Criando Diversidade Estrutural a Partir de Biomassa: de Furanos a Ciclopentenonas Complexas

>
 Carlos A. M. Afonso*
 Jaime A. S. Coelho
 Nuno R. Esteves
 Rafael F. A. Gomes*
 Svilen P. Simeonov

Creating Structural Diversity from Biomass: from Furans to Complex Cyclopentenones.

One of the major challenges that society faces is the transition from fossil resources to sustainable biorefinery products. Furans are candidates to replace common non-renewable bulk chemicals. Herein we describe recent technologies to overcome common drawbacks of biomass derived furanic platforms in a diversity-oriented synthesis strategy for the preparation of novel cyclopentenones with potential biological activity.

Um grande desafio da sociedade é a transição entre a grande dependência de recursos de origem fóssil para matérias renováveis. Os furanos são um dos candidatos para substituir matérias-primas importantes não-renováveis. Aqui descrevemos tecnologias recentes para ultrapassar desvantagens comuns das plataformas furânicas obtidas da biomassa e, numa estratégia de síntese orientada para a diversidade, para a preparação de ciclopentenonas com potencial atividade biológica.

Importância da biomassa no paradigma da sustentabilidade atual

O crescimento exponencial da população, combinado com o facto de dependermos principalmente de fontes não renováveis para a produção de matérias primas, combustíveis e energia criam um ambiente insustentável propício para a depleção das reservas fósseis [1]. A indústria química tem tentado reduzir a sua pegada ambiental, quer seja pela substituição de processos químicos que usam material tóxico por métodos catalíticos mais sustentáveis, quer pela estratégia de reutilização sobretudo para catalisadores e solventes [2]. Uma nova abordagem que tem ganhado ímpeto é a substituição de matérias-primas de fontes fósseis por materiais obtidos de biorrefinarias [3,4]. A biomassa surge como uma fonte rica em potenciais blocos sintéticos a serem usados pela indústria química e farmacêutica. Entre

vários materiais obtidos da biomassa, os furanos têm tido particular atenção (Figura 1). O furfural, obtido principalmente através de uma combinação de hidratação/desidratação ácida e desoxigenação térmica, é produzido industrialmente a partir de madeira, como produto secundário na produção de biocombustíveis [5]. A sua quota de mercado, em 2018, atingia 370.000 toneladas por ano com um crescimento de 3,1% [6]. Outro furano, o 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), tem ganhado importância nos últimos anos devido à maior complexidade em comparação com o furfural. Esse aumento de complexidade vem acompanhado de uma instabilidade inerente ao 5-HMF [7] que, aliado a outros problemas, ainda não permitiram que chegasse ao seu verdadeiro potencial e foi recentemente chamado de

“gigante adormecido” [8]. Uma alternativa que visa ultrapassar esse problema é a utilização de derivados do 5-HMF, tal como o correspondente diácido e diéster que já são mais manuseáveis ao ponto de serem utilizados como monómeros para plásticos. De facto, as primeiras garrafas de plástico de um polímero de polietileno furanoato (PEF) já foram produzidas pela Avantium [9].

Estabilização do 5-hidroximetilfurfural

De modo a contribuir para acordar o “gigante”, foi tomada uma abordagem de estabilização do 5-HMF. Sabe-se que a inerente instabilidade do 5-HMF é promovida por meio ácido e condições oxidativas [8]. Os maiores produtos de decomposição são, assim, o dímero do 5-HMF obtido por homo-eterificação (promovida por ácido) [10] e polímeros “lamacentos” altamente insolúveis conhecidos como huminas [11,12]. Assim, testaram-se vários estabilizadores básicos e antioxidantes na decomposição térmica do 5-HMF e observou-se que o ditionito de sódio tem as propriedades básicas e antioxidantes ideais para evitar a formação de dímero e de huminas [13]. Este permitiu a preparação de HMF em condições ácidas [14] com maior rendimento e pureza. Também permitiu a destilação do furano, que na ausência de estabilizador origina grande quantidade de produtos secundários, causando baixo rendimento da destilação e obtenção de HMF impuro (Figura 2) [13].

Figura 2 - Comparação visual da destilação de HMF na presença e na ausência de estabilizador e respetivos espectros de $^1\text{H-RMN}$. A impureza assinalada (*) corresponde ao dímero.

A. Reação de Cannizzaro do HMF

B. Formação de sais de piridínio do HMF

C. Condensação de Knoevenagel do HMF com ácido de Meldrum

Transformações do 5-HMF em blocos industrialmente relevantes como o 2,5-di-hidroximetilfurfural (DHMF) ou o ácido 5-hidroximetilfurano-2-carboxílico (HMFCa) [15] também ganham da utilização do estabilizador. A reação de Cannizzaro permite a obtenção destes blocos simultaneamente a partir do 5-HMF. Observou-se que a utilização do ditionito de sódio não só melhorou o rendimento, mas também a pureza do HMFCa, permitindo a obtenção de um sólido solto, mais claro, importante na sua utilização para a formação de polímeros (Figura 3A) [13].

Figura 3 - Melhoramento de reações por estabilização do HMF. A. Reação de Cannizzaro do HMF; B. Formação de sais de piridínio do HMF; C. Condensação de Knoevenagel do HMF com ácido de Meldrum.

A formação de sais de piridínio (SP) também é uma reação importante de furanos como o furfural [16], que foi previamente estendida ao HMF de modo a obter SPs funcionalizados [17]. Infelizmente, estes sais são bastante instáveis e, mesmo guardados no congelador a $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$, passam de cristais brancos a óleos pretos, após vários dias. Aplicando o estabilizador na reação, não só houve um aumento do rendimento, como os sais obtidos não se decompõem no congelador após dois meses (Figura 3B) [13].

De modo a sintetizar-se um bloco importante para estudos de reatividade, o estabilizador permitiu sintetizar grandes quantidades de um derivado do 5-HMF obtido por condensação de Knoevenagel com ácido de Meldrum. A metodologia tinha sido descrita para o furfural, em água, com elevados rendimentos [18], mas no caso do HMF, a formação de huminas não permitia a fácil purificação do furano ativado. Usando o estabilizador inibiu-se a formação de huminas, permitindo a purificação por precipitação diretamente do meio reacional (Figura 3C) [13].

Transformação de furanos em ciclopentenonas

Ciclopentenonas (CP) são um bloco importante que tem sido explorado tanto em química medicinal [19] como em rotas sintéticas para produtos naturais relevantes [20] (Figura 4A). No século XX, estudos pioneiros demonstraram que tanto o furfural [21] como o seu correspondente álcool furfurílico [22] poderiam sofrer uma abertura do anel furano seguida de uma eletrociclicação de modo a formar CP. Em condições ácidas, o álcool furfurílico sofre um rearranjo, denominado rearranjo de “Piancatelli”, começando com uma desidratação para o correspondente catião oxocarbénio, seguida de uma hidratação e abertura do anel furano (Figura 4B). A estrutura linear altamente conjugada sofre então uma eletrociclicação do estilo Nazarov para formar 4-hidroxiciclopentenona [23]. Metodologias mais recentes usam triflato de disprósio como catalisador para suavizar as condições utilizadas [24]. Na presença de anilinas, o rearranjo ocorre com a incorporação de uma amina, sendo conhecido como “Aza-Piancatelli” [25]. Recentemente, uma metodologia assimétrica [26,27] foi descrita de modo a produzir um análogo antagonista de hNK1 [27]. Por seu lado, o furfural na presença de aminas, e em condições ácidas, sofre um mecanismo semelhante com a abertura do anel furano formando sais corados denominados “sais de Stenhouse” (SS) [28]. Estes sais poderão sofrer eletrociclicação do estilo Nazarov para formar *trans*-4,5-diaminociclopentenonas [29,30].

A. Exemplos de produtos naturais preparados através de CPs

B. Rearranjo de Piancatelli

C. Mecanismo proposto para a formação de *trans*-4,5-diaminoCP

Figura 4 – Importância de ciclopentenonas e mecanismos da sua formação a partir de furanos.

Esta reação foi estudada em grande detalhe ao longo do tempo [20], inclusive dois métodos bastante recentes focam-se no uso de água como solvente no âmbito de metodologias renováveis [31,32]. Observou-se que a utilização de triflato de cobre permite que a reação esteja completa em 5 minutos em condições aquosas de modo quantitativo (Figura 5) [31]. A reação funciona na presença de várias aminas secundárias, desde aminas cíclicas (morfolina, piperidina, metilpiperazina, pirrolidina), mas também dibenzilamina, dialilamina e aminas aromáticas como tetra-hidroquinolina e *N*-metil-anilina. Em geral, os rendimentos são quantitativos, com a exceção da dialilamina onde mesmo após 4 horas só se obteve 72% de ciclopentenona. No caso de aminas primárias, após a formação da imina, não ocorre o segundo ataque que leva à abertura do anel furano.

Como previamente referido, a indústria química aposta na reutilização de catalisadores para aumentar a sustentabilidade dos processos. Nesse âmbito, a reutilização do triflato de cobre permite a formação do produto sem perda significativa do rendimento, após quatro reutilizações (Figura 6).

Figura 5 - Preparação de *trans*-4,5-diaminociclopentenonas em água.

Figura 6 - Preparação de *trans*-4,5-diaminociclopentenonas em água a partir de furfural e reutilização do catalisador.

De modo a aumentar a complexidade do sistema CP, 5-HMF foi usado como bloco para a reação. Infelizmente, as primeiras tentativas de estender as metodologias existentes para o furfural acabaram na formação de dímeros [33] na presença de aminas alquílicas ou de triarilmetanos [34], no caso de aminas aromáticas (Figura 7A). Recentemente, Alaniz *et al.* descreveram uma metodologia para a formação de CP a partir de furfural ativado com ácido de Meldrum ou ácido barbitúrico [18]. Peculiarmente, esta transformação ocorre na ausência de catalisador para a formação de SS, que na presença de luz sofre

a eletrociclicação para formar a correspondente CP (Figura 7B). Assim, a preparação do derivado de ácido de Meldrum do 5-HMF, que pode ser obtido devido à estabilização previamente descoberta mediada por ditionito de sódio, permitiu pela primeira vez a formação de CP complexas a partir do 5-HMF, obtido da biomassa [35]. Inesperadamente, a reação ocorreu na presença de aminas secundárias, seguida de uma lactonização intramolecular (Figura 7C).

A. Tentativas prévias de preparação de CP do HMF

B. Metodologia para formação de CP a partir de furfural ativado com ácido de Meldrum (MAF)

C. Metodologia para formação de CP a partir de HMF ativado com ácido de Meldrum (MAHMF)

Figura 7 – Percurso para a descoberta de formação de CP a partir do HMF. A. Tentativas mal-sucedidas de formação de CP; B. Formação de CP a partir de furfural ativado; C. Formação de CP a partir de HMF ativado.

A reação ocorre na presença de um largo leque de aminas secundárias. Aminas alquílicas e benzílicas reagem prontamente com o 5-HMF ativado, formando a ciclopentenona bicíclica em elevado rendimento, com a exceção da dibenzilamina onde o rendimento, após 24 horas, é de apenas 26%. Aminas cíclicas, como a morfolina, piperidina e *N*-metilpiperazina, reagem igualmente na presença ou na ausência de (*R*)-BINOL, com rendimentos rondando os 60% (Figura 8).

Estudos mecanísticos mostram que a lactonização ocorre devido a uma dupla ativação sem precedentes do ácido de Meldrum pelo álcool livre e a amina, que permite a sua decomposição mesmo à temperatura ambiente.

Estudos computacionais alinhados com dados experimentais, obtidos seguindo o perfil reacional por ¹H-RMN, são consistentes com o (*R*)-BINOL favorecer a lactonização através de uma ativação do ácido de Meldrum e do carbonilo da enona (Figura 9). Este bloco foi ainda derivatizado numa estratégia de síntese orientada para a diversificação [36] (em inglês conhecida como DOS, *diversity-oriented synthesis*), de modo a preencher um maior espaço químico e testar as suas ações no âmbito da química medicinal (Figura 10). Essa estratégia baseou-se, primeiramente, nas modificações do grupo carbonilo, como por exemplo a adição 1,2 de um reagente de Grignard para gerar o

Figura 8 – Preparação de ciclopentenonas bicíclicas.

álcool **1**, que se formou apenas num diastereoisômero. A formação da hidrazona **7** ocorreu em metanol com um rendimento de 76% em apenas 20 minutos. A redução seletiva do carbonilo é possível em condições de redução de Luche ligeiramente modificadas para formar diastereosseletivamente os álcoois **4A-C**. A redução com hidreto de alumínio e lítio ocorre tanto no carbonilo como na lactona para formar o triol **3**. A desproteção do grupo alilo através de uma metodologia bastante limpa com ácido barbitúrico e paládio formou a amina secundária **5**. Por fim, a adição de Michael de um tiol aromático é seguida da eliminação de uma amina para restabelecer o grupo enona **6**.

Figura 9 - Interação chave do catalisador com o substrato. Evidências experimentais (¹H-RMN) de interação do BINOL com o carbonilo da enona.

Conclusão

Com vista a minimizar as dificuldades que a nossa sociedade enfrenta face à depleção de reservas fósseis, foram desenvolvidas metodologias para gerar diversidade de blocos furânicos obtidos através da biomassa. Além de explorar a formação de ciclopentenonas complexas a partir de furanos simples, a estabilização de 5-HMF facilita o seu manuseio, permitindo que se descubra todo um novo leque de reatividade por explorar.

No futuro, espera-se que o trabalho aqui descrito contribua para o desenvolvimento de novas plataformas sustentáveis para a indústria química e farmacêutica.

Agradecimentos

Os autores agradecem o financiamento concedido pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (PD/BD/128316/2017, PTDC/QUI-QOR/32008/2017 e UID/DTP/04138/2019), COMPETE (SAICTPAC/0019/2015) e European Research Area Network; ERANet LAC (Ref.^a ELAC2014/BEE-0341).

Referências

- [1] V. Vandermeulen, M. Van Der Steen, C. V Stevens, G. Van Huylenbroeck, *Biofuels, Bioprod. Bioref.* **2012**, 6, 453–465. DOI: 10.1002/bbb.1333.
- [2] A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 418–514. DOI: 10.1021/cr800200t.
- [3] A. Aden, J. Bozell, J. Holladay, P. Northwest, J. F. White, *US Dep. Energy* **2004**, 1.
- [4] J. J. Bozell, G. R. Petersen, *Green Chem.* **2010**, 12, 539–554. DOI: 10.1039/B922014C.
- [5] S. Gunukula, S. J. W. Klein, H. P. Pendse, W. J. Desisto, M. C. Wheeler, *Appl. Energy* **2018**, 214, 16–23. DOI: 10.1016/j.apenergy.2018.01.065.
- [6] K. Dalvand, J. Rubin, S. Gunukula, M. C. Wheeler, G. Hunt, *Biomass Bioenergy* **2018**, 115, 56–63. DOI: 10.1016/j.biombioe.2018.04.005.
- [7] K. I. Galkin, E. A. Krivodaeva, L. V. Romashov, S. S. Zaleskiy, V. V. Kachala, J. V. Burykina, V. P. Ananikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 8338–8342. DOI: 10.1002/anie.201602883.
- [8] K. I. Galkin, V. P. Ananikov, *ChemSusChem* **2019**, 12, 2976–2982. DOI: 10.1002/cssc.201900592.
- [9] avantium.com/technologies/xyx/ (consultado em 10/03/2020).
- [10] N. Stanev, J. C. M. Bordado, C. A. M. Afonso, S. P. Simeonov, *ChemCatChem* **2018**, 10, 5406–5409. DOI: 10.1002/cctc.201801560.
- [11] H. Shen, H. Shan, L. Liu, *ChemSusChem* **2020**, 13, 513–519. DOI: 10.1002/cssc.201902799.
- [12] G. Tsilomelekis, M. J. Orella, Z. Lin, Z. Cheng, W. Zheng, V. Nikolakis, D. G. Vlachos, *Green Chem.* **2016**, 18, 1983–1993. DOI: 10.1039/C5GC01938A.
- [13] R. F. A. Gomes, Y. Mitrev, S. Simeonov, C. A. M. Afonso, *ChemSusChem* **2018**, 11, 1612–1616. DOI: 10.1002/cssc.201800297.
- [14] R. Van Putten, J. C. Van Der Waal, E. De Jong, C. B. Rasrendra, H. J. Heeres, J. G. De Vries, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 1499–1597. DOI: 10.1021/cr300182k.
- [15] S. Subbiah, S. P. Simeonov, C. A. M. Afonso, *Green Chem.* **2013**, 15, 2849–2853. DOI: 10.1039/C3GC40930A.
- [16] S. Kirchhecker, S. Bake, M. Antonietti, A. Taubert, D. Esposito, *Green Chem.* **2015**, 17, 4151–4156. DOI: 10.1039/C5GC00913H.
- [17] S. Sowmiah, L. F. Veiros, J. M. S. S. Esperança, P. N. Rebelo, C. A. M. Afonso, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5244–5247. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02573.
- [18] S. Helmy, S. Oh, F. A. Leibfarth, C. J. Hawker, J. Read De Alaniz, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11316–11329. DOI: 10.1021/jo502206g.
- [19] S. Simeonov, J. P. M. Nunes, K. Guerra, V. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5744–5893. DOI: 10.1021/cr500504w.
- [20] R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 9170–9186. DOI: 10.1002/chem.201705851.
- [21] S.-W. Li, R. A. Batey, *Chem. Commun.* **2007**, 8, 3759–3761. DOI: 10.1039/B709337N.
- [22] G. Piancatelli, A. Scettri, S. Barbadore, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3555–3558. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)71357-8.
- [23] O. Nieto Faza, C. Silva Lopez, R. Alvarez, Angel R. De Lera, *Chem. - A Eur. J.* **2004**, 10, 4324–4333. DOI: 10.1002/chem.200400037.
- [24] D. Fisher, L. I. Palmer, J. E. Cook, J. E. Davis, J. Read De Alaniz, *Tetrahedron* **2014**, 70, 4105–4110. DOI: 10.1016/j.tet.2014.03.007.
- [25] G. K. Veits, D. R. Wenz, J. Read De Alaniz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9484–9487. DOI: 10.1002/anie.201005131.
- [26] Y. Cai, Y. Tang, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14126–14130. DOI: 10.1002/anie.201608023.
- [27] H. Li, R. Tong, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15125–15128. DOI: 10.1002/anie.201607714.
- [28] J. Stenhouse, *Liebigs Ann.* **1850**, 74, 278–297. DOI: 10.1002/jlac.18500740304.
- [29] P. Šafář, F. Považanec, L. Zalibera, D. Berkeš, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1993**, 58, 555–564. DOI: 10.1135/cccc19930555.
- [30] P. Šafář, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1989**, 54, 2425–2432. DOI: 10.1135/cccc19892425.
- [31] R. F. A. Gomes, N. R. Esteves, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 7509–7513. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02931.
- [32] M. Nardi, P. Costanzo, A. De Nino, M. L. Di Gioia, F. Olivito, G. Sindona, A. Procopio, *Green Chem.* **2017**, 19, 5403–5411. DOI: 10.1039/C7GC02303K.
- [33] J. A. S. Coelho, A. F. Trindade, V. André, M. T. Duarte, L. F. Veiros, C. A. M. Afonso, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 9324–9328. DOI: 10.1039/C4OB01759E.
- [34] R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, R. F. M. Frade, A. F. Trindade, C. A. M. Afonso, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10404–10411. DOI: 10.1021/acs.joc.5b01875.
- [35] R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *ChemSusChem* **2019**, 12, 420–425. DOI: 10.1002/cssc.201802537.
- [36] N. Kato, E. Comer, T. Sakata-kato, A. Sharma, M. Sharma, M. Maetani, J. Bastien, N. M. Brancucci, J. A. Bittker, V. Corey, *et al.*, *Nature* **2016**, 538, 344–349. DOI: 10.1038/nature19804.

>

***Carlos A. M. Afonso**

É desde 2010 Professor Catedrático na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Membro do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed. ULisboa). Desenvolve investigação em química orgânica, mas com especial ênfase na síntese de moléculas com atividade biológica e no desenvolvimento de metodologias sintéticas mais sustentáveis, nomeadamente por catálise e reutilização do sistema catalítico, biocatálise, fluxo contínuo e valorização de fontes renováveis. carlosafonso@ff.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0002-7284-5948

>

Jaime A. S. Coelho

É atualmente Investigador Júnior na Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Obteve o Mestrado em Química

pelo Instituto Superior Técnico e o Doutoramento em Farmácia (Especialidade em Química Farmacêutica e Terapêutica) pela Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Desenvolve investigação em química orgânica, tendo trabalhado, nomeadamente, com os Professores Carlos A. M. Afonso, Nuno Maulide, F. Dean Toste e Matthew S. Sigman.

jaimeacoelho@ff.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0002-7459-0993

>

Nuno R. Esteves

Obteve o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa em 2017 com uma tese relacionada com valorização de recursos biológicos orientado pelo professor Carlos A. M.

Afonso. Os seus interesses científicos estiveram focados em química medicinal e processos de *scale-up* industriais. nuno.reis.esteves@gmail.com

>

***Rafael F. A. Gomes**

Obteve o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e o Doutoramento em Farmácia (Especialidade em Química Farmacêutica e Terapêutica) pela Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Os seus interesses científicos focam-se na valorização de recursos naturais como potenciais fontes de moléculas de interesse terapêutico, tendo trabalhado, nomeadamente, com os Professores Carlos A. M. Afonso e Nuno Maulide. É membro do Instituto de Investigação

do Medicamento (iMed.ULisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa.

rafael.gomes@campus.ul.pt
ORCID.org/0000-0002-2598-8540

>

Svilen P. Simeonov

É Professor Associado no Instituto de Química Orgânica com centro de Fito-química da Academia das Ciências da Bulgária. Doutorou-se na Universidade de Lisboa sob a supervisão do Prof. Carlos A. M. Afonso. Os seus interesses científicos estão focados principalmente em metodologias de química sustentáveis, química em fluxo contínuo, valorização de recursos naturais e catálise assimétrica.

svilen@orgchm.bas.bg
ORCID.org/0000-0002-6824-5982