

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisca Dias Pereira

ESTUDO DA SÍNTESE DE DERIVADOS DO
5-CLOROMETILFURFURAL

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química Avançada orientada pela
Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra e Professor Doutor Arménio Coimbra
Serra e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2022

Universidade de Coimbra
Faculdade de Ciências e Tecnologia



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisca Dias Pereira

ESTUDO DA SÍNTESE DE DERIVADOS DO 5-CLOROMETILFURFURAL

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química Avançada orientada pela Professora
Doutora Maria Elisa da Silva Serra e Professor Doutor Arménio Coimbra Serra e
apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade de Coimbra

Setembro 2022

I can't change the direction of the wind,
but I can adjust my sails to always reach my destination.

Jimmy Dean

Agradecimentos

Com a chegada ao fim desta jornada, nem sempre fácil, é necessário agradecer a todos os que estiveram envolvidos de alguma forma e me ajudaram a alcançar mais este objetivo.

À Professora Doutora Elisa Serra agradeço, em primeiro, a orientação ao longo deste trabalho. Obrigada por todo o apoio, disponibilidade, confiança, amizade e ensinamentos que sempre me transmitiu.

Ao Professor Doutor Arménio Serra agradeço a orientação, ajuda e conselhos prestados durante toda a realização deste trabalho.

À Professora Doutora Dina Murtinho, tenho a agradecer todo o apoio prestado e o facto de sempre me ter demonstrado a maior simpatia e disponibilidade.

Ao Doutor Paulo Ramos agradeço todo a ajuda, apoio e amizade. Obrigada por ter sido tantas vezes a palavra certa na hora certa ao longo de todo o meu percurso académico.

Ao Grupo de Química Orgânica da Universidade de Coimbra agradeço o acolhimento, a disponibilidade que sempre mostraram em ajudar e ensinar e toda a simpatia e boa disposição dia após dia. Ao Mestre Pedro Cruz agradeço pela colaboração nos estudos de RMN. À querida D. Lurdes, o meu obrigada por toda a generosidade e simpatia que sempre me transmitiu ao longo destes anos.

Às amigas que esta cidade me deu, que sempre estiveram lá quando mais precisei, que choraram e riram comigo e com as quais guardo memórias que jamais esquecerei. Em particular, Carla, Janeiro e Mira, obrigada pela amizade, por todos os conselhos, por todos os momentos, por estarem presentes, desde o início até ao fim. Kit, a colega de casa, a amiga de todas as horas, a “psicóloga”, obrigada por seres tudo isto e muito mais. Obrigada pelas infinitas noites que rimos até não poder mais, por me ouvires, pela sinceridade, por todas as partilhas e momentos, por seres a minha grande companhia durante estes anos. Assim, foi tudo mais fácil!

Que os caminhos futuros das nossas vidas, não sejam impedimento para o regresso a todas as memórias que construímos juntas. Que seja um verdadeiro “De Coimbra para a vida”.

Aos meus amigos de sempre, agradeço todas as vivências e partilhas em comum, por sempre acreditarem em mim, pela sinceridade e por estarem sempre do meu lado nos melhores e nos piores momentos.

Aos meus pais, um obrigada nunca será suficiente, mas ainda assim, obrigada pela educação, pelo apoio incondicional, por nunca desistirem de mim quando eu própria já o

tinha feito, pela compreensão e por todos os sacrifícios. Obrigada por me darem a oportunidade de ser mais e melhor todos os dias. Manos, Micaela, Matilde e Rodrigo, obrigada por serem a leveza, a gargalhada que tantas vezes precisei e preciso e por todo o apoio.

Agradeço ainda à minha restante família, por me apoiarem e incentivarem a nunca desistir.

A todos vocês que tornaram a minha vida mais simples e mais bonita, esta conquista também é vossa.

Obrigada!

Índice

Índice de Figuras	III
Índice de Tabelas	IV
Abreviaturas	V
Resumo	VII
Abstract	IX
Capítulo I – Introdução	1
1.1. Conceito de biorrefinaria	3
1.2. Derivados de furano como plataforma renovável	4
1.2.1. Furfural	4
1.2.2. 5- Hidroximetilfurfural	5
1.2.3. 5- Clorometilfurfural	7
1.3. Derivados de 5-CMF	9
1.4. Monómeros e polímeros	10
1.5. Estudos recentes envolvendo 5-HMF	12
1.6. Estudos recentes envolvendo 5-CMF	14
1.6.1. Síntese de 5- (alcoximetil)furfural (5-AMF)	14
1.6.2. Síntese de cloreto de 2,5-furanodicarbonilo (FDCC)	16
1.7. Conclusão	17
Capítulo II – Síntese de 5-Clorometilfurfural e derivados	19
2.1. Síntese de 5-Clorometilfurfural	21
2.2. Síntese de derivados de 5-Clorometilfurfural	22
2.2.1. Reações de 5-CMF com etilenoglicol	23
2.2.2. Reações de 5-CMF com glicerol	27
2.2.3. Reação de 5-CMF com álcool benzílico	31
2.3. Síntese de iminas derivadas de 5-Clorometilfurfural	31
Capítulo III – Conclusão	33
Capítulo IV – Experimental	36
4.1. Instrumentação	37
4.2. Solventes e reagentes	38

4.3. Métodos sintéticos	39
Capítulo V – Referências	44

Índice de Figuras

Figura 1. Constituição da biomassa e estrutura de alguns hidratos de carbono nela presentes	3
Figura 2. Conversão da biomassa em biomateriais, bioprodutos, biocombustíveis e bioenergia	3
Figura 3. Estrutura do Furfural	4
Figura 4. Derivados do Furfural	5
Figura 5. Estrutura do 5-HMF	6
Figura 6. Derivados de 5-HMF	6
Figura 7. Estrutura de 5-CMF	7
Figura 8. Possível rota que descreve a desidratação de frutose para formar 5-CMF	8
Figura 9. Processo para a produção de 5-CMF	8
Figura 10. Derivados de 5-CMF. Reagentes e condições gerais	10
Figura 11. Rotas de conversão de 5-HMF a produtos químicos e combustíveis	13
Figura 12. Síntese de 5-EMF a partir de 5-CMF (g-EtOH, t.a, 8h)	14
Figura 13. Síntese de 5-AMFs a partir de 5-CMF usando (A) álcool como solvente sem aditivo de base e (B) ligeiro excesso de álcool e um equivalente de DIPEA como base	15
Figura 14. Estrutura de FDCA e PTA	16
Figura 15. Síntese de DFF e FDCC a partir de 5-CMF (h-DMSO, 150°C, 18h) (i ⁻ BuOCl, 24h)	17
Figura 16. Identificação dos grupos funcionais da molécula de 5-CMF	20
Figura 17. Espectro de ¹ H RMN obtido utilizando CH ₃ CN como solvente	24
Figura 18. Estrutura do glicerol	27
Figura 19. Rotas de transformação do glicerol em produtos de valor acrescentado	28
Figura 20. Estrutura do Solketal	29
Figura 21. Rota de síntese do Solketal por cetalização de glicerol com acetona	29

Índice de Tabelas

Tabela 1. Métodos utilizados para a síntese de 5-CMF	22
Tabela 2. Condições de reação utilizadas para a síntese de 1.1 a partir de 5-CMF e etilenoglicol	25
Tabela 3. Iminas obtidas partindo de 5-CMF	32

Abreviaturas

F	– furfural
5-HMF	– 5-hidroximetilfurfural
5-CMF	– 5-clorometilfurfural
LA	– ácido levulínico
1,2-DCE	– 1,2 - dicloroetano
5-AMF	– 5-alcoximetilfurfural
DMF	– 2,5 – dimetilfurano
DFF	– 2,5 - diformilfurano
FDCA	– 2,5 – furanodicarboxílico
HDPE	– polietileno de alta densidade
LDPE	– polietileno de baixa densidade
PP	– polipropileno
PVC	– poli(cloreto de vinilo)
PET	– poli(tereftalato de etileno)
PS	– poliestireno
PTFE	– politetrafluoretileno
DMHF	– 2,5 – dihidroximetilfurano
DHMTHF	– 2,5-di-hidroximetiltetra-hidrofurano
5-EMF	– 5 – (etoximetil)furfural
DIPEA	– <i>N, N</i> – diisopropiletilamina
PTA	– ácido teraftálico
PET	– tereftalato de polietileno
PEF	– furanoato de polietileno
FDCC	– cloreto de 2,5-furanodicarbonilo
THF	– tetrahidrofurano
DMSO	– dimetilsulfóxido
TLC	– cromatografia de camada fina
t.a	– temperatura ambiente
RMN ¹ H	– ressonância magnética nuclear de próton
RMN ¹³ C	– ressonância magnética nuclear de carbono 13
TMS	– tetrametilsilano

UV – ultravioleta

eq – equivalente

ppm – partes por milhão

cat – catalisador

rpm – rotações por minuto

Na descrição dos espectros de ressonância magnética nuclear são utilizadas as seguintes abreviaturas:

s – singuleto

sl – singuleto largo

d – dubleto

m – multiplete

J – constante de acoplamento

Resumo

Atualmente, a principal fonte para a produção de produtos químicos, assim como de energia é baseada no uso massivo de derivados fósseis, o que tem levantado uma série de questões relativamente à continuidade da sua exploração, motivadas pela escassez destas reservas, bem como as preocupações relativamente ao impacto negativo causado no ambiente por estes. Assim, localizar novos e versáteis produtos químicos e biocombustíveis de plataforma de recursos sustentáveis de forma a substituir os derivados petroquímicos tem-se revelado uma tarefa contínua e urgente na tentativa de mitigar os problemas referidos anteriormente.

Muitas das alternativas para encontrar estes produtos e biocombustíveis dependem da conversão de carboidratos de biomassa em derivados de furfural. O 5-clorometilfurfural (5-CMF) é um composto obtido a partir da celulose e da biomassa celulósica, tendo já sido reportada a sua utilidade na obtenção de uma ampla gama de derivados capazes de produzir novos materiais e produtos químicos mais verdes.

O trabalho que deu origem a esta dissertação tirou partido desta ideia, tendo como objetivo principal o estudo da síntese de derivados de 5-CMF de valor acrescentado, com aplicação em diversas áreas.

Este estudo iniciou-se com a síntese de 5-CMF, tendo como composto de partida a frutose. Para a sua obtenção utilizámos alguns procedimentos descritos na literatura, tendo realizado a sua otimização, com alteração de parâmetros como a temperatura, tempo de reação e solvente.

A molécula de 5-CMF apresenta três grupos funcionais que podem sofrer transformações para dar origem a novos compostos de valor acrescentado. Assim, tentou-se a síntese de derivados de 5-CMF através de dois tipos de reações, substituição e condensação.

Estudaram-se substituições do cloro na posição 5 do anel furânico por reação com álcoois. Foram realizados vários estudos utilizando diferentes compostos com função álcool, nomeadamente, etilenoglicol, glicerol e álcool benzílico, com diferentes condições de reação, obtendo-se assim moléculas com diversos núcleos com potencial aplicação em reações de polimerização.

Estudaram-se também reações de condensação de aminas com o grupo carbonilo da posição 2 do anel furânico. Por reação com benzilamina, anilina e naftilamina, obtiveram-se as iminas correspondentes com rendimentos de 91%, 92% e 95%, respetivamente. Foi também possível realizar a proteção do grupo carbonilo com etilenoglicol, o que pode abrir

caminho para a realização de outros tipos de reações envolvendo o átomo de cloro de 5-CMF.

As iminas obtidas poderão ser testadas como potenciais marcadores de combustíveis de baixo custo para impedir o uso inapropriado para outros fins. Estes compostos também se revelaram ser potenciais candidatos a desenvolvimentos futuros no setor farmacêutico bem como em outras especialidades químicas.

Abstract

Presently, the main source for the production of chemical products, as well as energy, is based on the massive use of fossil derivatives, which has raised a series of questions regarding the continuity of their exploitation, motivated by the scarcity of these reserves, as well as concerns regarding the negative impact they have on the environment. Thus, locating new and versatile chemicals and biofuels from sustainable resources platforms in order to replace petrochemical derivatives has proved to be a continuous and urgent task in an attempt to mitigate the problems mentioned above.

Many of the alternatives for finding these products and biofuels depend on the conversion of biomass carbohydrates into furfural derivatives. 5-Chloromethylfurfural (5-CMF) is a compound obtained from cellulose and cellulosic biomass, and its usefulness in obtaining a wide range of derivatives capable of producing new materials and greener chemicals has already been reported.

The work that gave rise to this dissertation took advantage of this idea, having as its main objective the study of the synthesis of 5-CMF derivatives of added value, with application in various areas. The 5-CMF molecule has three functional groups that can undergo transformations to give rise to new added-value compounds.

The study began with the synthesis of 5-CMF, having fructose as starting material. To obtain it, we used procedures described in the literature, having carried out their optimization, by changing parameters such as temperature, reaction time and solvent.

The synthesis of 5-CMF derivatives through two types of reactions, substitution and condensation, was studied.

Chlorine substitutions at position 5 of the furan ring were studied by reaction with alcohols. Several studies were carried out using different compounds with alcohol function, namely ethylene glycol, glycerol and benzyl alcohol, with different reaction conditions, thus obtaining molecules with different nuclei having potential application as monomers for polymerization reactions.

Condensation reactions of amines with the carbonyl group at position 2 of the furan ring were also studied. By reaction with benzylamine, aniline and naphthylamine, the corresponding imines were obtained in yields of 91%, 92% and 95%, respectively.

It was also possible to carry out the protection of the carbonyl group with ethylene glycol. This may open the way to carrying out other types of reactions involving the chlorine atom of 5-CMF.

The obtained imines can, in future studies, be tested as potential low-cost fuel markers to prevent inappropriate use for other purposes. These compounds have also proved to be potential candidates for future developments in the pharmaceutical sector as well as in other specialty chemicals.

Capítulo I

Introdução

É a partir da Revolução Industrial, que tem início no século XVII, que os recursos fósseis, como é o caso do petróleo, gás natural e carvão, ocupam um lugar fulcral na economia Mundial, sendo a partir da Segunda Guerra Mundial que se dá a produção em larga escala de produtos químicos orgânicos e de polímeros sintéticos com base no petróleo.¹

Atualmente, a principal fonte para a produção de produtos químicos, bem como de energia, é baseada no uso massivo de derivados fósseis, o que tem causado uma série de dúvidas e questões relativamente à continuidade da sua exploração, motivadas pela escassez destas reservas, bem como as crescentes preocupações com o aquecimento global.^{2,3}

É de conhecimento geral o impacto negativo causado no ambiente pelos recursos fósseis e seus derivados. Assim sendo, nos últimos anos tem-se verificado o desenvolvimento de alternativas sustentáveis com base em fontes renováveis, com o objetivo de mitigar a dependência dos recursos fósseis. Tem-se verificado ao longo dos últimos anos uma crescente utilização da biomassa como matéria-prima para a produção de compostos químicos orgânicos, graças à sua abundância, capacidade de renovação e distribuição mundial. Biomassa refere-se a qualquer material orgânico de origem recente que pode ser reabastecido em prazo de anos ou décadas, e apresenta-se como a matéria-prima alternativa mais promissora, pois é a única fonte de carbono amplamente disponível para além do carvão e do petróleo.

A biomassa engloba uma grande diversidade de compostos, como é o caso, por exemplo, dos lípidos, ácidos gordos e carboidratos, sendo estes últimos, em particular, muito promissores, uma vez que constituem a maior fonte natural de carbono. A sua conversão em produtos químicos ou em combustíveis, utilizando um catalisador eficiente, é um dos processos mais importantes na biorrefinaria.^{2,4}

Muitas das alternativas para encontrar novos e versáteis produtos químicos e biocombustíveis de plataforma de recursos sustentáveis para a substituição de derivados de petroquímicos dependem da conversão de carboidratos de biomassa em derivados de furfural. Tal acontece porque os carboidratos de biomassa constituem 75% da biomassa e celulose renováveis do mundo, Figura 1, estando presentes na forma de monossacarídeos como a frutose e glucose, dissacarídeos, como a sacarose, ou polissacarídeos como é o caso da inulina, Figura 1 e, como tal, apresentam-se como uma alternativa energética promissora e matéria-prima química sustentável.^{3,5}

O furano e seus derivados são assim, considerados por muitos, como tendo um potencial particularmente elevado para a produção de produtos químicos e combustíveis.²

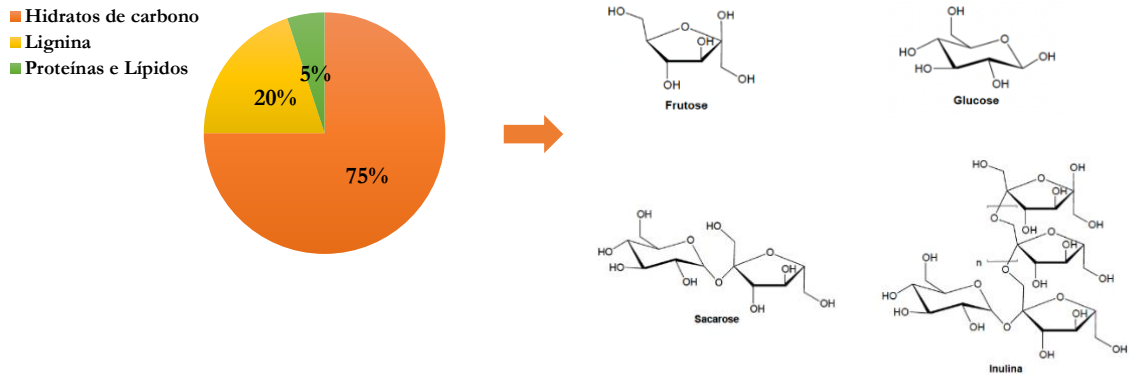


Figura 1. Constituição da biomassa e estrutura de alguns hidratos de carbono nela presentes, adaptado a referência⁶

1.1. Conceito de biorrefinaria

A biorrefinaria é um processo de conceito multidisciplinar para a produção de produtos químicos, materiais, energia e combustíveis de valor acrescentado a partir da biomassa, Figura 2.^{7,8}

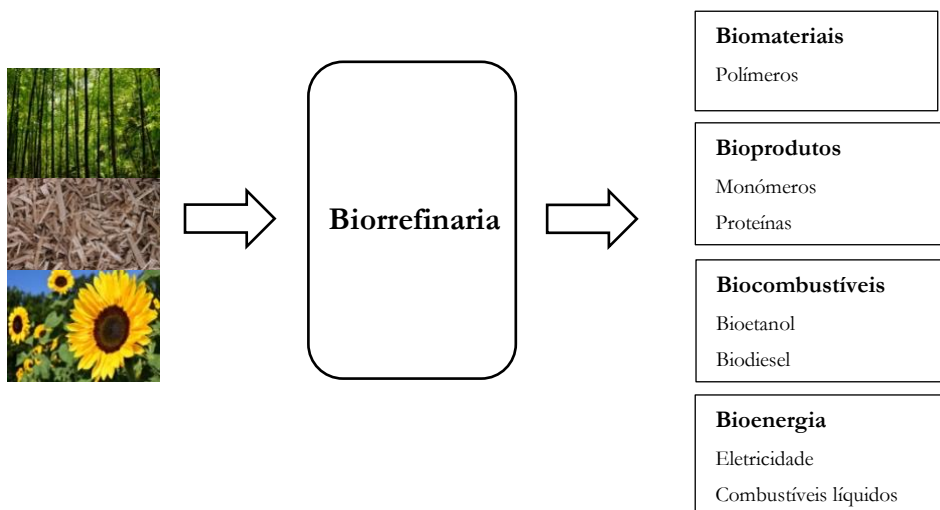


Figura 2. Conversão da biomassa em biomateriais, bioprodutos, biocombustíveis e bioenergia, adaptado da referência⁹

A finalidade de uma biorrefinaria é ser análoga às refinarias petroquímicas atuais, para que no futuro possa vir a desempenhar um papel semelhante a estas.

Nas refinarias petroquímicas existe um sistema altamente otimizado para que haja um reaproveitamento dos recursos e máxima eficiência energética. Com isto, o sucesso da indústria petroquímica pode ser atribuído, em parte, a uma compreensão dos processos de fracionamento e conversão dos produtos químicos envolvidos. Da mesma forma, o sucesso futuro da biorrefinaria necessita da compreensão dos vários tipos de processos mais adequados para a conversão eficiente de biomassa em produtos de valor acrescentado. No entanto, o desenvolvimento da tecnologia é encarado como o principal desafio para a implementação deste novo paradigma.^{10,11}

1.2. Derivados de furano como plataforma renovável

1.2.1. Furfural

Entre muitas moléculas de plataforma que podem ser produzidas a partir da biomassa, o furfural (F), Figura 3, derivado do furano, surgiu como um dos compostos com elevado potencial para a produção sustentável de produtos químicos e combustíveis. Este é obtido a partir de pentoses (açúcares de 5 carbonos), através de uma sequência de reações de desidratação em meio ácido. No entanto, as tecnologias atualmente utilizadas para a produção de furfural são pouco eficientes e envolvem uma série de limitações, como baixos rendimentos, reações secundárias indesejadas como condensação e polimerização, elevado consumo de energia, problemas de segurança decorrentes do uso de ácidos altamente corrosivos como catalisadores, entre outros.

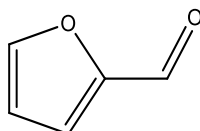


Figura 3. Estrutura do furfural

Neste sentido, têm sido empregues esforços de modo a aumentar os rendimentos na produção deste composto, assim como a eficiência da sua separação por meio de várias abordagens, como o uso de catalisadores heterogêneos, líquido iônicos, processos bifásicos, entre outros.

O furfural é um composto altamente reativo, devido à presença de um grupo aldeído e de um anel de furano, que permite que este sofra reações tanto no anel aromático como no grupo funcional aldeído. Assim, é possível a produção de compostos de valor acrescentado, úteis como blocos de construção, combustíveis e outros produtos químicos industriais importantes, direta ou indiretamente por meio de diversos tipos de transformações. Na Figura 4, apresentam-se alguns dos produtos químicos de valor acrescentado que podem ser produzidos diretamente a partir do furfural.^{7,12}

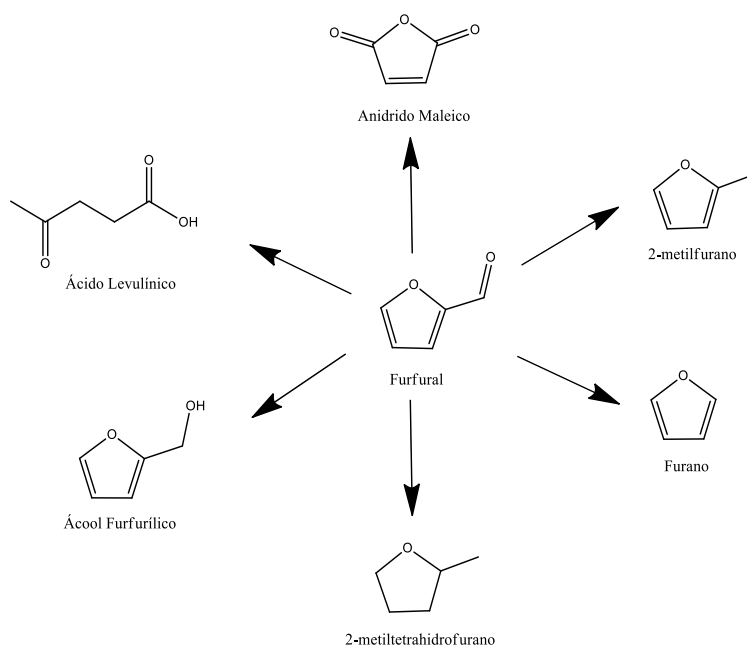


Figura 4. Derivados do furfural, adaptado da referência¹²

1.2.2. 5-Hidroximetilfurfural

Além do furfural, um outro composto da família do furano, o 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), atraiu a atenção da comunidade científica nos últimos anos, Figura 5.

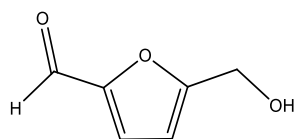


Figura 5. Estrutura do 5-HMF

É um derivado do furano que possui um grupo aldeído e um grupo hidroximetilo. As funcionalidades carbonilo e hidroxilo levaram este composto a ser identificado como um dos produtos químicos de plataforma renovável mais promissores como precursor para uma enorme variedade de compostos furânicos e não-furânicos.^{13,14} A Figura 6, mostra alguns dos produtos químicos de valor acrescentado que podem ser obtidos diretamente a partir do 5-HMF.

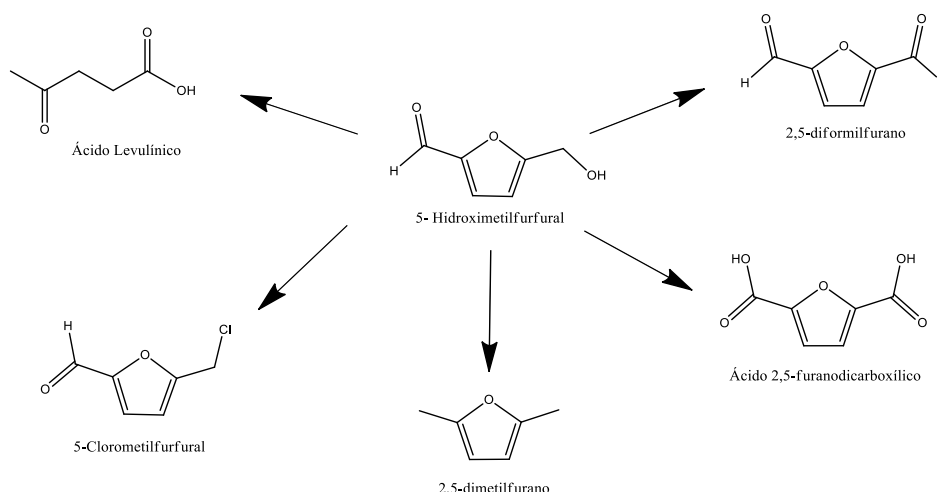


Figura 6. Derivados de 5-HMF, adaptado da referência¹⁵

Uma abordagem bem conhecida para a síntese de 5-HMF baseia-se tal como descrito para o F, numa sequência de reações de desidratação, neste caso aplicada a açúcares de 6 carbonos (hexoses).¹⁶ Este pode ser obtido por desidratação da frutose, através da glucose (via isomerização da frutose), bem como diretamente da celulose. É um composto que pode ser encontrado em alguns alimentos, como, café, cereais e produtos de panificação, bem como a nível medicinal. É necessário meio ácido e temperaturas elevadas para a formação do 5-HMF, podendo-se formar outros produtos secundários nestas condições de reação.¹⁷

O 5-HMF foi por várias décadas a molécula derivada da biomassa mais utilizada, no entanto, a sua comercialização encontrou alguns obstáculos. Primeiramente, o 5-HMF é uma

molécula polar hidrofílica, dificilmente extraída do meio aquoso no qual é normalmente gerada, dificultando assim o seu isolamento. Uma tentativa para a resolução deste problema foi a utilização de solventes apróticos, modificadores de fase aquosa, ou a utilização de líquidos iónicos. No entanto, estes têm as suas próprias desvantagens em termos de custo, estabilidade, toxicidade, reciclagem e/ou recuperação do catalisador. O principal obstáculo para a produção eficiente de 5-HMF a partir de biomassa bruta deve-se ao facto da desidratação dos açúcares ser um processo catalisado por ácido, normalmente ácido sulfúrico (H_2SO_4) e o 5-HMF se decompõe sob estas condições em matéria húmica, o que acaba por limitar a seletividade da reação.^{18,19} Embora sejam abundantes os relatórios que descrevem preparações alternativas de 5-HMF a partir de celulose ou biomassa bruta sob uma variedade de condições, até ao momento, nenhuma foi adotada industrialmente.^{20,21}

1.2.3. 5-Clorometilfurfural

A recente explosão de interesse na química sustentável gerou uma intensa pesquisa na busca de alternativas e, como resposta às questões acima referidas, foi descrita a produção direta de um derivado de 5-HMF, o 5-clorometilfurfural (5-CMF), a partir da celulose e da biomassa celulósica, Figura 7.

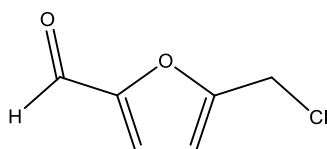


Figura 7. Estrutura do 5-CMF

O 5-CMF é quimicamente tão versátil quanto o 5-HMF, no entanto, beneficia de alguma vantagem em certos aspetos, como solubilidade e reatividade relativamente a substituições nucleofílicas. A sua estabilidade e hidrofobicidade facilitam também o seu isolamento.¹⁸

O 5-CMF é obtido a partir da frutose e outros derivados da celulose. Convencionalmente, a síntese de 5-CMF ocorre num meio reacional bifásico na presença de ácido clorídrico (HCl) que atua em etapas associadas ao processamento dos açúcares (dissolução, hidrólise, desidratação, substituição nucleofílica), Figura 8. Uma vez formado, o

5-CMF passa rapidamente para a fase orgânica graças à sua hidrofobicidade, onde está a salvo das vias de decomposição que afetam a síntese de 5-HMF.²²

O 5-CMF apresenta-se, assim, como uma alternativa à molécula de 5-HMF pois pode ser produzida com rendimentos mais elevados e sob condições de reação mais amenas.

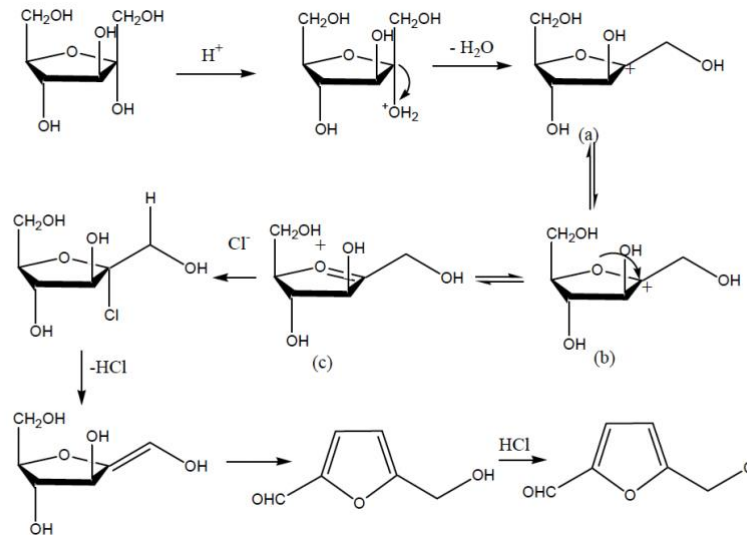


Figura 8. Possível rota que descreve a desidratação de frutose para formar 5-CMF³

Em 2008, Mascall e Nikitin relataram que a glucose, a celulose e a sacarose podem ser convertidas numa mistura de 5-CMF (71-76%), 2-(2-hidroxiacetil)furano (6-8%), 5-HMF (4-8%) e ácido levulínico (LA) (1-5%), Figura 9, resultando rendimentos de produtos semelhantes para todas as matérias-primas.

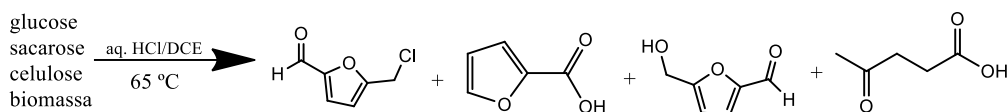


Figura 9. Processo para a produção de 5-CMF¹⁸

Neste estudo foi utilizado um reator bifásico contendo HCl (37%) e um solvente, 1,2-dicloroetano (1,2-DCE). Inicialmente, a uma temperatura de reação de 65 °C, a conversão completa foi observada após 30 horas, no entanto, uma redução drástica no tempo de reação foi alcançada aumentando a temperatura do sistema para 100 °C, operando num reator fechado com extrações periódicas. Nestas condições, o 5-CMF foi o único produto

isolado na fase orgânica com rendimento compreendido entre 70-90%, dependendo da matéria-prima utilizada, com mais 5-9% de LA em fase aquosa.¹⁸

Muitos têm sido os estudos na tentativa de definir quais as condições ótimas para uma síntese de 5-CMF.^{3,23-25} De um modo geral consideram-se as seguintes condições: a temperatura de reação entre 80 e 120 °C, dependendo da matéria-prima utilizada; o tempo de reação de alguns minutos utilizando um reator de fluxo, até 3 horas utilizando um reator a lote; o solvente poderá ser 1,2-DCE, diclorometano, hidrocarbonetos ou qualquer outro solvente imiscível em água, que não comprometa a fase aquosa; a proporção molar de ácido e açúcar não deverá ultrapassar 6:1 de modo a evitar uma possível decomposição de 5-CMF via descarbonilação, abertura do anel ou autocondensação. Outras alternativas mais inovadoras como a utilização de radiação micro-ondas para aquecimento seletivo da fase aquosa e o uso de mecanoquímica para o pré-tratamento de açúcares complexos, têm também surgido como vias de síntese do 5-CMF.²⁶

1.3 Derivados de 5-CMF

A química dos derivados de 5-CMF baseia-se numa variedade de reações furânicas e levulínicas. As primeiras apresentam a grande vantagem de preservar o anel de furano e as últimas permitem aceder à química derivada do LA, um intermediário de cadeia aberta, de base biológica, considerada uma molécula chave para o desenvolvimento de uma outra plataforma multifuncional.^{22,27} Esta pode ser dividida em três categorias: monómeros sustentáveis, combustíveis e produtos químicos em geral.²² Assim, através de uma variedade de reações, Figura 10, é possível obter uma ampla gama de derivados de 5-CMF capazes de produzir novos materiais e produtos químicos mais verdes.¹⁸

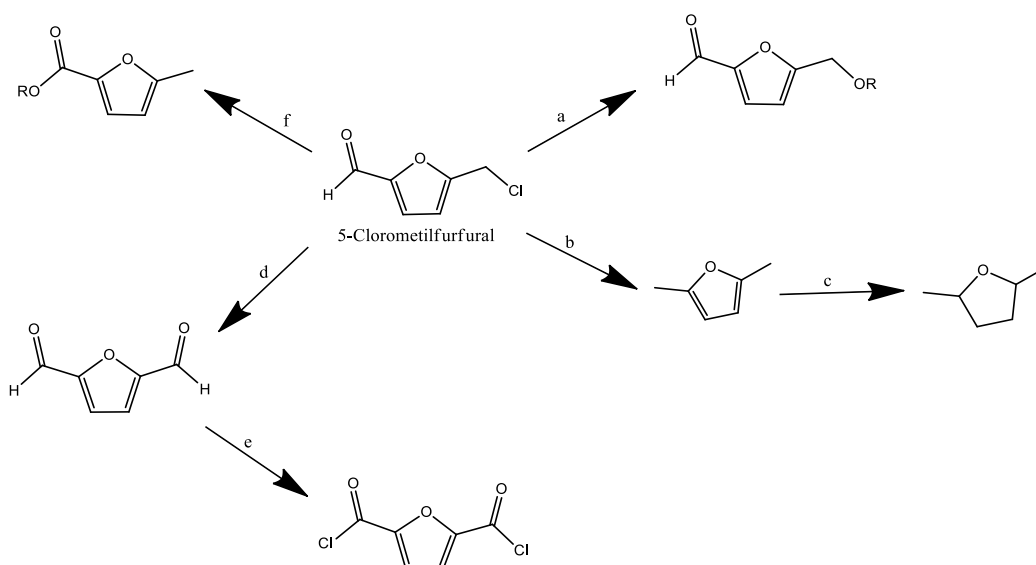


Figura 10. Derivados de 5-CMF. Reagentes e condições gerais: (a) H₂O ou ROH; (b) ROH, cat H⁺; (c) H₂, cat; (d) DMSO, Δ ; (e) ^tBuOCl, t.a; (f) ROH, cat, adaptado da referência¹⁸

O átomo de halogênio (Cl) presente no 5-CMF pode ser substituído por reação com água dando origem a 5-HMF ou por reação com álcool levando a 5-alcoximetilfurfural (5-AMF) **(a)**, sendo que estes últimos foram considerados candidatos promissores a biocombustível.

O 5-CMF pode ser totalmente reduzido a 2,5-dimetilfurano (DMF), **(b)**. O DMF apresenta-se como uma molécula com algum interesse tanto como combustível, como precursor de p-xileno, um intermediário chave para a produção de polímeros de tereftalato. Posteriormente, este intermediário de 5-CMF pode ainda por hidrogenação dar origem ao 2,5-dimetiltetra-hidrofurano, **(c)**, um combustível de alta energia. Para além disso, o 5-CMF pode ainda ser convertido em 2,5-diformilfurano (DFF) **(d)**, composto que pode ser posteriormente transformado em dicloreto de ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCC), **(e)**.

Processos catalíticos para a preparação de ésteres **(f)** a partir de 5-CMF têm também sido descritos, uma vez que estas moléculas se apresentam como promissores aditivos renováveis de combustível.¹⁸

1.4 Monómeros e polímeros

A utilização de recursos renováveis geralmente entendidos como “*qualquer espécie animal ou vegetal que é explorada sem pôr em risco a sua sobrevivência e que é renovada por atividades*”

biológicas (curto prazo) em vez de geoquímicas (longo prazo)” pode contribuir de forma considerável para a sustentabilidade e desenvolvimento da humanidade. Assim, a busca por “*agir responsabilmente para atender às necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras e atender às suas próprias necessidades*” com base em matérias-primas não petroquímicas tornou-se um dos paradigmas sociais do século XXI, uma vez que as matérias-primas renováveis são potencialmente capazes de formar uma vasta variedade de monómeros e polímeros tão abrangente quanto os produzidos atualmente pela indústria petroquímica. No entanto, embora o interesse renovado por polímeros renováveis tenha “ganho asas” recentemente, o certo, é que esta é uma prática já antiga.

O advento de materiais poliméricos de base biológica está entrelaçado com o nascimento da ciência e tecnologia macromolecular no final do século XIX, com a síntese de alguns materiais muito conhecidos, como é o caso da borracha natural vulcanizada ou mesmo o nylon-6.

A evolução da química do carbono, gás natural e petróleo no século XIX forneceram uma miríade de novos materiais macromoleculares, tornando-se assim os recursos fósseis precursores dominantes nesta área, o que levou a um retrocesso gradual na importância relativa dos materiais macromoleculares baseados em recursos renováveis.

De facto, os polímeros preparados a partir de recursos fósseis, em grandes quantidades, como polietileno (HDPE, LDPE), polipropileno (PP), poli(cloreto de vinilo) (PVC), poli(tereftalato de etileno) (PET) e poliestireno (PS), juntamente com quantidades menores de outros materiais mais sofisticados, como por exemplo, politetrafluoretileno (PTFE) ou aramidas, só para citar alguns dos mais comuns, estão presentes em todos os domínios da nossa vida quotidiana.

No século XXI, o cenário descrito começa a sofrer alterações. A diminuição dos recursos fósseis, aliado às suas flutuações de preços, o impacto ecológico causado pela sua exploração e a necessidade urgente de alternativas petroquímicas ao plástico levou a ciência a olhar novamente para uma alternativa antiga – polímeros baseados em recursos renováveis.²⁸ Assim, monómeros, oligómeros e polímeros produzidos pela natureza dentro das múltiplas atividades biológicas associadas aos reinos animal e vegetal recuperam uma posição de destaque graças à crescente pesquisa visando transformá-los em materiais úteis.

Essas pesquisas referem-se a transformações químicas, como polimerização, modificação de superfície ou volume, reticulação e /ou manipulações físicas, tendo este conjunto de transformações o objetivo de construir blocos de construção químicos renováveis para a preparação de polímeros sustentáveis.

No meio desta imensa investigação, os polímeros preparados a partir de monómeros de furano constituem uma classe única de materiais baseados em recursos renováveis, uma vez que abrangem uma grande variedade de estruturas, estruturas essas que simulam praticamente todas as atuais derivadas de recursos fósseis. Assim, devido ao seu componente de sustentabilidade, a química à base de furano tem atraído muita atenção.

Esta situação decorre do facto de dois compostos de furano de primeira geração, o furfural e o 5-HMF, obtidos a partir de açúcares, como já referido anteriormente, terem a capacidade de ser convertidos em duas grandes famílias de monómeros. A primeira diz respeito a unidades suscetíveis de polimerizar ou copolimerizar por meio de processos de crescimento de cadeia e inclui estruturas derivadas do furfural pela junção de grupos de vinilo e grupos acrílicos ou óxido de etileno ao heterociclo. A segunda família refere-se a moléculas para mecanismos de crescimento, monómeros decorrentes de 5-HMF, através da introdução de grupos hidroxilo, carboxilo, amina, entre outros.²⁹ Assim, considerando a disponibilidade destes dois compostos, o trabalho que se segue para um investigador interessado em polímeros produzidos a partir de recursos renováveis, é considerar todos os diferentes tipos de monómeros que podem ser produzidos a partir destes precursores.³⁰

1.5. Estudos recentes envolvendo 5-HMF

Uma vez que o 5-HMF é considerado o composto químico de plataforma renovável mais promissor, graças à sua componente sustentável e à sua estrutura, serão referidos de seguida alguns derivados deste composto que se apresentam como mais verdes e com elevado potencial.³¹

O grupo formilo e o grupo hidroxilo, nas posições 2 e 5, respetivamente, do 5-HMF permitem a sua transformação numa vasta quantidade de moléculas alvo empregadas em processos de biorrefinaria.¹⁷ Assim, o esforço em utilizar o 5-HMF como molécula de partida ou intermediária para a síntese de produtos químicos substituintes dos atuais, deve-se a três atributos estruturais. Primeiro, o 5-HMF pode ser oxidado a ácido dicarboxílico ou reduzido a um diol, podendo ambas as moléculas ser utilizadas para a síntese de polímeros. Segundo, é um composto aromático podendo reagir via hidrogenação para gerar potenciais moléculas para combustível.³² Por fim, a estrutura furânica pode ser encontrada numa série de moléculas biologicamente ativas, podendo o 5-HMF ser utilizado para síntese de compostos com aplicações farmacêuticas¹³, Figura 11.

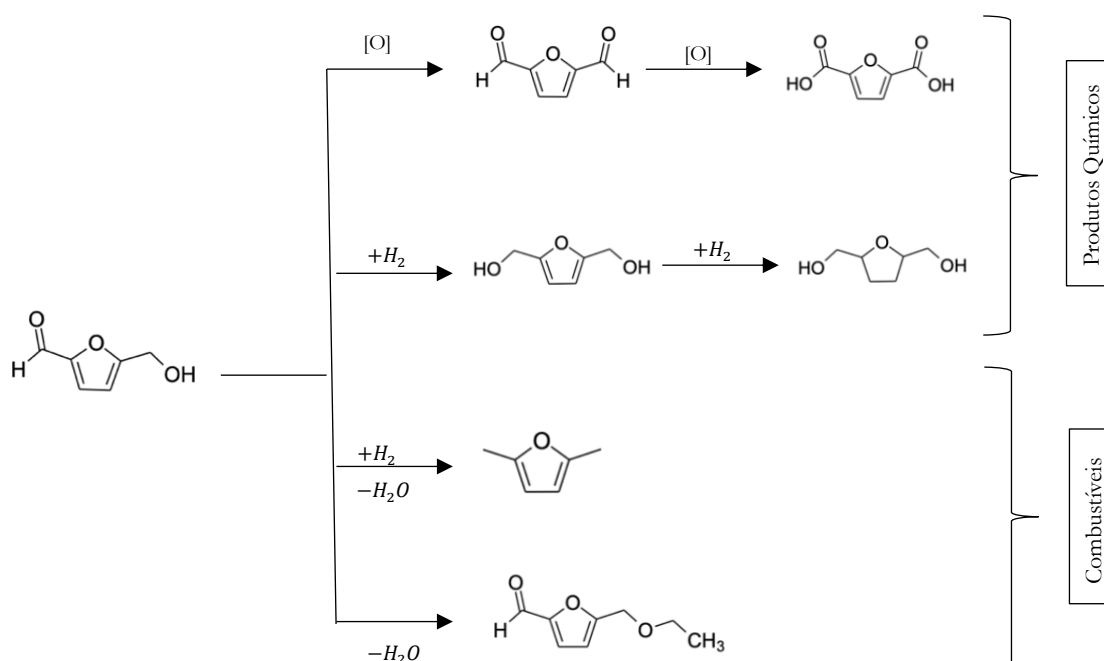


Figura 11. Rotas de conversão de 5-HMF a produtos químicos e combustíveis, adaptado da referência³³

O potencial destes compostos como matérias-primas em biorrefinaria e, de forma global, para o desenvolvimento sustentável, é exemplificado pelas inúmeras reações em que o 5-HMF está envolvido. Por oxidação, o 5-HMF gera 2,5-diformilfurano (DFF) e ácido 2,5-furanodicarboxílico (FDCA), importantes intermediários para construção de polímeros mais verdes de valor acrescentado. A hidrogenação do grupo carbonilo e do anel de furano oferece também acesso a monómeros úteis para poliésteres de base biológica, incluindo 2,5-dihidroximetilfurano (DMHF) e 2,5-di-hidroximetiltetra-hidrofurano (DHMTTHF). Por redução do grupo hidroxilo é possível obter 2,5-dimetilfurano (DMF), um excelente candidato a combustível verde, possuindo propriedades semelhantes à gasolina comercial. A reação de esterificação do 5-HMF pode produzir 5-(alcoximetil)furfural (5-AMF), como o 5-(etoximetil)furfural (5-EMF), compostos com potenciais aplicações como biocombustível.^{5,15,34}

1.6. Estudos recentes envolvendo 5-CMF

Apesar da versatilidade do 5-HMF, este ainda não é produzido à escala industrial como consequência das limitações já mencionadas anteriormente. Assim, surgiu a possibilidade de utilizar um derivado do 5-HMF, o 5-CMF, para a produção do mesmo tipo de compostos. O 5-CMF apresenta-se tão versátil quanto o 5-HMF, mas portador de diversas vantagens.¹⁸ Assim, são apresentados alguns estudos que fizeram uso de 5-CMF como matéria-prima de partida para a síntese de compostos de valor acrescentado.

1.6.1. Síntese de 5- (alcoximetil)furfural (5-AMF)

5-AMFs são uma classe de compostos dotada de grande interesse com potenciais aplicações como biocombustível líquido, matéria-prima química e monómeros para a síntese de polímeros.³⁵ 5- (Etoximetil)furfural (5-EMF) é o composto desta classe mais estudado. Apresenta elevado interesse como biocombustível devido às suas propriedades físico-químicas, nomeadamente o seu estado líquido à temperatura ambiente, elevado número de cetano e uma boa estabilidade de oxidação. O 5- EMF apresenta uma densidade de energia ($8,7 \text{ kW h L}^{-1}$) superior à do etanol ($6,1 \text{ kW h L}^{-1}$) e semelhante à da gasolina ($8,8 \text{ kW h L}^{-1}$) e diesel ($9,7 \text{ kW h L}^{-1}$).^{36,37}

O 5-CMF pode ser convertido em 5-EMF, com um rendimento quase quantitativo, através de uma reação de substituição nucleofílica do cloro do 5-CMF por agitação em etanol³⁸, Figura 12.

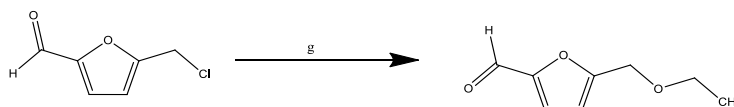


Figura 12. Síntese de 5-EMF a partir de 5-CMF (g- EtOH; t.a; 8h)²²

No estudo realizado por S.B Onkarappa e S. Dutta, a síntese de 5-AMFs foi tentada utilizando 5-CMF como composto de partida e vários álcoois como reagente e solvente, Figura 13.³⁵

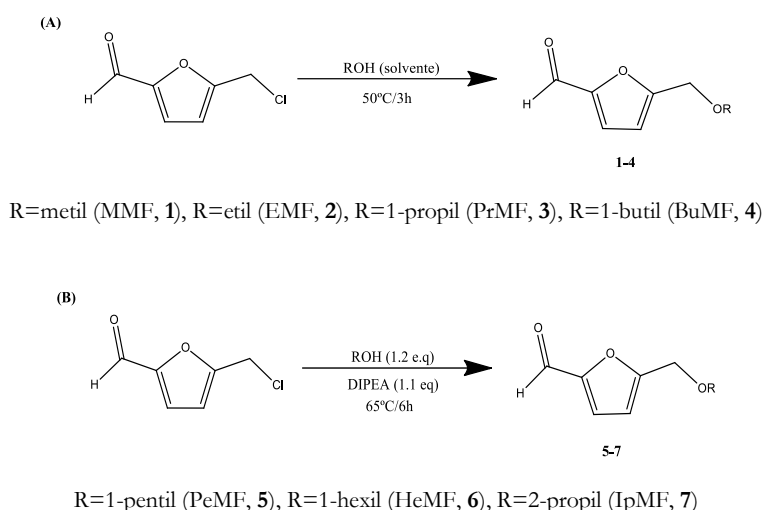


Figura 13. Síntese de 5-AMFs a partir de 5-CMF usando (A) álcool como solvente sem aditivo de base e (B) ligeiro excesso de álcool e um equivalente de DIPEA como base³⁵

O átomo de cloro presente na estrutura do 5-CMF pode ser facilmente substituído nucleofílicamente pelo álcool, sem o processo requerer a utilização de um catalisador ácido, contrariamente ao que acontece com o 5-HMF. Embora tenham sido relatados elevados rendimentos de 5-EMF utilizando etanol, a evolução do ácido e a presença de água no álcool levam à abertura do anel do AMF para originar levulinatos de alquilo, no caso do 5-EMF, levulinato de etilo. A formação desse produto secundário não pode ser inteiramente evitada durante o processamento e o processo de purificação. A este respeito verificou-se que a utilização de um equivalente de base durante a reação minimiza a formação do produto de abertura do anel. No entanto, com isto, o ácido é convertido num sal, um processo que introduz um fluxo de resíduos e aumenta o custo de 5-EMF como biocombustível. Deste modo, obtiveram-se AMFs com excelentes rendimentos isolados. As reações foram otimizadas quanto à temperatura, proporção de reagentes e tempo de reação. No caso dos álcoois com cadeia alquílica mais curta, originando os AMFs (1-4), as reações foram concluídas num período de 3 horas a temperaturas ligeiramente elevadas (50 °C). Para minimizar a reação de abertura do anel durante o isolamento, foi adotado um processo onde a mistura de reação é primeiramente diluída em água fria e posteriormente o resíduo obtido é extraído com um solvente orgânico, por exemplo, clorofórmio. Os produtos foram obtidos com rendimentos na ordem dos 90%.

Os álcoois de cadeia alquílica maior mostraram-se menos reativos na formação de AMFs. No caso dos AMFs (5-7), o tempo de reação para a sua formação revelou ser muito demorado a temperaturas ligeiramente mais elevadas. O aumento da temperatura levou à formação de levulinatos de alquilo e humina. Assim, foi utilizada uma base orgânica, por exemplo, DIPEA (*N, N*-diisopropiletilamina), que se mostrou eficiente para a conclusão da reação num período de 6 horas, sob condições mais suaves, eliminando o ácido produzido durante a reação. Estas condições levaram também à formação de AMFs com excelentes rendimentos, na ordem dos 90%.³⁵

1.6.2. Síntese de cloreto de 2,5-furanodicarbonilo (FDCC)

A importância atribuída a FDCA deve-se essencialmente ao facto de este ser estruturalmente equivalente ao ácido tereftálico (PTA) muito utilizado na produção de poliésteres^{16,39,40}, Figura 14.

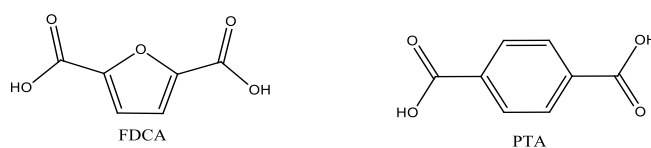


Figura 14. Estrutura de FDCA e PTA⁴¹

Para além disso, pode ser também utilizado como alternativa a uma ampla gama de produtos petroquímicos, motivo pelo qual a sua síntese é considerada um processo representativo e importante na área da biorrefinaria. O condutor inicial para o desenvolvimento do mercado de FDCA foi então a sua capacidade de substituir o ácido tereftálico (PTA) na produção de tereftalato de polietileno (PET), poliéster termoplástico muito utilizado na produção de garrafas de plástico, devido às suas semelhanças estruturais. Como alternativa mais verde surgiu o furanoato de polietileno (PEF), análogo do PET, com grandes capacidades de se tornar seu substituto devido essencialmente ao seu excelente desempenho (barreira de gases e propriedades mecânicas), reciclabilidade e biodegradabilidade.^{42,43} Muito do interesse neste análogo foi suportado pelos avanços na biodisponibilidade do monómero de FDCA, mas o facto de atualmente as rotas mais

eficientes para a sua produção se basearem exclusivamente na oxidação de 5-HMF apresenta-se como um obstáculo.⁴⁴

Utilizando 5-CMF como alternativa, tentou-se a oxidação deste a DFF, na expectativa de obter posteriormente o bis (cloreto de ácido) de FDCA, isto é, FDCC, Figura 15. Ambos são intermediários sintéticos altamente versáteis para uma variedade de derivados químicos verdes.⁴⁵

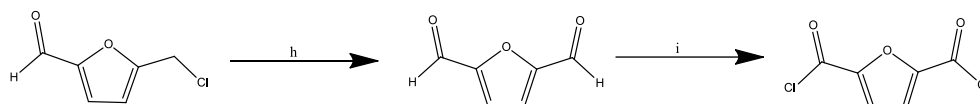


Figura 15. Síntese de DFF e FDCC a partir de 5-CMF (h- DMSO, 150°C, 18h) (i- ^tBuOCl, 24h)⁴⁵

Laugel e seus colaboradores relataram a preparação de DFF pelo aquecimento de 5-CMF em DMSO, processo designado por oxidação de Kornblum. O produto foi obtido com um rendimento superior a 80%. Seguidamente, DFF foi tratado com ^tBuOCl à temperatura ambiente, obtendo-se assim o produto desejado, FDCC. Uma vantagem de FDCC comparativamente a FDCA é que este é solúvel em solventes orgânicos comuns enquanto o FDCA apenas é solúvel em solventes apróticos polares, como é o caso do DMSO. O FDCC tem sido utilizado como matéria-prima de partida para a produção de PEF e outros poli(2,5-furano-dicarboxilatos) partindo de uma variedade de dióis.⁴⁵

1.7. Conclusão

O processamento de biomassa vegetal em produtos químicos valiosos e combustíveis por desidratação de carboidratos a 5-CMF pode ser considerado uma das abordagens mais promissoras para solucionar os problemas de matéria-prima e energia da humanidade num futuro próximo.

As particularidades do 5-CMF mostraram já uma clara vantagem em detrimento do 5-HMF como reagente de partida para a síntese de diversos derivados. Apesar dos estudos relacionados com a otimização da plataforma multifuncional do 5-CMF terem ainda um longo caminho a percorrer para que este possa competir com o uso industrial de petroquímicos, os excelentes rendimentos obtidos na síntese de 5-CMF a partir de açúcares

puros, sugerem a longo prazo, o desenvolvimento de métodos de conversão sustentáveis de biomassa bruta.

Assim, é de interesse tanto acadêmico como industrial o estudo da síntese de derivados de 5-CMF bem como a sua aplicabilidade como marcadores de combustível, monómeros para a produção de polímeros, etc. O objetivo do trabalho apresentado nesta dissertação é precisamente este, o estudo da síntese de derivados de 5-CMF de valor acrescentado, com aplicação em diversas áreas.

Capítulo II

Síntese de 5-Clorometilfurfural e Derivados

O trabalho apresentado nesta dissertação teve como objetivo a síntese de derivados de 5-CMF através de reações de substituição do cloro na posição 5 do anel furânico e por reações de condensação com o grupo carbonilo da posição 2.

As ligações covalentes fortes apresentam um carácter de reversibilidade muito procurado para a criação de novos materiais poliméricos com novas características. Recentemente, a utilização de derivados furânicos, nomeadamente de 5-CMF como ponto de partida ganhou um interesse crescente, uma vez que este composto é um bom núcleo de partida para esta estratégia.⁴⁶ A molécula possui três grupos funcionais I, II e III, Figura 16, que podem sofrer transformações, dando assim origem a novos compostos de valor acrescentado.

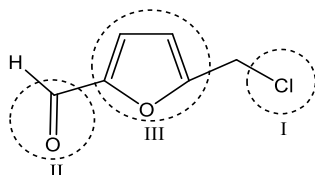


Figura 16. Identificação dos grupos funcionais da molécula de 5-CMF

A partir de 5-CMF é possível sintetizar derivados que podem ser usados como agentes de reticulação. Por reação com compostos que possuem função álcool, pode substituir-se o Cl em I, obtendo-se assim moléculas com diversos núcleos que podem ser utilizados em reações de reticulação.^{47,48} Através de reações em II, como proteção do grupo carbonilo e síntese de iminas, pode resultar uma diversidade de compostos. De um modo geral as iminas derivadas de 5-CMF podem ser utilizadas como potenciais aditivos de combustível, tendo já sido reportados que estas apresentam excelentes tempos de indução em misturas de biodiesel, não existindo modificação significativa nas propriedades físico-químicas destas.⁴⁹ Estes compostos podem também ser usados como marcadores de combustíveis destinados a produção agrícola, marinha e aquecimento para impedir o uso inapropriado para outros fins.⁵⁰

Para além disso têm sido também relatadas propriedades médicas bastante atraentes deste tipo de compostos, tornando-se uma fonte de potenciais candidatos para desenvolvimentos futuros no setor farmacêutico bem como em especialidades químicas.^{51,52,53}

2.1. Síntese de 5-Clorometilfurfural

O nosso estudo iniciou-se com a síntese de 5-CMF, o composto de partida utilizado para os diversos derivados que pretendíamos sintetizar. De modo a obter este composto partimos de alguns procedimentos descritos na literatura, tendo realizado a sua otimização.

Inicialmente, o 5-CMF foi obtido por reação de D(-)-frutose com HCl 37%, em tolueno/H₂O, a 75 °C durante 1h30 min. Findo o tempo de reação e após arrefecimento, a fase orgânica foi decantada e adicionou-se NaHCO₃ para neutralizar o resto do ácido. A solução obtida foi filtrada e seca com Na₂SO₄ anidro. Por fim foi filtrada e o solvente evaporado para originar o produto, com um rendimento de 21%.

Como o rendimento obtido foi baixo, foram realizadas algumas alterações ao procedimento na tentativa de otimizar o processo de síntese do 5-CMF. Foi realizado um ensaio alterando o tempo de reação para 3 horas. Verificámos que nestas condições o rendimento do produto aumentou para 62%. Neste seguimento, tentou-se ainda aumentar o tempo de reação para 4 horas. Neste caso, o rendimento do produto foi de apenas 15%, parecendo indicar a ocorrência de degradação com maiores tempos de reação. Foi ainda feito um ensaio, alterando o solvente da reação para 1,2-DCE, tendo-se obtido um rendimento de 88%. Por fim, foi ainda levado a cabo um outro ensaio seguindo um procedimento adaptado, onde o 5-CMF foi obtido por reação de D(-)-frutose com HCl 37%, em 1,2-DCE, mas num banho a 100 °C durante 1 hora. Findo este tempo e após arrefecimento a fase orgânica foi separada e adicionou-se novamente uma porção de 1,2-DCE à fase aquosa. Esta foi mantida em agitação cerca de 3 min e posteriormente separou-se novamente a fase orgânica. Após isto, uma nova porção de 1,2-DCE foi adicionada à mistura e esta foi mantida em agitação por mais 1 hora num banho a 100 °C. Após isolamento, foi obtido um rendimento de produto desejado de 50%. O 5-CMF foi obtido como um óleo acastanhado que foi analisado por cromatografia de camada fina (TLC) utilizando como eluente CH₂Cl₂-CH₃OH (95:5), tendo posteriormente os resultados sido confirmados por ¹H e ¹³C RMN.

A Tabela 1, resume as condições utilizadas e resultados obtidos nas reações de otimização de síntese do 5-CMF.

Tabela 1. Métodos utilizados para a síntese de 5-CMF

Método	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Tolueno	75	1h30min	21
2	Tolueno	75	3	62
3	Tolueno	75	4	15
4	1,2- DCE	75	1h30min	88
5	1,2- DCE	100	1	50

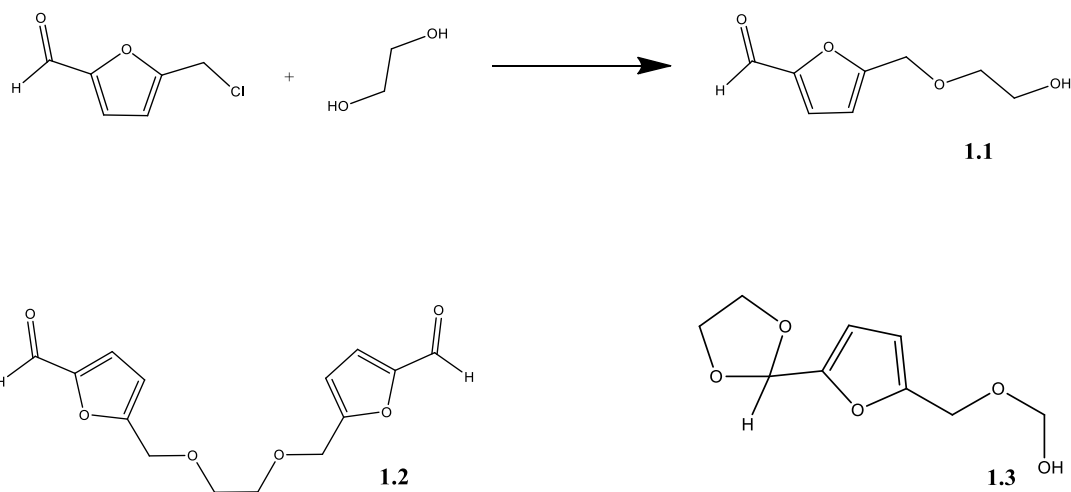
2.2 Síntese de derivados de 5-Clorometilfurfural

Para sintetizar derivados do 5-CMF por substituição nucleofílica do cloro por um grupo etoxi, foi realizado, em primeiro lugar, um estudo envolvendo diferentes solventes, com diferente grau de polaridade, nomeadamente CH_2Cl_2 , éter etílico, CH_3CN e THF. Inicialmente realizou-se um ensaio já efetuado no nosso grupo de investigação de modo a termos um termo de comparação. Assim, fez-se reagir 5-CMF com EtOH, atuando este como solvente e reagente. A reação foi mantida em agitação à temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, tendo-se após isolamento obtido o produto pretendido (5-EMF). Repetiu-se esta síntese utilizando os diferentes solventes, de forma a tentar perceber se algum deles favorecia a reação de substituição.

As reações foram realizadas com uma proporção de 1:1,2 de 5-CMF e EtOH nos diferentes solventes referidos. As misturas foram mantidas em agitação durante 3 horas a uma temperatura de aproximadamente 45 °C. Com a utilização dos solventes, CH_2Cl_2 , éter etílico e THF, por análise ^1H RMN verificou-se que tinha ocorrido degradação do reagente, uma vez que não eram visíveis os sinais característicos do anel aromático. No entanto, utilizando como solvente CH_3CN , verificou-se uma conversão no produto pretendido de 10%. Assim, na tentativa de obter uma taxa de conversão mais elevada, repetiu-se esta reação aumentando o tempo de reação até 18 horas, mas não se observou melhoria relativamente à utilização do etanol como solvente e reagente.

2.2.1. Reações de 5-CMF com etilenoglicol

Obtido o 5-CMF, iniciámos os estudos de transformação do grupo I da molécula. Em primeiro lugar tentámos a substituição do cloro com etilenoglicol, de forma a obter o produto **(1.1)** com um grupo hidroxilo livre, passível de participar noutras reações. A reação foi efetuada na presença de iodeto de sódio (NaI) utilizando como solventes tetra-hidrofurano (THF) e acetonitrilo (CH₃CN), Tabela 2 (ensaios 1 e 2). A adição de NaI à reação teve como objetivo a substituição do átomo de cloro pelo átomo de iodo de forma a facilitar a reação de substituição, uma vez que o iodo é um melhor grupo abandonante. As reações foram mantidas em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Por ¹H RMN verificou-se que utilizando CH₃CN como solvente, não se obtinha o produto **(1.1)** pretendido, mas sim uma mistura do composto dissubstituído **(1.2)** e do composto com proteção do grupo carbonilo **(1.3)**, Figura 17. Utilizando THF como solvente verificou-se a presença de reagente e também composto protegido, não se tendo mais uma vez obtido o produto de substituição.



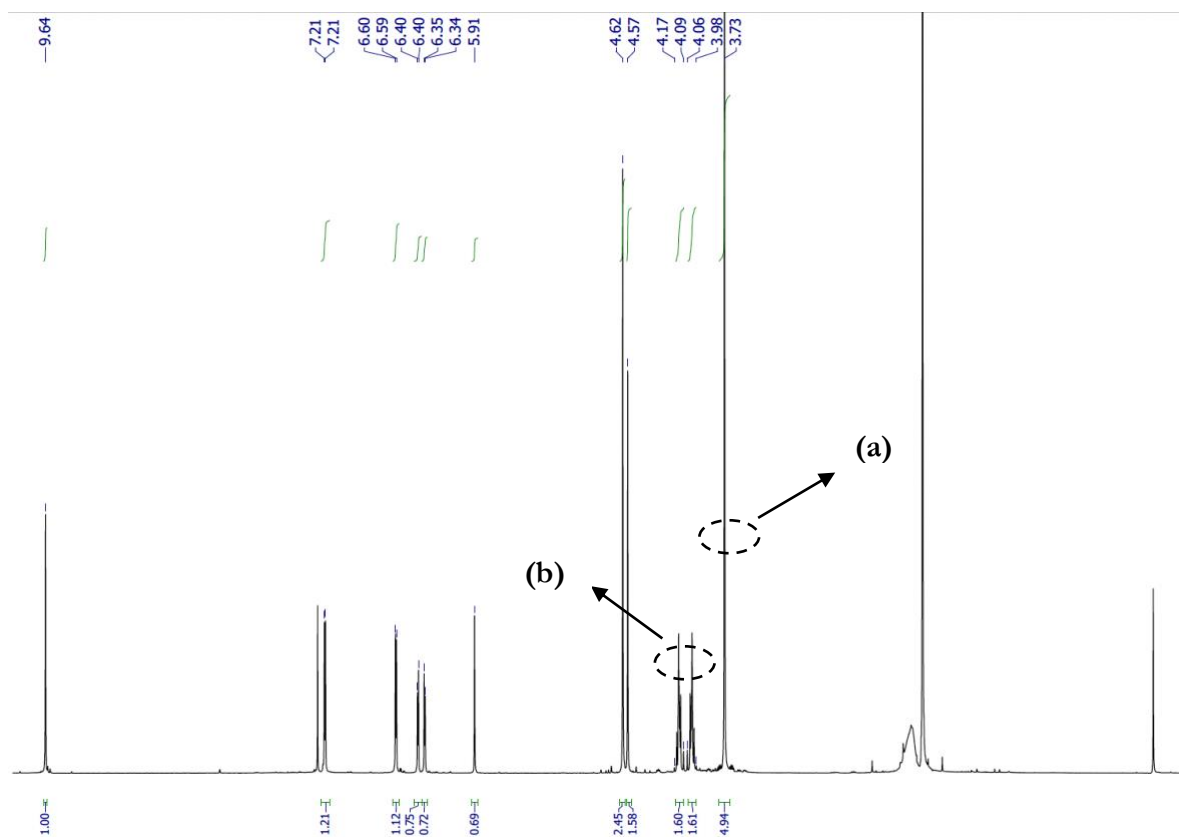


Figura 17. Espeto de ¹RMN obtido utilizando CH₃CN como solvente ((a) – sinal correspondente ao composto dissustituído, (b) – sinais correspondentes à proteção do grupo carbonilo)

Foram efetuados outros ensaios, alterando várias condições de reação, na tentativa de promover a reação de substituição. Os resultados destes ensaios encontram-se resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Condições de reação utilizadas para a síntese de **1.1** a partir de 5-CMF e etilenoglicol

Ensaio	Solvente; aditivo	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Observações
1	CH ₃ CN; NaI	T.ambiente	24	Presença de produto dissubstituído e produto de proteção
2	THF; NaI	T. ambiente	24	Presença de reagente e produto de proteção
3	CH ₃ CN; NaI	50	24	Degradação
4	THF; NaI	50	24	Degradação
5	CH ₃ CN; NaH	T.ambiente	24	Degradação
6	THF; NaH	T.ambiente	24	Degradação
7	CH ₃ CN; NaH	50	24	Degradação
8	THF; NaH	50	24	Degradação
9		T. ambiente	20 min	Ultrassons
10		T. ambiente	20 min	Mecanoquímica de parafuso único sem bola
11		50	3	Produto 1.1 , 87%

Utilizando as mesmas condições dos ensaios anteriores, aumentou-se a temperatura para 50 °C durante 24 horas, no entanto, os resultados obtidos mostraram ter ocorrido degradação do reagente, uma vez que, não se verificava nos espectros a presença dos sinais característicos dos compostos aromáticos, Tabela 2 (ensaios 3 e 4).

Numa outra tentativa as reações foram realizadas a temperatura ambiente nos dois solventes, mas com adição de hidreto de sódio (NaH), Tabela 2 (ensaios 5 e 6). Pretendíamos assim aumentar a nucleofilicidade do álcool. No entanto, verificou-se por ¹H RMN que, em ambos os casos, os resultados obtidos foram semelhantes aos obtidos nos ensaios 3 e 4. As reações foram repetidas nestas condições, mas a 50 °C, tendo-se verificado mais uma vez a ausência do produto de substituição, Tabela 2 (ensaios 7 e 8).

Outras alternativas mais inovadoras foram também utilizadas. Foi realizado um ensaio através da técnica de ultrassons, Tabela 2 (ensaio 9) durante cerca de 20 min à

temperatura ambiente, tendo-se verificado por ^1H RMN a presença de uma mistura complexa, sendo o espectro inconclusivo.

Também se fez uso de mecanoquímica de parafuso único sem bola, Tabela 2 (ensaio 10) durante o mesmo período de tempo e à temperatura ambiente. Os resultados obtidos por ^1H RMN revelaram a presença de uma mistura, com algum produto monossustituído, reagente e ainda algum produto de degradação.

Finalmente, foi levado a cabo um ensaio de acordo com um procedimento encontrado na literatura, onde foram sintetizados alguns compostos do tipo 5- (alcoximetilfurfural) com excelentes rendimentos isolados ($> 90\%$), por reação de 5-CMF com vários álcoois a temperaturas ligeiramente elevadas e num curto período de tempo. Todas as reações foram otimizadas quanto à temperatura, proporção dos reagentes e tempo de reação, tendo-se verificado que para álcoois de cadeia alquílica mais curta, as reações são concluídas dentro de 3 horas a temperaturas de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$. Nos casos de álcoois de cadeia alquílica maior, estes mostraram-se menos reativos, tendo sido utilizado nestes casos uma quantidade de uma base orgânica não nucleofílica (DIPEA). Estas reações mostraram-se concluídas após 6 horas a uma temperatura aproximada de $65\text{ }^\circ\text{C}$. Seguindo o procedimento descrito, ensaiou-se a reação de 5-CMF com etilenoglicol em excesso, atuando este como solvente e reagente, durante 3 horas a uma temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$, Tabela 2 (ensaio 11). Findo este tempo a reação foi diluída em água destilada e o produto obtido foi extraído com clorofórmio, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e evaporado, tendo-se obtido um óleo amarelado. A presença de **(1.1)** foi confirmada por ^1H e ^{13}C RMN. O rendimento obtido do produto foi de 87% .

Confirmada a síntese de **(1.1)**, tentou-se fazer o *scale up* do procedimento. Aumentaram-se para o dobro as quantidades de reagente utilizadas e a reação seguiu nas mesmas condições de tempo e temperatura. Por ^1H e ^{13}C RMN confirmou-se a presença do produto pretendido, tendo sido obtido um rendimento de 77% .

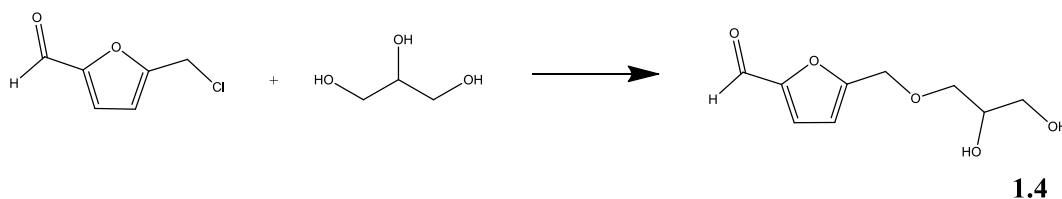
Após obtenção de **(1.1)**, procedemos com a tentativa de obter o composto dissustituído **(1.2)**, que seria muito útil como monómero para a síntese de polímeros. Num primeiro ensaio, tentámos fazer a reação partindo de 5-CMF (2 eq.) em etilenoglicol à temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Por ^1H RMN verificámos não ter obtido o produto pretendido, mas apenas produto de degradação.

Consequentemente, resolvemos partir de **(1.1)** e tentar uma segunda substituição de 5-CMF no grupo hidroxilo livre. Assim, fez-se reagir **(1.1)** com 5-CMF na proporção de 1:1 mantendo-se a mistura em agitação à temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. No entanto, por

análise ^1H RMN verificou-se que não se obteve **(1.2)**, mas uma mistura de reagente e alguma degradação. Num segundo ensaio utilizámos 3 eq. de 5-CMF, no entanto, o resultado obtido foi semelhante ao do ensaio anterior. Por limitações de tempo não se fizeram tentativas adicionais para obter o composto dissustituído **(1.2)**.

2.2.2. Reação de 5-CMF com glicerol

Outro objetivo dos nossos estudos, envolvia a obtenção de derivados do 5-CMF análogos a **(1.1)**, mas com mais do que um grupo hidroxilo livre. Uma aproximação seria a substituição do cloro por reação com glicerol, de forma a obter o composto **(1.4)**.



O glicerol, Figura 18, é um dos mais importantes produtos químicos de plataforma derivados da biomassa.⁵⁴

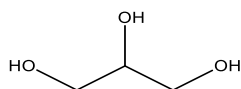


Figura 18. Estrutura do Glicerol

Nas últimas décadas a superabundância deste subproduto do biodiesel estimulou interesses académicos e industriais para a sua conversão em produtos químicos renováveis de valor acrescentado. Em processos industriais esta transformação é chamada de gliceroquímica.^{54–57}

Alguns dos processos mais promissores estão resumidos na Figura 19.

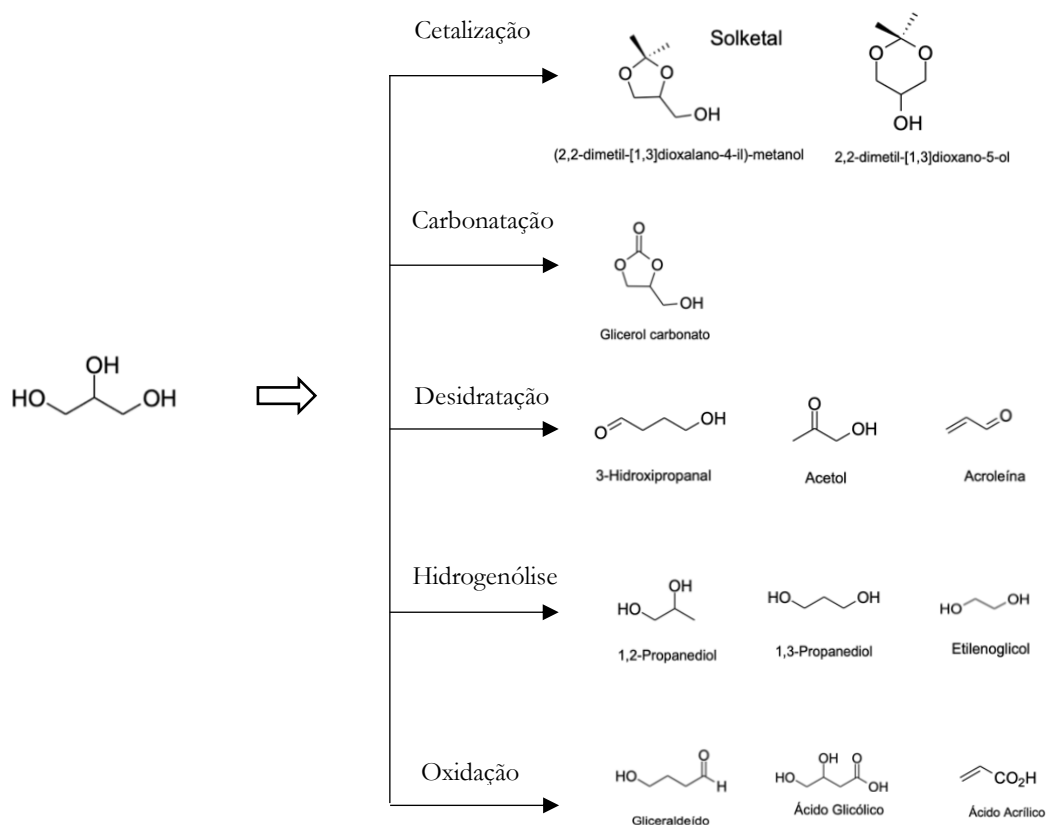


Figura 19. Rotas de transformação do glicerol em produtos de valor acrescentado, adaptado da referência⁵⁸

De modo a concretizar o nosso objetivo de obter derivados de 5-CMF com mais do que um grupo hidroxilo livre, seguimos um procedimento adaptado da literatura tentando a reação de 5-CMF com glicerol em excesso, atuando este como solvente e reagente. A esta mistura foi adicionada uma base, a DIPEA para catalisar a reação, tendo esta sido mantida sob agitação durante 3 horas a uma temperatura de 50 °C. Por ¹H RMN verificou-se que tinha ocorrido abertura do anel aromático, estando apenas presente a amina da base, não se tendo obtido o produto pretendido (**1.4**).

De forma a levar a cabo com sucesso a síntese deste derivado, foi realizado um novo ensaio utilizando as mesmas condições, mas agora à temperatura ambiente, tendo-se obtido os mesmos resultados que no ensaio inicial.

Sendo o glicerol um álcool bastante viscoso, tentou-se utilizar um solvente para ajudar na reação. Assim, fez-se reagir 5-CMF com apenas um equivalente de glicerol utilizando CH₃CN como solvente, tendo a mistura ficado sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Por TLC utilizando como eluente acetato de etilo/hexano (1:1) verificou-se a presença de apenas uma mancha que coincidia com o reagente. Assim, elevou-se a temperatura da reação até 50 °C tendo-se mantido sob agitação durante mais 1 hora.

Após este tempo, verificou-se o mesmo resultado por TLC, tendo este sido posteriormente confirmado por ^1H RMN.

Tendo em conta estes resultados não satisfatórios, tentou-se a utilização do glicerol com dois grupos hidroxilo protegidos, reagente designado por Solketal. Pretendia-se realizar a reação de substituição partindo do Solketal e posteriormente por desproteção dos grupos hidroxilo, obtinha-se o composto **(1.4)**. O Solketal (2,2-dimetil- [1,3] dioxalano-4-il)-metanol), Figura 20, é um dos produtos de maior valor acrescentado obtido por transformação do glicerol. Este composto, acetal cíclico do glicerol, é obtido por reação do glicerol com acetona, Figura 21.⁵⁸

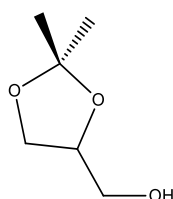


Figura 20. Estrutura do Solketal

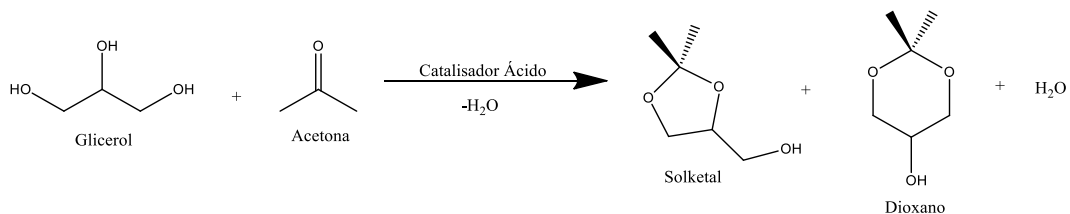


Figura 21. Rota de síntese do Solketal por cetalização de glicerol com acetona⁵⁸

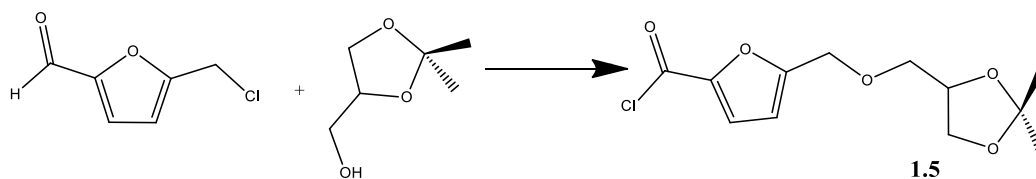
A reação do glicerol com cetonas pode originar, para além do Solketal, 2,2-dimetil-[1,3] dioxano-5-ol, no entanto, quando a reação é realizada com acetona, a seletividade é maior para a molécula de Solketal, que possui um anel de 5 membros. O Solketal é um excelente componente para a formulação de gasolina, diesel e biodiesel. A mistura deste composto em biocombustíveis melhora as suas propriedades, diminui a viscosidade e ajuda a atingir os requisitos pré-estabelecidos para o ponto de inflamação e estabilidade à oxidação do biodiesel. Os cetais do glicerol são também utilizados como solventes, plastificantes, desinfetantes, aromatizantes, entre outros e para além disso, têm também aplicação prática tanto na indústria farmacêutica como na indústria alimentícia.⁵⁸

Tendo que sintetizar em primeiro lugar o Solketal, utilizaram-se dois métodos diferentes referidos na literatura.

No primeiro método fez-se reagir glicerol, na presença de ácido p-toluenosulfônico (p-TsOH) e trietilortofornato, em acetona, atuando esta como solvente e reagente. A mistura foi colocada em refluxo durante 48 horas. Após isolamento, concluiu-se que a utilização deste método não conduz a resultados satisfatórios. Assim, tentou-se uma outra alternativa.

Uma mistura de glicerol, acetona e p-TsOH em clorofórmio foi colocada em refluxo durante 6 horas. A água formada durante a reação foi removida continuamente por Dean-Stark. Findo o tempo de reação e após isolamento, obteve-se um óleo esbranquiçado. A análise por TLC utilizando como eluente acetato de etilo/hexano (1:1) permitiu observar uma única mancha que se comprovou por ^1H e ^{13}C RMN ser o produto pretendido. O rendimento obtido foi de 54%.

Obtido o Solketal, procedeu-se à tentativa de reação deste com 5-CMF para obter **(1.5)**.

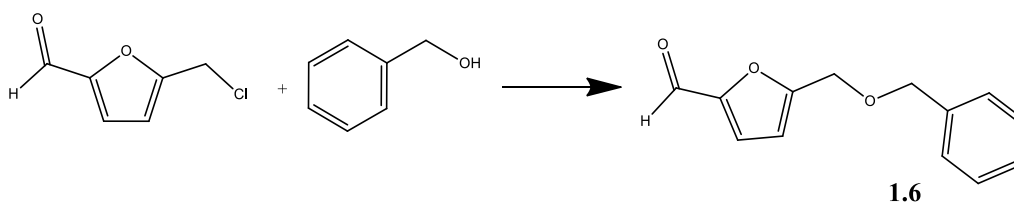


Utilizou-se 5-CMF, Solketal e CH_3CN como solvente. A mistura foi mantida sob agitação durante 3 horas a uma temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$. Após o tempo de reação e evaporação do solvente, a análise do produto isolado por TLC utilizando como eluente acetato de etilo/hexano (1:1), permitiu observar uma mancha que não correspondia ao 5-CMF, mas que era coincidente com o Solketal. Por ^1H RMN, confirmou-se que tínhamos apenas Solketal pelo que deve ter ocorrido degradação do 5-CMF, nestas condições de reação.

Numa outra tentativa de síntese, fez-se reagir 5-CMF com excesso de Solketal, como solvente e reagente. A reação seguiu nas mesmas condições de tempo e temperatura que a anterior. No entanto, os resultados de ^1H RMN mostraram a presença de uma mistura bastante complexa, sendo o espectro inconclusivo.

2.2.3. Reação de 5-CMF com álcool benzílico

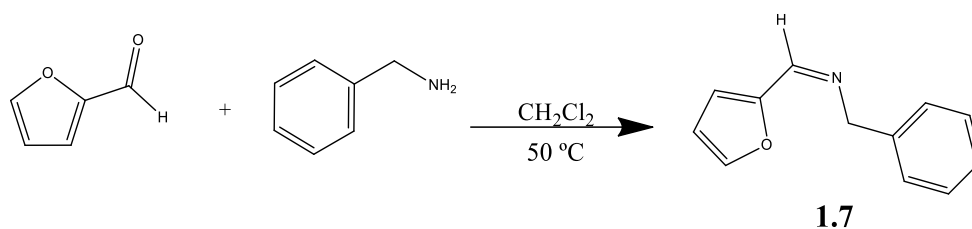
Um outro álcool utilizado para a síntese de derivados de 5-CMF foi o álcool benzílico. Assim, primeiramente seguiu-se um procedimento de síntese adaptado da literatura. Fez-se reagir 5-CMF com álcool benzílico em excesso, atuando este como solvente e reagente, de modo a obter o composto **(1.6)**. A mistura foi mantida em agitação a uma temperatura de 50 °C durante 3 horas. Após isolamento da reação o produto isolado foi analisado por ^1H RMN, tendo os resultados obtidos confirmado apenas a presença do álcool benzílico, o que nos leve a querer que o 5-CMF se degrada nestas condições de reação.



Numa outra tentativa, repetiu-se o mesmo procedimento de síntese, mas agora utilizando CH_3CN como solvente. Nestas condições obteve-se o produto pretendido, tendo sido confirmada a sua presença por ^1H e ^{13}C RMN. O rendimento obtido foi de 82%.

2.3. Síntese de iminas derivadas de 5-Clorometilfurfural

Outro objetivo dos nossos estudos prendia-se com transformações do grupo carbonilo do 5-CMF. Era do nosso interesse sintetizar algumas iminas com possível aplicação como marcadores de combustíveis. Para a síntese destes compostos foram utilizadas, a benzilamina, a fenilhidrazina, a anilina e a naftilamina. Inicialmente começámos por testar as condições de reação utilizando furfural e benzilamina como reagentes. Esta reação foi realizada na proporção de 1:1, em CH_2Cl_2 , em agitação a uma temperatura de 50 °C durante 1 hora. A análise de ^1H e ^{13}C RMN confirmaram a presença da imina pretendida **(1.7)**, obtida com um rendimento de 90%.



Realizou-se a reação de 5-CMF com a benzilmanina para confirmar as condições de reação e seguidamente as reações com fenilhidrazina, anilina e naftilamina. Os resultados das sínteses destas iminas apresentam-se na Tabela 3.

Tabela 3. Iminas obtidas partindo de 5-CMF

Amina	Imina	Rendimento (%)
	 1.8	91
	 1.9	92
	 1.10	95

As reações de 5-CMF com a benzilamina, anilina e naftilamina originaram produtos sólidos. Os resultados de ^1H e ^{13}C RMN comprovaram a presença das iminas que foram obtidas com rendimentos de 91%; 92% e 95%, respetivamente.

A reação de 5-CMF com a fenilhidrazina resultou num sólido escuro que de acordo com os resultados de ^1H RMN não era o composto pretendido, sendo o espetro inconclusivo.

Capítulo III

Conclusão

Devido às crescentes preocupações relativamente à escassez de derivados fósseis, atualmente a principal fonte para a produção de produtos químicos e de energia, bem como os efeitos nocivos causados por estes no ambiente, muitos têm sido os estudos feitos de forma a obter produtos e biocombustíveis de plataforma de recursos sustentáveis capazes de substituir os produtos petroquímicos atualmente utilizados. Como tal, este projeto teve como objetivo a síntese de alguns derivados de 5-CMF, composto obtido a partir da celulose e da biomassa celulósica, de valor acrescentado com possível aplicação em diversas áreas.

O processamento da biomassa em produtos químicos e combustíveis mais verdes por desidratação de carboidratos a 5-CMF pode ser considerado uma das abordagens mais promissoras para a solução dos problemas de matéria-prima e energia da humanidade num futuro próximo. Neste estudo, a partir da D(-)-frutose, foi sintetizado o 5-CMF em condições de reação moderadas, com rendimentos até 88%, dependendo do método de síntese utilizado.

Posteriormente, sintetizaram-se alguns derivados de 5-CMF, através de reações de substituição e de condensação. Por substituição do cloro na posição 5 do anel furânico sintetizou-se com sucesso o derivado 5-((hidroximetoxi)metil)furan-2-carbaldeído (**1.1**), utilizando etilenoglicol como solvente e reagente. Confirmada a síntese deste derivado, o seu *scale up* foi também realizado com sucesso. Verificou-se que a reação de 5-CMF com etilenoglicol utilizando CH₃CN como solvente origina uma mistura de composto dissubstituído e de composto com o grupo carbonilo protegido, que dentro do tempo disponível, não foi possível separar. Um objetivo importante para o futuro é tentar a separação destes dois compostos, uma vez que o composto dissubstituído apresenta grande interesse graças à sua utilidade como monómero para a produção de polímeros. Talvez um *scale up* seguido de cromatografia ou destilação sejam alternativas a ter em mente.

Foi sintetizado outro derivado do 5-CMF, o 5-((benziloxi)metil)furan-2-carbaldeído (**1.6**), utilizando álcool benzílico e CH₃CN como solvente.

Um dos objetivos deste estudo passava por obter derivados de 5-CMF análogos a (**1.1**) com mais do que um grupo hidroxilo livre. Partindo do glicerol, sintetizou-se o Solketal e tentou-se obter outro derivado do 5-CMF, porém sem sucesso.

Por reações de condensação foram obtidas três iminas: (*E*)-*N*-benzil-1-(5-(clorometil)furan-2-il)metanimina (**1.8**), (*E*)-1-(5-(clorometil)furan-2-il)-*N*-fenilmetanimina (**1.9**) e (*E*)-1-(5-(clorometil)furan-2-il)-*N*-(naftalen-1-il)metanimina (**1.10**).

Acreditamos que futuramente haverá oportunidade e interesse de estudar as aplicabilidades dos derivados sintetizados nesta dissertação em diversas áreas.

Em conclusão, a síntese de 5-CMF e de seus derivados capazes de substituir os atuais derivados fósseis é viável, no entanto, tem ainda um longo caminho a percorrer para que estes compostos possam competir com o uso industrial dos petroquímicos.

Capítulo IV

Experimental

Ao longo deste capítulo apresentam-se os instrumentos referentes às técnicas de identificação e caracterização utilizados no desenvolver do trabalho, bem como os métodos de secagem de solventes. Nele encontram-se também descritos os procedimentos experimentais seguidos com vista à síntese dos compostos abrangidos pelo Capítulo II assim como as respetivas caracterizações.

4.1. Instrumentação

Cromatografia

A evolução das reações foi controlada por cromatografia em camada fina (TLC) utilizando placas de sílica 60 F₂₅₄ (20x20 cm) com suporte de alumínio, fornecidas pela Merck, sendo os resultados revelados utilizando uma lâmpada UV da CAMAG (254/366 nm).

Ultrassons

Quando foi necessário recorrer a ultrassons, utilizou-se um banho Bandelin Sonorex RK 100H, com frequência de 35 Hz e uma potência de 80/160 W.

Espetros de Ressonância Magnética Nuclear

Os espetros de ressonância magnética nuclear (¹H e ¹³C RMN) foram obtidos à temperatura ambiente num espectrómetro Bruker Avance III, operando a 400 MHz (¹H RMN) e a 100 MHz (¹³C RMN).

Os produtos analisados foram dissolvidos nos solventes deuterados clorofórmio (CDCl₃) ou dimetilsulfóxido (DMSO-d₆). Os desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram medidos recorrendo a um medidor de pontos de fusão Falc (método do capilar aberto).

Mecanoquímica de Parafuso Único Sem Bola

Quando foi necessário recorrer a mecanoquímica utilizou-se um dispositivo mecânico formado por uma broca monoparafusada (SSD) de aço inoxidável (10 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro) girando numa câmara cilíndrica de aço inoxidável fixa e fechada fabricada no nosso laboratório a partir de um cilindro de aço inoxidável no qual um furo com 2,5 cm de profundidade e 1,05 cm de diâmetro (capacidade de 4,33 cm³), foi perfurado. A furadeira é acionada por um motor elétrico de acionamento direto (250 rpm).⁵⁹

4.2. Solventes e reagentes

Acetona

Este solvente foi seco em refluxo na presença de K₂CO₃, durante 2 horas e 30 minutos.

Etanol

Este solvente foi seco pelo método Lund e Bjerrum, sendo refluxado e posteriormente destilado a partir do respetivo alcóxido de magnésio.

Diclorometano e Clorofórmio

Foram refluxados na presença de CaCl₂ e posteriormente destilados.

THF, Tolueno, Éter Etílico

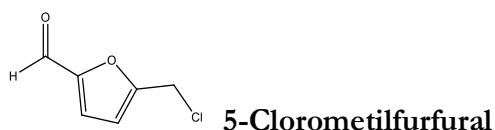
Estes solventes foram secos em refluxo, na presença de fios de sódio e benzofenona e posteriormente destilados.

Acetonitrilo

Foi refluxado na presença de pentóxido de fósforo durante 2 horas e 30 minutos e posteriormente destilado.

Todos os outros solventes e reagentes foram adquiridos e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

4.3. Métodos sintéticos



Procedimento A

A síntese deste composto foi baseada no procedimento desenvolvido por Szmant et al.²⁴.

Numa balança analítica pesou-se 6 g de D(-)-frutose (333 mmol) num balão de fundo redondo. Adicionou-se 167 mL de tolueno seco e destilado, 1,2 mL de H₂O destilada e 8 mL de HCL 37%. A reação foi colocada a 75 °C com agitação durante 3 horas. Após arrefecimento, a fase orgânica foi decantada e adicionou-se NaHCO₃ para neutralizar o resto de ácido e manteve-se a mistura sob agitação durante cerca de 15 minutos. Filtrou-se a fase orgânica e secou-se com um agente secante (Na₂SO₄ anidro). A fase orgânica foi filtrada e o solvente evaporado. O produto isolado foi analisado por TLC em CH₂Cl₂-CH₃OH (95:5), utilizando uma placa de alumínio de sílica gel, sendo o resultado revelado numa lâmpada UV a 254 nm.

Procedimento B

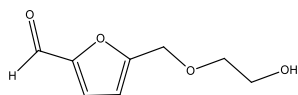
A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Mascall et al.²⁵.

Pesou-se 0,751 g de D(-)-frutose (4,2 mmol) num balão de fundo redondo de 500 mL. Adicionou-se 70 mL de HCl 37% e 140 mL de 1,2-DCE. A reação foi colocada sob agitação num banho a 100 °C durante 1 hora. Após arrefecimento a fase orgânica foi decantada e adicionou-se novamente 140 mL de 1,2-DCE à fase aquosa tendo sido a mistura mantida sob agitação durante cerca de 1-3 min antes de a fase orgânica ser decantada novamente. Uma nova porção de 140 mL de 1,2-DCE foi adicionada e a mistura foi aquecida por mais 1 hora como descrito anteriormente. O processo de extração repetiu-se e por fim os extratos orgânicos foram secos com um agente secante (Na₂SO₄ anidro), tendo sido posteriormente filtrados e o solvente evaporado.

Os resultados de ¹H e ¹³C RMN estavam de acordo com a literatura.³

¹H RMN (CDCl₃), δ(ppm): 4,65 (s, 2H); 6,63 (d, 1H, J=4 Hz); 7,25 (d, 1H, J=4 Hz); 9,63 (s, 1H)

¹³C RMN (CDCl₃), δ(ppm): 36,5; 112,0; 122,1; 152,8; 155,9; 177,7



1.1 5-((hidroximetoxi)metil)furan-2-carbaldeido

A síntese deste composto foi baseada no procedimento desenvolvido por Onkarappa et al.³⁵.

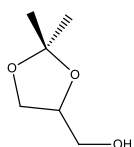
Pesou-se 0,5 g de 5-CMF (3 mmol) num balão de fundo redondo e adicionou-se 10 mL de etilenoglicol, atuando este como solvente e reagente. A reação foi colocada em agitação durante 3 horas, a uma temperatura de 50 °C. Após arrefecimento, a mistura foi diluída em água fria e a fase orgânica foi extraída com clorofórmio e seca com um agente secante (Na₂SO₄ anidro). Por fim, a fase orgânica foi filtrada e o solvente evaporado.

O produto isolado foi analisado por TLC em acetato de etilo/hexano (1:1), utilizando uma placa de alumínio de sílica gel, sendo o resultado revelado numa lâmpada UV a 254 nm.

Obteve-se um óleo amarelado com um rendimento de 87%.

¹H RMN (CDCl₃), δ(ppm): 3,61-3,67 (m, 2H); 3,73-3,79 (m, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,57 (d, 1H, J=4 Hz); 7,24 (d, 1H, J=4 Hz); 9,60 (s, 1H)

¹³C RMN (CDCl₃), δ(ppm): 61,6; 65,1; 72,2; 111,4; 122,4; 152,6; 158,1; 177,8

**(2,2-dimetil-1,3-dioxalano-4-il)metanol**

A síntese deste composto foi baseada no procedimento desenvolvido por Rossa et al.⁶⁰.

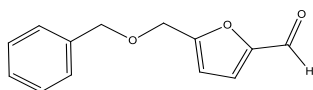
Uma mistura de acetona (12 g), CHCl_3 (52 g), glicerol (10 g) e p-TsOH (0,4 g), foi submetida a refluxo durante 6 horas. A H_2O formada durante a reação foi removida continuamente pelo aparelho Dean-Stark. Findo o tempo de reação e após o seu arrefecimento adicionou-se 0,4 g de Na_2CO_3 para neutralizar o resto do ácido, mantendo-se a mistura sob agitação por 30 minutos. Após este tempo, evaporou-se a acetona e retomou-se o resíduo com H_2O destilada. A fase orgânica foi extraída com clorofórmio e seca com um agente secante (Na_2SO_4 anidro). Por fim, foi filtrada e o solvente evaporado.

O produto isolado foi analisado por TLC em acetato de etilo/hexano (1:1), utilizando uma placa de alumínio de sílica gel, sendo o resultado revelado numa lâmpada UV a 254 nm.

Obteve-se um esbranquiçado com um rendimento de 54%.

Os resultados de ^1H RMN estavam de acordo com a literatura.

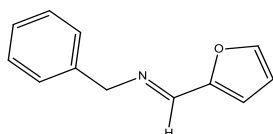
^1H RMN (CDCl_3), δ (ppm): 1,37 (s, 2H); 1,43 (s, 3H); 3,28 (sl, 1H); 3,53-3,83 (m, 3H); 3,98-4,11 (m, 1H); 4,16-4,30 (m, 1H)

**1.6 5-((benziloxi)metil)furan-2-carbaldeído**

Preparou-se uma reação com uma proporção de 1:1 utilizando 2 mmol de 5-CMF e 2 mmol de álcool benzílico em CH_3CN . A reação foi mantida em agitação durante 3 horas a uma temperatura de 50 °C. Após o tempo de reação, o solvente foi evaporado tendo-se obtido um óleo com uma tonalidade escura com um rendimento de 82%. Por análise de ^1H e ^{13}C RMN confirmou-se a presença do produto pretendido.

^1H RMN (CDCl_3), δ (ppm): 4,60 (s, 2H); 4,68 (s, 2H); 6,58 (d, 1H, $J=4$ Hz); 7,20 (d, 1H, $J=4$ Hz); 7,26-7,39 (m, 5H); 9,62 (s, 1H)

^{13}C RMN (CDCl_3), δ (ppm): 64,1; 72,9; 111,9; 122,1; 127,7; 127,9; 128,6; 140,9; 152,9; 156,1; 177,8

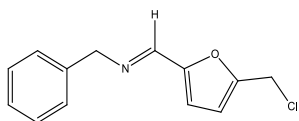


1.7 (E) – N- (furan-2-ilmetileno) -1-fenilmetanamina

Preparou-se uma reação com uma proporção de 1:1 utilizando 2 mmol de benzilamina e 2 mmol de furfural em CH₂Cl₂. A reação foi mantida sob agitação a uma temperatura de 50 °C durante 1 hora, e em seguida o solvente foi evaporado. Obteve-se um líquido com uma tonalidade escura com um rendimento de 90%. Por análise de ¹H e ¹³C RMN confirmou-se a presença da imina.

¹H RMN (DMSO), δ(ppm): 4,72 (s, 2H); 6,62 (sl, 1H); 6,96 (d, 1H, J=4 Hz); 7,21-7,34 (4H, m); 7,83 (1H, s); 8,31 (1H, s)

¹³C RMN (DMSO), δ(ppm): 64,6; 112,4; 114,8; 127,3; 128,5; 128,8; 139,8; 145,8; 151,1; 151,9

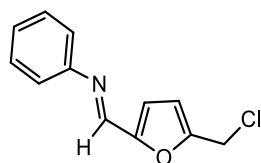


1.8 (E)- N-benzil-1-(5-(clorometil)furan-2-il)metanimina

Preparou-se uma reação com uma proporção de 1:1 utilizando 2 mmol de benzilamina e 2 mmol de 5-CMF em CH₂Cl₂. A reação foi mantida sob agitação a uma temperatura de 50 °C durante 1 hora, e em seguida o solvente foi evaporado. Obteve-se um sólido com um rendimento de 91%. Por análise de ¹H e ¹³C RMN confirmou-se a presença da imina.

P.f.: > a 300 °C

¹H RMN (DMSO), δ(ppm): 4,72 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 6,69 (d, 1H, J=4 Hz); 6,94 (d, 1H, J=4 Hz); 7,19 – 7,43 (m, 5H); 8,30 (s, 1H)



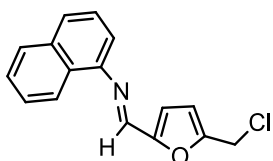
1.9 (E)-1-(5-(clorometil)furan-2-il)-N-fenilmetanimina

A reação foi realizada da mesma forma que para a (E)- N-benzil-1-(5-(clorometil)furan-2-il)metanimina (**1.8**) substituindo a benzilamina por 2 mmol de anilina. Obteve-se um sólido com um rendimento de 92%. Os resultados de ^1H e ^{13}C RMN confirmaram a presença da imina.

P.f. > a 300 °C

^1H RMN (DMSO), δ (ppm): 4,93 (s, 1H); 6,78 (d, 1H, J=4 Hz); 7,15 (d, 1H, J=4 Hz); 7,17 -7,31 (m, 5H); 8,45 (s, 1H)

^{13}C RMN (DMSO), δ (ppm): 37,3; 113,2; 123,8; 128,6; 129,4; 129,5; 130,2; 132,2; 179,1



1.10 (E)-1-(5-(clorometil)furan-2-il)-N-(naftalen-1-il)metanimina

A reação seguiu nas mesmas condições que as anteriores utilizando agora 2 mmol de naftilamina. Foi obtido um sólido com um rendimento de 95%. A análise de ^1H e ^{13}C RMN confirmou a presença da imina.

P.f. > a 300°C

^1H RMN (DMSO), δ (ppm): 5,00 (s, 1H); 6,83 (d, 1H, J=4 Hz); 7,13 -7,27 (m, 2H); 7,48 -7,59 (m, 3H); 7,80 -7,82 (m, 1H); 7,88 - 7,99 (m, 1H); 8,21 - 8,31 (m, 1H); 8,52 (s, 1H)

^{13}C RMN (DMSO), δ (ppm): 113,2; 121,1; 121,2; 122,5; 125,8; 126,0; 127,1; 127,5; 127,6; 128,7; 128,7; 128,9; 129,4; 134,2

Capítulo V

Referências

1. Belgacem, M. N. & Gandini, A. *Monomers, Polymers and Composites*. (2008).
2. Van Putten, R. J. *et al.* Hydroxymethylfurfural, a versatile platform chemical made from renewable resources. *Chem. Rev.* **113**, 1499–1597 (2013).
3. Gao, W. *et al.* Efficient one-pot synthesis of 5-chloromethylfurfural (CMF) from carbohydrates in mild biphasic systems. *Molecules* **18**, 7675–7685 (2013).
4. Tong, X., Ma, Y. & Li, Y. Biomass into chemicals: Conversion of sugars to furan derivatives by catalytic processes. *Appl. Catal. A Gen.* **385**, 1–13 (2010).
5. Hu, L. *et al.* Catalytic conversion of biomass-derived carbohydrates into fuels and chemicals via furanic aldehydes. *RSC Adv.* **2**, 11184–11206 (2012).
6. Ferreira, P. G. 3-5 6,7. **36**, 1514–1519 (2013).
7. Rachamontree, P., Douzou, T., Cheenkachorn, K., Sriariyanun, M. & Rattanaporn, K. Furfural: A sustainable platform chemical and fuel. *Appl. Sci. Eng. Prog.* **13**, 3–10 (2020).
8. Ragauskas, A. J. *et al.* The path forward for biofuels and biomaterials. *Science (80-)*. **311**, 484–489 (2006).
9. Maria João Coelho Soares Novos polímeros sustentáveis para embalagens biodegradáveis. (2016).
10. Kamm, B. & Kamm, M. Principles of biorefineries. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **64**, 137–145 (2004).
11. Ulber, R. & Le Gal, Y. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology: Preface. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* vol. 97 (2005).
12. Jaswal, A., Singh, P. P. & Mondal, T. Furfural-a versatile, biomass-derived platform chemical for the production of renewable chemicals. *Green Chem.* **24**, 510–551 (2022).
13. Wang, T., Nolte, M. W. & Shanks, B. H. Catalytic dehydration of C6 carbohydrates for the production of hydroxymethylfurfural (HMF) as a versatile platform chemical. *Green Chem.* **16**, 548–572 (2014).
14. Alam, M. I. & Saha, B. Catalysis for the Production of Sustainable Chemicals and Fuels from Biomass. *Sustain. Catal. Process.* 99–123 (2015) doi:10.1016/B978-0-444-59567-6.00004-2.

15. Hu, L., Lin, L., Wu, Z., Zhou, S. & Liu, S. Recent advances in catalytic transformation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural into the innovative fuels and chemicals. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **74**, 230–257 (2017).
16. Bozell, J. J. & Petersen, G. R. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s “top 10” revisited. *Green Chem.* **12**, 539–55 (2010).
17. Rosatella, A. A., Simeonov, S. P., Frade, R. F. M. & Afonso, C. A. M. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications. *Green Chem.* **13**, 754–793 (2011).
18. Mascal, M. 5-(Chloromethyl)furfural is the New HMF: Functionally Equivalent but More Practical in Terms of its Production from Biomass. *ChemSusChem* **8**, 3391–3395 (2015).
19. Chernyshev, V. M., Kravchenko, O. A. & Ananikov, V. P. Conversion of plant biomass to furan derivatives and sustainable access to the new generation of polymers, functional materials and fuels. *Russ. Chem. Rev.* **86**, 357–387 (2017).
20. Zakrzewska, M. E., Bogel-Lukasik, E. & Bogel-Lukasik, R. ChemInform Abstract: Ionic Liquid Mediated Formation of 5-Hydroxymethylfurfural - A Promising Biomass-Derived Building Block. *ChemInform* **42**, no-no (2011).
21. Saha, B. & Abu-Omar, M. M. Advances in 5-hydroxymethylfurfural production from biomass in biphasic solvents. *Green Chem.* **16**, 24–38 (2014).
22. Mascal, M. 5-(Chloromethyl)furfural (CMF): A Platform for Transforming Cellulose into Commercial Products. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **7**, 5588–5601 (2019).
23. Brasholz, M., Von Känel, K., Hornung, C. H., Saubern, S. & Tsanaktisidis, J. Highly efficient dehydration of carbohydrates to 5-(Chloromethyl)furfural (CMF), 5-(hydroxymethyl)furfural (HMF) and levulinic acid by biphasic continuous flow processing. *Green Chem.* **13**, 1114–1117 (2011).
24. Szmant, H. H. & Chundury, D. D. The preparation of 5-chloromethylfurfuraldehyde from high fructose corn syrup and other carbohydrates. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **31**, 205–212 (2007).
25. Mascal, M. & Nikitin, E. B. Dramatic advancements in the saccharide to 5-(chloromethyl)furfural conversion reaction. *ChemSusChem* **2**, 859–861 (2009).
26. Breeden, S. W. *et al.* Microwave heating for rapid conversion of sugars and polysaccharides to 5-chloromethyl furfural. *Green Chem.* **15**, 72–75 (2013).

27. Cheng, J. & Deming, T. J. synthesis of polypeptides by ROP of NCAs. *Pept. Mater.* **310**, 1–26 (2011).
28. Vilela, C. *et al.* The quest for sustainable polyesters-insights into the future. *Polym. Chem.* **5**, 3119–3141 (2014).
29. Gandini, A., Coelho, D., Gomes, M., Reis, B. & Silvestre, A. Materials from renewable resources based on furan monomers and furan chemistry: Work in progress. *J. Mater. Chem.* **19**, 8656–8664 (2009).
30. Gandini, A. *Polymers : Synthesis , Properties and Applications.*
31. Hu, L., Lin, L., Wu, Z., Zhou, S. & Liu, S. Recent advances in catalytic transformation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural into the innovative fuels and chemicals. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **74**, 230–257 (2017).
32. Kong, X. *et al.* Catalytic conversion of 5-hydroxymethylfurfural to some value-added derivatives. *Green Chem.* **20**, 3657–3682 (2018).
33. Lanzafame, P., Centi, G. & Perathoner, S. Evolving scenarios for biorefineries and the impact on catalysis. *Catal. Today* **234**, 2–12 (2014).
34. Hu, L. *et al.* Biocatalytic Transformation of 5-Hydroxymethylfurfural into High-Value Derivatives: Recent Advances and Future Aspects. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **6**, 15915–15935 (2018).
35. Onkarappa, S. B. & Dutta, S. High-Yielding Synthesis of 5-(alkoxymethyl)furfurals from Biomass-Derived 5-(halomethyl)furfural (X=Cl, Br). *ChemistrySelect* **4**, 5540–5543 (2019).
36. Wang, H. *et al.* Efficient catalytic system for the conversion of fructose into 5-ethoxymethylfurfural. *Bioresour. Technol.* **136**, 394–400 (2013).
37. Ren, Y., Liu, B., Zhang, Z. & Lin, J. Silver-exchanged heteropolyacid catalyst (Ag1H2PW): An efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of 5-ethoxymethylfurfural from 5-hydroxymethylfurfural and fructose. *J. Ind. Eng. Chem.* **21**, 1127–1131 (2015).
38. Mascal, M. & Nikitin, E. B. Direct, High-Yield Conversion of Cellulose into Biofuel. *Angew. Chemie* **120**, 8042–8044 (2008).
39. Besson, M., Gallezot, P. & Pinel, C. Conversion of biomass into chemicals over metal catalysts. *Chem. Rev.* **114**, 1827–1870 (2014).

40. Takagaki, A., Nishimura, S. & Ebitani, K. Catalytic Transformations of Biomass-Derived Materials into Value-Added Chemicals. *Catal. Surv. from Asia* **16**, 164–182 (2012).
41. Ma, J. *et al.* Advances in selective catalytic transformation of ployols to value-added chemicals. *Cuibua Xuebao/Chinese J. Catal.* **34**, 492–507 (2013).
42. Eerhart, A. J. J. E., Faaij, A. P. C. & Patel, M. K. Replacing fossil based PET with biobased PEF; Process analysis, energy and GHG balance. *Energy Environ. Sci.* **5**, 6407–6422 (2012).
43. Sheldon, R. A. Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: State of the art. *Green Chem.* **16**, 950–963 (2014).
44. Werpy, T. & Petersen, G. Top Value Added Chemicals from Biomass Volume I. *US Nrel Medium: ED; Size: 76 pp. pages* (2004) doi:10.2172/15008859.
45. Dutta, S., Wu, L. & Mascal, M. Production of 5-(chloromethyl)furan-2-carbonyl chloride and furan-2,5-dicarbonyl chloride from biomass-derived 5-(chloromethyl)furfural (CMF). *Green Chem.* **17**, 3737–3739 (2015).
46. Boutelle, R. C. & Northrop, B. H. Substituent Effects on the Reversibility of Furan À Maleimide Cycloadditions. 7994–8002 (2011).
47. Chen, X., Wudl, F., Mal, A. K., Shen, H. & Nutt, S. R. New thermally remendable highly cross-linked polymeric materials. *Macromolecules* **36**, 1802–1807 (2003).
48. Zeng, C., Seino, H., Ren, J., Hatanaka, K. & Yoshie, N. Self-healing bio-based furan polymers cross-linked with various bis-maleimides. *Polymer (Guildf)*. **54**, 5351–5357 (2013).
49. Qu, T. Universidade de Brasília Instituto de Química Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Química e Biológica Edital n. 4/2013. **15**, (2014).
50. Component, S. & Turk, P. E. United States Patent (19). (1985).
51. Bizet, B., Hornung, C. H., Kohl, T. M. & Tsanaktsidis, J. Synthesis of Imines and Amines from Furfurals Using Continuous Flow Processing. *Aust. J. Chem.* **70**, 1069–1072 (2017).
52. Quiroz-Florentino, H., Hernández-Benitez, R. I., Aviña, J. A., Burgueño-Tapia, E. & Tamariz, J. Total synthesis of naturally occurring furan compounds 5-[(4-hydroxybenzyl)oxy]methyl}-2-furaldehyde and pichiafuran C. *Synthesis (Stuttg)*. 1106–1112 (2011) doi:10.1055/s-0030-1258455.

53. Fan, W., Verrier, C., Queneau, Y. & Popowycz, F. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in Organic Synthesis: A Review of its Recent Applications Towards Fine Chemicals. *Curr. Org. Synth.* **16**, 583–614 (2019).
54. Calmanti, R., Amadio, E., Perosa, A. & Selva, M. Reaction of glycerol with trimethyl orthoformate: Towards the synthesis of new glycerol derivatives. *Catalysts* **9**, (2019).
55. Nitbani, F. O., Tjitda, P. J. P., Nurohmah, B. A. & Wogo, H. E. Preparation of fatty acid and monoglyceride from vegetable oil. *J. Oleo Sci.* **69**, 277–295 (2020).
56. Heilig, M. L. United States Patent Office. *ACM SIGGRAPH Comput. Graph.* **28**, 131–134 (1994).
57. Wormann, M. & Maier, M. E. Synthesis of allyl alcohol as a method to valorise glycerol from the biodiesel production. *RSC Adv.* **9**, 15314–15317 (2019).
58. Achparaki, M. *et al.* We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %. *Intech* 13 (2012).
59. Gomes, C. *et al.* Advanced Mechanochemistry Device for Sustainable Synthetic Processes. (2020) doi:10.1021/acsomega.0c00521.
60. Yu, C. C., Byung, Y. L., Cheon, S. & Lee, S. H. Synthesis of Glycerol Monostearate with High Purity. **24**, 1229–1231 (2003).