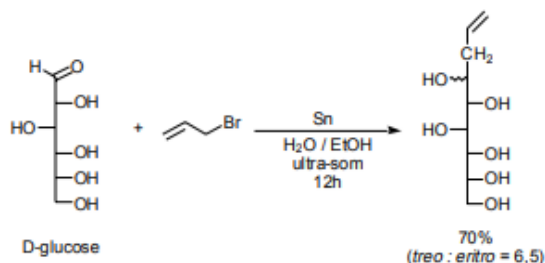
Estas reações foram promovidas em ambientes inertes e secos por muitas décadas, devido a alta reatividade dos organometálicos na presença de hidrogênios ácidos que muitas vezes requerem proteção (CHAO, 1996). A Reação de Barbier ainda continua sendo muito utilizada e em muitos casos é mais vantajosa que a metodologia desenvolvida por Grignard. (ESTEVÃO, 2005).

Dentre as vantagens de realizar a reação de Barbier-Grignard em meio aquoso está pela facilidade da eficiência do processo sintéticos, pelo fato de envolver intermediários organometálicos menos reativos, não necessita de sucessivas etapas de proteção e desproteção dos grupos de hidrogênio; não utiliza solventes inflamáveis ou tóxicos, com isso, ainda reduz/elimina o descarte de solventes e impactos no meio ambiente; e reduz tempo, energia e a formação de subprodutos. A partir da década de 1970, iniciou-se as investigações e comprovações de destas reações mediadas por zinco em meio aquoso, apresentando bons resultados quando comparação à solventes apróticos (CHAO, 1996).

A reação de Barbier-Grignard em meio aquoso apresenta alta quimiosseletividade quando comparada à realizada em solventes orgânicos. Além que são capazes de promover a regioseletividade, devido a parte alílica que favorece mais de um estado de transição. Em relação ao mecanismo, ainda é desconhecido devido a alta reatividade de vários organometálicos em água. Foram propostos diversos mecanismo, porém observou-se que todos dependiam das condições reacionais adotadas. Então, foi proposta uma relação entre radical-ânio-covalente, onde a via preferida deste mecanismo depende de fatores como o tipo de metal, substrato e condições que a reação está envolvida (CHAO, 1996).

No ano de 1991, Whitesides e colaboradores relataram a primeira aplicação de reação de Barbier-Grignard em meio aquoso na síntese de carboidratos com uso de estanho em uma mistura aquosa/solvente orgânico (Esquema 3) (SILVA, JONES Jr, 2001).

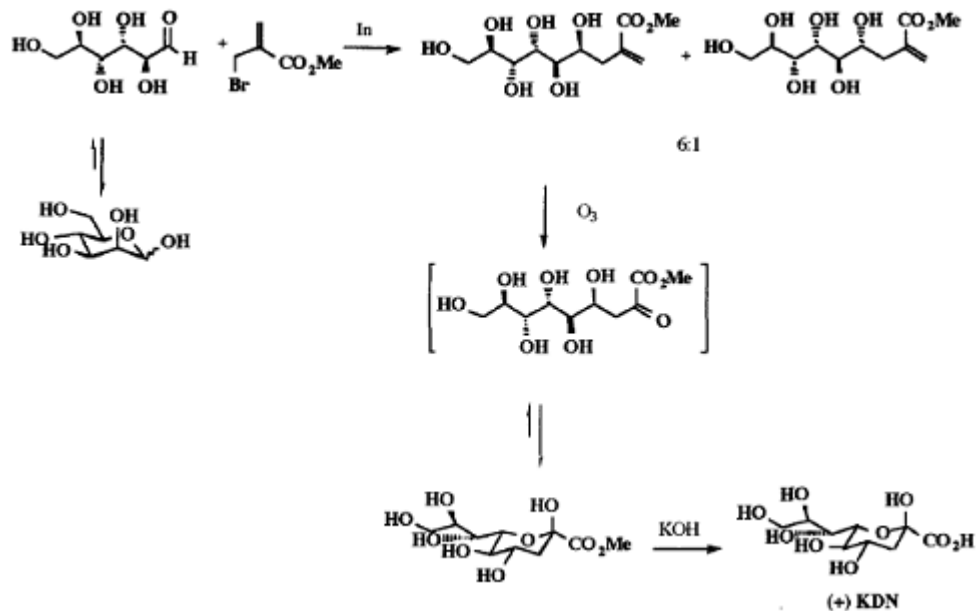
Esquema 3: Primeira aplicação da reação de Barbier-Grignard em meio aquoso.



Fonte: Silva e Jones Jr, 2001, p.5.

Em 1991, Chao e Chan estudaram a eficiência da reação do tipo Barbier-Grignard, na primeira aplicação da síntese do ácido siálico em água usando índio para a obtenção do KDN ((+)-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonic acid) (Esquema 4), em condições onde o zinco e o estanho não foram bem sucedidos (CHAO, 1996).

Esquema 4: Primeira aplicação da reação do tipo Barbier-Grignard na síntese do KDN.



Fonte: Chao, 1996, p. 5661.

2.2 Reações Catalisadas por L-prolina

As metodologias que empregam o uso de catalisadores tem sido uma ferramenta muito utilizada na síntese orgânica, pois tempo de reação e consumo de energia podem ser reduzidos, e em consequência, também os custos, principalmente para a indústria. Desse modo, adotar o uso de catalisadores tem sido uma prática muito desejada, pois as reações ocorrem com menor energia de ativação (DIAS, *et al.*, 2012).

Um dos desafios atuais é sintetizar produtos seguros, eficazes e economicamente viáveis, está na escolha adequada dos materiais de partida, além do tipo solvente (GOMES, *et al.*, 2018). Essa ideia é essencial para o desenvolvimento de uma sociedade sustentável. Os processos catalíticos homogêneos e heterogêneos são aplicados em diversos setores, em especial, na indústria química e petroquímica, no desenvolvimento de novos materiais e na preservação do meio ambiente (SCHMAL, 2011). Os catalisadores heterogêneos apresentam a vantagem de serem recicláveis/reutilizáveis, permitindo diversos ciclos reacionais sem perder sua atividade (COUTO, *et al.*, 2013). Porém, os catalisadores homogêneos permitem o controle quimio- e estereosseletivo e em condições mais brandas, mas apresenta dificuldade de ser separado do meio reacional (DIAS, *et al.*, 2012).

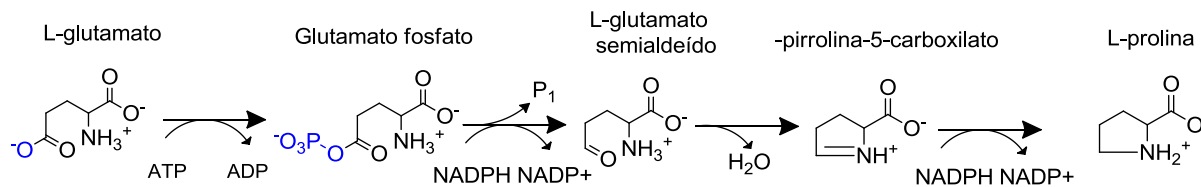
A organocatálise é uma estratégia metodológica em que são usadas moléculas orgânicas para acelerar uma reação. O emprego destas moléculas podem promover a organocatálise assimétrica, que vem ganhando destaque sobre as outras técnicas disponíveis como ferramenta sintética para a síntese de blocos de construção quirais que estão em constante crescimento na síntese total de produtos naturais e para aplicação na química medicinal, principalmente pelo fato de não serem contaminados por metal. Este tipo de catálise é também considerada do terceiro pilar da catálise assimétrica pela quantidade de metodologias eficazes desenvolvidas a partir dos seus usos (BHOWMICK, *et al.*, 2015; BRAGA, *et al.*, 2013). Várias substâncias estão sendo desenvolvidas e testadas para serem utilizadas como organocatalisadores em reações químicas, entre eles estão os derivados de fósforo, uréias, alcalóides, e a L-prolina (AMARANTE; COELHO, 2009).

A L-prolina é um dos 20 α -aminoácidos, codificado pelo DNA, sendo classificado como não essencial, já que é sintetizado pelo corpo humano, participa da composição das proteínas, possui estereoquímica S, e seus resíduos são capazes de formar isômeros (cis-trans), provavelmente pela pequena diferença de barreira energética (DIAS, 2013).

A biossíntese da L-prolina ocorre a partir do L-glutamato (Esquema 5), onde o grupo γ -carboxila do glutamato é convertido em anidrido ácido misto de glutamato γ -fosfato, que é

reduzido a glutamato γ -semialdeído, sofre ciclização espontânea e finalmente é reduzido a L-prolina (DIAS, 2013; RODWELL, *et al.*, 2016).

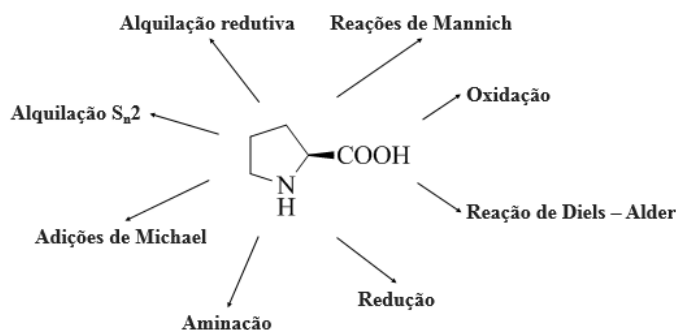
Esquema 5: Biossíntese da prolina a partir do glutamato.



Fonte: RODWELL, *et al.*, 2016, p. 284.

A partir da década de 70, a L-prolina passou a ser considerada um importante organocatalisador e eficiente em várias transformações assimétricas, tais como aminação, reação de Diels-Alder, alquilação redutiva, alquilação S_N2 , oxidação, redução, reações de Mannich envolvendo cetonas, aldeídos e aminas, adições de Michael envolvendo cetonas e aldeídos, adições a iminas, nitroalcenos, além de muitas outras reações, através da formação de enamina, intermediário do íon do imínio (Esquema 6) (DEB, *et al.*, 2018; PANDAY, 2011).

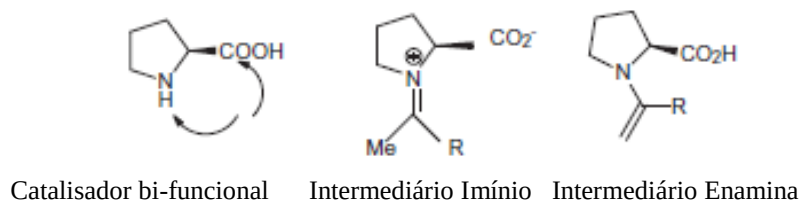
Esquema 6: Reações catalisadas por L-prolina.



Fonte: Adaptada de Panday (2011).

A prolina é um aminoácido cíclico natural que tem a capacidade de aumentar o valor de pK_a e induzir uma melhor nucleofilia quando comparado com outros aminoácidos. Ainda, ela pode ser capaz de exercer sua atividade catalítica, por catálise bifuncional, catálise de imínio, ou catálise com enamina (Figura 1). A capacidade enantiosseletiva da prolina pode ser devida a formação de um estado de transição altamente organizado com uma estrutura sistemática de pontes de hidrogênio (PANDAY, 2011).

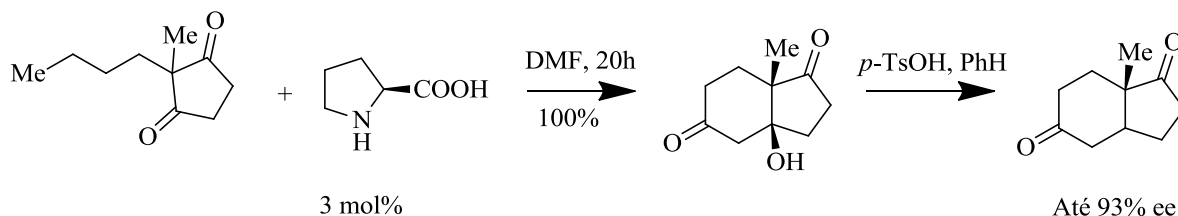
Figura 1: Possíveis formas de catálise por L-prolina



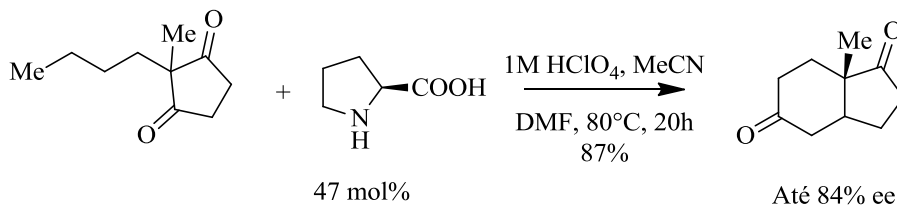
Fonte: PANDAY, 2011, p. 1819.

A L-Prolina e outras moléculas orgânicas são conhecidas por catalisar reações aldólicas assimétricas em vários solventes. Hajos e colaboradores; Wiechert e colaboradores (1970) começaram a investigaram, de forma independente, o uso da L-prolina como catalisador em reações aldólicas em DMF anidro. A diferença entre as duas reações é que Hajos e colaboradores (Esquema 7) dividiram a reação em duas etapas, com apenas 3% de L-prolina, obtendo maior taxa de excesso enantiomérico; Wiechert e colaboradores (Esquema 8) realizaram a mesma reação em uma única etapa, variando o tipo de solvente, aumentando consideravelmente a quantidade de catalisador e obtiveram excesso enantiomérico menos significativo (Bhowmick, *et al.*, 2015).

Esquema 7: Condições reacionais de Hajos e colaboradores.



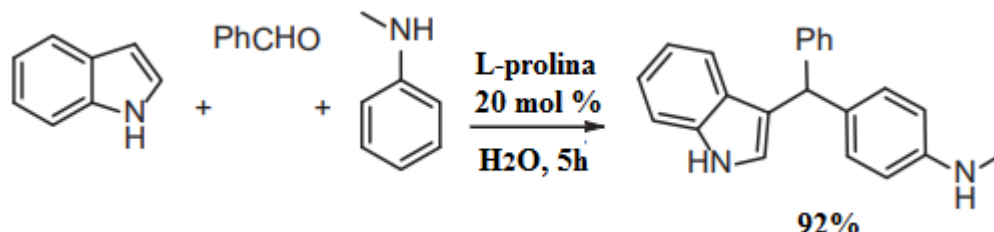
Esquema 8: Condições reacionais de Wiechert e colaboradores.



Recentemente, Deb e colaboradores (2018), relataram o uso da L-prolina como catalisador à 20% na adição de anilinas N-substituídas na reação de Michael para a preparação de 3-(α , α -diarilmetil) indol e realizado à temperatura ambiente em água como solvente,

obtendo 92% de conversão em 5h, sendo considerada uma metodologia sintética mais eficiente em comparação com investigações anteriores de outros autores (Esquema 9).

Esquema 9: reação de Michael pela adição de anilinas N-substituídas catalisada por L-prolina.



Fonte: Adaptado de Deb, *et al.* (2018).

2.3 Química verde

O fortalecimento de atividades industriais no século XX, gerou imagens negativas para a Química Sintética, pois os rejeitos formados pela indústria trouxeram problemas ambientais. Diante disso, a busca por meios que reduzam ou eliminem produtos/processos que causem danos e riscos a sustentabilidade foram sendo reforçados. Nesse cenário, a Química Verde, Química Limpa ou Química Sustentável buscam o desenvolvimento de processos que empregue uma produção mais limpa, com menos poluentes industriais e com maior responsabilidade e consciência na formação de produtos químicos sem comprometer gerações futuras. Os produtos bioacumuláveis que persistem no meio ambiente são os mais preocupantes, uma vez que se alojam nos tecidos dos peixes, animais e plantas, causando a contaminação que pode se manifestar após várias gerações a partir do contato inicial à longo prazo (FERREIRA, *et al.*, 2014).

Com isto, em 1998, Paul Anastas e John C. Warner apresentaram os seguintes princípios norteadores que se tornaram o coração da Química Verde: *i) prevenção* para evitar a produção de resíduo é melhor do que tratá-lo ou “limpá-lo” após sua geração; *ii) economia de átomos*, procurar desenvolver metodologias sintéticas onde todos os materiais de partida sejam convertidos no produto final; *iii) sintetizar produtos menos perigosos*, sempre que possível sintetizar produtos químicos que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente; *iv) desenho de produtos seguros*, em que estes devem ser desenhados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos; *v) uso de solventes e auxiliares mais seguros*, solventes, agentes de separação e secantes, entre outros, precisam, sempre que possível, ser inócuos em sua manipulação; *vi) busca pela eficiência energética*, impactos ambientais e econômicos devem ser minimizados e, se possível, os processos

químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambiente; vii) *utilizar fontes renováveis de matéria-prima*, sempre que existir viabilidade técnica e econômica a utilização de matéria-prima renovável deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis; viii) *evitar a formação de derivados*, processos de derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) podem gerar resíduos e devem ser minimizados; ix) *catálise*, usar preferencialmente reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) em detrimento aos reagentes estequiométricos; x) *desenho para a degradação*, produzir produtos químicos que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente; xi) *análise em tempo real para a prevenção da poluição*, desenvolver metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas; e, xii) *o desenvolvimento de uma química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes*, processos químicos, devem ser escolhidos a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios (ANASTAS, WARNER, 2000).

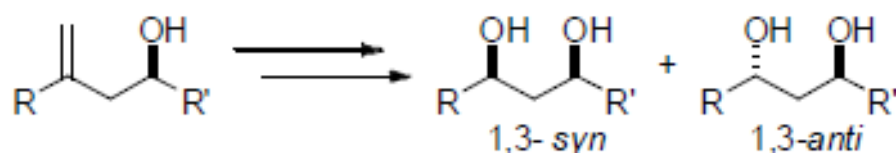
Devido ao importante papel que as transformações químicas representam na sociedade moderna, graças a enorme variedade de produtos que estas são capazes de produzir e que são essenciais para o cotidiano, a busca pela química verde e sustentável que surgiu a 25 anos, continua investigando novos projetos sintéticos que visam aprimorar a síntese química e cada vez mais obter produtos sustentáveis (CHAO, 2016).

Diante disso, este trabalho busca seguir alguns dos princípios mencionados, como economia de átomos, sintetizar produtos menos perigosos, desenho de produtos seguros, uso de solventes e auxiliares mais seguros, buscar eficiência energética, evitar a formação de derivados e catálise.

2.4 Aplicação dos Álcoois Homoalílicos

A literatura descreve diversas reações em quem os álcoois homoalílicos são utilizados como importantes blocos de construção de moléculas bioativas. Sua síntese pela adição de reagentes organometálicos à compostos carbonílicos é considerado um dos processos mais importantes na síntese orgânica por apresentarem uma dupla ligação que pode gerar uma carbonila e ser convertida em 1,3-diol *syn* ou *anti* que é encontrado em vários produtos bioativos (Esquema 10) (CHEN, *et al.*, 2010; VASCONCELOS, 2009).

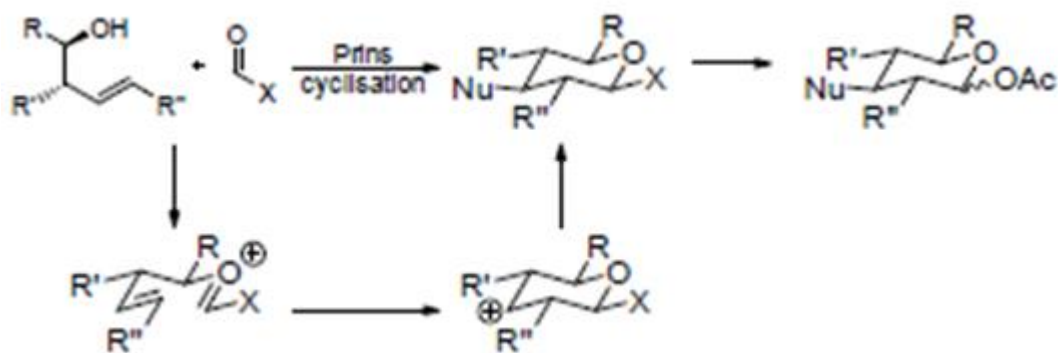
Esquema 10: Possível conversão de álcoois homoalílicos em 1,3-diol *syn* ou *anti*.



Fonte: Adaptado de Vasconcelos (2009).

Beattie e colaboradores (2016), relataram a síntese de D e L-desoxi-glicosídeos e análogos com altos rendimentos através de ciclizações de Prins e sua utilidade exemplificada pela síntese de 2,4- e 2,6- didesoxiglicósidos incluindo L-oliose protegida, envolvendo reações mediadas por álcoois homoalílicos (ou seus derivados) para formar um íon oxcarbênio, que cicliza via carbocátion e é posteriormente atacado por um nucleófilo (Esquema 11).

Esquema 11: Esquema geral para síntese de D e L-desoxi-glicosídeos por ciclizações de Prins a partir de álcoois homoalílicos.

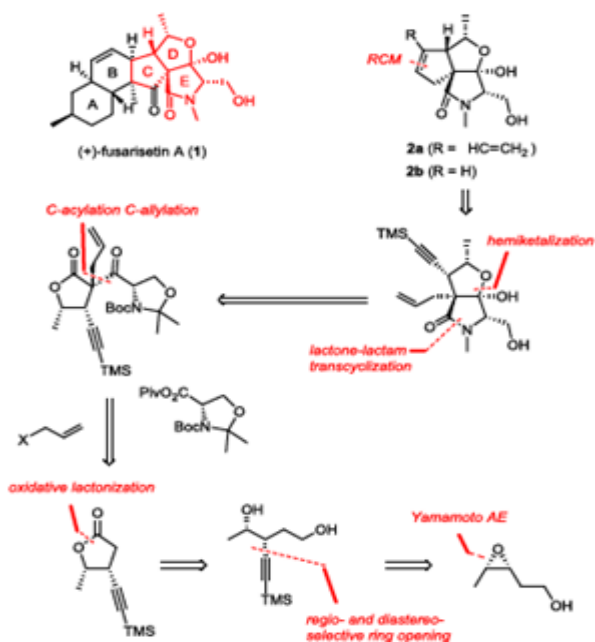


Fonte: Beattie, *et al.*, 2016, p. 2743.

Os desoxiglicósidos possuem atividade anticâncer e antibiótica comprovada. São também possíveis alvos de descoberta e desenvolvimento de vacinas, já que os deoxiglicanos também são predominantes em glicoproteínas de membrana. E são importantes componentes de produtos naturais isolados de plantas, fungos e bactérias (BEATTIE, *et al.*, 2016).

Kohyama e colaboradores (2015) relataram estudos enantiosseletivo controlado do segmento polar tricíclico de (+) - fusarisetina A pela epoxidação assimétrica Yamamoto de um álcool homoalílico (Esquema 12).

Esquema 12: Retrossíntese da (+) – fusarisetina A a partir de um álcool homoalílico.

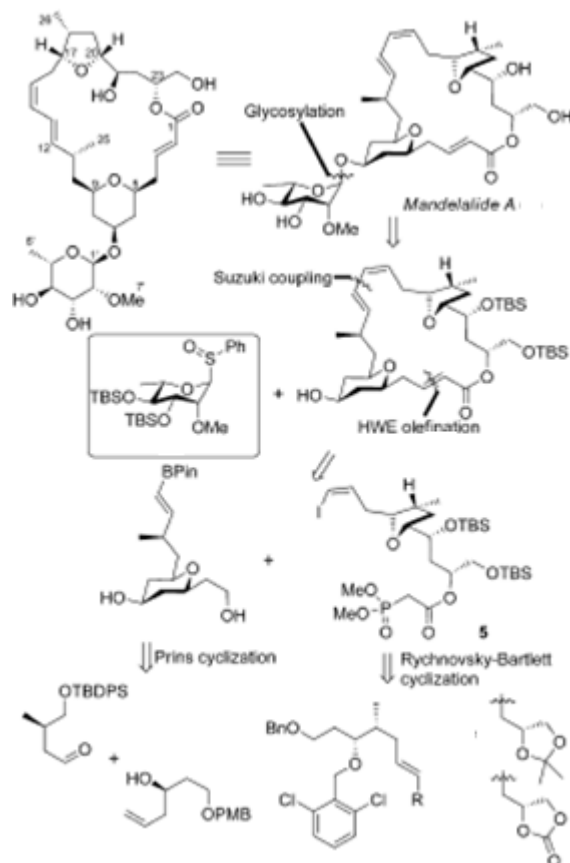


Fonte: Kohyama, *et al.*, 2015.

A (+) - fusarisetina A é um metabólito fúngico isolado do fungo do solo *Fusarium* sp. FN08326. O seu grande interesse sintético se dá pelo fato de ser considerado agente anticancerígeno importante devido à potente atividade inibitória contra morfogênese acinar, migração e invasão celular em células MDAMB-231, e arquitetura molecular complexa sem precedentes juntamente com um promissoras propriedades farmacológicas (KOHYAMA, *et al.*, 2015).

Lei e colaboradores (2014), usaram álcoois homoalílicos para preparar o fosfonato 5, fragmento importante para a síntese total do metabólito mandelalde A (Esquema 13) com rota totalmente estereocontrolada incluindo o uso de ciclização de Prins diastereosseletiva, ciclização de Rychnovsky-Bartlett, acoplamento de Suzuki, macrociclização de Horner-Wadsworth-Emmons, e glicosilação também serviu como reações-chave para a total síntese.

Esquema 13: Rota retrosintética da mandelalide A.



Fonte: Lei, *et al.*, 2014, p. 6533.

O mandelalide A é um importante macrólido glicosilado que foi recentemente isolado de uma nova espécie de Ascidiário de *Lissoclinum* que apresenta potente citotoxicidade exibida para o pulmão humano, células cancerígenas e neuroblastoma (LEI, *et al.*, 2014).

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais

Os aldeídos aromáticos, brometo de alila, L-prolina, ácido acético, hidróxido de amônio, hexano, acetato de etila e clorofórmio foram utilizados com pureza analítica, sendo das marcas Cinética, Alphatec, Dinâmica e Vetec.

3.2 Instrumentação

A identificação dos constituintes das misturas foi realizada na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco (DQF/UFPE) num CG-EM da Thermo Xcalibur, utilizando-se a coluna de capilaridade com sílica (30m x 0,25mm x 0,25µm). A temperatura da coluna foi programada para 50°C até 300 à 10°C/min. As temperaturas do injetor e detector foram de 250°C e 270°C, respectivamente. O gás de arraste foi o hélio, fluxo de 1,0 mL/min, (1:50). Os espectros de massas foram obtidos a 70 eV. A velocidade de leitura foi de 0.5 scans-1 de m/z 40 a 650. Algumas análises foram realizadas na Central Analítica de pesquisa da Universidade Federal Rural de Pernambuco (CENAPESQ/UFRPE) num CG-EM da VARIAN utilizando-se a coluna de capilaridade com sílica (30m x 0,25mm x 0,25µm). A temperatura da coluna foi programada para 35°C até 280 à 10°C/min. As temperaturas do injetor e detector foram de 240°C e 280°C, respectivamente. O gás de arraste foi o hélio, fluxo de 1,5 mL/min, (1:50). Os produtos dos extratos clorofórmicos foram identificados com comparação computadorizada do espectro de massas obtido com aqueles contidos na biblioteca de espectro de massas e pelo padrão de fragmentação específico.

As análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C também foram realizadas na Central analítica do DQF/UFPE. As amostras para análise foram preparadas dissolvendo-as em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), sendo referenciado para RMN ^1H os picos característicos dos hidrogênios pertencentes às frações não deuteradas do clorofórmio ($\delta\text{H} = 7,24$ ppm), com 300 MHz e C^{13} com 75 MHz.

3.3 Procedimentos Experimentais

3.3.1 Procedimento geral para as reações do tipo Barbier

As reações foram realizadas em tubos de ensaio fechados sob agitação magnética eficiente, temperatura ambiente e sem atmosfera inerte. As reações foram interrompidas por adição de hidrólise ácida (10 mL de H₂O à temperatura ambiente + 1 mL de HCl) e extraídas com 1 mL de clorofórmio. A formação de produtos foi previamente acompanhada por cromatografia em camada delgada usando hexano/acetato de etila/clorofórmio 60:20:20 como fase móvel e sílica gel como fase estacionária, e CG-FID. A avaliação da conversão dos reagentes e produtos foi feita qualitativamente por meio da intensidade (integração dos picos) dos sinais do GC-EM. Os produtos obtidos foram identificados por meio da comparação computadorizada da biblioteca do próprio aparelho e pelo padrão de fragmentação específico. A identificação dos produtos devidamente isolados em coluna cromatográfica foi feita por RMN de ¹³C e ¹H.

3.3.2 Procedimentos específicos

- a) **Reação de Barbier da L-prolina com 4-F-benzaldeído, brometo de alila, zinco e L-prolina (20%):** foram adicionados a um tubo de ensaio a mistura de 1 mL de água destilada e 2 mmol de ácido acético, 0,1 mmol de L-prolina, 0,5 mmol do 4-F-benzaldeído, 1 mmol de brometo de alila e 2 mmol de zinco em pó. Após 1 hora sob agitação magnética à temperatura ambiente, a reação foi interrompida por adição de 10 mL de HCl 10% à temperatura ambiente. Em seguida, o produto foi extraído com clorofórmio.
- b) **Reação de Barbier da L-prolina com 4-OMe-benzaldeído, brometo de alila, zinco e L-prolina (20%):** foram adicionados a um tubo de ensaio a mistura de 1 mL de água destilada e 2 mmol de ácido acético, 0,1 mmol de L-prolina, 0,5 mmol de 4-OMe-benzaldeído, 1 mmol de brometo de alila e 2 mmol de zinco em pó. Após 4 horas sob agitação magnética à temperatura ambiente, a reação foi interrompida por adição de 10 mL de HCl 10% à temperatura ambiente. Em seguida, o produto foi extraído com clorofórmio.
- c) **Reação de Barbier da L-prolina com 2-naftaldeído, brometo de alila, zinco e L-prolina (20%):** foram adicionados a um tubo de ensaio a mistura de 1 mL de água destilada e 2 mmol de ácido acético, 0,1 mmol de L-prolina, 0,5 mmol de 2-naftaldeído, 1 mmol de brometo de alila e 2 mmol de zinco em pó. Após 2 horas sob agitação magnética à

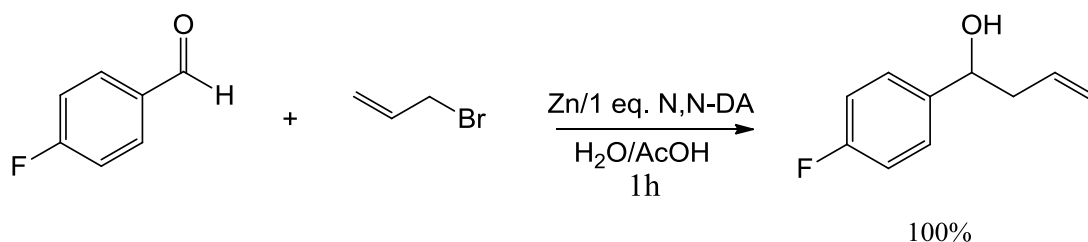
temperatura ambiente, a reação foi interrompida por adição de 10 mL de HCl 10% à temperatura ambiente. Em seguida, o produto foi extraído com clorofórmio.

- d) **Reação de Barbier da L-prolina com 4- F-benzaldeído, brometo de alila, zinco e L-prolina (80%):** foram adicionados a um tubo de ensaio a mistura de 1 mL de água destilada e 2 mmol de ácido acético, 0,4 mmol de L-prolina, 0,5 mmol de 4-F-benzaldeído, 1 mmol de brometo de alila e 2 mmol de zinco em pó. Após 30 min sob agitação magnética à temperatura ambiente, a reação foi interrompida por adição de 10 mL de HCl 10% à temperatura ambiente. Em seguida, o produto foi extraído com clorofórmio.
- e) **Reação de Barbier da L-prolina com 2-OH-benzaldeído, brometo de alila, zinco e L-prolina (80%):** foram adicionados a um tubo de ensaio a mistura de 1 mL de água destilada e 2 mmol de ácido acético, 0,4 mmol de L-prolina, 0,5 mmol de 2-OH-benzaldeído, 1 mmol de brometo de alila e 2 mmol de zinco em pó. Após 1 hora sob agitação magnética à temperatura ambiente, a reação foi interrompida por adição de 10 mL de HCl 10% à temperatura ambiente. Em seguida, o produto foi extraído com clorofórmio.
- f) **Reação de Barbier da L-prolina com 2-OMe-benzaldeído, brometo de alila, zinco e L-prolina (80%):** foram adicionados a um tubo de ensaio a mistura de 1 mL de água destilada e 2 mmol de ácido acético, 0,4 mmol de L-prolina, 0,5 mmol de 2-OMe-benzaldeído, 1 mmol de brometo de alila e 2 mmol de zinco em pó. Após 1 hora sob agitação magnética à temperatura ambiente, a reação foi interrompida por adição de 10 mL de HCl 10% à temperatura ambiente. Em seguida, o produto foi extraído com clorofórmio.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A L-prolina foi escolhida como aditivo nas reações de formação de álcoois homoalílicos via reação do tipo Barbier por 2 motivos principais: diminuir o tempo reacional e induzir quiralidade (PANDAY, 2011). Andrade (2017) mostrou que *N, N*-dietilamina catalisa a reação entre 4-F-benzaldeído e brometo de alila na presença de zinco em meio aquoso (Esquema 14).

Esquema 14: Reação do tipo Barbier em meio aquoso catalisada por *N,N*-dietilamina.

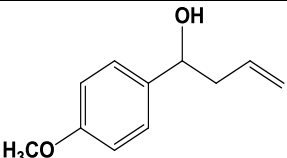
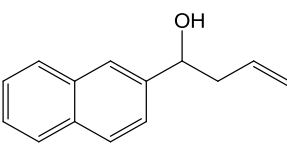


Fonte: Adaptado de Andrade (2017).

Com a amina, o álcool homoalílico é formado quantitativamente em 1h e na ausência da amina o mesmo produto é formado com apenas 20% de rendimento. Portanto, por possuir um grupo funcional amina, boa solubilidade em água e ser um catalisador orgânico eficiente em adições de Michael, reações de Mannich, entre outras, a L-prolina tem potencial para aperfeiçoar a adição alílica a aldeídos (BUTLER, COYNE, 2010; PELLISSIER, 2007; PANDAY, 2011; DEB, *et al.*, 2018). Inicialmente, estudou-se uma quantidade fixa, 20 % em mol em relação ao aldeído, de L-prolina nas reações de alilação cujo monitoramento inicial foi realizado por CG-FID (cromatografia gasosa com detector de chama) e CCD (cromatografia de camada delgada) (Tabela 1).

Tabela 1: Condições de alilação com 20% de L-prolina.

Ens aio	Tempo de reação	Aldeído	Porcentagem de L-prolina em mol	Produto esperado
1	1h	4-F- benzaldeído	20	 1-(4-fluorofenil)but-3-en- 1-ol

2	4h	4-OMe- benzaldeído	20	 1-(4-metoxifenil)but-3-en- 1-ol
3	2h	2- naftaldeído	20	 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol

A reação de Andrade (2017) foi adaptada com L-prolina ao invés de *N*, *N*-dietilamina (Esquema 15). Após 1h o 4-F-benzaldeído foi consumido completamente e apenas o sinal do 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol foi detectado nos cromatogramas de monitoramento com RT = 10.88. (Figura 2).

Esquema 15: Reação do tipo Barbier entre 4-F-benzaldeído, brometo de alila e zinco, com 20% de L-prolina em meio aquoso.

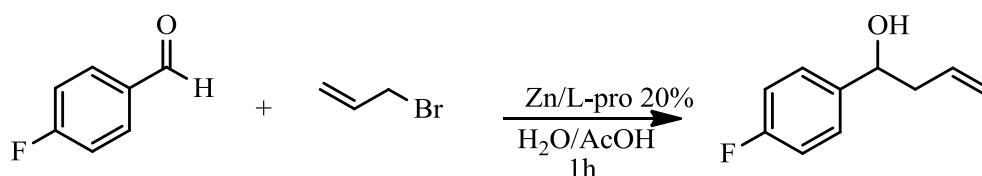
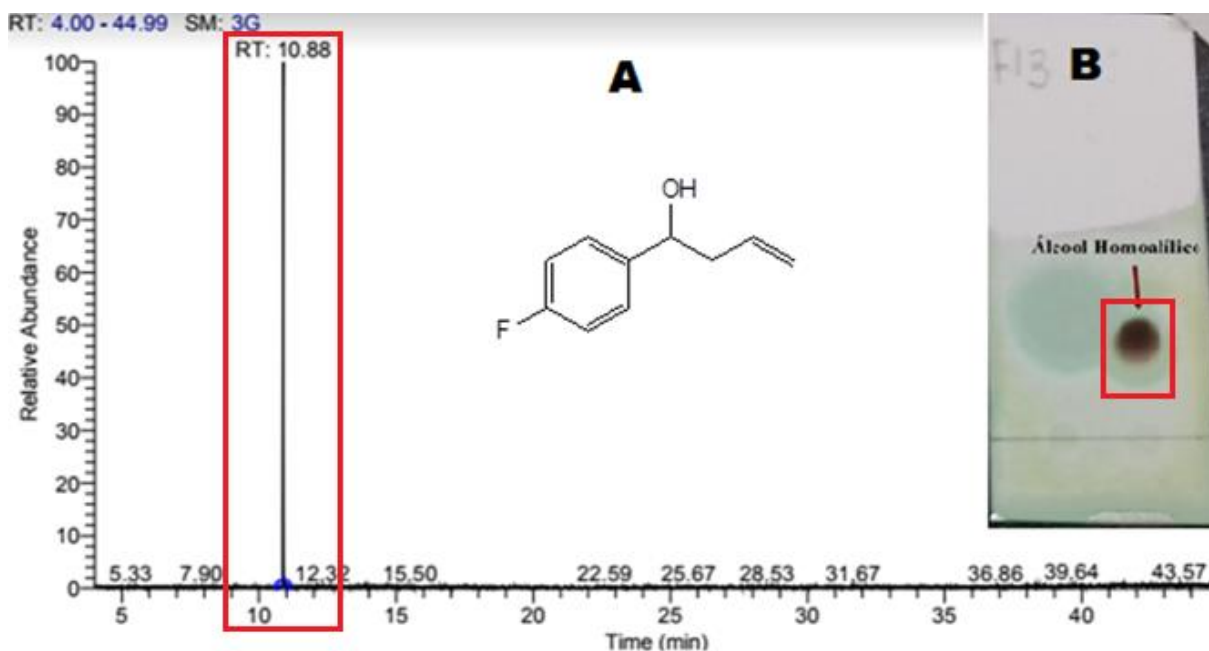
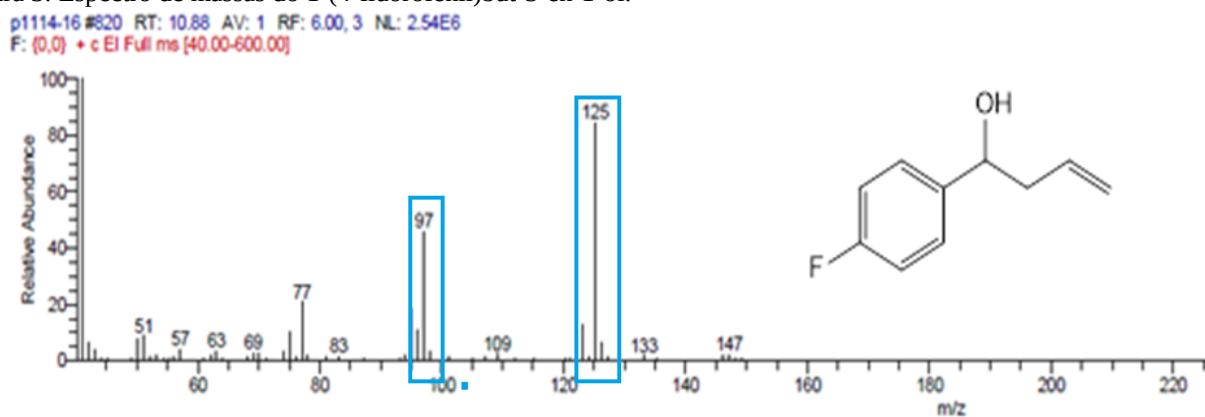


Figura 2: Cromatogramas do ensaio 1: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$.



A partir do extrato do ensaio 1, uma análise de CG-EM para identificação do produto de alilação foi realizada. O sinal do íon molecular $m/z = 166$, referente ao 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol, não aparece no espectro de massas (Figura 3), porém o fragmento $m/z = 125$ (clivagem alílica) aparece com alta intensidade e o fragmento $m/z = 97$ (perda de CO do íon tropílio substituído) é detectado com intensidade moderada.

Figura 3: Espectro de massas do 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol.



Para testar a influência da adição alílica a aldeídos com substituintes doadores de elétrons na posição 4 do anel aromático, 4-OMe-benzaldeído foi testado nas mesmas condições do ensaio 1 (Esquema 16). O 4-OMe-benzaldeído foi consumido completamente em 4h e apenas o sinal do 1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol foi detectado nos cromatogramas com RT = 14.25 (Figura 4). Por meio deste resultado, acredita-se que o efeito indutivo dos substituintes na

posição 4 do anel aromático dos aldeídos é uma variável relevante nas condições experimentais utilizadas.

Esquema 16: Reação do tipo Barbier entre 4-Ome-benzaldeído, brometo de alila e zinco, com 20% de L-prolina em meio aquoso.

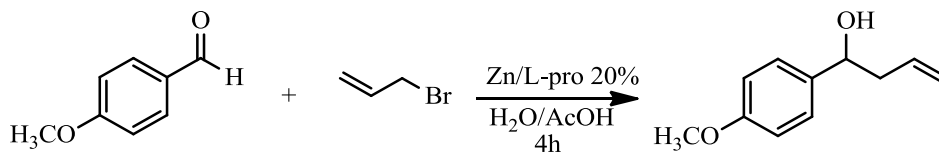
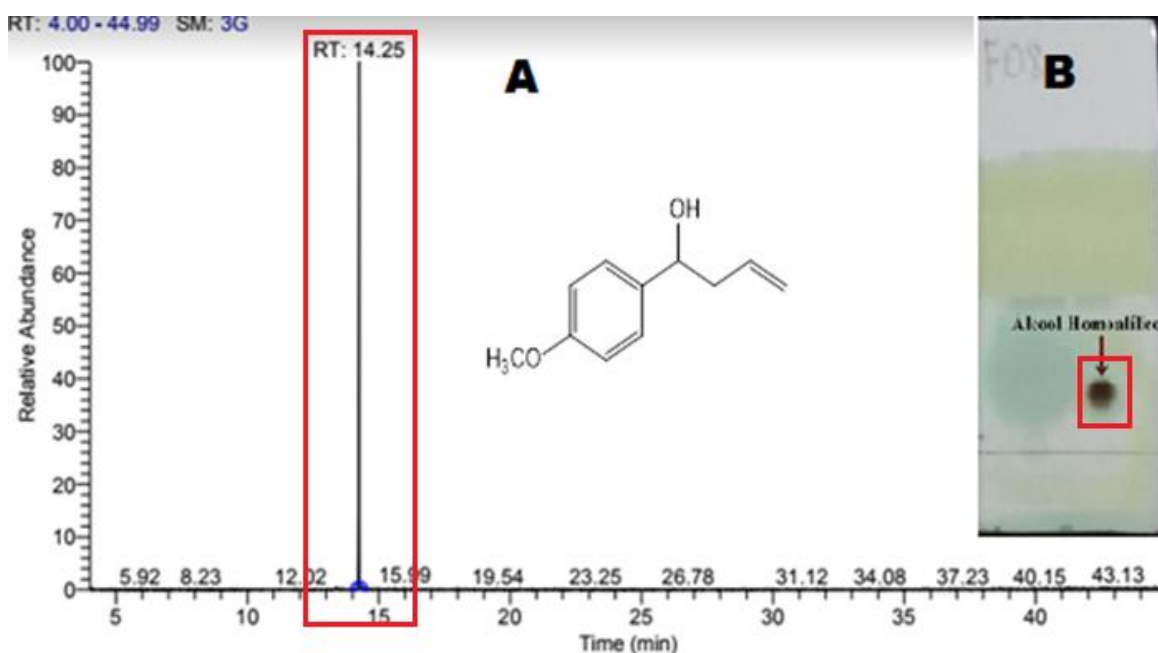
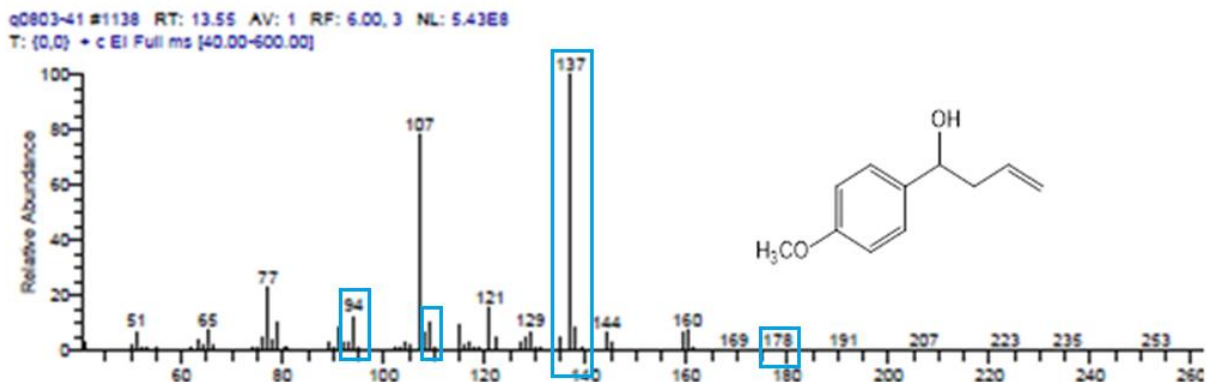


Figura 4: Cromatogramas do ensaio 2: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de K₂Cr₂O₇.



O extrato do ensaio 2 também foi analisado por CG-EM para identificação do álcool homoalílico. O sinal do íon molecular $m/z = 178$, referente ao 1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol, aparece no espectro de massas com baixa intensidade (Figura 5), porém o fragmento $m/z = 137$ (clivagem alílica) aparece com alta intensidade e os fragmentos $m/z = 109$ (perda de CO do íon tropílio substituído) e $m/z = 94$ (perda do grupo CH₃) aparecem com intensidade moderada.

Figura 5: Espectro de massas do 1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol.



Após a conversão completa dos reagentes em produtos nos ensaios 1 e 2, 2-naftilaldeído foi testado com brometo de alila na presença de zinco em meio aquoso ácido e L-prolina em 20% no ensaio 3 (Esquema 17). Após 2h o aldeído aromático foi consumido completamente e apenas o pico do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol foi detectado no CCD, comparado ao padrão (aldeído), e no CG-FID com RT = 17.85 (Figura 6). Os demais sinais que aparecem na CCD na parte inferior, são atribuídos a ácido presente no aldeído.

Esquema 17: Reação do tipo Barbier entre 2-naftalaldeído, brometo de alila e zinco, com 20% de L-prolina em meio aquoso

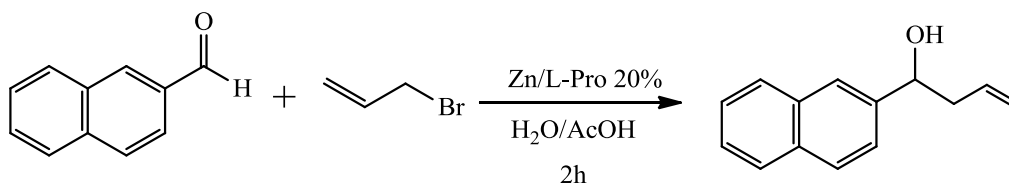
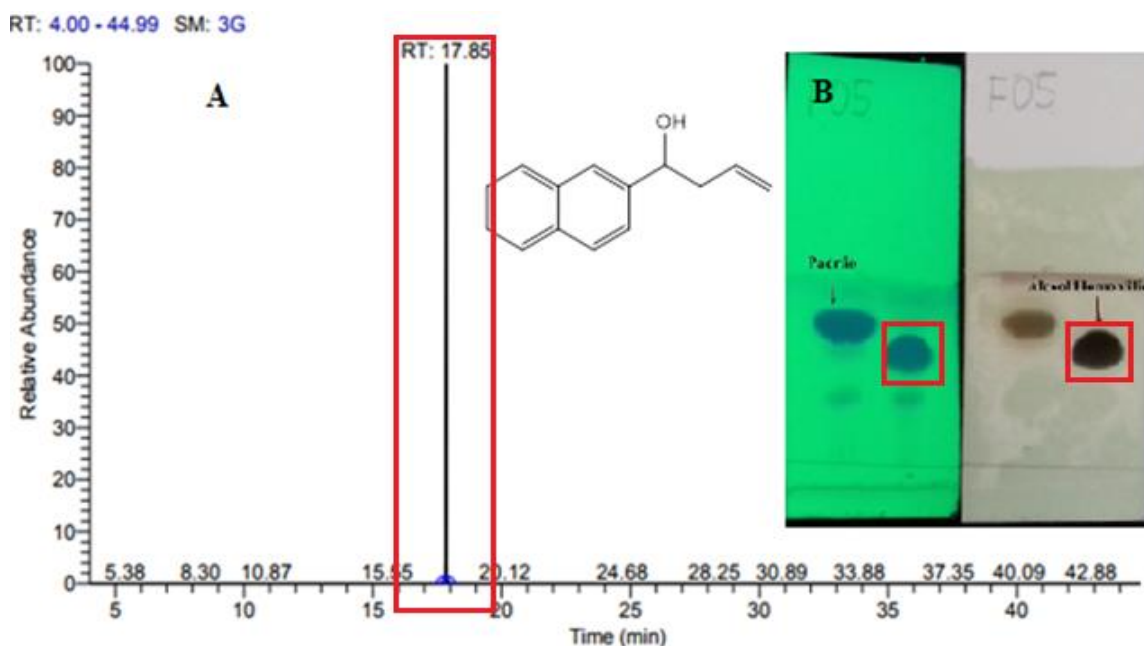
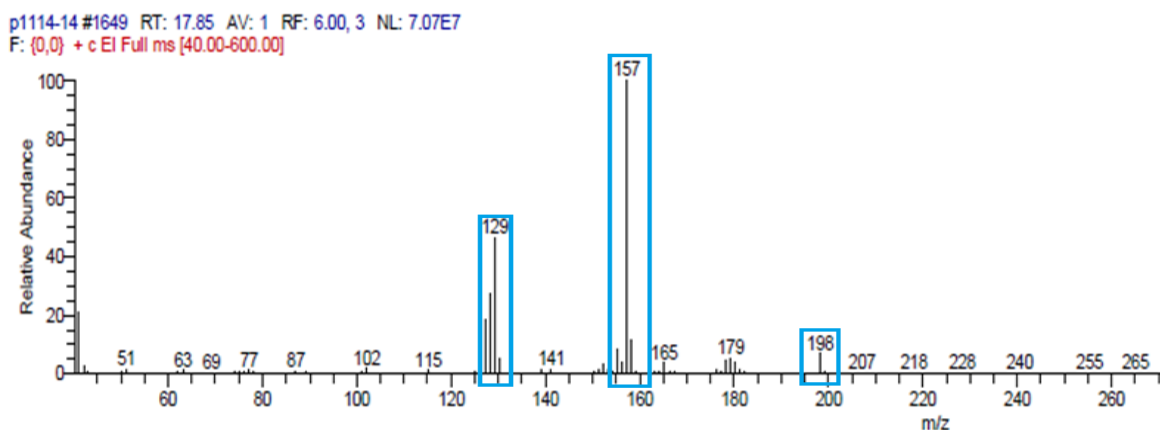


Figura 6: Cromatogramas do ensaio 3: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.



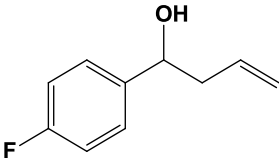
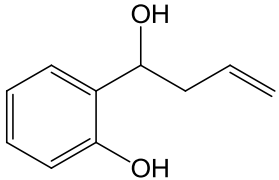
O extrato do ensaio 3 também foi analisado por CG-EM para identificação do álcool homoalílico. O 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol apresenta o íon molecular $m/z = 198$ no CG-EM com baixa intensidade, porém os fragmentos $m/z = 157$ (clivagem alfa) e 129 ($157 - CO$) são bem característicos dos álcoois homoalílicos (Figura 7).

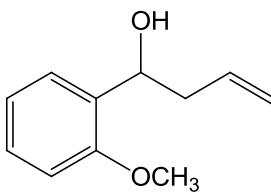
Figura 7: Espectro de massas do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol.



Diante disso, para testar a influência da quantidade de L-prolina em relação ao tempo reacional e ainda com o objetivo promover um ambiente quiral para a formação dos álcoois homalílicos, estudou-se a quantidade fixa de 80% de L-prolina (Tabela 2).

Tabela 2: Condições de alilação com 80% de L-prolina.

Ens aio	Tempo de reação	Aldeído	Porcentagem de L-prolina em mol	Produto esperado
4	30min	4-F- benzaldeído	80	 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol
5	1h	2-OH- benzaldeído	80	 1-(2-hidroxifenil)but-3-en-1-ol

6	1h	2-OMe- benzaldeído	80	
				1-(2-metoxifenil)but-3-en-1-ol

Como o 4-F-benzaldeído apresentou melhor resultado em relação ao tempo nos ensaios anteriores, o ensaio 1 foi reproduzido, dessa vez com maior quantidade de L-prolina (Esquema 18). Foi possível observar que esse aumento levou a diminuição do tempo reacional. Em 30 min o aldeído foi consumido completamente e apenas o sinal do 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol foi detectado nos cromatogramas com RT = 10.88 (Figura 8).

Esquema 18: Reação do tipo Barbier entre 4-F-benzaldeído, brometo de alila e zinco, com 80% de L-prolina em meio aquoso

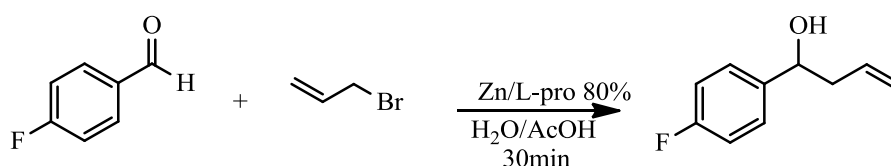
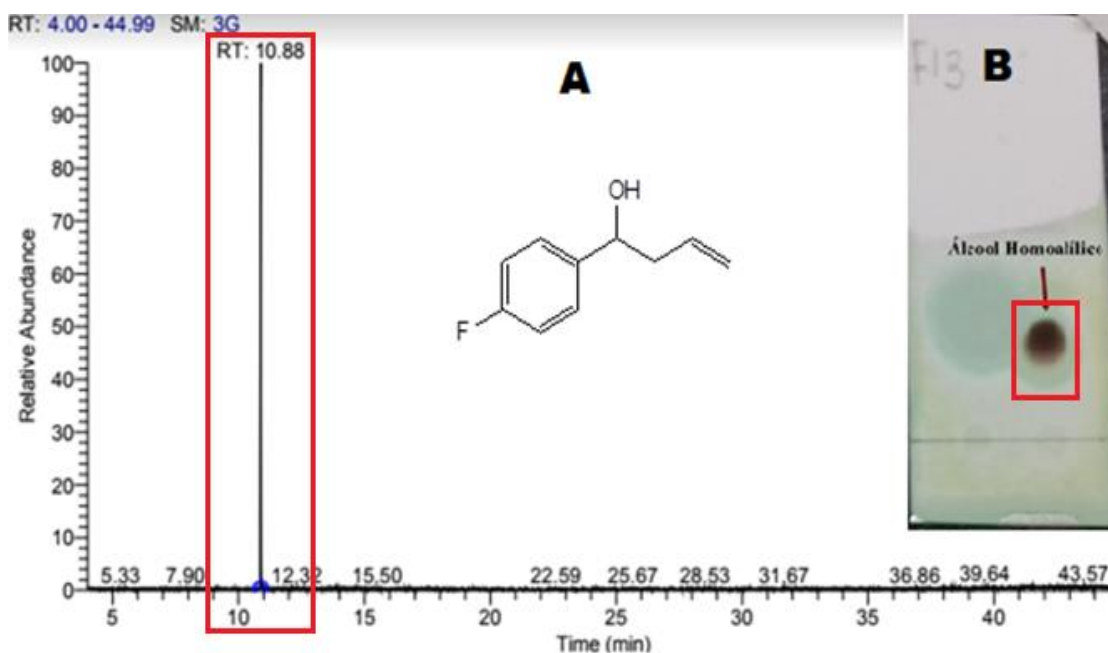
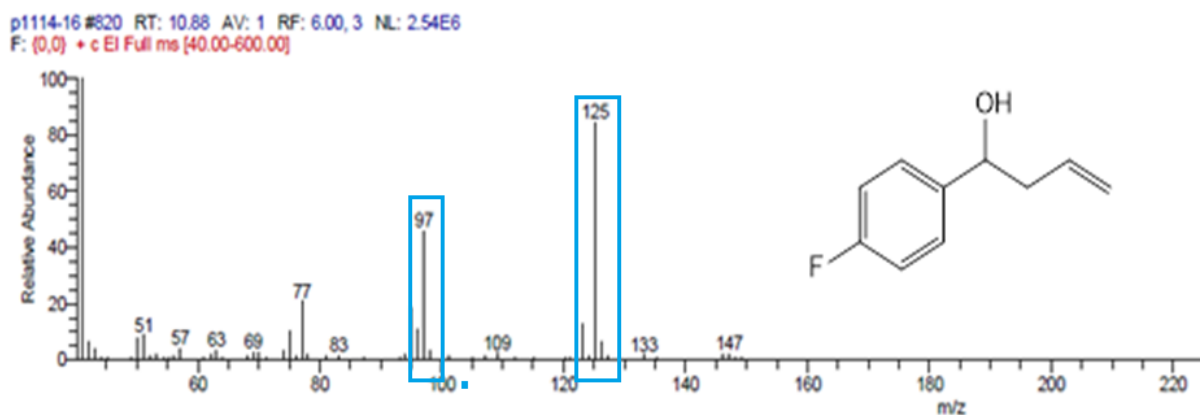


Figura 8: Cromatogramas do ensaio 4: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$.



O sinal do íon molecular $m/z = 166$, referente ao 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol, não aparece no espectro de massas (Figura 9), porém o fragmento $m/z = 125$ (clivagem alílica) aparece com alta intensidade e o fragmento $m/z = 97$ (perda de CO do íon tropílio substituído) são detectados com intensidade moderada.

Figura 9: Espectro de massas do 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol.



No ensaio 5, para testar o efeito do substituinte na posição 2 do anel aromático, o 2-OH-benzaldeído foi submetido nas mesmas condições do ensaio 5 (Esquema 19). Após 1h de agitação mecânica, observou-se o consumo quase total do aldeído e formação do sinal do 1-(2-

hidroxifenil)-but-3-en-1-ol com RT = 13.56, como também uma pequena quantidade de aldeído nos cromatogramas com RT = 5.17 (Figura 10).

Esquema 19: Reação do tipo Barbier entre 2-OH-benzaldeído, brometo de alila e zinco, com 80% de L-prolina em meio aquoso

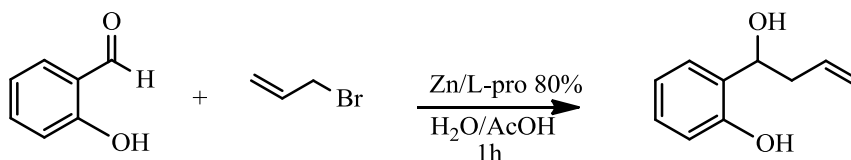
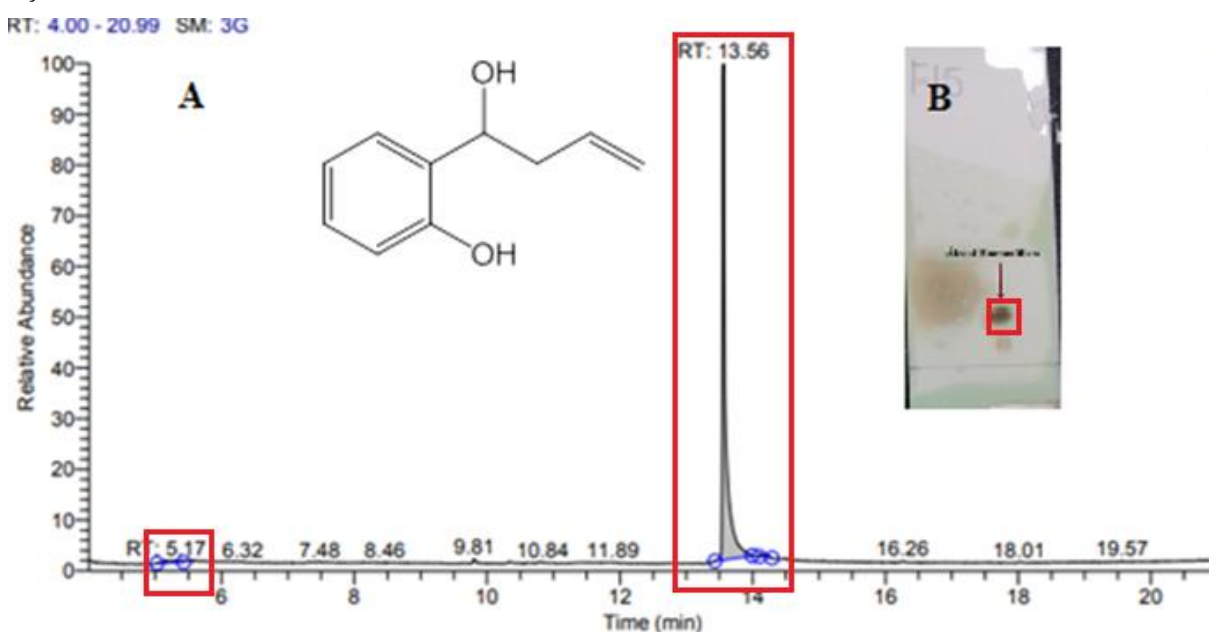
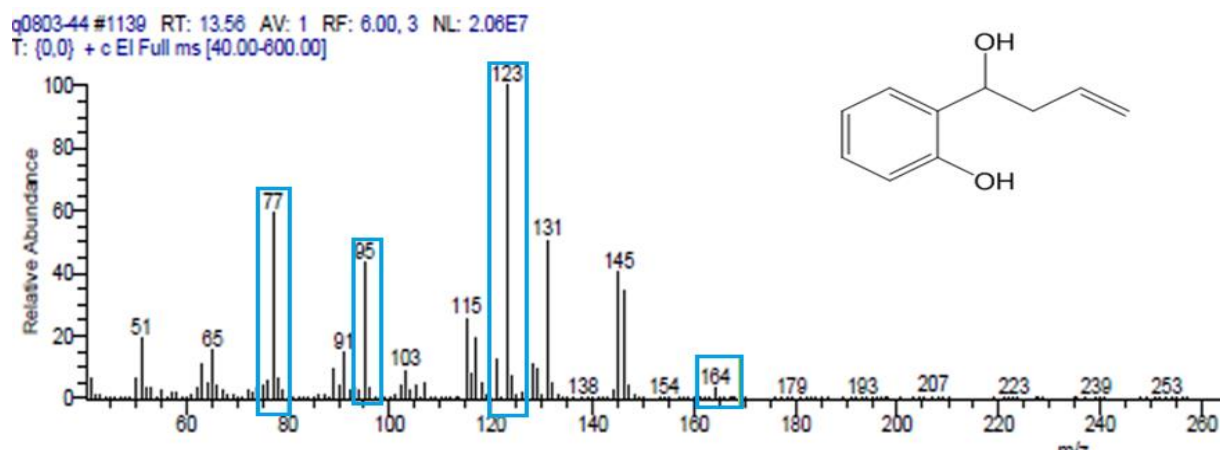


Figura 10: Cromatogramas do ensaio 5: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de $K_2Cr_2O_7$.



O extrato do ensaio 5 também foi analisado por CG-EM para identificação do álcool homoalílico. O sinal do íon molecular $m/z = 164$, referente ao 1-(2-hidroxifenil)but-3-en-1-ol, aparece no espectro de massas com baixa intensidade, porém o fragmento $m/z = 123$ (clivagem alílica) aparece com alta intensidade e os fragmentos $m/z = 95$ (perda do fragmento alílico e de CO) e $m/z = 77$ ($m/z = 95$ menos H_2O) aparecem com intensidade moderada (Figura 11).

Figura 11: Espectro de massas do 1-(2-hidroxifenil)but-3-en-1-ol.



Ainda com o objetivo de observar o efeito do substituinte em adições alílicas, dessa vez o 2-OMe-benzaldeído, no ensaio 6 (Esquema 20), foi testado nas mesmas condições dos ensaios 4 e 5. Em 1h, observou-se o consumo quase que total do aldeído e a formação do sinal do 1-(2-metoxifenil)but-3-en-1-ol com RT = 13.56 e apenas uma pequena quantidade de aldeído foi detectado nos cromatograma CG-FID e CCD com RT = 5.17 (Figura 12), assim como o ensaio 5. Portanto, acredita-se que o efeito do substituinte no anel aromático também é uma variável

importante nas reações de alilação já que é necessário maior tempo reacional para obter conversão total.

Esquema 20: Reação do tipo Barbier entre 2-OMe-benzaldeído, brometo de alila e zinco, com 80% de L-prolina em meio aquoso

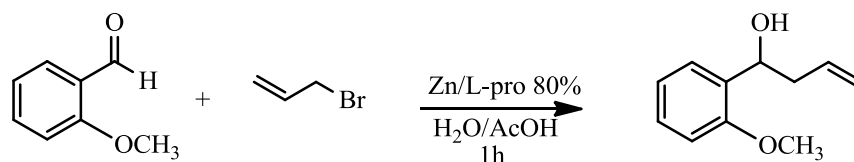
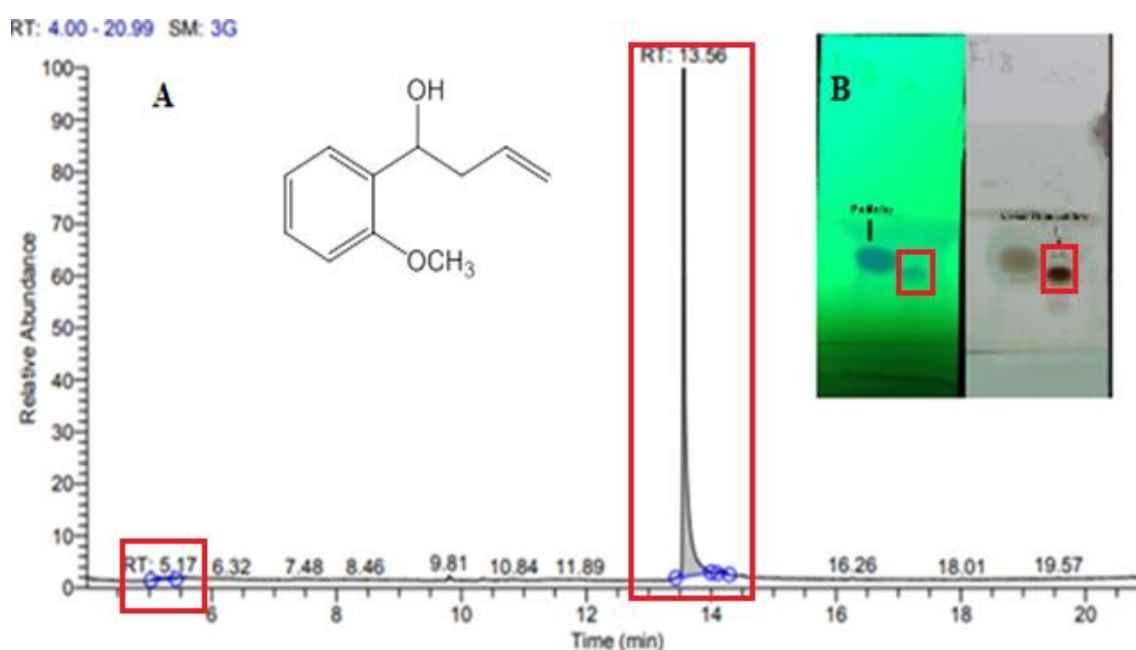
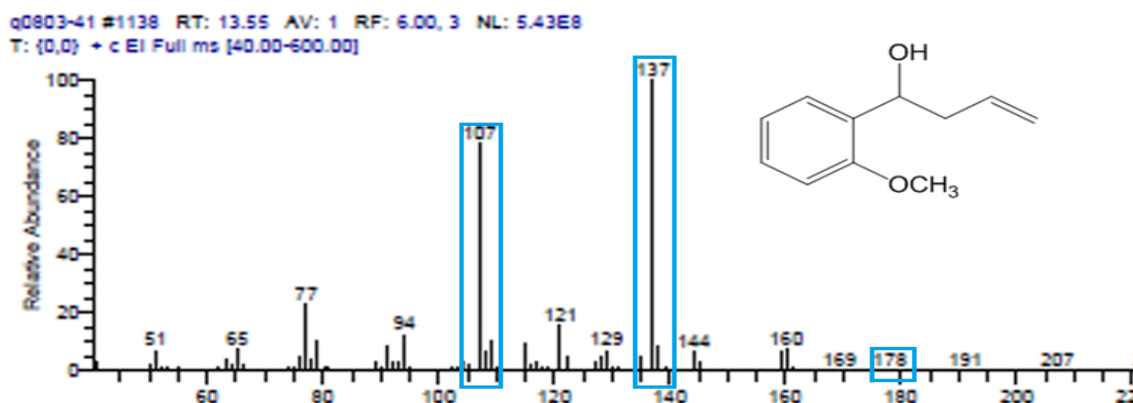


Figura 12: Cromatogramas do ensaio 6: A) Cromatograma gasoso; B) Cromatograma em camada delgada com revelação de K₂Cr₂O₇.



O extrato do ensaio 6 também foi submetido a análise por CG-EM para identificação do álcool homoalílico. O sinal do íon molecular $m/z = 178$, referente ao 1-(2-metoxifenil)but-3-en-1-ol, aparece no espectro de massas com baixa intensidade, porém os fragmentos $m/z = 137$ (clivagem alílica) e $m/z = 107$ (perda de CO do íon tropílio substituído e de H₂) aparecem com alta intensidade (Figura 13).

Figura 13: Espectro de massas do 1-(2-metoxifenil)but-3-en-1-ol.

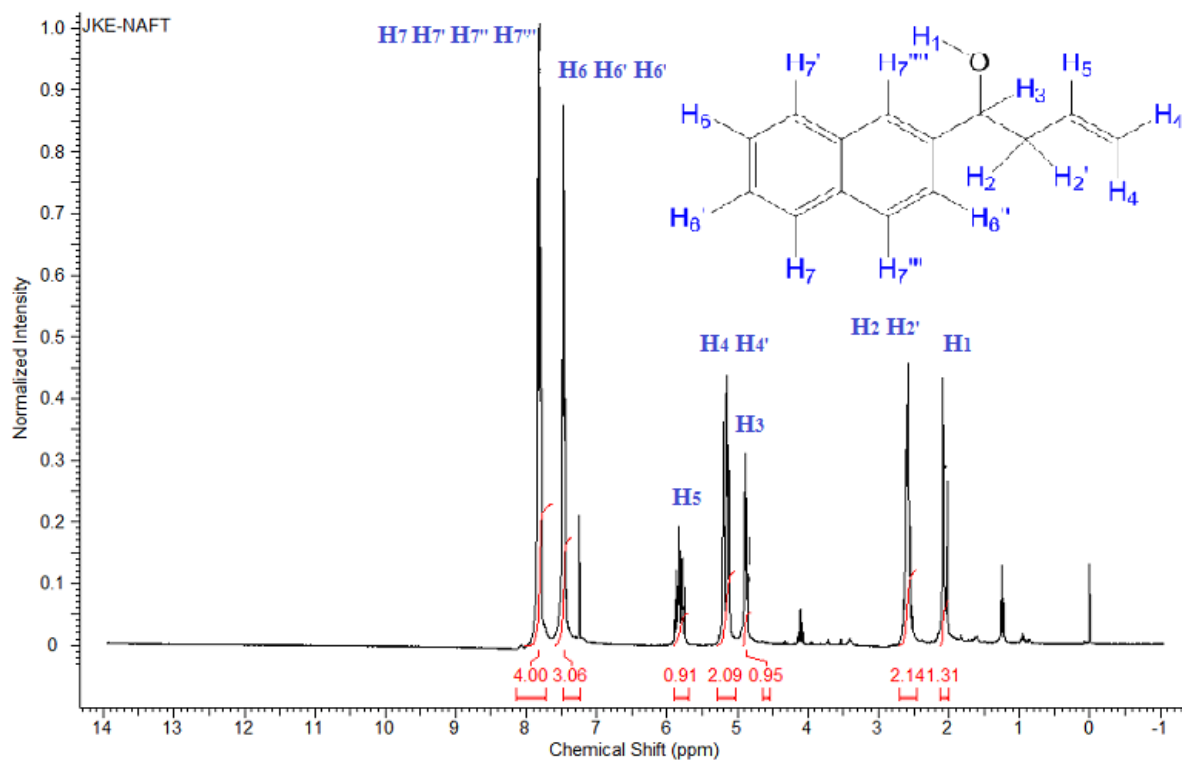


Diante dos resultados acompanhados pelos cromatogramas de monitoramento, pode-se observar que com os aldeídos aromáticos aqui testados foram consumidos em todos casos e álcoois homoalílicos foram obtidos em excelente conversão. Porém, foi possível identificar que com o aumento da quantidade de 20% para 80% de L-prolina, resultados similares foram alcançados com menor tempo reacional. O aldeído com efeito retirador de elétrons (4-F-benzaldeído) apresentou excelente conversão em menor tempo, pois o efeito retirador de elétrons do anel aromático aumenta a constante de velocidade da reação, já o flúor retira elétrons e deixa a carbonila mais eletrofílica, quando comparado ao 4-OMe-benzaldeído que possui efeito doador de densidade eletrônica, apresentando efeito contrário.

Os ensaios 3 e 4 foram reproduzidos e os produtos 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol e 1-(4-fluorofenil) but-3-en-1-ol foram isolados por cromatografia de coluna normal em sílica gel para obtenção dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Os sinais característicos são compatíveis com os dados da literatura de Couto e colaboradores (2013); Freitas e colaboradores (2014); Gilson e colaboradores (2015), e portanto, correspondem aos produtos citados.

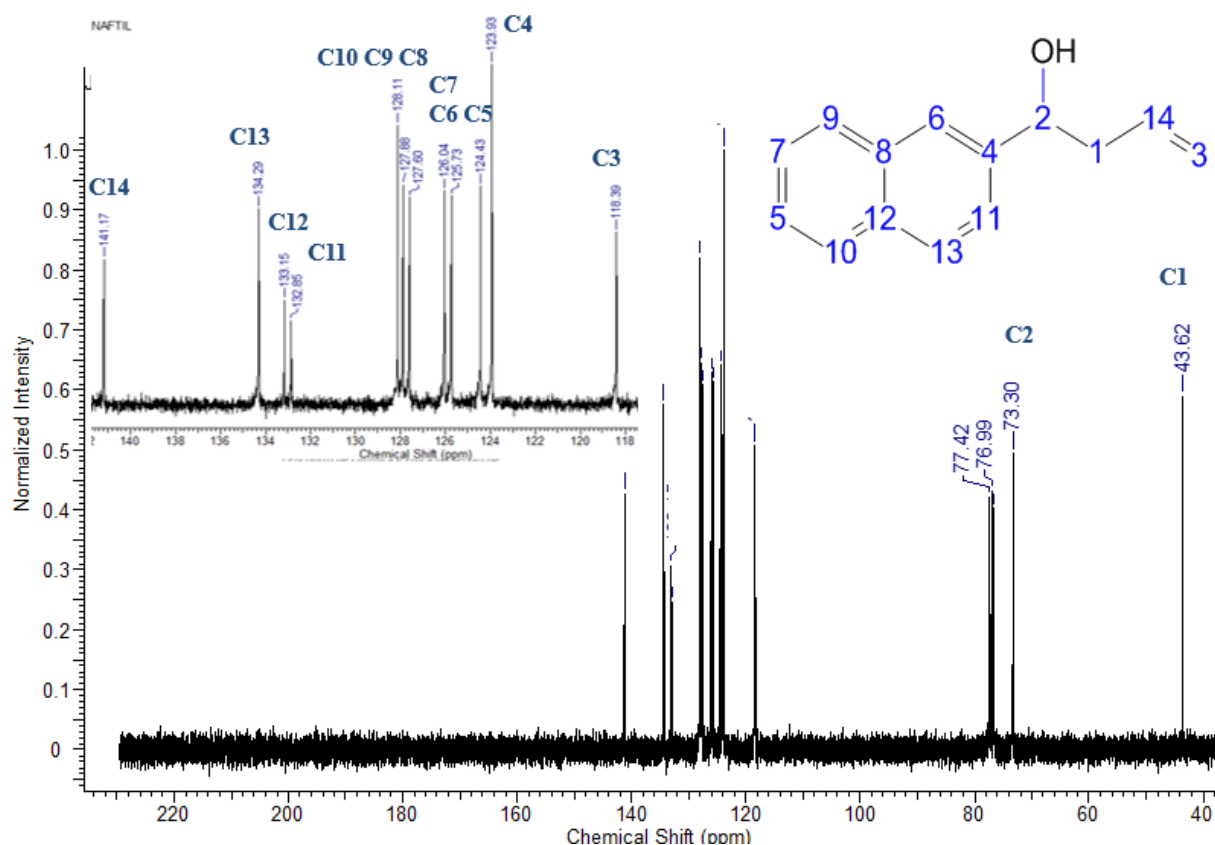
No espectro de RMN de ^1H do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol (Figura 14), pode-se observar dois multipletos em 7,84-7,79 e 7,52-7,43 ppm referentes ao anel aromático que tem o deslocamento químico característico na região de 8-7 ppm; um duplo de duplo de triplete na região de 5,81 ppm com $J = 17,1, 10,1, 7,4$ Hz, referente ao H_5 do $\text{CH}=\text{CH}_2$; um multipletto em 5,20-5,12 ppm, referente aos dois H_4 do $\text{CH}=\text{CH}_2$, um duplo duplo em 4,87 ppm com $J = 7,4$ e 5,5 Hz referente ao H_3 do CHOH ; multipletto em 2,64-2,43 ppm referente ao H_2 e H_2' do CHCH_2 , e um sinal largo atribuído ao H da hidroxila (OH) em 2,08 ppm.

Figura 14: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol.



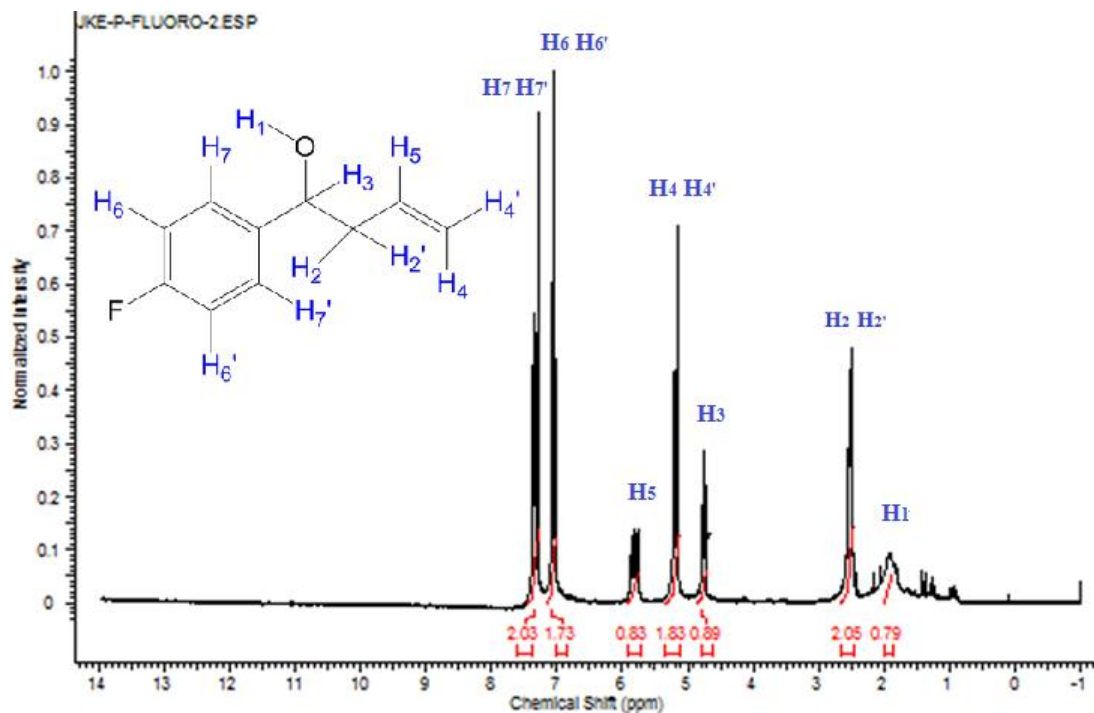
O espectro de RMN de ^{13}C apresenta 14 sinais referentes ao 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol (Figura 15), sendo referentes ao anel aromático em 134,3, 133,2, 132,8, 128,1, 127,9, 127,6, 126,0, 125,7, 124,4, 123,9 ppm. Os sinais 141,2 ppm e 118,4 ppm, referentes aos carbonos vinílicos; e os sinais 73,3 e 43,6 ppm referentes aos dois carbonos seguintes.

Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol.



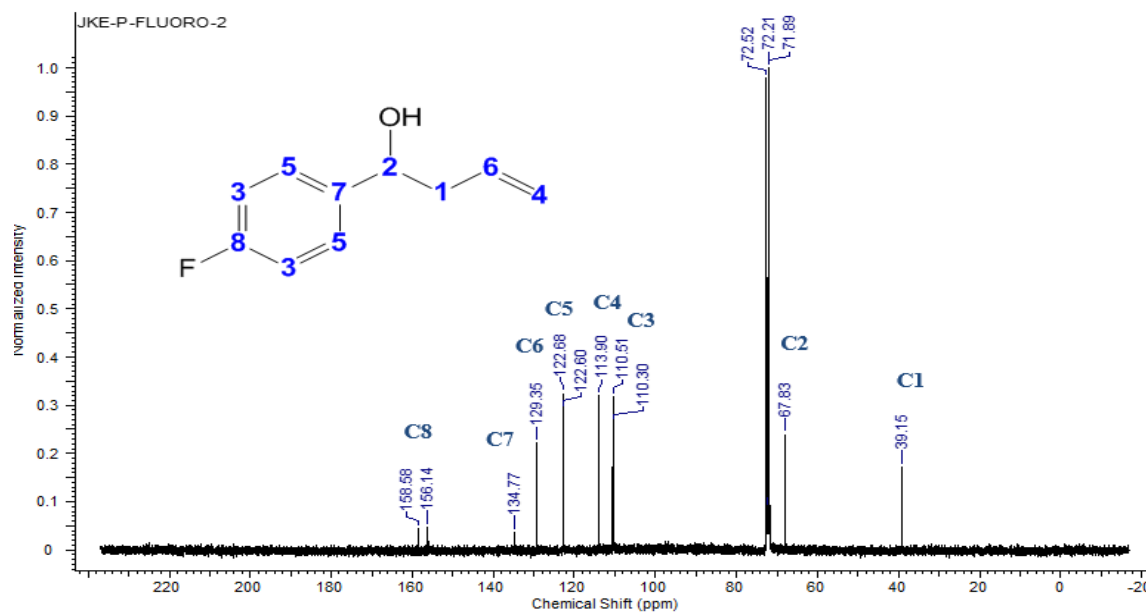
No espectro de RMN de ^1H do 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol (Figura 16), foram identificados um mutipeto em 7,28-7,24 ppm, e um tripleto em 7,05 ppm com $J = 8,9$ Hz, referentes ao anel aromático; dupeto de dupeto de tripleto em 5,81 ppm com $J = 17,6, 10,2$ e 7,4 Hz referente ao H_5 do $\text{CH}=\text{CH}_2$; mutipeto em 5,13-5,06 ppm do H_4 e H_4' do $\text{CH}=\text{CH}_2$; dupeto de dupeto em 4,75 ppm com $J = 7,4, 5,4$ Hz do H_3 do CHOH ; mutipeto em 2,54-2,48 ppm do H_2 e H_2' do CHCH_2 ; e um sinal largo referente ao H_1 da hidroxila (OH) em 1,82 ppm.

Figura 16: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1-(4-fluorofenil) but-3-en-1-ol.



No espectro de RMN ^{13}C foram identificados dez sinais referentes ao 1-(4-fluorofenil) but-3-en-1-ol (Figura 17), sendo eles 158,6 atribuído ao C_8 com sinal duplo referente ao acoplamento com o flúor em $J_{\text{C-F}} = 245,5$ Hz, o C_5 e C_3 em, respectivamente, 122,6, com $J_{\text{C-F}} = 7,7$ Hz e 110,4 ppm com $J_{\text{C-F}} = 21,1$ Hz, também com dupletos; e C_7 em 134,8 ppm, todos atribuídos ao anel aromático. Os sinais 67,8 e 39,2 ppm dos carbonos com ligação simples seguintes e 129,4 e 113,9 ppm dos carbonos vinílicos C_6 e C_4 .

Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 1-(4-fluorofenil) but-3-en-1-ol.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aldeídos aromáticos foram alilados com brometo de alila na presença de zinco metálico e L-prolina em meio aquoso ácido para gerar álcoois homoalílicos numa metodologia que procurou seguir os princípios da química verde.

Além de ser barato, biodegradável, solúvel em água, não tóxico e possível agente transferidor de quiralidade, a L-prolina é uma excelente alternativa para alilar aldeídos aromáticos em meio aquoso, uma vez que converteu totalmente o 4-F-benzaldeído e 2-Naftaldeído nos seus respectivos álcoois homoalílicos na faixa de tempo de 1h a 2h quando usado em 20% em mol em relação ao aldeído. O efeito indutivo foi uma variável importante a ser analisada já que o 4-F-benzaldeído, com efeito retirador, foi consumido em menor tempo reacional em detrimento ao 4-OMe-benzaldeído que possui efeito doador. Nas reações com 80% em mol de L-prolina os aldeídos aromáticos foram consumidos em menor tempo reacional e mais uma vez 4-F-benzaldeído apresentou menor tempo de consumo em relação aos aldeídos na posição 2 do anel aromático.

Em todos os ensaios o consumo dos aldeídos aromáticos e a formação dos álcoois homoalílicos foi acompanhada por CG-FID e CCD e os produtos foram caracterizados a partir dos respectivos espectros de massas. Apenas os álcoois 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol e 1-(2-naftil)but-3-en-1-ol foram caracterizados por meio de RMN de ^1H e ^{13}C .

As reações do tipo Barbier aqui mostradas são o início de um estudo de síntese assimétrica. Apesar dos excelentes resultados de catálise da L-prolina, ainda há a meta de determinação do excesso enantiomérico dos produtos e aperfeiçoamento dos parâmetros experimentais visando uma química cada vez limpa e sustentável.

REFERÊNCIAS

- ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. Green chemistry: theory and practice. **Oxford University Press**, p. 132, 2000.
- ANDRADE, E. S. **Alilação promovida por zinco: estudo da seletividade da adição alílica do tipo barbier a íons imínio versus Aldeídos aromáticos**. 2017. Monografia em Química. Universidade Federal Rural de Pernambuco – Recife.
- AMARANTE, G. W.; COELHO, F. Reações de Organocatálise com Aminas Quirais. Aspectos Mecanísticos e Aplicações em Síntese Orgânica. **Quim. Nova**, vol. 32, n. 2, p. 469-481, 2009.
- BEATTIE, R. J.; HORNSBY, T. W.; CRAIG, G. M.; GALAN, C.; WILLIS, C. L. Stereoselective Synthesis of Protected L- and D-Dideoxysugars and Analogues *via* Prins Cyclisations. **The Royal Society of Chemistry**, 2016.
- BHOWMICK, S.; MONDAL, A.; GHOSH, A.; BHOWMICK, K. C. Water: the most versatile and nature's friendly media in asymmetric organocatalyzed direct aldol reactions. **Tetrahedron: Asymmetry**, vol. 26, p. 1215–1244, 2015.
- BRAGA, A. L.; LUDTKE, D. S.; SCHNEIDER, P. H.; ANDRADE, L. H.; PAIXÃO, M. W. Catálise Assimétrica no Brasil: desenvolvimento e potencialidade para o avanço da indústria química brasileira. **Química Nova**, vol. 36, n. 10, 1591-1599, 2013.
- BUTLER, R. N.; COYNE, A. G. Water: Nature's Reaction Enforcer - Comparative Effects for Organic Synthesis "In-Water" and "On-Water". **Chemical Reviews**, Vol. 110, n. 10, p. 6302–6337, 2010.
- CHAO, Jun Li. Aqueous Barbier-Grignard Type Reaction: Scope, Mechanism, and Synthetic Applications. **Tetrahedron**, vol. 52, n. 16, p. 5643-5668, 1996.
- CHAO, Jun-L.; CHAN, Tak-Hang. Organic Syntheses Using Indium-Mediated and Catalyzed Reactions in Aqueous Media. **Tetrahedron**, vol. 55, p. 11149-11176, 1999.
- CHAO, Jun-Li. Exploration of New Chemical Reactivities for Sustainable Molecular Transformations. **Chem**, n. 1, p. 423–437, 2016.
- CHAO, Jun-Li. Organic Reactions in Aqueous Media-With a Focus on Carbon-Carbon Bond Formation. **Chemical Reviews**, vol. 93, n. 6, p. 2023-2035, 1993.
- CHAO, Jun-Li. Organic Reactions in Aqueous Media-With a Focus on Carbon-Carbon Bond Formation: a Decade Update. **Chemical Reviews**, vol. 25, n. 8, p. 3095-3166, 2005.
- CHEN, Guo-hong; LIU, Ling-yan; WEI, Xiao-ning; CHANG, Wei-xing; LI, Jing. Asymmetric Allylation of Aldehydes Catalyzed by Simple Dual Small Organic Molecules: L-Proline and L-Prolinol. **The Chemical Society of Japan**, vol. 39, 1013-1015, 2010.

COUTO, T. R.; FREITAS, J. J. R.; CAVALCANTI, J. C. R.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES P. H. Allylation of Aldehydes with Potassium Allyltrifluoroborate catalyzed by Amberlyst A – 15. **Tetrahedron**, n. 69, p. 7006 – 7010, 2013.

DAM, J. H.; FRISTRUP, P.; MADSEN, R. Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation of the Barbier Allylation in Aqueous Media. **American Chemical Society**, J. Org. Chem. 2008.

DEB, M. L.; DEKA, B.; RAHMAN, I.; BARUAH, P. K. L-Proline catalyzed domino Michael addition of N-substituted anilines. **Tetrahedron Letters**. vol. 59, p. 4430–4433, 2018.

DIAS, F. R. F.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. **Rev. Virtual Quím.** vol 4 (6), p. 840-871. 2012.

DIAS, I. E. S. **Síntese e Avaliação Biológica de Prolinomiméticos do PLG com Potencial Atividade Neuroprotetora**. 2013. Dissertação de mestrado em Bioquímica - Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Portugal.

ESTEVAO, I. H. S. **Reações de Barbier em Meio Aquoso com os Íons Imínio e Diazônio como Eletrófilos**. 2005. Tese de Doutorado em Química. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

FERREIRA, V. F.; DA ROCHA, D. R.; DA SILVA, F. C. Química Verde, Economia Sustentável e Qualidade de Vida. **Rev. Virtual Quím.** Vol 6 (1), p. 85-111, 2014.

FREITAS, J. J. R.; COUTO, T. R.; CAVALCANTI, I. H.; FREITAS, J. C. R.; OLIVEIRA, R. A. Methal Free Synthesis of Homoallylic Alcohols Promoted by Ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, vol 21, p. 1609 – 1614, 2014.

GOMES, R. N.; LIMA, P. S.; KURIYAMA, S. N.; FIDALGO NETO, A. A. Desenvolvimento da Química Verde no Cenário Industrial Brasileiro. **Revista Fitos**, Ed. especial, p. 80-89, 2018.

KOHYAMA, A.; KANO, N.; KWON, E.; IWABUCHI, Y. An enantiocontrolled entry to the tricyclic polar segment of (+)-fusaric acid. **Tetrahedron Letters**, 2015.

LEI, H.; YAN, J.; YU, J.; LIU, Y.; WANG, Z.; XU, Z.; YE, T. Total Synthesis and Stereochemical Reassignment of Mandelamide. **Angew. Chem. Int.** vol. 53, p. 1 – 6, 2014.

MACHADO, A.A.S.C. Da Gênese ao Ensino de Química Verde. **Química Nova**, vol. 34, n. 3, p. 535-543, 2011.

PANDAY, S. K. Advances in the chemistry of proline and its derivatives: an excellent amino acid with versatile applications in asymmetric synthesis. **Tetrahedron: Asymmetry**, vol. 22, p. 1817–1847, 2011.

Pellissier, H. Asymmetric organocatalysis. **Tetrahedron**, vol. 63, p. 9267–9331, 2007.

RODWELL, V. W. BENDER, D. A. BOTHAM, K. M. KENNELLY, P. J. WEIL, P. A. **Bioquímica ilustrada de Harper**, 30ª ed. Editora ARTMED, 2016.

SANSEVERINO, A. M. Síntese Orgânica Limpa. Química Nova, vol, 23, n. 1, p. 102-109, 2000.

SCHMAL, M. **Catálise Heterogênea**. 1ª ed. São Paulo: Synergia Editora, 2011.

SILVA, F. M. JONES JR, J. Reações Orgânicas em Meio Aquoso. **Química Nova**, Vol. 24, No. 5, 646-657, 2001

SILVA, G. B.; FREITAS, J. J. R.; MENEZES P. H.; MALVESTITI, I. Synthesis of Functionalized Homoallylic Alcohols using Potassium Allyltri-fluoroborate Promoted by Microwave Irradiation. **Current Green Chemistry**, vol. 2, n. 4, p. 1 – 5, 2015.

VASCONCELOS, V. A. **Adição de aliltricloroestananos quirais a metilcetonas e isatinas**. 2009. Dissertação de Mestrado em Química. Universidade Estadual de Campinas. Campinas – São Paulo.