



SÍNTESE DE COMPOSTOS DE ALTO VALOR AGREGADO A PARTIR DE BLOCOS DE CONSTRUÇÃO FURÂNICOS NITROGENADOS E DERIVADOS DE *N*-ACETILGLUCOSAMINA

Palavras-Chave: Química Verde, *N*-acetilglucosamina, 3-acetamido-5-acetilfurano (3A5AF), Diels-Alder, Aromatização.

Autores(as):

Julia Soares Baptista, IQ – UNICAMP

Camila Souza Santos, IQ – UNICAMP

Renan Rodini Mattioli, IQ – UNICAMP

Prof. Dr. Julio César Pastre (orientador), IQ – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Desde o início da indústria química os compostos aromáticos desempenham um papel importante na produção de produtos químicos e materiais de alto valor agregado. Atualmente, as fontes fósseis de carbono (petróleo, carvão e gás natural) ainda são as matérias-primas predominantes para a síntese de compostos aromáticos,² entretanto, sabe-se que seu alto consumo é associado a crescentes preocupações ambientais, exigindo a produção de alternativas sustentáveis para a obtenção de combustíveis e produtos químicos.^{3,4} Nesse contexto, a biomassa se apresenta como uma fonte promissora e sustentável de carbono orgânico, com grande potencial de substituição e suplementação de recursos fósseis de acordo com os princípios fundamentais da química verde.⁵ A quitina é o segundo biopolímero mais abundante na natureza⁶ e tem um potencial único para a obtenção de derivados contendo nitrogênio, como *N*-acetil-*D*-glucosamina (NAG), *D*-glucosamina, *N*-acetilglicina (NAG), *N*-acetil sorbitol, *N*-acetil isossorbida e 3-acetamido-5-acetilfurano (3A5AF).⁷ Este último é bastante valioso, pois contém um padrão de substituição difícil de instalar sinteticamente, representando uma oportunidade real para a valorização química.⁸

Recentemente, Pereira e colaboradores⁹ desenvolveram uma metodologia para a preparação de adutos de Diels-Alder (DA) usando 3A5AF como dieno e uma variedade de maleimidias como dienófilos.⁹ Várias abordagens para converter intermediários derivados biológicos em aromáticos oxigenados têm sido exploradas nos últimos anos. Entre várias opções, a abordagem da reação de cicloadição/aromatização do furano se destaca em termos de eficiência e versatilidade.¹⁰

Nesse sentido, a reatividade de derivados de furanos como dienos tem sido objeto de numerosos estudos teóricos e experimentais. Grandes esforços na química de DA/aromatização de furano têm se concentrado em furanos derivados lignocelulósicos.¹¹ Embora isso tenha levado a conquistas significativas, a formação de derivados contendo *N* relevantes ainda depende da introdução do átomo de nitrogênio antes ou depois da reação DA e usando, mas não se limitando a, aminações redutoras.¹² O nitrogênio é muito importante na medicina moderna, considerando que mais de 80% dos medicamentos aprovados contêm pelo menos um átomo de nitrogênio.¹³ No entanto, a grande maioria

do nitrogênio presente em produtos farmacêuticos é proveniente da amônia, que é derivada do processo Haber, porém, este processo consome uma alta quantidade de energia. No entanto, a natureza desenvolveu enzimas nitrogenase eficientes que convertem nitrogênio gasoso em amônia, o qual é incorporado em blocos de construção à base de nitrogênio que compõem os biopolímeros, por exemplo, a quitina,¹³ sendo assim, uma alternativa sustentável para a síntese de *N*-compostos.

Neste trabalho, desenvolveu-se um novo método para produzir aromáticos de alto valor agregado usando furanos derivados de quitina, empregando um processo *tandem* baseada na reação DA seguida pela etapa de aromatização. Até onde se sabe, não há relatos na literatura sobre a formação de 4-acetilaminoftalimidas e outros compostos aromáticos contendo *N* derivados de fontes renováveis.

METODOLOGIA:

1. Síntese do 3A5AF a partir do NAG

Em um *vial* de micro-ondas de 10-20 ml, com um agitador magnético apropriado, adicionou-se 1000 mg de NAG (4,5 mmol), 1057 mg de NaCl (18,1 mmol), 280 mg de B(OH)₃ (4,5 mmol) e 10 ml de DMF. Reagiu-se a mistura em radiação de micro-ondas por 15 min a 220 °C. Evaporou-se o solvente da mistura reacional (70–150 rpm, 200–20 mbar, 40–60 °C) com o auxílio de MeOH para retirar todo bruto do *vial* de micro-ondas. Realizou-se a purificação do produto em sílica gel *flash*, com o auxílio do colunador automático (Isolera) do bruto.

2. Síntese do Furano 3A5HF

Em balão de 25 ml, foram adicionados 212 mg de 3A5AF e 10 ml de MeOH. Esta mistura foi levada a 0 °C e, em seguida, foram adicionados 48 mg de NaBH₄. A mistura foi deixada a reagir a 40 °C por 30 min. Após reação, o produto foi extraído com 5 x 30 ml de EtOAc e seco com 10 g de Na₂SO₄. Foi realizada a purificação do produto em sílica gel *flash* com o auxílio do colunador automático (Isolera) do bruto extraído.

3. Síntese do Furano 3A5EF

Em uma solução de 3A5AF (176 mg) em ácido trifluoroacético (4,0 ml) a 0 °C, em um balão de 25 ml, adicionou-se 336 ul de Et₃SiH. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Após, a reação foi finalizada com 25 ml de solução saturada de NaHCO₃, em seguida, foi adicionado aproximadamente 4 g de NaHCO₃ até a completa neutralização (pH ~ 7-9). Extraiu-se o produto com 5 x 30 ml de EtOAc e secou-o com 10g de Na₂SO₄. Evaporou-se o solvente. Em seguida, realizou-se a purificação do produto em sílica gel *flash* com o auxílio do colunador automático (Isolera) do bruto extraído.

4. Síntese das Maleimidas Substituídas

Foram adicionados 1 equivalente de anidrido maleico, 5 ml de THF e agitador magnético apropriado, em um balão de 25 ml. Uma solução de amina dissolvida em THF foi adicionada gota a gota no meio

reacional. A mistura foi deixada reagir a temperatura ambiente por 30 minutos. Depois, evaporou-se o solvente e adicionou 0,5 equivalente de NaOAc e 10 ml de Ac₂O. A mistura foi deixada reagir a 120°C por 04 horas. Por fim, adicionou-se 30 ml de H₂O gelada e extraiu o produto com 30 ml de AcOEt 3x. Evaporou-se o solvente. Em seguida, realizou-se a purificação do produto em sílica gel *flash* com o auxílio do colunador automático (Isolera) do bruto extraído.

5. Síntese dos Adutos de Diels-Alder

Em um vial de micro-ondas de 2,0–5,0 ml, foram adicionados 1 equivalente de furano, 1 equivalente de maleimida, 2 ml de MeOH e agitador magnético apropriado. Deixou-se a mistura reagir a 50 °C por 16 h. Após 16 h de reação, purificou-se o produto por cromatografia em coluna *flash* com o auxílio de Isolera.

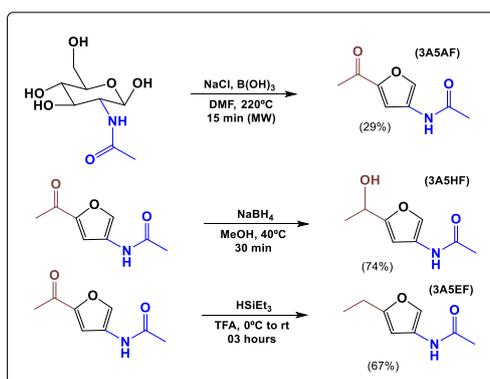
6. Síntese dos Compostos Aromáticos

Em um vial pequeno, foram adicionados 15,3 mg de 3-acetamida-5-etilfurano, 9,7 mg de maleimida, 0,5 ml de AcOEt e agitador magnético apropriado. Deixou-se a mistura reagir a 50 °C por 15h. Após 15h de reação, levou a reação a 0°C, adicionou 0,4 mmol (38 ul) de anidrido acético e 2,5 ul de H₂SO₄. Deixou reagir por 20 min a 0°C. Em seguida levou a reação por 50°C por 10h. Após as 10h purificou-se o produto por cromatografia em coluna *flash* com o auxílio de Isolera.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

1. Síntese de Compostos Furânicos Nitrogenados a partir da Desidratação da *N*-Acetilglucosamina

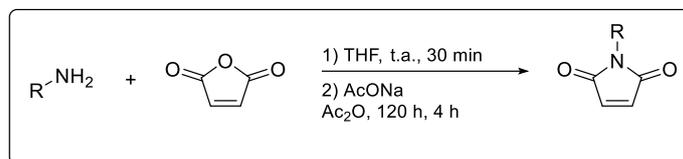
A *N*-Acetilglucosamina (NAG) é um composto com uma grande importância econômica na biorefinaria de crustáceos e nessa pesquisa utilizamos este composto, a fim de obter derivados nitrogenados que contêm alto valor agregado. A partir do NAG obteve-se o 3A5AF reagindo-o com NaCl e B(OH)₃ em DMF a 220°C por 15 minutos no micro-ondas; o rendimento foi de 29%. Em seguida, com o 3A5AF sintetizamos o furano 3-acetamido-5-(1-hidroxi-etil)furano (3A5HF), reduzindo a cetona a um álcool com NaBH₄ em MeOH preparado em banho de gelo (0°C) e depois levado a 40°C por 30 minutos obtendo o rendimento de 74%. Também obtemos o furano 3-acetamido-5-etilfurano (3A5EF) a partir do 3A5AF reduzindo totalmente a cetona com o Et₃SiH em TFA preparado em banho de gelo (0°C) e depois deixado reagir a temperatura ambiente por 03 horas; o rendimento foi de 67%.



Esquema 1. Reações empregadas para a obtenção dos furanos 3A5AF, 3A5HF e 3A5EF.

2. Síntese de Maleimidas Substituídas

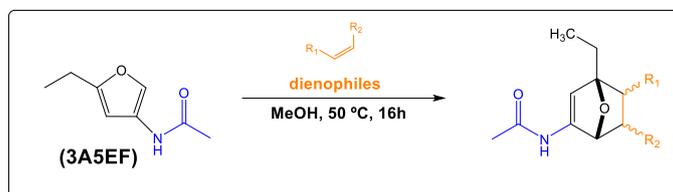
Para a obtenção das maleimidas substituídas, reagiu-se aminas comerciais com anidrido maleico em THF a temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, o intermediário formado foi reagido com NaOAc em Ac₂O a 120°C por 02 horas. Os rendimentos obtidos variaram entre 31-86%.



Esquema 2. Reação de formação de maleimidas.

3. Reação de Diels-Alder entre Maleimidas como Dienófilos e Furanos Nitrogenados Bioderivados

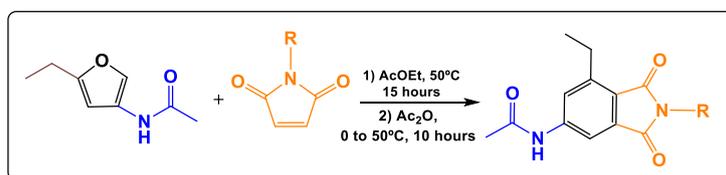
Para obter os adutos de Diels-Alder, o furano 3A5EF foi reagido com as maleimidas em MeOH a 50°C por 16h. Os rendimentos obtidos variaram entre 28-76%.



Esquema 3. Reação empregada entre o furano 3A5EF e maleimidas.

4. Reação de Aromatização de Furanos Nitrogenados

Em experimentos iniciais, para a obtenção dos compostos aromáticos reagiu-se o 3A5EF com a maleimida em MeOH a 50°C por 15 horas. Após as 15 horas, o MeOH foi removido do meio utilizando um rotaevaporador e então continuou-se o processo levando a reação a 0°C e adicionando anidrido acético e ácido sulfúrico; deixou reagir por 15 minutos. Em seguida, a reação foi levada a 50°C por 10 horas. O rendimento obtido foi cerca de 80%. A fim de evitar operações extras, outros solventes foram testados para que houvesse a possibilidade de ele não ser removido para a adição de anidrido acético e ácido sulfúrico. Felizmente, a reação com o acetato de etila foi favorável e o rendimento se manteve em 80%. Para completar o escopo, realizou a reação com outras maleimidas substituídas como dienófilos e os rendimentos variaram entre 50-80%.



Esquema 4. Reação empregada para a obtenção dos compostos aromáticos.

CONCLUSÃO:

Em conclusão, foi verificado um grande potencial dos furanos nitrogenados 3A5EF e 3A5HF como dienos na reação de Diels-Alder. A partir da desidratação dos adutos de Diels-Alder, realizou-se a síntese dos compostos aromáticos. Essas descobertas contribuirão para a síntese de novos compostos

aromáticos de alto valor agregado a partir da quitina, ampliando o escopo dos dienos e dienófilos como uma poderosa caixa de ferramentas em sua síntese e potencial uso como biomarcadores celulares.

BIBLIOGRAFIA

1. Santos, Camila Souza; Rodini Mattioli, Renan; Soares Baptista, Julia; Menezes da Silva, Vitor H.; Browne, Duncan L.; Pastre, Julio Cezar. **Nitrogenated Aromatics from Chitin**. *Green Chemistry*, v. 25, p. 5059-5067, 2023.
2. H-G. Franck and J. W. Stadelhofer, *Industrial Aromatic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1988.
3. A. Boateng *Pyrolysis of Biomass for Fuels and Chemicals*, Academic Press, 2020.
4. C. Blum, D. Bunke, M. Hungsberg, E. Roelofs, A. Joas, R. Joas, M. Blepp and H. C. Stolzenberg, *Sustainable Chem. Pharm.*, 2017, 5, 94.
5. (a) R. S. Varma *Clean Technol. Environ. Policy*, 2021, 23, 2497 CrossRef. (b) R. S. Varma *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2019, 7, 6458.
6. (a) L. Manni, O. Ghorbel-Bellaaj, K. Jellouli, I. Younes and M. Nasri, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2010, 162, 345 CrossRef CAS PubMed. (b) X. Chen, S. L. Chew, F. M. Kerton and N. Yan, *Green Chem.*, 2014, 16, 2204.
7. (a) K. Techikawara, H. Kobayashi and A. Fukuoka, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2018, 6, 12411 CrossRef CAS. (b) H. Kobayashi, K. Techikawara and A. Fukuoka, *Green Chem.*, 2017, 19, 3350 RSC. (c) L. Liu *Green Chem.*, 2021, 23, 9800 RSC. (d) K. W. Omari, L. Dodot and F. M. Kerton, *ChemSusChem*, 2012, 5, 1767 CrossRef CAS PubMed. (e) D. Padovan, H. Kobayashi and A. Fukuoka, *ChemSusChem*, 2020, 13, 3594 CrossRef CAS PubMed. (f) M. W. Drover, K. W. Omari, J. N. Murphy and F. M. Kerton. *RSC Adv.*, 2012, 2, 4642.
8. M. J. Hülsey, H. Yang and N. Yan, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2018, 6, 5694
9. J. G. Pereira, J. M. J. M. Ravasco, J. R. Vale, F. Queda and R. F. A. Gomes, *Green Chem.*, 2022, 24, 7131.
10. J. M. J. M. Ravasco and R. F. A. Gomes, *ChemSusChem*, 2021, 14, 3047.
11. C-C. Chang, H. J. Cho, J. Yu, R. J. Gorte, J. Gulbinski, P. Dauenhauer and W. Fan, *Green Chem.*, 2016, 18, 1368.
12. (a) F. A. Kucherov, L. V. Romashov, G. M. Averochkin and V. P. Ananikov, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2021, 9, 3011 CrossRef CAS. (b) J. He, L. Chen, S. Liu, K. Song, S. Yang and A. Riisager, *Green Chem.*, 2020, 22, 6714.
13. (a) T. T. Pham, X. Chen, T. Söhnel, N. Yan and J. Sperry, *Green Chem.*, 2020, 22, 1978 RSC. (b) T. T. Pham, A. C. Lindsay, X. Chen, G. Gözaydin, N. Yan and J. Sperry, *Sustainable Chem. Pharm.*, 2019, 13, 100143.