



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE  
DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Carline Nayara Dahmer

**ESTUDO REACIONAL DA HIDROFOSFORILAÇÃO DE  
ALDEÍDOS AROMÁTICOS E SUAS PROPRIEDADES  
ANTIBACTERIANAS.**

Dourados – MS

2017



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE  
DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Carline Nayara Dahmer

**ESTUDO REACIONAL DA HIDROFOSFORILAÇÃO DE  
ALDEÍDOS AROMÁTICOS E SUAS PROPRIEDADES  
ANTIBACTERIANAS.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Grande Dourados para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues.

Dourados – MS

2017

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).**

D129e Dahmer, Carline Nayara.  
Estudo reacional da hidrofosforilação de aldeídos aromáticos e suas propriedades antibacterianas. / Carline Nayara Dahmer. – Dourados, MS: UFGD, 2017.  
60f.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues.  
Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Reações de Pudovik. 2. Bis-*L*-prolinato de zinco (II). 3.  $\alpha$ -hidroxifosfonatos. I. Título.

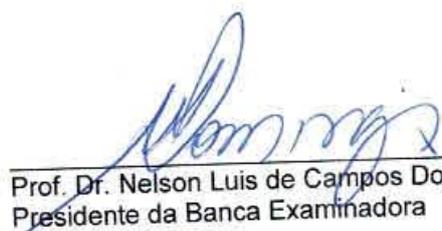
**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.**

**©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.**

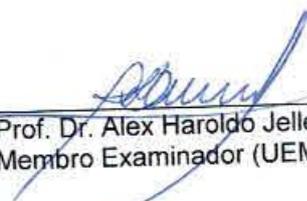


### Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "Estudo Reacional da Hidrofosforilação de Aldeídos Aromáticos e suas Propriedades Bacterianas", de autoria de Carline Nayara Dahmer, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nelson Luis de Campos Domingues (Orientador-UFGD)  
Presidente da Banca Examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins  
Membro Examinador (UFGD)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller  
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 24 de fevereiro de 2017.

Dedico este trabalho a minha família, pelo apoio incondicional de sempre!  
Também dedico a todos que torceram por mim, me apoiaram e jamais me  
deixaram desistir!

## **AGRADECIMENTOS**

*Primeiramente a Deus, que através da força do teu espírito me fez superar as inúmeras dificuldades encontradas no caminho, e principalmente por todas as bênçãos derramadas em minha vida durante esses dois anos, fazendo assim com que eu tivesse força para concluir mais essa etapa.*

*A minha mãe, minha razão de viver, meu exemplo de mulher virtuosa que foi e é o meu esteio, obrigada minha rainha por toda confiança depositada em mim, pelo investimento financeiro que não foi pouco, e mesmo que fosse possível usar todas as palavras existentes no universo, não seria possível expressar a minha gratidão, amor, admiração e respeito.*

*Ao meu pai, meu herói, meu exemplo de caráter e força de vontade, com quem aprendi que tudo é possível quando corremos atrás dos nossos objetivos com força, determinação e fé.*

*As minhas irmãs Cris e Claudia, aos meus cunhados Thiago e Dirceu, pela confiança que sempre depositaram em mim.*

*Aos meus amados sobrinhos, Gabriela e Guilherme, por me proporcionarem a alegria de ser defendida com unhas e dentes, pelas melhores fotos de careta, as massagens, os melhores momentos de descontração ao ser disputada para saber em qual casa vou ficar, por cada “eu te amo tia cacah”, “você está demorando muito aí nesse douados”, “leva tia meu estojo pra você nunca esquecer de mim”. Ah meus pequenos como eu amo vocês!*

*Ao meu namorado Eduardo, pela confiança, carinho, respeito, motivação, calma e companheirismo nessa caminhada, sua ajuda foi fundamental meu anjo... Te amo!!!*

*Família linda eu só tenho a agradecer por tudo o que fizeram e fazem por mim, amo vocês, mais que chocolate!!!*

*A Leticia por ter sido meu muro das lamentações, minha mãe, o melhor presente que Dourados me deu... Obrigada por existir na minha vida, pelos conselhos, as*

*conversas, as caronas e principalmente por não me deixar desanimar nos momentos árduos que passamos nesse período.*

*Aos meus amigos Bianca, Paula Mirella, Felipe e Manoel por todos os momentos compartilhados, as festas (porque o que seria de nós sem elas, não é mesmo? Kkkkk) tornando a minha estadia em Dourados mais alegre e divertida.*

*A Kleiciane (minha irmã de outra mãe) e toda sua família por me adotarem, pelos maravilhosos almoços de domingo, as festas de aniversário, as muitas risadas e ao incentivo a seguir caminhos mais longos.*

*Ao Alison (meu amigo fiel, irmão que a química me deu) por entender a minha necessidade de estar ausente, pela força, conselhos e incentivos.*

*Ao professor Nelson, pela orientação nesses dois anos, as experiências e conhecimentos compartilhados.*

*A galera do Lacob, Bea, Fuzi, Luíza, José, Nicole, Amanda, Caren, Letícia (de novo porque ela é minha mãe), Lucas (o bastardo, que gosto muito), Tábata e Élica por todos os cafés, as conversas, nossos dias de maldade (porque nós somos sensacionais nessa modalidade, certeza que seríamos medalha de ouro se maldade fosse esporte olímpico, kkkkkkkk).*

*Aos professores Alex e Leonardo que fizeram parte da minha banca de qualificação e defesa acrescentando ainda mais para o trabalho.*

*A UFGD, aos funcionários administrativos e da limpeza por todo o suporte fornecido.*

*A todos o meu mais sincero agradecimento, muito obrigada!!!!*

*“Que a ciência nunca deixe de fazer seus olhos brilharem!”*

*Autor desconhecido.*

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Reação executada por Kidwai et al. ....	19
<b>Esquema 2.</b> Reação executada por Heravi et al. ....	19
<b>Esquema 3.</b> Reação executada por Kidwai et al. ....	20
<b>Esquema 4.</b> Reação executada por Winck et al. ....	20
<b>Esquema 5.</b> Reação executada por Darbem, et al. ....	21
<b>Esquema 6.</b> Reação executada por Rocha et al. ....	21
<b>Esquema 7.</b> Reação realizada por Oliveira et al. ....	22
<b>Esquema 8.</b> Procedimento geral para as reações de Pudovik .....	22
<b>Esquema 9.</b> Reação executada por Shibasaki et al. ....	23
<b>Esquema 10.</b> Reação executada por Katsuki e Saito. ....	23
<b>Esquema 11.</b> Síntese do bis-L-prolinato de zinco (II). ....	27
<b>Esquema 12.</b> Procedimento geral para as reações de Pudovik catalisadas pelo bis-L-prolinato de zinco(II). ....	27
<b>Esquema 13.</b> Parâmetros maximizados para a reação de Pudovik catalisado por bis-L-prolinato de zinco (II). ....	34
<b>Esquema 14.</b> Condição padrão segundo Alegre-Requema et al. ....	39
<b>Esquema 15.</b> Compostos utilizados para o teste de sensibilidade antimicrobiana. ....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características dos solventes e rendimentos obtidos em casa sistema reacional. .....	32
<b>Tabela 2.</b> Variação dos substituintes nas reações de Pudovik. ....	36
<b>Tabela 3.</b> Relação dos compostos testados com seus respectivos halos de inibição. ....	41

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Determinação da condição padrão para as reações de Pudovik. ....	31
<b>Figura 2.</b> Estrutura da forma tautomérica do difenil fosfito. ....	32
<b>Figura 3.</b> Forma estrutural tautomérica solvatada por etanol. ....	33
<b>Figura 4.</b> Variação da carga do catalisador e tempo. ....	34
<b>Figura 5.</b> Espectro da condição padrão para as reações de Pudovik em KBr. ....	35
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto ácido-(Hidroxi-fenil-metil)-fosfonico difenil éster em CDCl <sub>3</sub> e a expansão do dubleto indicando a constante de acoplamento referente a ligação C-P. ....	35
<b>Figura 7.</b> Mecanismo proposto para as reações de Pudovik. ....	38
<b>Figura 8.</b> Resultados do teste de sensibilidade. ....	41

## RESUMO

O presente trabalho visou o estudo do uso do catalisador de baixo custo bis-*L*-prolinato de zinco (II) para as reações de Pudovik envolvendo diversos aldeídos e o difenilfosfito. Além disso, este estudo também visou à verificação da atividade antibacteriana dos compostos obtidos. Quanto a eficiência catalítica do bis-*L*-prolinato de zinco (II), foram realizados testes variando o tempo reacional e quantidade do mesmo para as reações envolvendo diversos aldeídos aromáticos e verificando o efeito destes nos rendimentos reacionais. Observou-se, através dos resultados obtidos, grande eficácia do catalisador, pois foram determinados rendimentos entre bons a excelentes (57-99%) em baixo tempo reacional (07-10 h) com relativa quantidade do catalisador (30% mol) à temperatura ambiente. O mecanismo reacional proposto para as reações catalisadas pelo bis-*L*-prolinato de zinco (II) foi proposto e ratificado através do uso do diterec-butilfosfonato, fosfonado este com acidez baixa. Tal mecanismo conta com os seguintes passos: a adição da estrutura nucleofílica do fosfito ao catalisador, a adição do aldeído com posterior adição do par de elétrons do fosfito à carbonila do aldeído. Outro fator que confirma o mecanismo proposto é o fato de não ser verificado efeitos eletrônicos proeminentes com relação ao grupamento ligado ao aldeído, confirmando, assim, que a adição dos aldeídos é um passo posterior a adição do fosfito. No tocante a avaliação da susceptibilidade de alguns microrganismos aos adutos de Pudovik, foram realizados testes de difusão em disco ágar Müeller Hinton com os compostos sintetizados a partir do benzaldeído, 4-nitrobenzaldeído, 4-flúorbenzaldeído e 3-nitrobenzaldeído e dados preliminares indicaram que para os compostos sintetizados com 4-nitrobenzaldeído e 4-flúorbenzaldeído houve uma significativa atividade antimicrobiana para a bactéria Gram positiva *Staphylococcus aureus* quando comparado com o antibiótico vancomicina.

**Palavras-chave:** Reações de Pudovik, bis-*L*-prolinato de zinco (II),  $\alpha$ -hidroxifosfonatos.

## ABSTRACT

This research aimed to study the low-cost catalyst zinc (II) bis-*L*-prolinate for Pudovik reactions by involving diverse aldehydes plus the diphenylphosphite. Moreover, this study also aimed the verification of the antibacterial activity of the obtained compounds. We also assessed the catalytic efficiency of the zinc (II) bis-*L*-prolinate through test in which we changed its reactional time and quantity in various aromatic aldehydes also observing the resulted effects over the reactional yields. Data showed the great efficacy of the catalyst, once the yields seemed to be from good to excellent (57-99%) in a short reactional period (07-10h) with a low amount (30% mol) at room temperature. The reactional mechanism we proposed for the reactions catalyzed by zinc (II) bis-*L*-prolinate was confirmed through the use of the phosphonate low-acidity di-*tert*-butylphosphonate in the following steps: addition of the nucleophilic structure of the phosphite to the catalyst and the aldehyde addition followed by the addition of the phosphite electron pair to the aldehyde's carbonyl. Another factor that may confirm the proposed mechanism is that we did not notice any preminent electronic effect in relation to the group bonded to aldehyde, thus, confirming that the aldehyde addition happened posteriorly to the phosphite addition. With regard to the susceptibility of microorganisms to the Pudovik adducts we performed some diffusion tests with Müller Hinton agar with the synthesized compounds with benzaldehyde and its correspondent substituents, as well as 4-nitrobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde and 3-nitrobenzaldehyde. Preliminary data indicated a significant antimicrobial activity for the compounds synthesized from 4-nitrobenzaldehyde and 4-fluorobenzaldehyde for the Gram positive *Staphylococcus aureus* bacteria when compared to the antibiotic vancomycin.

**Keywords:** Pudovik reactions, zinc (II) bis-*L*-prolinate,  $\alpha$ -hydroxyphosphonate.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	17
<b>2.1. Catálise</b> .....	17
<b>2.2. Catálise heterogênea</b> .....	18
<b>2.3. Reação de Pudovik</b> .....	22
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	25
<b>3.1. Objetivos gerais</b> .....	25
<b>3.2. Objetivos específicos</b> .....	25
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	26
<b>4.1. Materiais</b> .....	26
<b>4.1.1. Reagentes e solventes</b> .....	26
<b>4.1.2. Métodos cromatográficos</b> .....	26
<b>4.1.3. Equipamentos</b> .....	26
<b>4.2. Síntese do catalisador</b> .....	27
<b>4.3. Síntese das reações de Pudovik</b> .....	27
<b>4.4. Teste de sensibilidade aos antimicrobianos</b> .....	28
<b>4.5. Dados espectroscópicos dos adutos de Pudovik</b> .....	29
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>5.1. Determinação da reação padrão de Pudovik</b> .....	31
<b>5.2. Eficácia de substituintes na reação de Pudovik</b> .....	36
<b>5.3. Mecanismo proposto para a reação padrão de Pudovik</b> .....	38
<b>5.4. Teste de sensibilidade frente à microrganismos</b> .....	40
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	43
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	44
<b>8. MEMORIAL DAS ATIVIDADES</b> .....	47

<b>8.1. Créditos exigidos pelo programa</b> .....	47
<b>8.2. Créditos cumpridos</b> .....	47
<b>8.3. Trabalhos publicados em Anais de Eventos</b> .....	47
<b>ANEXOS</b> .....	49

## 1. INTRODUÇÃO

A presente dissertação faz parte de uma das linhas de pesquisa do grupo do Professor Dr. Nelson Luís de Campos Domingues que visa o estudo de catalisadores de baixo custo e condições melhores, com baixos tempos reacionais, bons rendimentos para a síntese dos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos e o estudo da possível atividade antimicrobiana.

O trabalho apresentado nesta dissertação dá continuidade aos estudos realizados para o catalisador heterogêneo bis-*L*-prolinato de zinco (II), utilizando a espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono para a determinação dos produtos esperados.

Esta dissertação tem por objetivo então:

- a) A síntese de compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos com altos rendimentos via bis-*L*-prolinato de zinco (II);
- b) A utilização do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) para obtenção de baixos tempos reacionais;
- c) E testar a atividade antimicrobiana dos compostos de Pudovik.

Logo, a presente dissertação está organizada em revisão bibliográfica, na qual traz o processo histórico da evolução da catálise no mundo, bem como as definições tanto de catálise como de catálise heterogênea, citando trabalhos nos quais o foco é o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) a fim de apresentar os resultados da eficácia do mesmo e a definição para as reações de Pudovik, salientando trabalhos que foram realizados para a obtenção de  $\alpha$ -hidroxifosfonatos em condições reacionais mais complexas.

Na Metodologia estão descritos todos os materiais utilizados para a elaboração desta dissertação, trazendo também os procedimentos para as sínteses do catalisador e das reações de Pudovik, bem como o procedimento para o teste da atividade antimicrobiana.

Por sua vez, os resultados obtidos para os compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos são apresentados e discutidos em cada sistema testado por meio da utilização do catalisador e condições reacionais mais simples nas reações de Pudovik.

E por fim, todas as conclusões advindas dos resultados obtidos nos estudos desta dissertação são apresentadas na conclusão.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Catálise

Os catalisadores são utilizados a mais de dois mil anos na fabricação de bebidas alcóolicas, produção de vinagre e sabão, mas o fenômeno catálise foi reconhecido pela primeira vez por Berzelius<sup>[1]</sup> no ano de 1835, sugerindo que a adição de pequenas quantidades de uma certa substância pode afetar transformações devido a uma “força catalítica”. Uma outra contribuição de suma importância para a ciência foi dada por Mitscherlic que desenvolveu pesquisas em processos catalíticos catalisados por sólidos, resultando, assim, no desenvolvimento da catálise heterogênea<sup>[2]</sup>. Posteriormente em 1895 Ostwald definiu catálise como a aceleração das reações químicas pela presença de substâncias estranhas que não são consumidas com o progresso da reação. Tal fato, conjuntamente com suas pesquisas, foram reconhecidas como de grande importância para a ciência o que lhe rendeu o prêmio Nobel de química em 1909<sup>[2]</sup>.

Outro fato importante ocorreu em 1908 quando do advento da catálise em escala industrial, procedeu-se a síntese da amônia catalisado por sal de ósmio, que foi descoberto por Haber. Para tanto, Bosch desenvolveu catalisadores que pudessem ser utilizados em reações com alta pressão e temperatura. Mais adiante, em 1912, Sabatier recebeu o prêmio Nobel de Química por suas pesquisas dedicadas a hidrogenação do etileno e CO via catalisadores de Ni e Co<sup>[2]</sup>.

Muitos outros estudos estão descritos na literatura dos quais podemos ressaltar o de Taylor, em 1936 concernente ao cracking catalítico do petróleo bem como o trabalho de Boudart, Bond, Burwell, Stone, Pines, Zigler e Natta, em 1950, referente a processos catalíticos nas indústrias química e petroquímica<sup>[2]</sup>.

Todas essas citações evidenciam a importância dos processos catalíticos desde tempos remotos até o presente dia.

Segundo Dias *et al.*<sup>[3]</sup>, a catálise é definida como um processo no qual a velocidade de uma reação é influenciada pela adição de uma substância química para diminuir a energia de ativação ( $E_a$ ) e, então alterar o mecanismo da reação, fornecendo assim um caminho alternativo de reação com energia de ativação menor que o caminho convencional.

Já a definição pela IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) <sup>[4]</sup> os catalisadores são: “*A substance that increases the rate of a reaction without modifying the overall standard Gibbs energy change in the reaction*” (uma substância que aumenta a velocidade de reação sem modificar a energia livre padrão de Gibbs – tradução pela autora).

Logo, os catalisadores permitem que as reações ocorram com maior velocidade e em temperaturas mais baixas, com rendimentos maiores e gastos energéticos menores. O ideal seria que todos os catalisadores fossem utilizados em pequenas proporções e recuperados intactos ao final da reação<sup>[3]</sup>.

Sendo assim a catálise divide-se em duas vertentes: a catálise homogênea e a catálise heterogênea. Na primeira os reagentes e o catalisador encontram-se na mesma fase, já na segunda o catalisador está em fase diferente dos reagentes e produtos<sup>[4]</sup>.

## **2.2. Catálise heterogênea**

O catalisador heterogêneo é aquele que fornece uma superfície sobre a qual as moléculas podem reagir mais facilmente<sup>[5]</sup>.

A catálise heterogênea apresenta-se com fases distintas (sólido, líquido ou gasoso), na qual em uma delas encontra-se o reagente e na outra o catalisador e/ou um ou mais produtos da reação. A reação se processa na interface catalisador/meio através de interações covalentes ou por adsorção do reagente ao catalisador. Transcorrido o processo catalítico, o produto se separa do catalisador e este pode ser retirado do meio reacional eficientemente<sup>[3]</sup>.

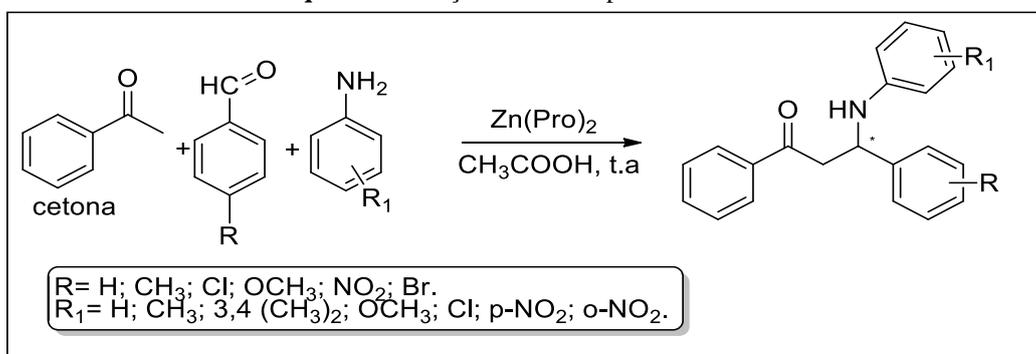
A catálise heterogênea também é conhecida pela terminologia de fenômeno de contato, na qual a reação se concretiza entre as espécies adsorvidas na superfície do catalisador em cinco etapas consecutivas, que podem afetar de forma significativamente a velocidade global da reação<sup>[6]</sup>. Tais etapas são: difusão dos reagentes, adsorção nos sítios presentes no catalisador, reação química, dessorção dos produtos da superfície do catalisador e difusão dos produtos<sup>[6]</sup>.

A catálise heterogênea apresenta como vantagens: (a) a maior facilidade em separar o catalisador do meio reacional, (b) fácil execução, (c) manejo reacional seguro, (d) reutilização do catalisador e como desvantagens (a) a menor seletividade e (b) cinética mais complexa<sup>[6]</sup>. Atualmente existe a preocupação por desenvolver processos que minimizem os impactos ambientais decorrente dos mesmos, em compatibilidade com um desenvolvimento sustentável<sup>[7]</sup>.

Nesse sentido, a catálise heterogênea apresenta-se em concordância com tais pensamentos e para tanto tem-se utilizado de catalisadores híbridos contendo porções orgânicas e inorgânicas. E atualmente vem sendo muito utilizado catalisadores híbridos, dentre os quais o exemplo que mais se destaca é o bis-*L*-prolinato de zinco (II)<sup>[8]</sup>.

Um primeiro exemplo da utilização deste catalisador é o trabalho desenvolvido por Kidwai *et al.*<sup>[8]</sup> nas reações de Mannich, as quais foram realizadas com diferentes cetonas, aldeídos, aminas juntamente com o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), ou Zn(Pro)<sub>2</sub>, obtendo, assim rendimentos entre 70-98% com tempo reacional entre 9 a 13 horas (Esquema 1).

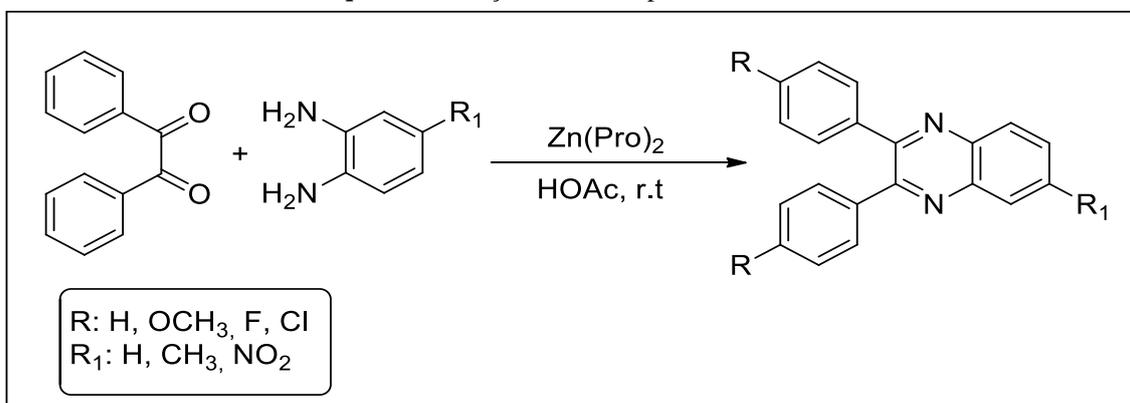
**Esquema 1.** Reação executada por Kidwai *et al.*



FONTE: KIDWAI *et al.*, 2011.

Outro exemplo é o trabalho desenvolvido por Heravi *et al.*<sup>[9]</sup> que produziram derivados da quinoxalina utilizando *o*-fenilenodiaminas com diferentes compostos 1,2-dicarbonílicos tendo como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (Esquema 2). Os autores informam que obtiveram como resultados rendimentos entre 93-96% com tempo reacional variando entre 2 a 20 minutos.

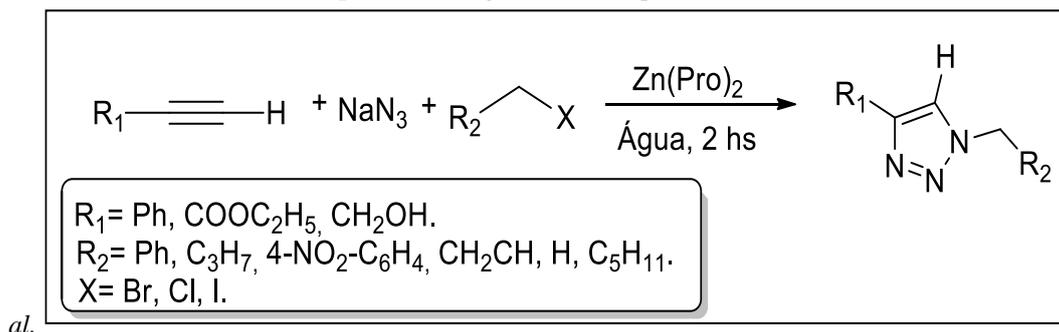
**Esquema 2.** Reação executada por Heravi *et al.*



FONTE: HERAVI *et al.*, 2009.

Outro estudo que comprova a eficácia do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) foi publicado por Kidwai *et al.*<sup>[10]</sup> no qual os autores sintetizaram alguns derivados de triazol através da reação catalisada por diversos outros catalisadores que continham não apenas a prolina mas outros aminoácidos glicina dentre outros. Os autores descreveram que o bis-*L*-prolinato de zinco (II) foi o que melhor apresentou atividade catalítica fornecendo rendimentos de 91% em 2 horas de reação sendo que os demais catalisadores produziram 40% em 10 horas (Esquema 3).

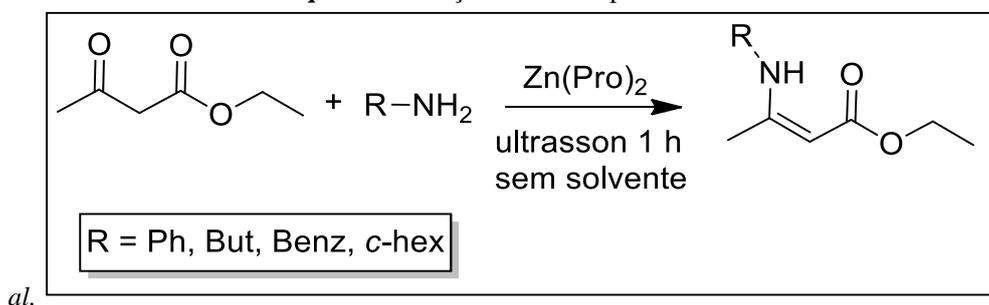
**Esquema 3.** Reação executada por Kidwai *et*



FONTE: KIDWAI *et al.*, 2011.

Uma contribuição do nosso grupo de pesquisa envolvendo o bis-*L*-prolinato de zinco (II) foi demonstrado através da reação entre aminas e acetoacetato de etila para síntese de derivados de  $\beta$ -enaminonas. A reação sem catalisador não ocorreu e na presença de catalisador foi obtido o produto desejado com rendimento de 70-96% dependendo do substituinte presente na amina<sup>[11]</sup> (Esquema 4).

**Esquema 4.** Reação executada por Winck *et*

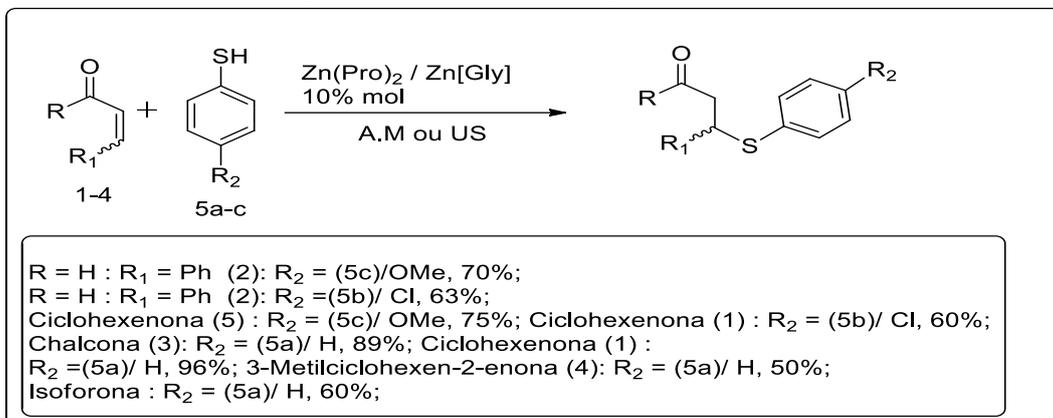


FONTE: WINCK *et al.*, 2014.

Outro trabalho realizado pelo nosso grupo foi publicado em 2014 por Darbem *et al.*, na qual os autores realizaram a síntese dos adutos de tia-Michael utilizando cinamaldeído e tiofenol na presença do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) ou bis-glicinato de zinco (II). Foram obtidos rendimentos de 30% e 89% quando comparado a

agitação magnética e o processo via sonicação, respectivamente. Os autores concluíram que o equipamento de ultrassom influenciou positivamente no processo diminuindo o tempo reacional e aumentando os rendimentos com ultrassom<sup>[12]</sup> (Esquema 5).

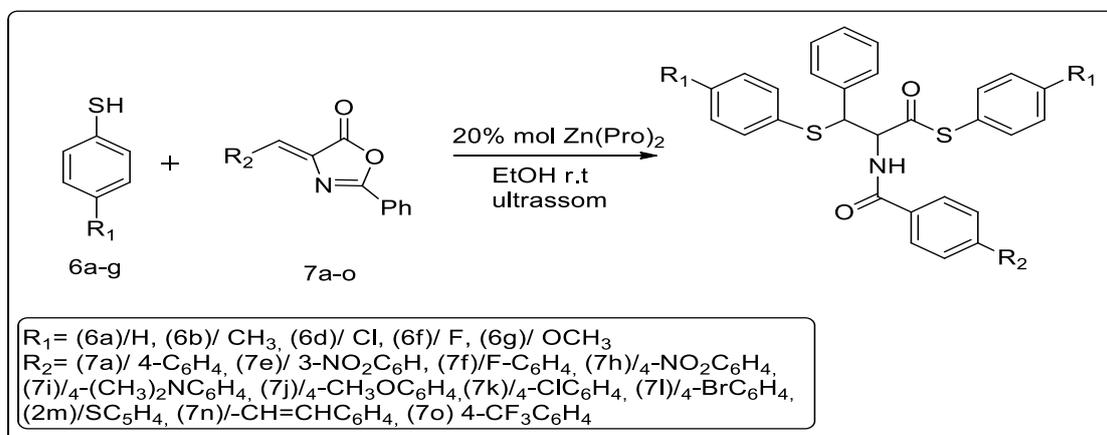
**Esquema 5.** Reação executada por Darbem, *et al.*



FONTE: Adaptado de DARBEM *et al.*, 2014.

Também em nosso grupo, em 2015, Rocha *et al.*<sup>[13]</sup> descreveu um novo procedimento para a reação de tia-Michael através da adição de tióis e azlactonas para produção de derivados de *cis*-β-tio-α-aminoácidos na presença do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II). Neste, uma série de compostos foram sintetizados com excelentes rendimentos (até 100%) com alta diastereosseletividade, principalmente para o composto advindo da configuração *sin*. Os autores também relatam que tal diastereosseletividade pode ser modificada através de variações de temperatura e com o auxílio do dispositivo de ultrassom (Esquema 6).

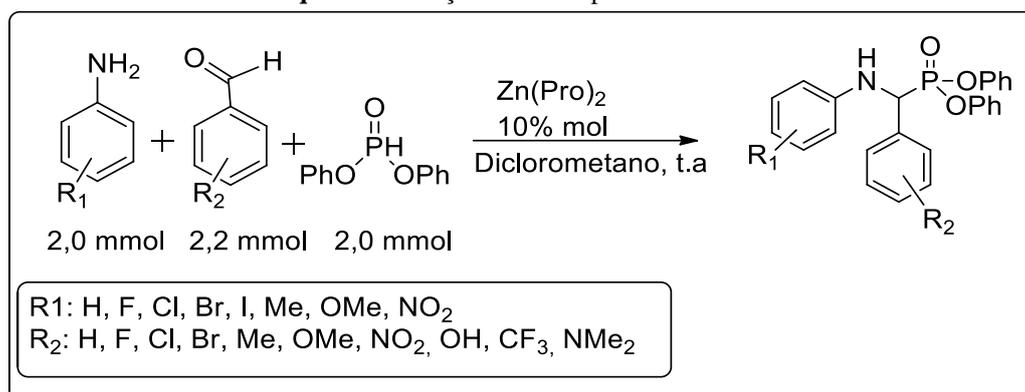
**Esquema 6.** Reação executada por Rocha *et al.*



FONTE: Adaptado de ROCHA *et al.*, 2016.

Em 2016, outra contribuição do nosso grupo de pesquisa foi realizado por Oliveira *et al.*,<sup>[14]</sup> referente a síntese de  $\alpha$ -aminofosfonatos obtidos através da reação de Kabachnik-Fields utilizando-se diversos benzaldeídos, anilinas e difenil fosfito. Tais reações foram catalisadas por bis-*L*-prolinato de zinco (II) sendo a carga de catalisador de 10% mol, o tempo reacional de 20 minutos a 1 hora em meio de diclorometano obtendo-se rendimentos entre 87-98%. Os autores relatam ainda que a reação sem a presença do catalisador não ocorreu (Esquema 7).

Esquema 7. Reação realizada por Oliveira *et al.*

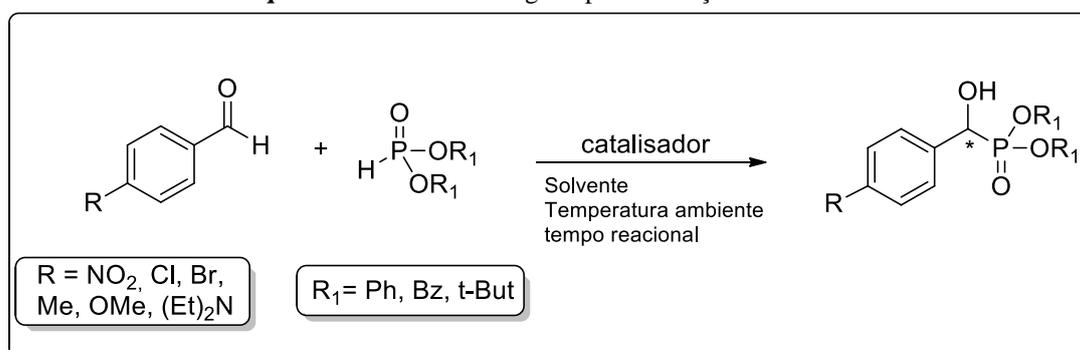


FONTE: Oliveira *et al.*, 2016.

### 2.3. Reação de Pudovik

A reação de Pudovik é uma das mais importantes reações para a formação de ligações C-P cujo produto é conhecido como  $\alpha$ -hidroxifosfonatos. Tal reação se processa através da adição de dialquil ou diarilfosfitos a compostos carbonílicos, principalmente aldeídos<sup>[15]</sup>. No Esquema 8 é representado a reação geral para a síntese dos compostos de Pudovik.

Esquema 8. Procedimento geral para as reações de Pudovik

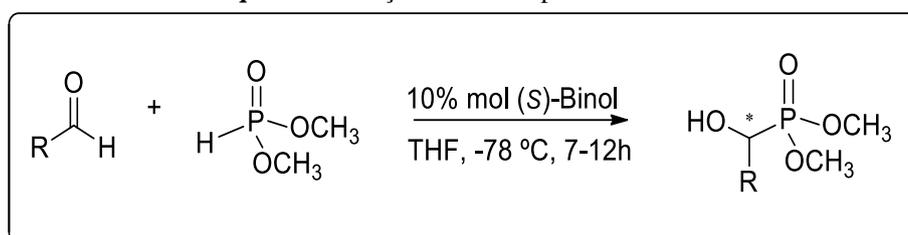


FONTE: ALEGRE-REQUENA *et al.*, 2014.

Os compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos são de grande interesse tanto reacional como biológico pois tais geralmente apresentam propriedades como pesticidas, antibióticos, antitumorais, inibidores enzimáticos e antiviral<sup>[15,16]</sup>.

Portanto, muitos exemplos na literatura foram e ainda são relatados atualmente, dentre os quais podemos citar, primeiramente, o descrito por Shibasaki *et al.*<sup>[17]</sup> o qual fez menção de um complexo de lantânio e (*S*)-Binol obtendo rendimentos para os adutos de Pudovik de 63-93% à temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  em um tempo de 7-12 horas (Esquema 9).

**Esquema 9.** Reação executada por Shibasaki *et al.*

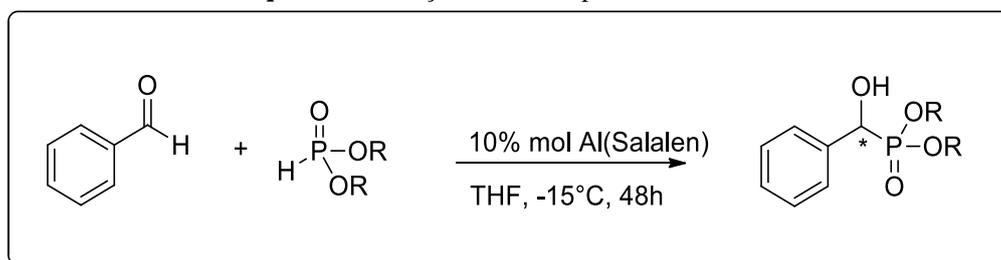


FONTE: SHIBASAKI *et al.*, 1997.

Após este trabalho inovador, outros pesquisadores iniciaram seus trabalhos na busca por um catalisador que pudesse proporcionar a síntese de compostos hidroxifosfonilados enantiosseletivamente.

Muitos outros catalisadores foram utilizados dentre os quais podemos citar o Al(Salalen) descrito por Katsuki & Saito<sup>[18]</sup> no qual os autores relatam rendimentos de 61-95% em 48 horas de reação em  $-15^{\circ}\text{C}$  (Esquema 10).

**Esquema 10.** Reação executada por Katsuki e Saito.



FONTE: KATSUKI *et al.*, 2005.

Todavia, para muitos dos exemplos encontrados na literatura observa-se que para obter-se alto grau de enantiosseletividade e rendimentos consideráveis é necessário que se utilize baixas temperaturas e longos tempos de reação (como por exemplo  $-20$  ou  $-80^{\circ}\text{C}$  por 24 a 48 horas de reação)<sup>[15]</sup>.

Tradicionalmente a reação de Pudovik apresenta várias deficiências que limitam o potencial sintético dos compostos organofosforados, como longo tempo reacional, elevada carga de catalisador, rendimentos baixos, decomposição de produtos e difícil regeneração do material<sup>[16,19]</sup>.

As reações de Pudovik tornam-se ainda mais importantes pois o fósforo é um elemento indispensável na composição da matéria viva e não se conhece um organismo vivo que não utilize a química deste elemento. O corpo humano contém aproximadamente 1% em massa deste elemento e, embora esta quantidade de fósforo orgânico seja pequena, o seu papel é essencial nos processos celulares<sup>[20]</sup>.

Os compostos orgânicos de fósforos são muito utilizados como antioxidantes, estabilizantes para plásticos, óleos industriais e em diversas áreas de aplicação (resistência a corrosão, extração e complexação), e principalmente como inseticidas e agentes tumorais. Os compostos de fósforo estão entre os precursores necessários à vida e estão presentes na natureza a muito tempo<sup>[21]</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivos gerais**

A síntese de compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos, utilizando o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), com altos rendimentos, baixos tempos reacionais e com o estudo da atividade antimicrobiana dos mesmos.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- a) Sintetizar compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos com altos rendimentos via bis-*L*-prolinato de zinco (II);
- b) Utilizar o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) para obtenção de baixos tempos reacionais;
- c) Testar a atividade antimicrobiana dos compostos de Pudovik.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Materiais

#### 4.1.1. Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados nas sínteses apresentavam grau de pureza PA, sendo eles:

*L*-prolina (Sigma Aldrich); Acetato de zinco (Dinâmica); Hidróxido de sódio (Impex); Metanol (CRQ); Benzaldeído (Dinâmica); Difenil fosfito (Sigma Aldrich), Acetonitrila (Vetec), Clorofórmio (Vetec), Diclometano (CRQ), Tetrahidrofurano (Dinâmica), 3-nitrobenzaldeído (Sigma Aldrich), 4-flúorbenzaldeído (Sigma Aldrich), 4-clorobenzaldeído (Sigma Aldrich), *p*-anisaldeído (Sigma Aldrich); *p*-tolualdeído (Sigma Aldrich); 2-carboxibenzaldeído (Sigma Aldrich); Salicilaldeído (Sigma Aldrich), Tiofenocarboxialdeído (Sigma Aldrich), 1-naftaldeído (Sigma Aldrich); 4-bromobenzaldeído (Sigma Aldrich); 4-trifluorometilbenzaldeído (Sigma Aldrich); Etanol (Synth), Hexano (Neon); Acetato de etila (Proquímios); Silica gel 60 (70-230 mesh) (Vetec).

#### 4.1.2. Métodos cromatográficos

As cromatografias em coluna foram realizadas em coluna de vidro preenchida com sílica gel 60 (70-230 mesh) sendo que diâmetro interno e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografada (relação 1g de amostra: 30g de SiO<sub>2</sub>). As eluições foram realizadas utilizando-se hexano: acetato de etila na proporção 7:3 (v/v). As frações obtidas foram juntadas segundo as características apresentadas na cromatografia em camada fina, após as mesmas foram evaporadas em evaporador rotativo e armazenadas em microfrascos sobre refrigeração.

#### 4.1.3. Equipamentos

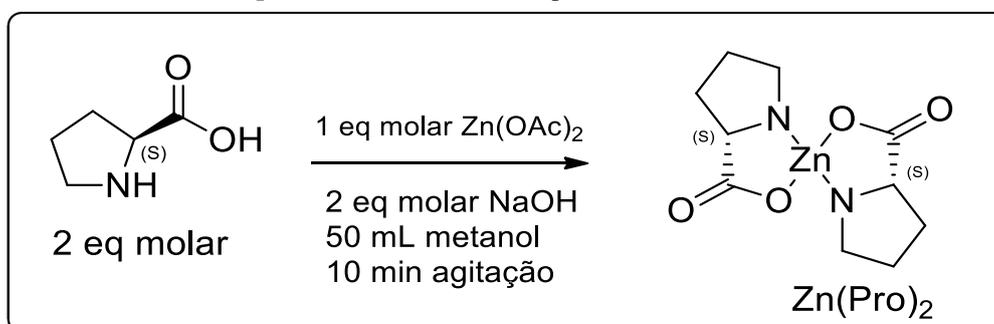
Os equipamentos utilizados foram: Evaporador rotativo (Fisatom); Agitador magnético (Fisatom); balança analítica digital (Mark M503); Espectrofotômetro de infravermelho, FITR modelo 4000 (Jasco); Espectrofotômetro de ressonância magnética nuclear, Bruker operando em 500 MHz para <sup>1</sup>H e 125 MHz para <sup>13</sup>C, realizado em

cooperação na Universidade Estadual de Maringá (UEM) em parceria com o Prof. Dr. Andrelson Wellington Rinaldi.

#### 4.2. Síntese do catalisador

Para a síntese do catalisador heterogêneo bis-*L*-prolinato de zinco (II) utilizou-se 2 equivalentes mol do aminoácido *L*-prolina, juntamente com 1 equivalente mol de acetato de zinco, com 2 equivalentes da base hidróxido de sódio, como apresentado no Esquema 11 e descrito por Darbem *et al*<sup>[2]</sup>. Cabe ressaltar que para cada 1g de catalisador obtido foi utilizado 1 hora de agitação. Os dados de FTIR para o bis-*L*-prolinato de zinco (II) estão apresentados no Anexo 1.

**Esquema 11.** Síntese do bis-*L*-prolinato de zinco (II).

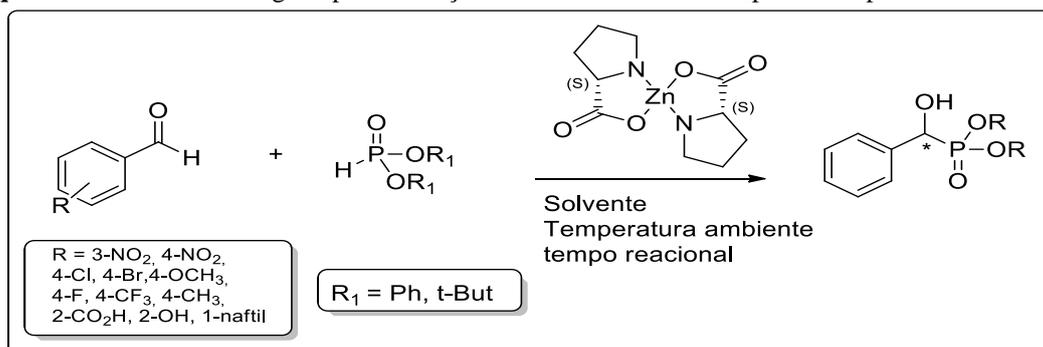


FONTE: DARBEM *et al*, 2014.

#### 4.3. Síntese das reações de Pudovik

Após a obtenção do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), as sínteses das reações se processaram com a adição de difenil fosfito (2 equivalentes mol) a diversos aldeídos aromáticos (1 equivalente mol) juntamente com o catalisador (variações entre 0; 0,2 e 0,3 equivalentes mol), o solvente acetonitrila (3 mL) como apresentado no Esquema 12.

**Esquema 12.** Procedimento geral para as reações de Pudovik catalisadas pelo bis-*L*-prolinato de zinco(II).



A verificação da eficiência catalítica foi determinada através dos rendimentos obtidos para cada sistema reacional testado, salientando que foram avaliados diferentes solventes com diferenças de polaridades e a influência dos mesmos nos rendimentos dos produtos.

As reações foram realizadas a temperatura ambiente e acompanhadas por cromatografia de camada fina para que fosse determinado o melhor tempo reacional. Feito isso os compostos foram purificados através de cromatografia de coluna (Sílica gel 60G – 70-230 mesh).

#### **4.4. Teste de sensibilidade aos antimicrobianos**

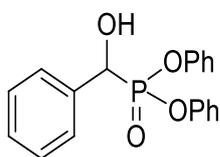
Após a síntese dos compostos de Pudovik, foram realizados ensaios de atividade antimicrobiana através do método de difusão em disco a fim de determinar a sensibilidade dos microrganismos aos compostos. Os testes foram realizados no Centro Universitário da Grande Dourados (UNIGRAN) em cooperação com a Profa MsC Letícia Castellani Duarte.

O procedimento para a realização do teste de difusão em disco consiste em suspender as colônias dos microrganismos em solução salina estéril (NaCl 0,85%) até se obter uma turvação compatível com o grau 0,5 da escala de McFarland ( $1 \times 10^6$  UFC/mL), semear em todas as direções da placa, abrangendo toda a superfície da mesma e aguardar a superfície do ágar secar. Feito isso adicionou-se os discos sobre a superfície do meio inoculado exercendo uma leve pressão sobre os discos. Incubou a placa com os discos em estufa bacteriológica a 36°C por 18-24 h<sup>[22]</sup>.

Os compostos testados foram preparados através da diluição de 0,01g de cada composto em clorofórmio e fazer submergir os discos nesta solução. Após a evaporação do solvente os discos foram colocados na placa de Petri com ágar Müeller Hinton, juntamente com o disco do antibiótico (ampicilina para bactérias Gram negativas e vancomicina para bactérias Gram positivas – controles positivos) com posterior incubação das placas em estufa a 36°C por 24h.

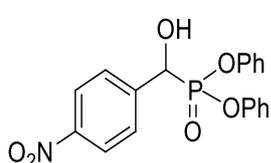
## 4.5. Dados espectroscópicos dos adutos de Pudovik

### Difenil(hidroxi)fenil(metil)fosfonato



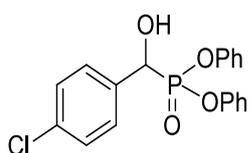
Sólido branco, PM: 340,31 g/mol.  $C_{19}H_{17}O_4P$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, TMS,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 5.33-5.35 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 6.73-6.75 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.83-6.86 (t, 1H), 6.96-7.00 (dd,  $J=8$  Hz, 4H), 7.08-7.24 (m, 6H), 7.67-7.68 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.15-8.16 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H) (Anexo 2). IFTR (KBr): 3260  $cm^{-1}$ ; 1587  $cm^{-1}$ ; 1491  $cm^{-1}$ ; 1253  $cm^{-1}$ ; 1160  $cm^{-1}$ ; 947  $cm^{-1}$  (Anexo 3).

### Difenil(hidroxi)(4-nitrofenil)(metil)fosfonato



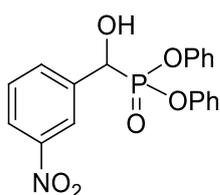
Sólido branco, PM: 385,31 g/mol.  $C_{19}H_{16}NO_6P$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, TMS,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 5.43-5.45 (d,  $J=10.7$  Hz, 1H), 6.83-6.84 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.93-6.96 (t, 1H), 7.04-7.09 (dd,  $J=8$  Hz, 4H), 7.18-7.34 (m, 6H), 7.76-7.78 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.24-8.26 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H) (Anexo 4). IFTR (KBr): 3292  $cm^{-1}$ ; 2848  $cm^{-1}$ ; 1590  $cm^{-1}$ ; 1249  $cm^{-1}$ ; 1163  $cm^{-1}$ ; 956  $cm^{-1}$  (Anexo 5).

### Difenil(hidroxi)(4-clorofenil)(metil)fosfonato



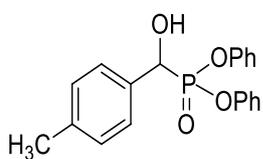
Sólido branco, PM: 374,75 g/mol.  $C_{19}H_{16}ClO_4P$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, TMS,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 5.33-5.35 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 5.50 (s, 1H, OH), 6.76-6.78 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.92-6.94 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 4H), 7.15-7.18 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.36-7.38 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.51-7.53 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H) (Anexo 6). IFTR (KBr): 3402  $cm^{-1}$ ; 2444  $cm^{-1}$ ; 1729  $cm^{-1}$ ; 1487  $cm^{-1}$ ; 1206  $cm^{-1}$ ; 1156  $cm^{-1}$ ; 1010  $cm^{-1}$  (Anexo 7).

### Difenil(hidroxi)(3-nitrofenil)(metil)fosfonato



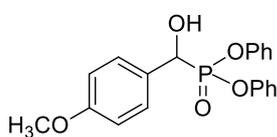
Sólido branco, PM: 385,31 g/mol.  $C_{19}H_{16}NO_6P$ . RMN de  $^1H$  (500 MHz, TMS,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 5.40-5.47 (d,  $J=10$ Hz, 1H), 6.74-6.94 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 5H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.52-7.58 (t, 1H), 7.91-7.94 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 8.18-8.21 (d,  $J=8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H) (Anexo 8). IFTR (KBr): 3310  $cm^{-1}$ ; 1590  $cm^{-1}$ ; 1529  $cm^{-1}$ ; 1490  $cm^{-1}$ ; 1348  $cm^{-1}$ ; 1262  $cm^{-1}$ ; 1159  $cm^{-1}$ ; 951  $cm^{-1}$  (Anexo 9).

*Difenil(hidroxi)(p-toluil)(metil)fosfonato*



Sólido branco, PM: 354,34 g/mol. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>P. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, TMS, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.17-5.19 (d, J= 8.5Hz, 1H), 6.92-6.94 (d, J= 8Hz, 2H), 6.98-7.00 (d, J= 8Hz, 2H), 7.03-7.11 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.36-7.37 (d, J= 7.27 Hz, 2H) (Anexo 10). IFTR (KBr): 3336 cm<sup>-1</sup>; 1590 cm<sup>-1</sup>; 1490 cm<sup>-1</sup>; 1262 cm<sup>-1</sup>; 1163 cm<sup>-1</sup>; 1024 cm<sup>-1</sup>; 943 cm<sup>-1</sup> (Anexo 11).

*Difenil(hidroxi)(4-metoxifenil)(metil)fosfonato*



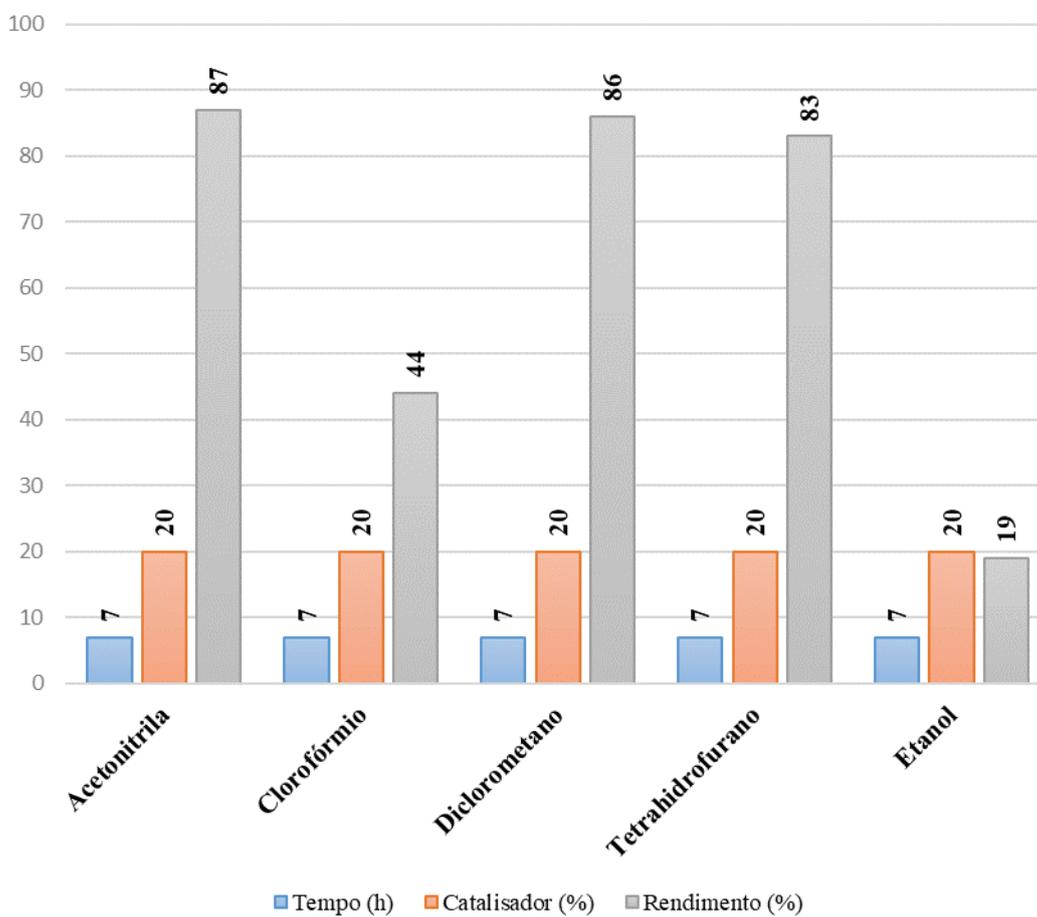
Sólido branco, PM: 360,34 g/mol. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>P. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, TMS, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.46-4.51 (d, J= 8.5Hz, 1H), 4.96-4.74 (d, J= 8Hz, 1H), 6.74-6.90 (m, 5H), 6.96-7.22 (m, 5H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.50-7.52 (d, J= 8.5 Hz, 1H) (Anexo 12).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Determinação da reação padrão de Pudovik

Para estabelecer o processo reacional padrão para as reações de Pudovik, foram realizadas as reações envolvendo benzaldeído e difenil fosfito (reação padrão) em meio de diversos solventes com polaridades diferentes. Além disso, foi estudado o melhor tempo reacional para a reação padrão e os dados estão apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Determinação da condição padrão para as reações de Pudovik.



A partir dos resultados apresentados na Figura 1 foi possível determinar a melhor condição reacional para a reação padrão. Para a explicação dos rendimentos descritos nessa mesma Figura 1 é necessário a indicação das características dos solventes utilizados. Tais dados são apresentados na Tabela 1.

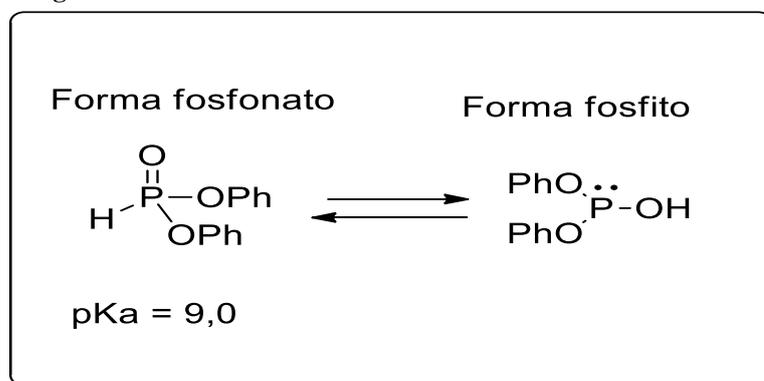
**Tabela 1.** Características dos solventes e rendimentos obtidos em casa sistema reacional.

Solvente	Momento de dipolo	Constante dielétrica	Polaridade	Rend (%)
Acetonitrila	3,9	37,5	46	87
Clorofórmio	1,4	4,8	25,9	44
Diclorometano	1,8	9,1	30,9	86
Etanol	1,7	22,4	65,4	19
Tetrahidrofurano	1,75	7,6	21	83

FONTE: IUPAC.

Com os dados tanto da Tabela 1 como da Figura 1 é possível, primeiramente identificar que o solvente etanol foi o que forneceu o menor rendimento. Isto deve-se a sua característica altamente polar. Adiciona-se a este fato o equilíbrio tautomérico presente no difenil fosfito descrito por Zhao *et al*<sup>[23]</sup>. Os autores indicam que o difenilfosfito apresenta um pKa de 9,0, ou seja, um ácido forte, o qual em presença de solventes polares desloca o equilíbrio tautomérico do difenil fosfito para a estrutura nucleofílica (Figura 2).

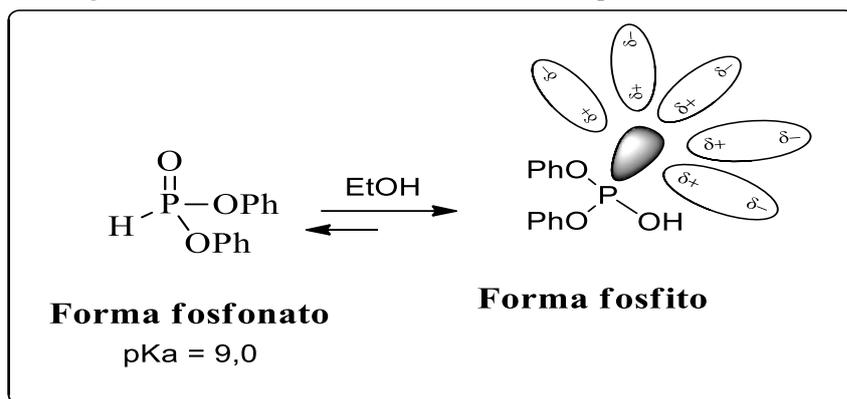
**Figura 2.** Estrutura da forma tautomérica do difenil fosfito.



FONTE: Zhao *et al.*, 2012.

Porém, decorrente da existência de ligações de hidrogênio quando da utilização do etanol, mesmo que este com polaridade alta desloque o equilíbrio para o fosfito nucleofílico, a solvatação através das ligações de hidrogênio inerentes ao mesmo dificultam o ataque ao carbono eletrofílico dos aldeídos. Tal fato diminui assim os rendimentos reacionais, pois estabiliza a estrutura do fosfito nucleofílico aumentando assim a diferença energética para o ataque (Figura 3).

**Figura 3.** Forma estrutural tautomérica solvatada por etanol.



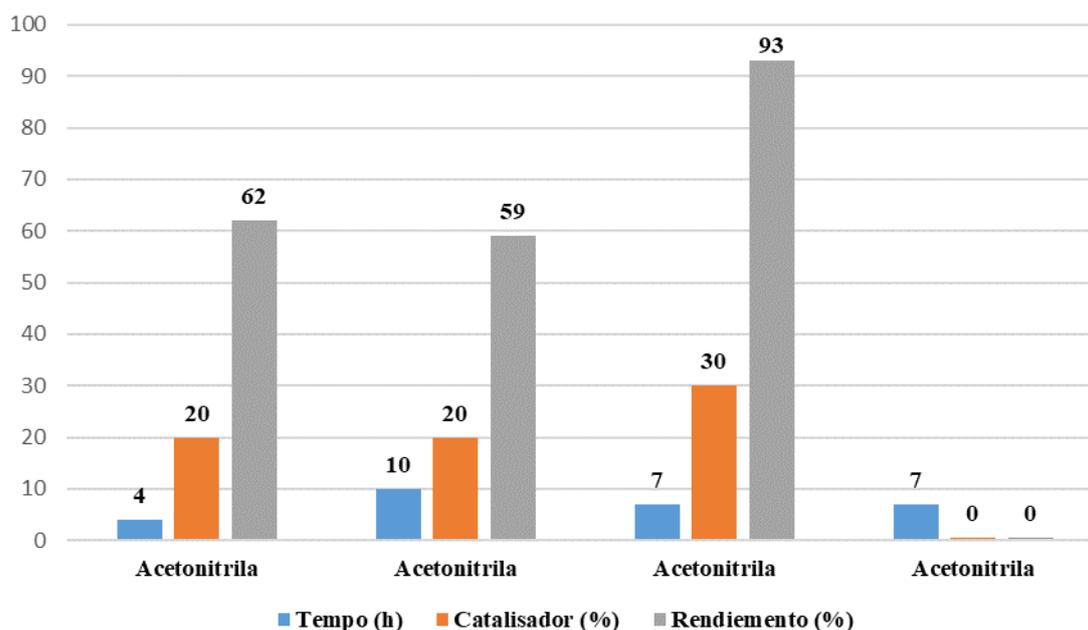
No tocante aos solventes clorados (diclorometano e clorofórmio) sabe-se que o hidrogênio do clorofórmio é mais ácido que os hidrogênios do diclorometano. Portanto, ocorre uma solvatação maior do par de elétrons do fosfite pelo clorofórmio. Logo, o ataque da forma tautomérica nucleofílica do fosfite em presença de clorofórmio fica mais dificultado. Explica-se tal fato pela maior solvatação exercida por este solvente e pela maior estabilização da estrutura tautomérica nucleofílica do fosfite.

Já a análise dos solventes tetrahydrofurano e acetonitrila, a mesma característica polar é apresentada tanto para o tetrahydrofurano quanto para o acetonitrila. Porém, a análise dos solventes indica que os mesmos apresentam par de elétrons livres. Logo, deslocam o equilíbrio tautomérico do fosfonato a fosfite, também no sentido da forma nucleofílica do mesmo. Contudo, a solvatação do par de elétrons do fosfite não ocorre, pois, tais solventes solvatam apenas cargas positivas e, neste sentido, deixam o fosfite nucleofílico, mais reativo aos carbonos eletrofílicos dos aldeídos, aumentando, assim o rendimento da reação. Logo, processou-se as demais reações em meio de acetonitrila.

Com a finalidade de se aumentar o rendimento do  $\alpha$ -hidroxifosfonato, realizou-se mais duas reações aumentando a carga do catalisador e o tempo.

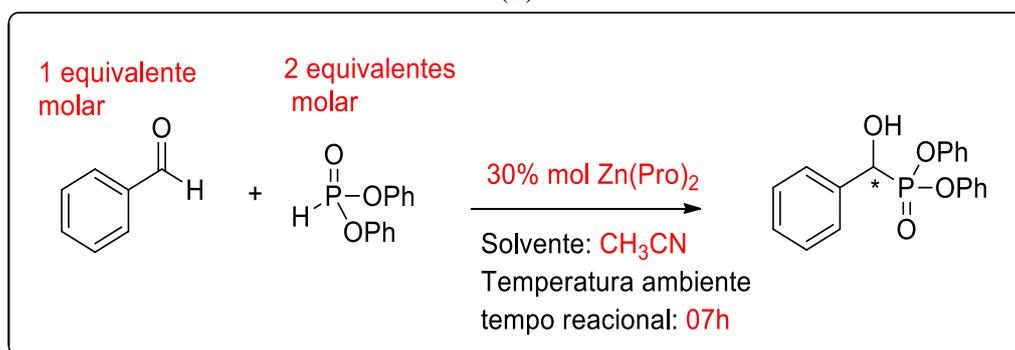
O aumento do tempo reacional de 7h para 10h diminuiu o rendimento reacional de 87% para 59%. Já o aumento da quantidade de catalisador de 20% para 30% em 7h aumentou substancialmente o rendimento da reação de 87% para 93% (Figura 4). É importante verificar que também foi realizada a reação de Pudovik sem a presença de catalisador, no qual observou-se que não foi obtido nenhum rendimento provando assim a eficácia do bis-*L*-prolinato de zinco (II).

**Figura 4.** Variação da carga do catalisador e tempo.



Portanto, estipulou-se como sendo a reação padrão 30% do catalisador, 7h reacionais a temperatura ambiente (Esquema 13). Cumpre informar que a acetonitrila é o solvente utilizado na maioria das reações de Pudovik<sup>[15]</sup>.

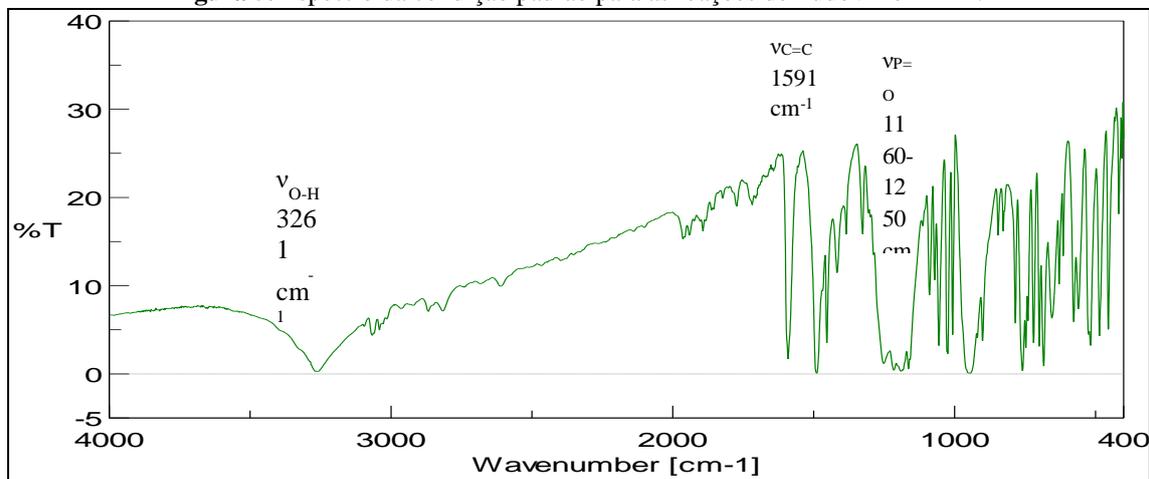
**Esquema 13.** Parâmetros maximizados para a reação de Pudovik catalisado por bis-L-prolinato de zinco (II).



Obtido o composto, procedeu-se a análise espectroscópica para a caracterização do mesmo. O espectro de FTIR (Figura 5) para o composto (hidroxifenil-metil)-fosfonado de difenila observou-se a presença do estiramento de  $\nu_{\text{O-H}}$  uma banda larga na frequência de  $3261 \text{ cm}^{-1}$  - ausente nos composto de partida -, uma banda com frequência de  $1591 \text{ cm}^{-1}$  correspondente ao modo de vibração de estiramento simétrico do anel

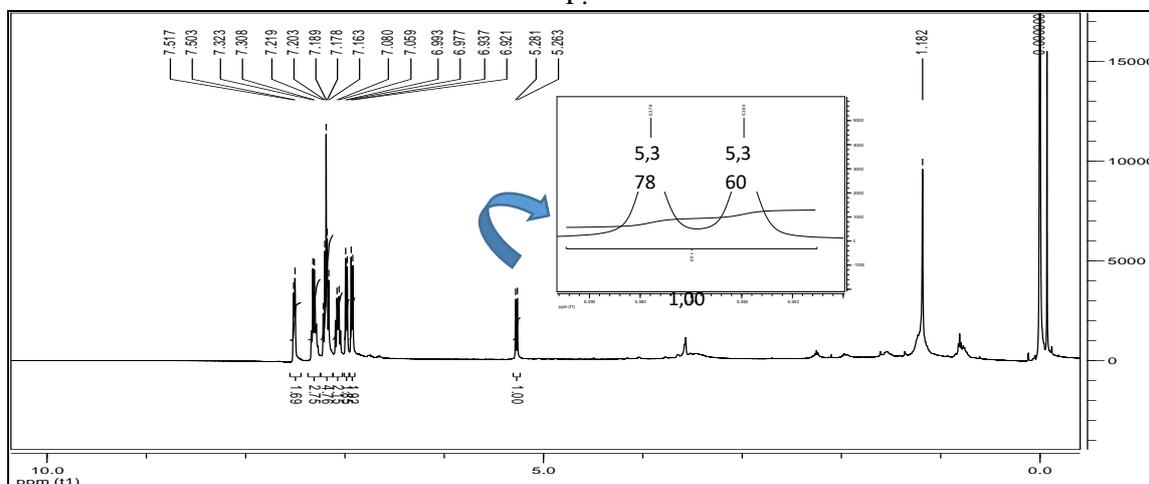
aromático  $\nu_{C=C}$ , e uma banda forte na região de 1160- 1250  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento  $\nu_{P=O}$ , uma banda na região de 947  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao  $\delta_{O-H}$ .

**Figura 5.** Espectro da condição padrão para as reações de Pudovik em KBr.



Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$  - 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) em relação ao TMS para o composto, comprova o acoplamento hidrogênio-fósforo em dubleto ( $\delta$ ): 5.33-5.35 (d,  $J= 10$  Hz, 1H), e os hidrogênios aromáticos são apresentados em multipletos ( $\delta$ ): 6.73-6.75 (d,  $J= 8$  Hz, 1H), 6.83-6.86 (t, 1H), 6.96-7.00 (dd,  $J= 8$  Hz, 4H), 7.08-7.24 (m, 6H), 7.67-7.68 (d,  $J= 7\text{Hz}$ , 2H), 8.15-8.16 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H) (Figura 6), confirmando os resultados apresentados na literatura<sup>[1]</sup>. Estes dados dão indícios da eficácia da síntese do composto padrão.

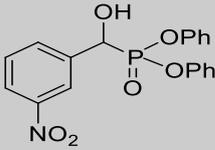
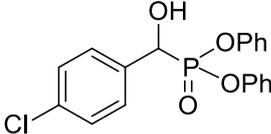
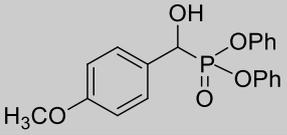
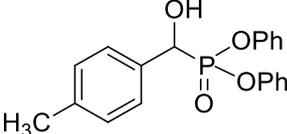
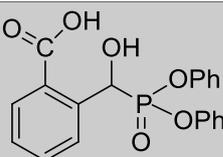
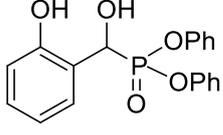
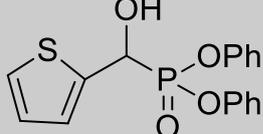
**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto ácido-(Hidroxi-fenil-metil)-fosfonico difenil éster em  $\text{CDCl}_3$  e a expansão do dubleto indicando a constante de acoplamento referente a ligação C-P.



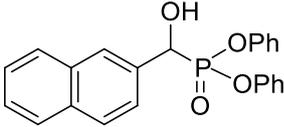
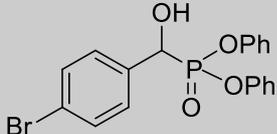
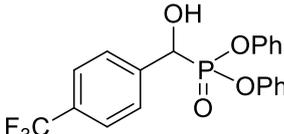
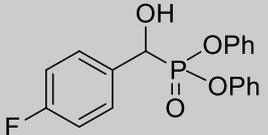
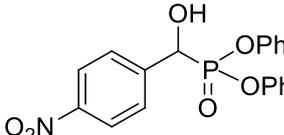
## 5.2. Eficácia de substituintes na reação de Pudovik

Após a determinação do procedimento padrão para a síntese dos adutos de Pudovik, foram utilizados diversos aldeídos aromáticos a fim de se verificar os efeitos estéreo-eletrônicos sobre a eficácia da reação de Pudovik (Tabela 2).

**Tabela 2.** Variação dos substituintes nas reações de Pudovik.

Reação	Rendimento (%)	Produto
01 3-nitrobenzaldeído	85	
02 4-clorobenzaldeído	74	
03 p-anisaldeído	72	
04 p-tolualdeído	73	
05 2-carboxibenzaldeído	58	
06 Salicilaldeído	57	
07 Tiofenocarboxibenzaldeído	84	
08 1-naftaldeído	90	

Continua

			
<b>09</b>	4-bromobenzaldeído	99	
<b>10</b>	4-trifluorometilbenzaldeído	99	
<b>11</b>	4-flúorbenzaldeído	65	
<b>12</b>	4-nitrobenzaldeído	74	

Os dados apresentados na Tabela 2 evidenciam a eficácia do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), pois os produtos obtidos apresentaram bons rendimentos de 57% a 99%. Destacando as entradas 8, 9 e 10 nas quais foram obtidos rendimentos superiores a 90%. Todavia, não há uma evidente clareza no efeito dos substituintes sobre o rendimento, pois na entrada 08 o rendimento obtido foi de 90% para o grupo naftaldeído, não era o esperado pelo fato de o mesmo ser um grupo volumoso.

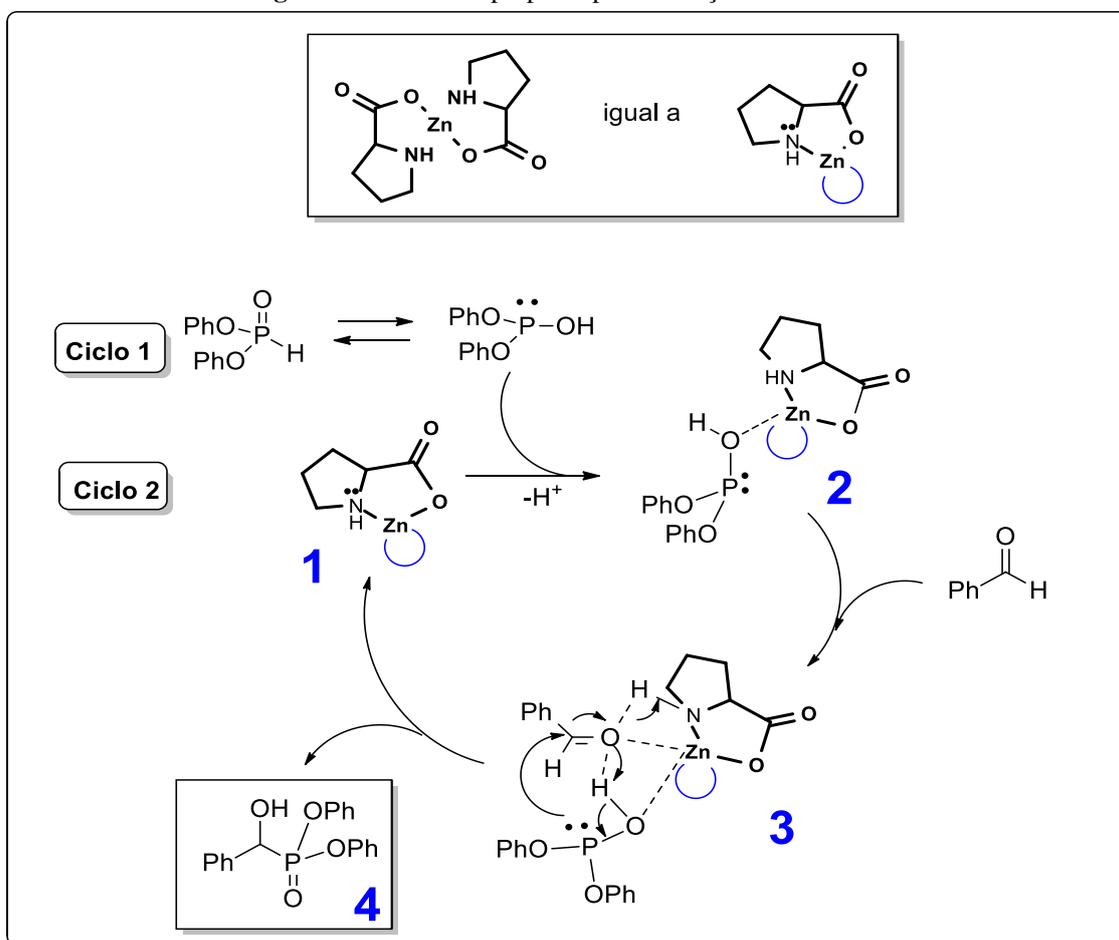
Ademais, independentemente dos efeitos eletrônicos decorrentes da presença de grupos ligados ao anel benzênico, os rendimentos foram praticamente os mesmos. Para exemplificar podemos analisar as entradas 3 e 12 que apresentam grupos altamente doadores (-OCH<sub>3</sub> entrada 3) e retirador (-NO<sub>2</sub> entrada 12), os quais forneceram praticamente o mesmo rendimento (72 e 74% respectivamente). Portanto, infere-se que a característica mais importante para a obtenção dos adutos de Pudovik não está intimamente ligado ao grupo substituinte do anel benzênico.

Todavia, decorrente do exposto anteriormente para o equilíbrio tautomérico do fosfito e da análise dos dados da Tabela 2, pôde-se propor um mecanismo reacional conforme segue-se.

### 5.3. Mecanismo proposto para a reação padrão de Pudovik

Após testar as condições reacionais para a condição padrão, bem como o efeito dos aldeídos substituídos para as reações de Pudovik foi proposto o mecanismo baseado no trabalho realizado por Abellw *et al.*<sup>[24]</sup> (Figura 7).

Figura 7. Mecanismo proposto para as reações de Pudovik.



Fosfitos de dialquilo existem em um equilíbrio tautomérico no qual há a estrutura do fosfonato e o fosfito<sup>[24]</sup>.

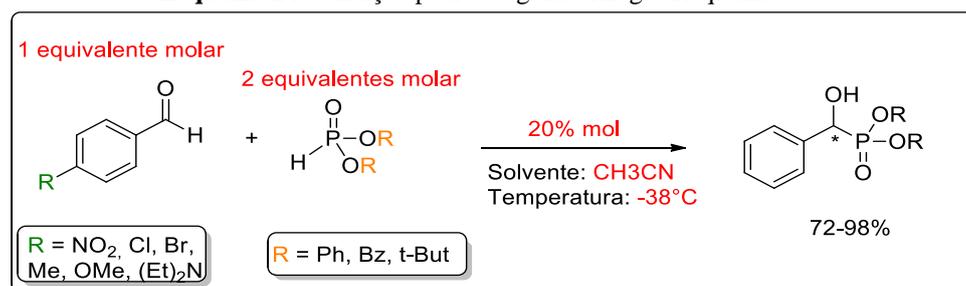
Os trabalhos realizados por Silva *et al.*,<sup>[25]</sup> Darbem *et al.*,<sup>[12]</sup> Rocha *et al.*,<sup>[13]</sup> e Katla *et al.*,<sup>[26]</sup> indicam uma diferença no mecanismo quando comparado com o mecanismo proposto para as reações de Pudovik, pois nesses trabalhos os mecanismos

iniciam-se com a carbonila (C=O) ou imina (C=N) interagindo com o metal. Todavia, se o mecanismo reacional aqui envolvido utilizasse esse mesmo passo reacional, o efeito eletrônico do substituinte no anel benzênico do aldeído seria pronunciado. Porém, conforme apresentado na Tabela 2, os dados de rendimento não ratificam tal informação. Logo, há um passo anterior a adição da carbonila ao metal. Propõe-se então, que em meio polar o equilíbrio tautomérico do fosfito seja deslocado para a estrutura nucleofílica do mesmo e este adicione-se previamente ao metal (Estrutura 2 da Figura 7) enquanto que no mecanismo proposto para as reações de Pudovik o grupo fosfito que vai interagir inicialmente com o metal. Logo após a adição, o aldeído interage via ligações de hidrogênio tanto com a porção fosfito como com a porção do catalisador ocorrendo, assim, a adição.

Para se comprovar o mecanismo foi realizada a reação entre o di-terc-butilfosfito. Sabe-se que o equilíbrio tautomérico para os fosfitos de alquila são deslocados para a porção não nucleofílica do fosfito e apenas ao redor de 10<sup>-4</sup>% da porção nucleofílica está presente no equilíbrio<sup>[23]</sup>. O resultado dessa reação foi que não houve a formação do produto de interesse, corroborando, assim, com o mecanismo que preconiza a adição da porção nucleofílica primeiramente ao aldeído.

Devido aos resultados obtidos para todos os compostos de Pudovik, é possível afirmar que a metodologia utilizada foi eficiente, pois ao comparar com o trabalho realizado por Alegre-Requema *et al.*<sup>[15]</sup> observa-se grande diferença nos resultados. A metodologia descrita pelos autores utiliza, como condição padrão, 1 equivalente molar do aldeído, 2 equivalentes molar do difenil fosfito, 20% de diversos catalisadores como tiouréias e esquamidas à temperatura de -38°C e o solvente acetonitrila. Nesta os rendimentos obtidos variaram entre 72% a 98% (Esquema 14) todavia, vale salientar que o tempo reacional para cada sistema testados por eles variam de 88 a 96h com a temperatura a -38°C o que torna tal processo inviável.

**Esquema 14.** Condição padrão segundo Alegre-Requema *et al.*



FONTE: Alegre-Requema *et al.*, 2014.

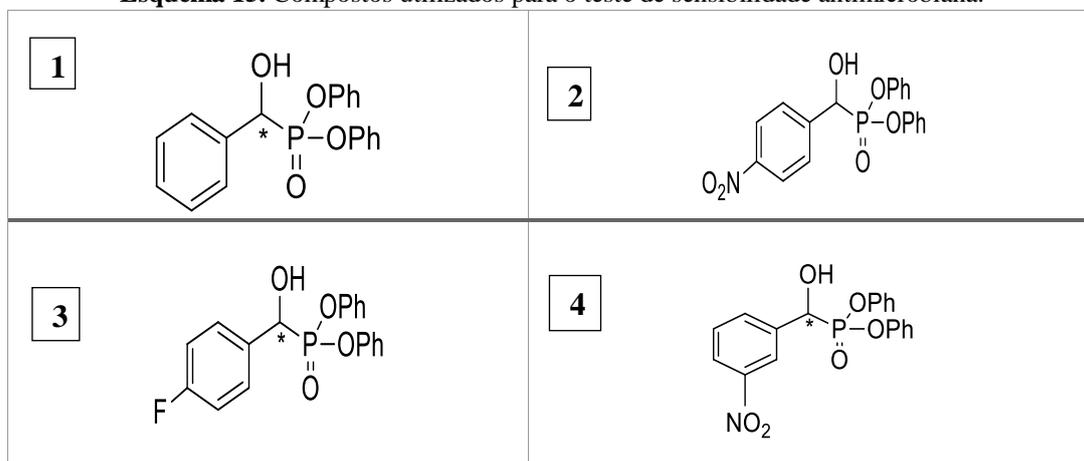
Por meio desses resultados é possível afirmar que a metodologia desenvolvida no trabalho e o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) foram eficientes, pois as condições reacionais utilizadas foram mais simples em relação ao tempo e aos rendimentos obtidos (7h - 10h) (57% - 99%), respectivamente, pois a literatura apresenta condições reacionais difíceis de serem reproduzidos devido à grande carga de catalisador, altas temperaturas e longos tempos reacionais.

#### 5.4. Teste de sensibilidade frente à microrganismos

O método de difusão em disco foi idealizado por Bauer em 1966, e desde então é um dos métodos mais utilizados nos laboratórios de microbiologia do Brasil<sup>[27]</sup>. A difusão do antimicrobiano leva a formação de um halo de inibição do crescimento bacteriano, cujo diâmetro é inversamente proporcional a concentração inibitória mínima (CIM), esse método é qualitativo, ou seja, permite classificar se a amostra bacteriana é suscetível (S), intermediária (I) ou resistente (R) ao antimicrobiano<sup>[28]</sup>.

Após a síntese dos compostos de Pudovik com benzaldeído, 4-nitrobenzaldeído, 4-flúorbenzaldeído e 3-nitrobenzaldeído (Esquema 15) foi realizado um ensaio para testar a sensibilidade dos mesmos através do método de difusão em disco.

**Esquema 15.** Compostos utilizados para o teste de sensibilidade antimicrobiana.

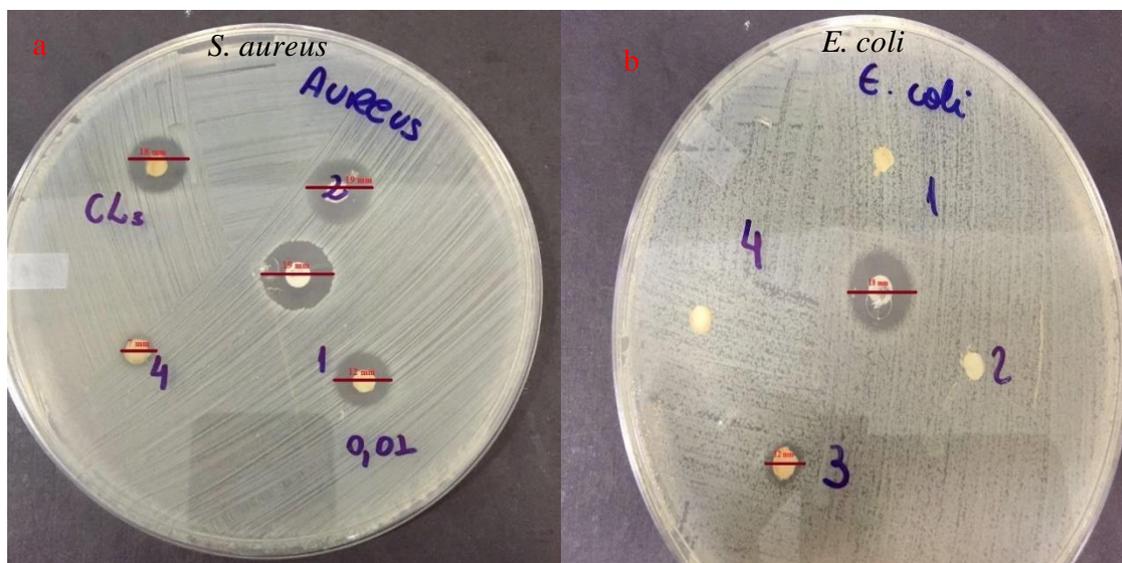


A literatura<sup>[29]</sup> descreve o tamanho dos halos padrão para os antibióticos ampicilina para bactéria Gram negativa (*E.coli*) de 16-22 mm e vancomicina para bactéria Gram positiva (*S.aureus*) de 17-21 mm.

Com os resultados obtidos foi possível observar que para o microrganismo *Staphilococcus aureus* houve formação de halos de inibição de crescimento para os compostos **2** (19mm) e **3** (18mm) conforme Figura 8 - a, enquanto para o

microrganismo *Escherichia coli* não houve formação de halos de inibição consideráveis, pois a literatura traz o padrão como (16-22mm) (Figura 8 - b), conforme valores obtidos apresentados na Tabela 3.

**Figura 8.** Resultados do teste de sensibilidade.



**Tabela 3.** Relação dos compostos testados com seus respectivos halos de inibição.

Composto	Halo de inibição (mm)	Halo de inibição (mm)
	( <i>E.coli</i> )	( <i>S. aureus</i> )
1	a	12
2	a	19
3	12	18
4	a	7
<b>Ampicilina</b>	16 – 22mm (halo padrão)	-
<b>Vancomicina</b>	-	17 - 21 mm (halo padrão)

a. Não houve a formação do halo de inibição.

Decorrente dos dados apresentados na Tabela 3 pôde-se verificar que nenhum dos compostos utilizados para a *E. coli* foram eficientes quando comparados com o halo de inibição do controle positivo. Cumpre informar que deve-se realizar os testes com as demais estruturas para saber se realmente compostos da classe dos  $\alpha$ -hidroxifosfonados são ineficientes a este tipo de microrganismo.

Já para o *S. aureus* foi possível verificar uma tendência de atividade para os  $\alpha$ -hidroxifosfonados contendo grupos retiradores de elétrons no anel benzênico. Isto

porque os compostos 2 e 3 (-NO<sub>2</sub> e -F) apresentaram halos de inibição compatíveis com o controle. Já o composto 1 apresentou um menor halo de inibição. Pôde-se comprovar tal teoria quando da utilização do composto 4 que apresenta em sua estrutura um grupo retirador todavia, na posição meta do anel benzênico. Este apresentou um halo de inibição ainda menor do que o comparado com o composto proveniente do benzaldeído. Logo, sugere-se que compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos contendo grupos retiradores de elétrons na posição 4 do anel benzênico possam ser uteis para a inibição de *S. aureus*.

## 6. CONCLUSÃO

Através dos resultados conclui-se então que o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) apresentou eficiência catalítica na reação de Pudovik, produzindo bons rendimentos dos compostos de interesse (57-99%) em tempos reacionais menores dos descritos anteriormente na literatura. Também foi preconizado o mecanismo reacional para as reações catalisadas pelo bis-*L*-prolinato de zinco (II) e que os passos reacionais são os seguintes: a adição da estrutura nucleofílica do fosfito ao catalisador, a adição do aldeído com posterior adição do par de elétrons do fosfito à carbonila do aldeído. Ademais não foi verificado efeitos eletrônicos proeminentes com relação ao grupamento ligado ao aldeído decorrente do passo de adição destes ser posterior a adição do fosfito.

Além disso, de acordo com os resultados obtidos no teste de sensibilidade, sugere-se a necessidade de aprofundar os testes relacionados a atividade biológica dos compostos, afim de verificar a concentração inibitória mínima (CIM) com relação aos compostos **2** e **3** (4-nitrobenzaldeído e 4-flúorbenzaldeído, respectivamente) que apresentaram halos de inibição de 19 mm para o composto **2** e 18 mm para o composto **3** frente ao antibiótico vancomicina no microrganismo *Staphilococcus aureus*, bem como testar a sensibilidade dos mesmos frente a outros microrganismos.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ROBERTSON, A. J. B. The early history of catalysis. *Platinum Metal Ver.*, v. 19, 64-69, 1975.
- [2] DEUSTSCHMANN, O.; KNEOZINGER, H.; KOCHLOEFL, K.; TUREK, T. Heterogeneous catalysis and solid catalysts. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5-9, 2009.
- [3] Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. Uma visão geral dos diferentes tipos de catálise em síntese orgânica. *Rev. Virtual Química*, v. 4, n. 6, 840-871, 2012.
- [4] IUPAC Gold Book – <https://goldbook.iupac.org/C00876.html> – Acessada em 14 de fevereiro de 2017.
- [5] RUSSELL, J. B. *Química geral*. São Paulo, Pearson, v. 2, 2 ed, 1994.
- [6] ROSA, P. P. desenvolvimento e aplicação de catalisadores híbridos constituídos de  $\text{PANI}$  e íons metálicos. Dourados – MS, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia – UFGD. Dissertação de mestrado. 40 p. 2013
- [7] SAITOVITCH, H.; SILVA, P. R. J. Interações hiperfinas em catalisadores metálicos. *Química Nova*, v. 28, n. 3, 529-534, 2005.
- [8] KIDWAI, M.; JAIN, A.; PODDAR, R.; BHARDWAJ, S. Bis[(L)prolinate-N,O]Zn in acetic acid–water: a novel catalytic system for the synthesis of  $\beta$ -amino carbonyls via Mannich reaction at room temperature. *Appl. Organometal. Chem.*, v. 25, 335–340, 2011.
- [9] HERAVI, M. M.; SADJADI, S. Recent Developments in Use of Heteropolyacids, Their Salts and Polyoxometalates in Organic Synthesis. *J. Iran. Chem. Soc.*, v. 6, n. 1, 1-54, 2009.
- [10] KIDWAI, M. JAIN, A. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted triazoles using *bis*[(L)prolinate-N,O]Zn complex as an efficient catalyst in water as a sole solvent. *Appl. Organometal. Chem.*, v. 25, 620–625, 2011.
- [11] WINCK, C. R.; DARBEM, M. P.; GOMES, R. S.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. Zn[aminoacid]<sub>2</sub> hybrid materials applied as heterogeneous catalysts in the synthesis of  $\beta$ -enaminones. *Tetrahedron Letters*, v. 55, 4123–4125, 2014.
- [12] DARBEM, M. P.; OLIVEIRA, A. R.; WINCK, C. R.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. Hybrid material from Zn[aminoacid]<sub>2</sub> applied in the thio-Michael synthesis. *Tetrahedron Letters*, v. 55, 5179–5181, 2014.
- [13] ROCHA, M. P. D.; OLIVEIRA, A. R.; ALBUQUERQUE, T. B.; SILVA, C. D. G.; KATLA, R. DOMINGUES, N. L. C. A novel and efficient methodology for thio-

Michael addition in the synthesis of cis- $\beta$ -thio- $\alpha$ -aminoacid derivatives using Zn[(L)-Pro]<sub>2</sub> as heterogeneous catalyst. RSC Adv., v. 6, 4979–4982, 2016.

[14] OLIVEIRA, A. R.; KATLA, R.; ROCHA, M. P. D.; SILVA, C. D. G.; KUPFER, V. L.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. Zinc di(L-prolinate)-mediated synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates under mild conditions. Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York - Synthesis, v. 48, 4489–4494, 2016.

[15] ALEGRE-REQUENA, J. V.; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; MIGUEL, P. J. S.; HERRERA, R. P. Organocatalytic enantioselective hydrophosphonylation of aldehydes. Organic Biomolecular Chemistry, v. 12, 1258-1264, 2014.

[16] WU, Q.; ZHOU, J.; YAO, Z.; XU, F.; SHEN, Q. Lanthanide amides [(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>N]<sub>3</sub>Ln( $\mu$ -Cl)Li(THF)<sub>3</sub> catalyzed hydrophosphonylation of aryl aldehydes. JOC Note, v. 75, 7498-7501, 2010.

[17] SASAI, H.; BOUGAUCHI, M.; ARAI, T.; SHIBASAKI, M. Enantioselective synthesis of  $\alpha$ -hydroxy phosphonates using the LaLi<sub>3</sub>tris(binaphthoxide) catalyst (LLB), prepared by an improved method. Tetrahedron Letters, v. 38, n. 15, 2717-2720, 1997.

[18] SAITO, B.; KATSUKI, T. Synthesis of an optically active C<sub>1</sub>-symmetric Al(Salalen) complex and its application to the catalytic hydrophosphonylation of aldehydes. Angew. Chem, v. 44, 4600-4602, 2005.

[19] SALIN, A.V.; IL'IN, A.V.; SHAMSUTDINOV, F. G.; FATKUTDINOV, A. R.; ISLAMOVIĆ, D. R.; KATAEV, O. N.; GALKIN, V. I. The Pudovik Reaction catalyzed by tertiary phosphines. Current Organic Synthesis, v. 3, 132-141, 2016.

[20] SILVA, E. U. B. Hidrólise do bis-(2,4-dinitrofenil) fosfato na presença de diferentes nucleófilos. Florianópolis-SC, Graduação em química bacharelado – UFSC. Trabalho de conclusão de curso, 32 p, 2005.

[21] SANTOS, V. M. R.; DOONNICI, C. L.; Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. Química Nova, v. 30, n. 1, 159-170, 2007.

[22] COYLE, M. B. Manual of antimicrobial susceptibility testing. American Society for Microbiology, 2005.

[23] ZHAO, D. WANG, R. Recent developments in metal catalyzed asymmetric addition of phosphorus nucleophiles. Chem. Soc. Rev., v. 41, 2095–2108, 2012.

[24] ABELLW, J. P.; YAMAMOTO, H. Development and applications of tethered bis(8-quinolinolato) metal complexes (TBOxM). Chem. Soc. Rev., 39, 61–69, 2010.

- [25] SILVA, C. D. G.; OLIVEIRA, A. R.; ROCHA, M. P. D.; KATLA, R.; BOTERO, E. B.; SILVA, E. C.; DOMINGUES, N. L. C. A new, efficient and recyclable [Ce(L-Pro)]<sub>2</sub>(Oxa) heterogeneous catalyst used in the Kabachnik– Fields reaction. *RSC Adv.*, v. 6, 27213–27219, 2016.
- [26] KATLA, R.; CHOWRASIA, R.; MANJARIB, P. S.; DOMINGUES, N. L. C. An efficient aqueous phase synthesis of benzimidazoles/benzothiazoles in the presence of b-cyclodextrin. *RSC Adv.*, v. 5, 41716–41720, 2015.
- [27] OSTROSKY, E. A.; MIZUMOTO, M. K.; LIMA, M. E. L.; KANEKO, T. M.; NISHIKAWA, S. O.; FREITAS, B. R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 2, 301-307, 2008.
- [28] SEJAS, L. M.; SILBERT, S. REIS, A. O.; SADER, H. S. Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v.39, n.1, 27-35, 2009.
- [29] LABORCLIN. Manual para antibiograma, difusão em disco (Kirby & Bauer). Paraná, 2011.

## 8. MEMORIAL DAS ATIVIDADES

### 8.1. Créditos exigidos pelo programa

Total de créditos exigidos pelo programa: 28

- ✓ Disciplinas obrigatórias: 4
- ✓ Disciplinas optativas: 12
- ✓ Seminários: 4
- ✓ Estágio docência: 2
- ✓ Dissertação: 6

### 8.2. Créditos cumpridos

Disciplinas cursadas	Créditos	Conceito
Determinação estrutural de compostos orgânicos	4	C
Estágio Docência (obrigatório)	2	A
Estrutura e Reatividade de Compostos Carbonílicos	4	A
Mecanismos das Reações Orgânicas	4	A
Seminários (obrigatório)	4	A
Orgânica Avançada (obrigatório)	4	A
Dissertação	6	--

### 8.3. Trabalhos publicados em Anais de Eventos

- ✓ I Reunião da Sociedade Brasileira de Química – Secretária MS (I SBQ MS). VIII Semana Integrada de Química UFGD/UEMS (VIII SEINQUI). Síntese de compostos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos via reação de Pudovik utilizando biocatalisadores. 05-08 de outubro, 2015. Dourados – MS.
- ✓ I Reunião da Sociedade Brasileira de Química – Secretária MS (I SBQ MS). VIII Semana Integrada de Química UFGD/UEMS (VIII SEINQUI). Síntese de  $\alpha$ -

hidroxifosfonatos utilizando-se  $Zn(Pro)_2$  como catalisador híbrido. 05-08 de outubro, **2015**. Dourados – MS.

✓ Encontro de Ensino e Pesquisa e Extensão (ENEPEX). Desenvolvimento e aplicação da produção de nanopartículas e nanocompósitos utilizando extratos de frutas do cerrado. 28-30 de setembro, **2016**. Dourados – MS.

✓ Encontro de Ensino e Pesquisa e Extensão (ENEPEX). Estudo reacional da hidrofosforilação de aldeídos benzoicos e suas propriedades antibacterianas. 28-30 de setembro, **2016**. Dourados – MS.

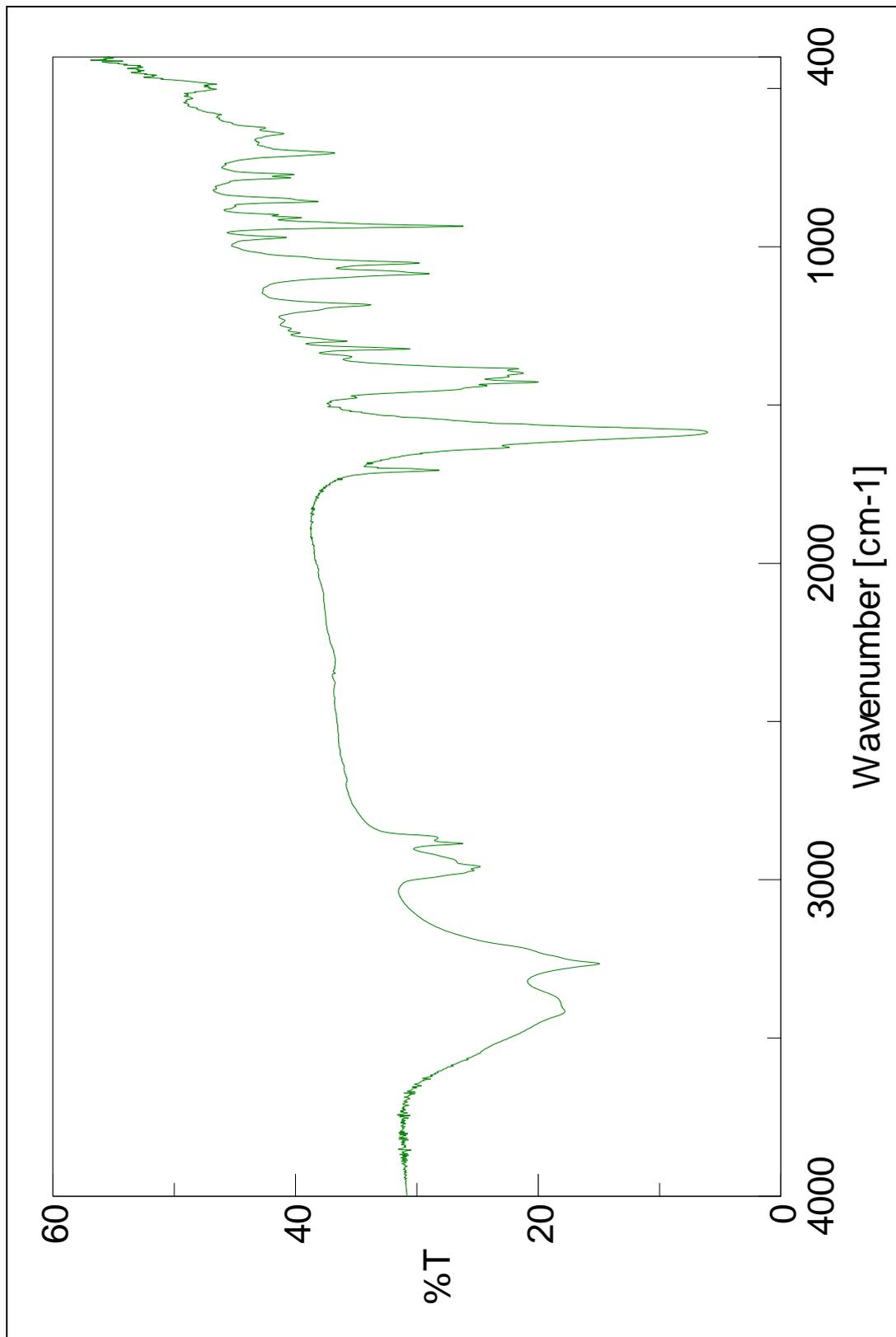
✓ Encontro de Ensino e Pesquisa e Extensão (ENEPEX). Síntese de tioéteres via reação de acoplamento cruzado utilizando  $Pd[(L)\text{-prolina}]_2$  como catalisador heterogêneo. 28-30 de setembro, **2016**. Dourados – MS.

✓ Encontro de Ensino e Pesquisa e Extensão (ENEPEX). Síntese de derivados de  $\beta$ -tio- $\alpha$ -aminoácidos catalisado por lipase. 28-30 de setembro, **2016**. Dourados – MS.

✓ Encontro de Ensino e Pesquisa e Extensão (ENEPEX). Síntese de adutos de Michael utilizando catalisador heterogêneo. 28-30 de setembro, **2016**. Dourados – MS.

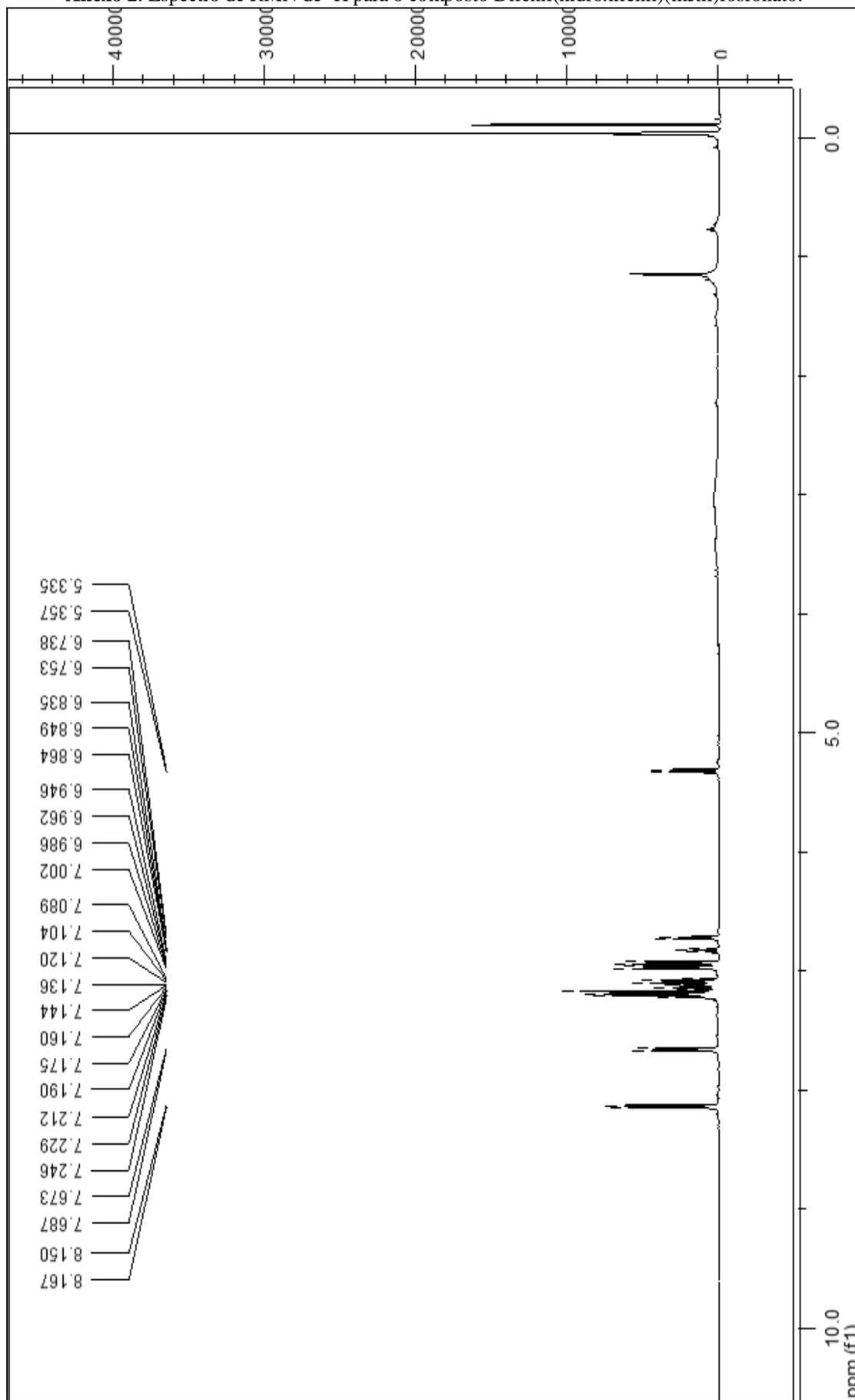
## ANEXOS

**Anexo 1.** Espectro de IF-TR do bis-L-prolinato de zinco (II) em Kbr.

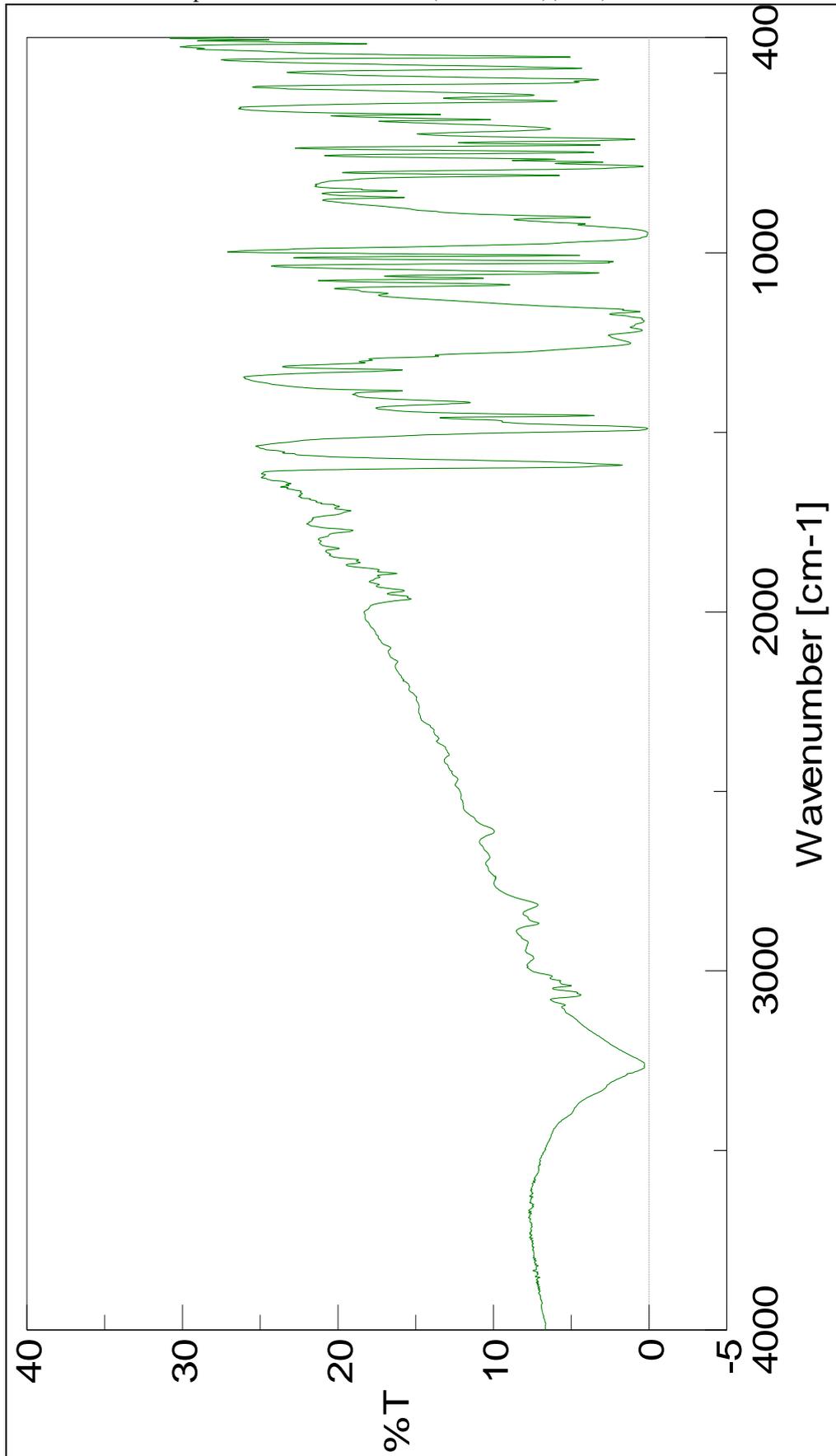


Valores para Zn(Pro)<sub>2</sub>: 3421 cm<sup>-1</sup>; 2956 cm<sup>-1</sup>; 1703 cm<sup>-1</sup>; 1585 cm<sup>-1</sup>; 1415 cm<sup>-1</sup>; 1185 cm<sup>-1</sup>; 938 cm<sup>-1</sup>; 857 cm<sup>-1</sup>.

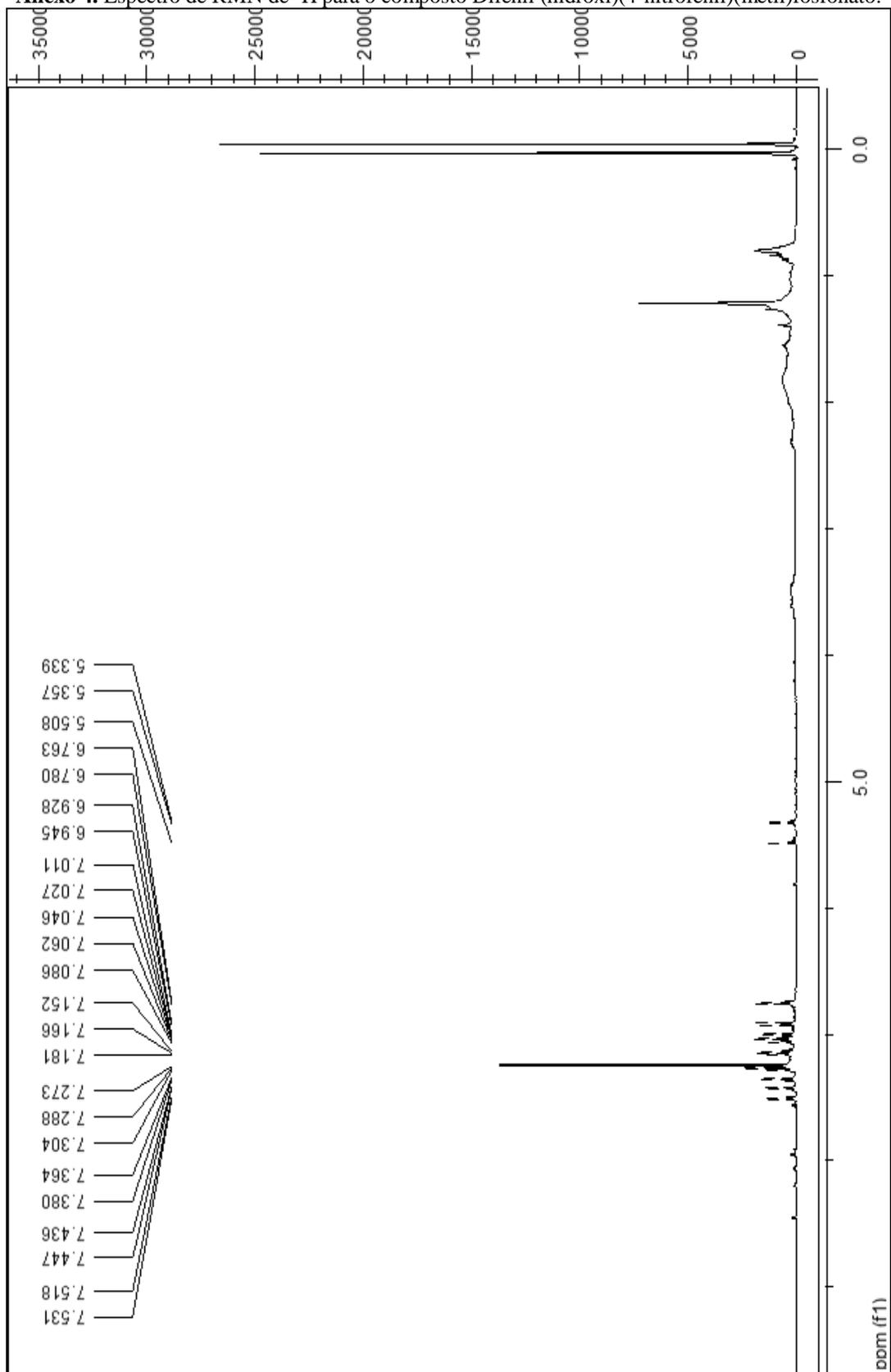
Anexo 2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto Difetil(hidroxifenil)(metil)fosfonato.



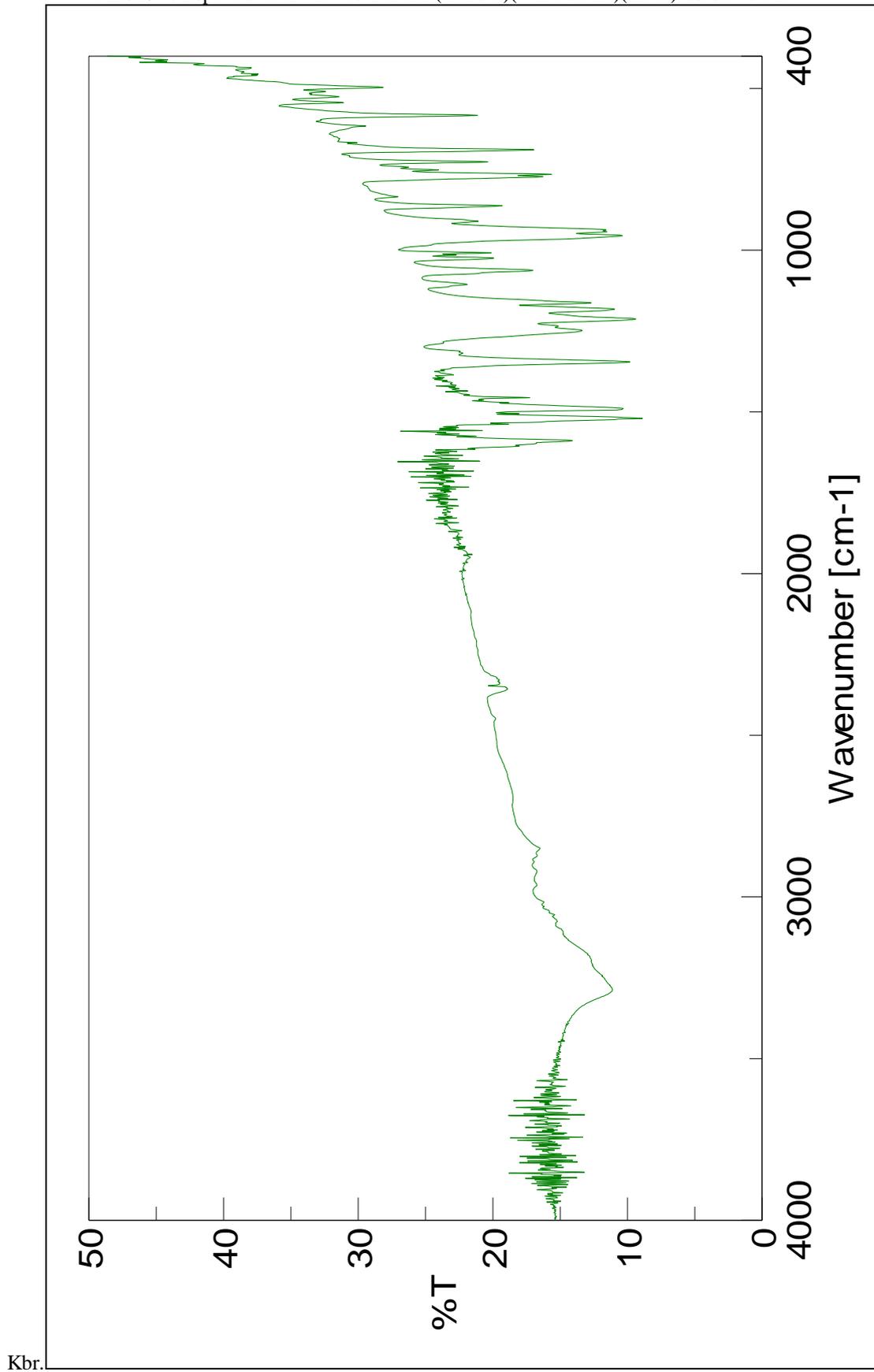
Anexo 3. Espectro de IF-TR do Difetil(hidroxifenil)(metil)fosfonato em Kbr.



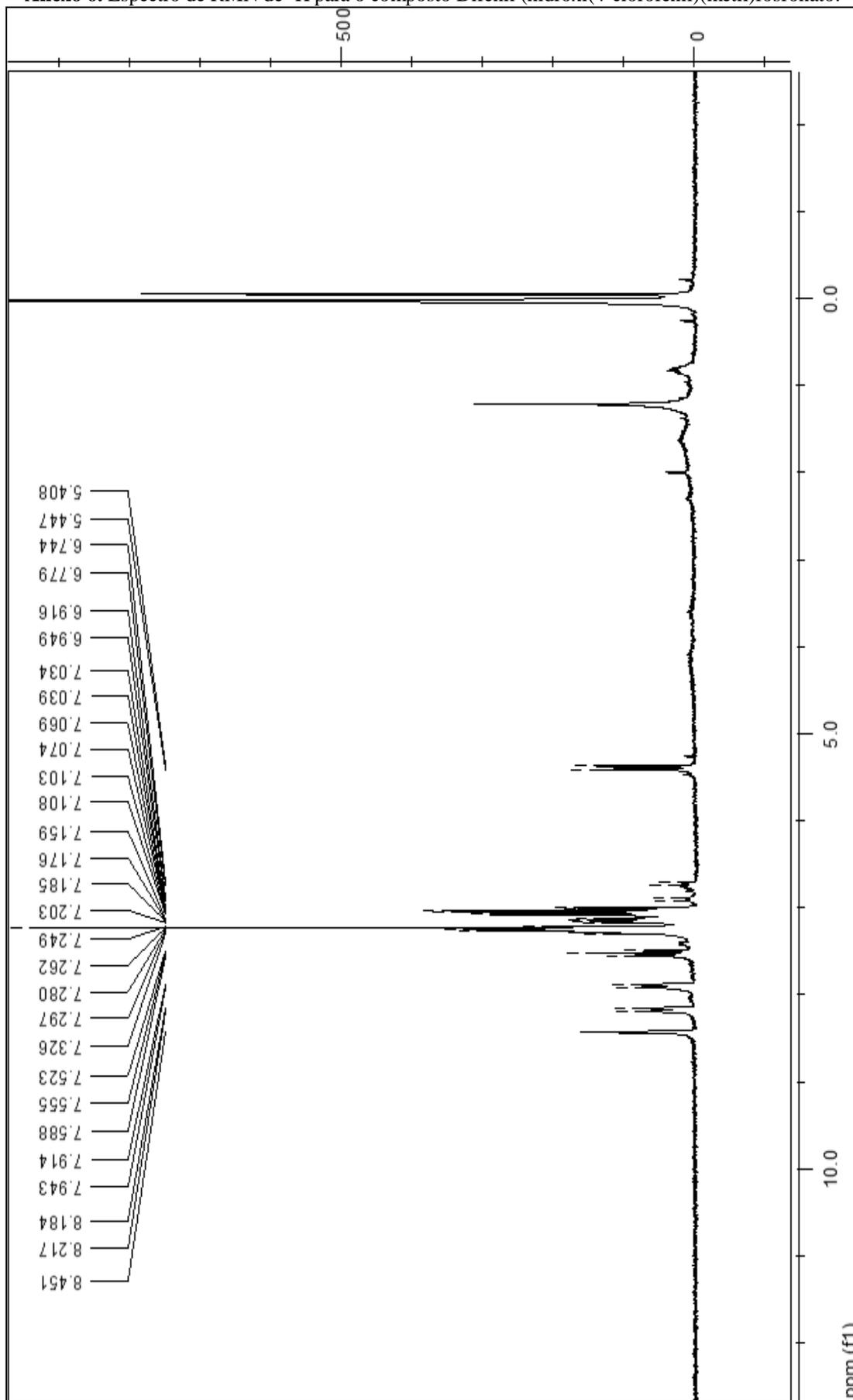
Anexo 4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto Difetil (hidroxi)(4-nitrofenil)(metil)fosfonato.



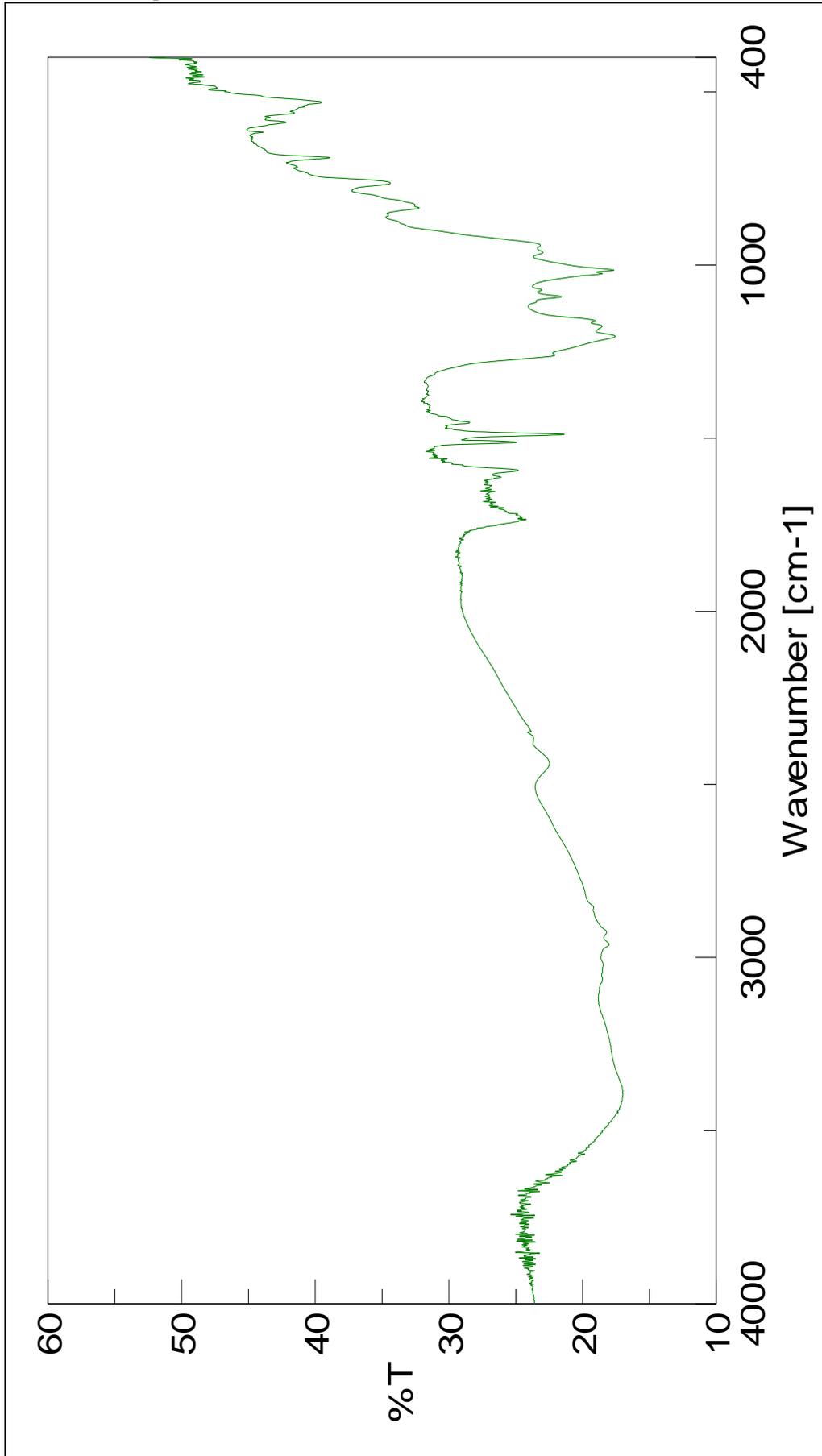
Anexo 5. Espectro de IF-TR do Difenil (hidroxi)(4-nitrofenil)(metil)fosfonato em



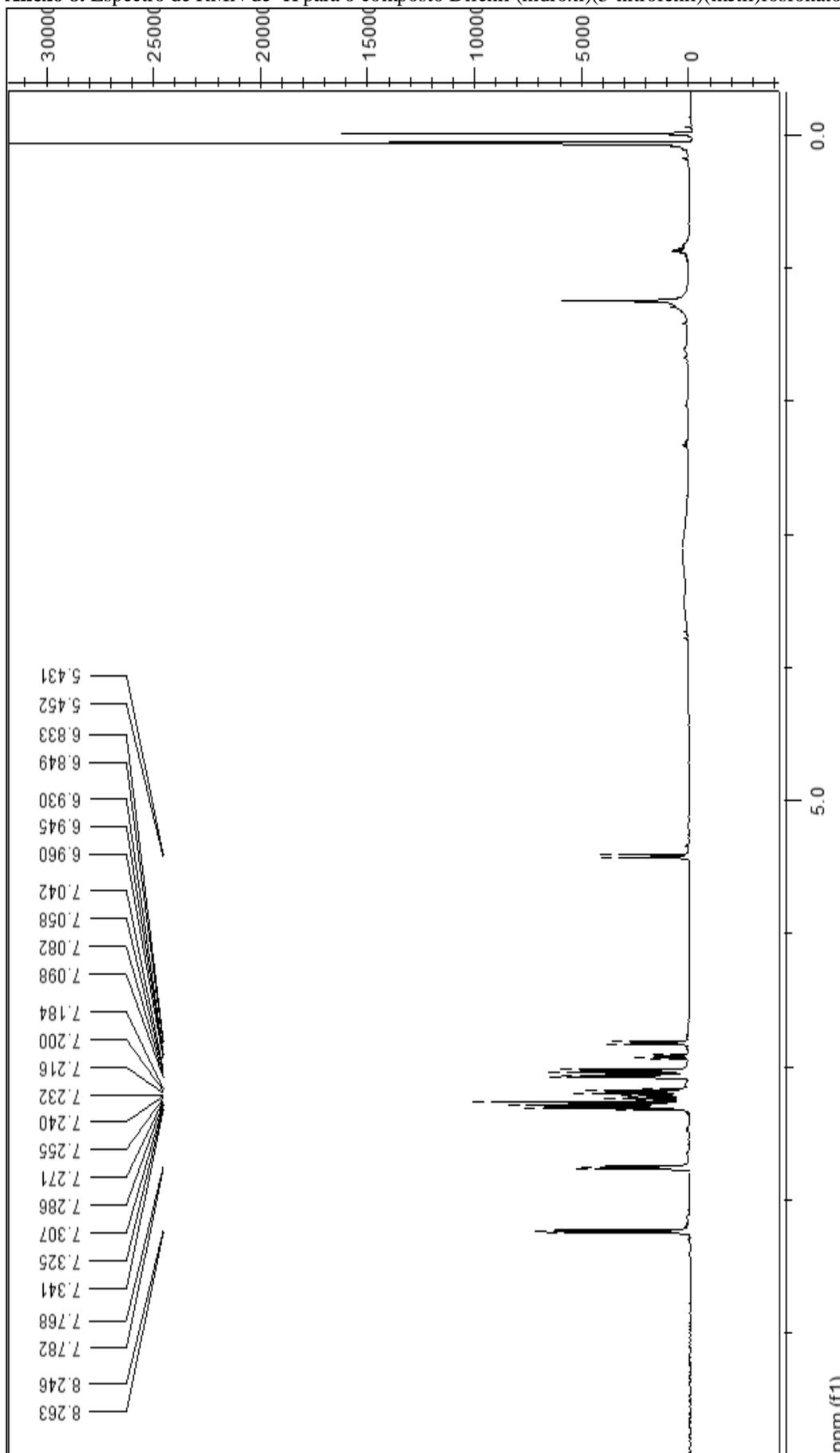
Anexo 6. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto Difenil (hidroxi(4-clorofenil)(metil)fosfonato.



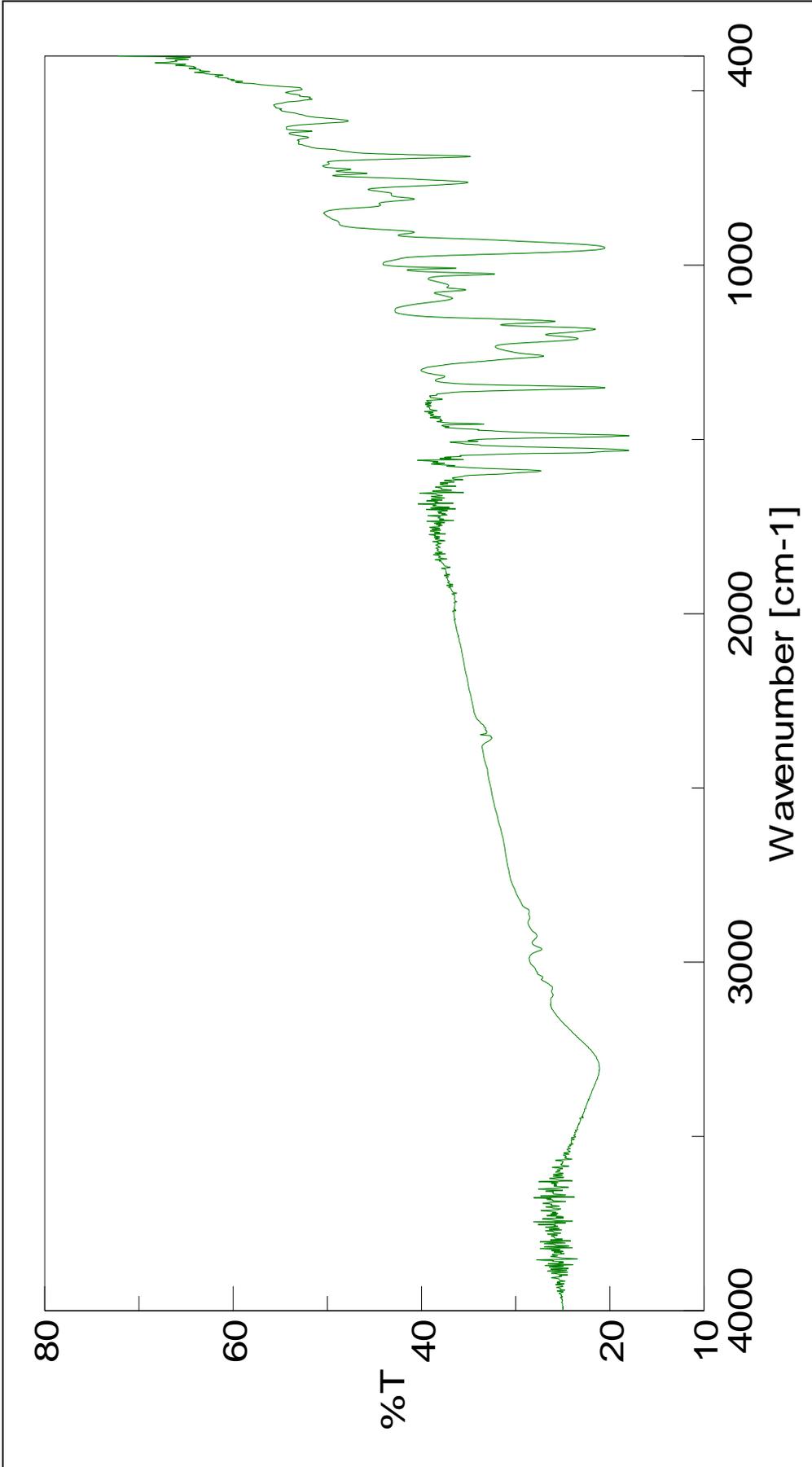
Anexo 7. Espectro de IF-TR do Difenil (hidroxi(4-clorofenil)(metil)fosfonato emKBr.



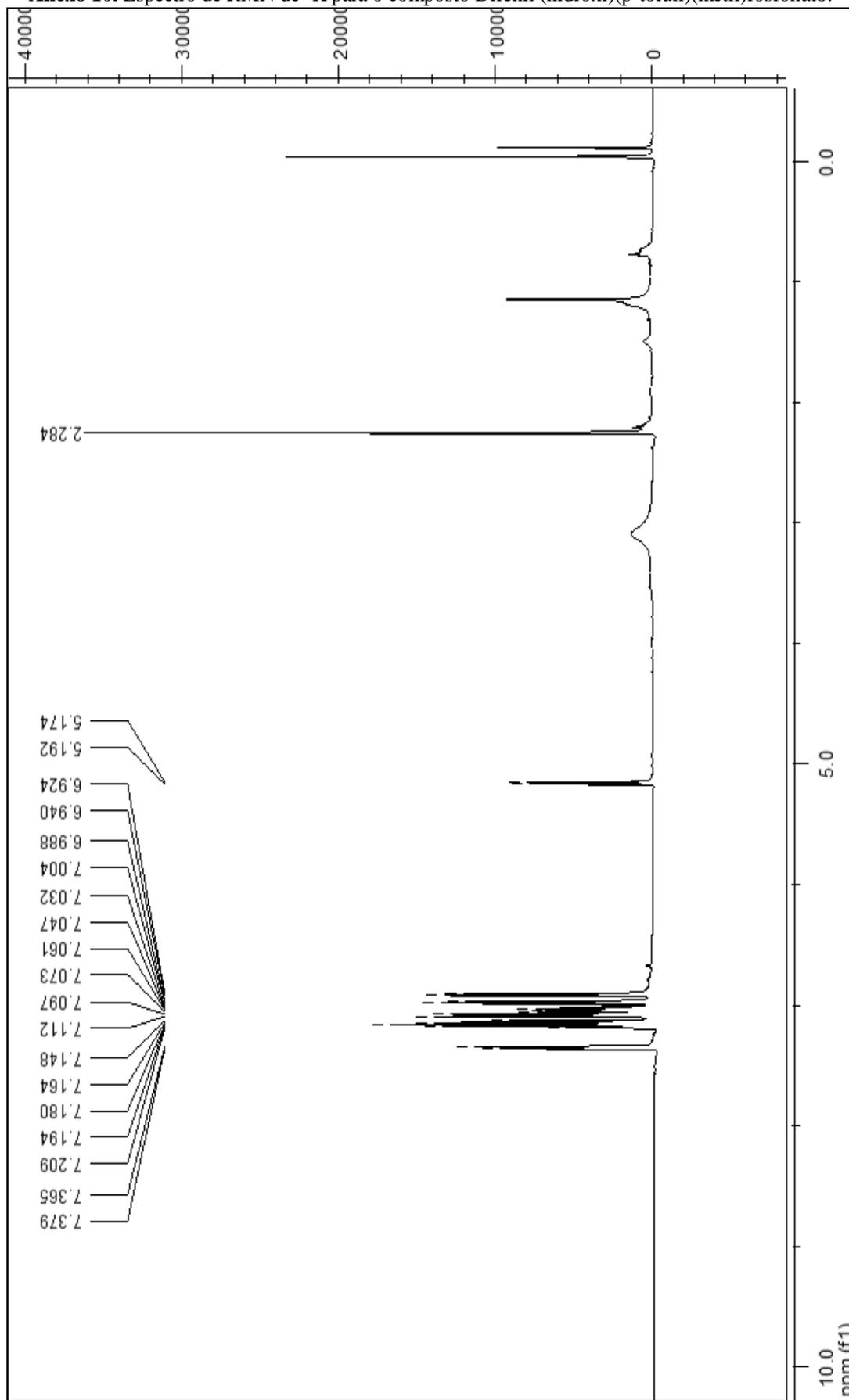
Anexo 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto Difetil (hidroxi)(3-nitrofenil)(metil)fosfonato.



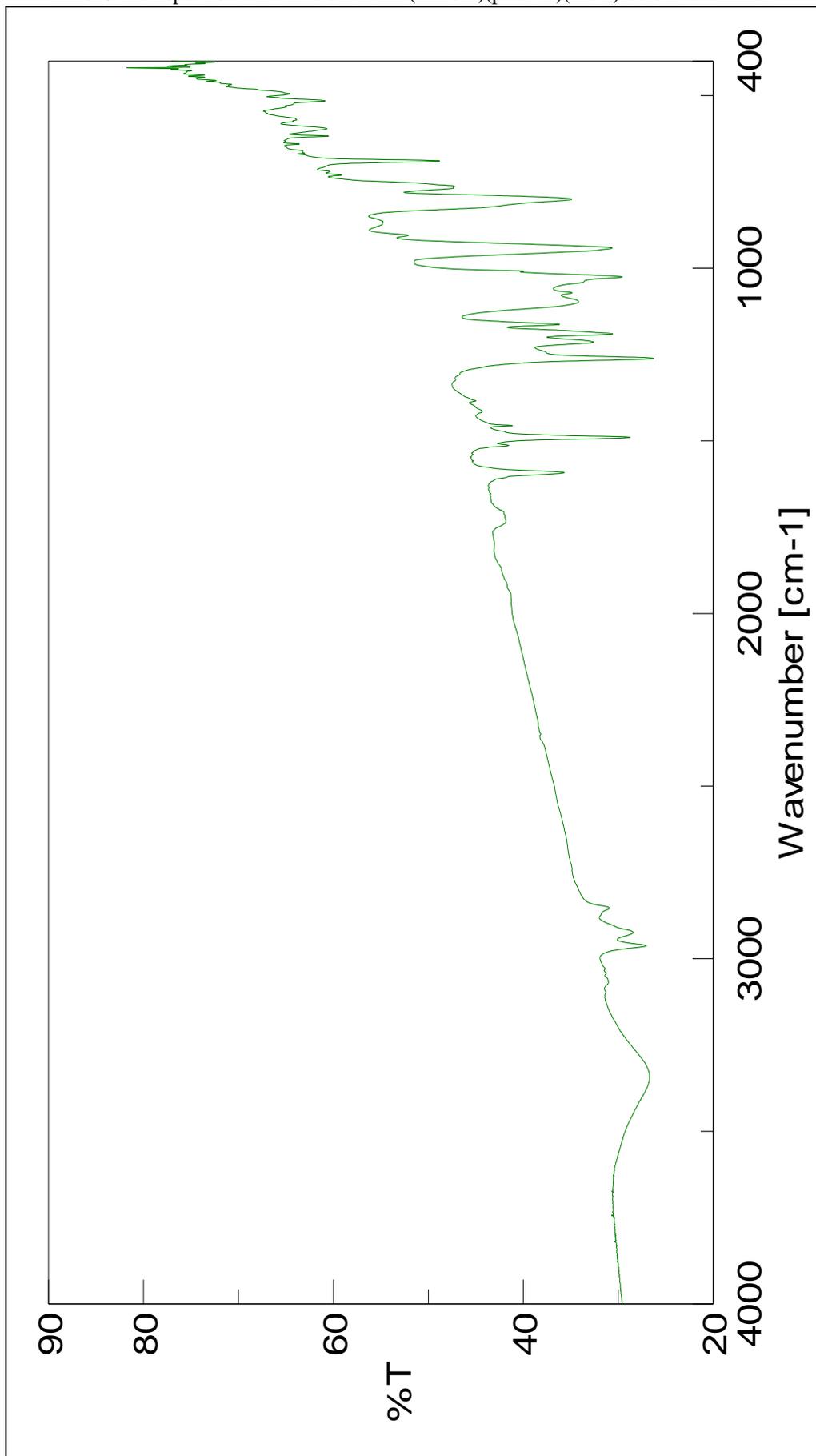
Anexo 9. Espectro de IF-TR do Difenil (hidroxi)(3-nitrofenil)(metil)fosfonato em KBr.



Anexo 10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto Difetil (hidroxi)(p-toluil)(metil)fosfonato.



Anexo 11. Espectro de IF-TR do Difenil (hidroxi)(p-toluil)(metil)fosfonato em Kbr.



Anexo 12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto Difenil (hidroxi)(4-metoxifenil)(metil)fosfonato.

