



Síntese sustentável de diidropiridinas de Hantzsch a partir de aldeídos furânicos advindos da biomassa lignocelulósica

Gabriel A. D. Castro (PQ)^{*1}, Lorena C. A. Leles (PQ)¹, Eduardo V. V. Varejão (PQ)¹, Felipe T. Martins (PQ)², Paula D. M. (PG)³, Eduardo Pilau (PQ)³, Sergio A. Fernandes (PQ)¹

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG. ²Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Go. ³Universidade Estadual de Maringá, PR. *gabriel.a.castro@ufv.br

RESUMO

A busca por metodologias sintéticas sustentáveis tem impulsionado o uso de reações multicomponentes (RMC) e de insumos renováveis na química orgânica. Neste contexto, este trabalho apresenta uma abordagem sustentável para a síntese de diidropiridinas via RMC de Hantzsch, utilizando como substratos aldeídos furânicos advindos da biomassa lignocelulósica, acetoacetato de etila ou de metila e acetato de amônio, e como catalisador o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX₄SO₃H). Foram sintetizados vinte e uma diidropiridinas com rendimentos de 43% a 96%, em 10 min de reação a 80 °C, empregando 1,0 mol% de CX₄SO₃H e aquecimento via irradiação de micro-ondas (IMO). Além disso, dois compostos foram caracterizados por difração de raios X, e o catalisador foi reutilizável por até sete ciclos sem perda considerável de rendimento. A metodologia destaca-se por sua eficiência, sustentabilidade, e ausência de metais e solventes tóxicos.

Palavras-chave: Furfural, Calix[n]arenos, 5-hidroximetilfurfural, reações multicomponentes, N-heterociclos.

Introdução

A indústria química tem buscado, de forma crescente, alternativas sustentáveis e econômicas para a produção de materiais e insumos essenciais para a sociedade. Nesse contexto, as reações multicomponentes (RMC) vêm ganhando destaque por serem processos sintéticos sustentáveis e eficientes, nos quais três ou mais reagentes interagem em uma única etapa operacional, convergindo para a formação de um produto mais complexo (1,2). Dentre as RMC, a reação de Hantzsch se destaca como um método eficaz para a síntese de diidropiridinas substituídas, compostos de grande relevância farmacológica e tecnológica (2–4). Algumas dessas moléculas, inclusive, já são comercializadas como fármacos no tratamento da hipertensão e da angina (5).

Diante das importantes aplicações desses compostos, há grande interesse em desenvolver metodologias sintéticas que, além de eficientes, estejam alinhadas com os princípios da Química Verde, utilizando reagentes de baixa toxicidade e reduzindo a geração de resíduos (6,7). Neste cenário, a RMC de Hantzsch emerge como uma alternativa promissora, permitindo o acesso a diidropiridinas por meio da condensação entre um aldeído, dois β -cetoésteres e uma fonte de amônia (3,5).

Já foram descritas algumas metodologias para a síntese de diidropiridinas de Hantzsch a partir de insumos químicos derivados do petróleo (3,5). No entanto, ainda são escassos os estudos que exploram a utilização de compostos furânicos advindos da biomassa lignocelulósica – como o furfural e o 5-hidroximetilfurfural (HMF) – como substratos na RMC de Hantzsch (8). Tais compostos, por serem moléculas plataforma de origem renovável com potencial para substituir derivados do petróleo, têm seu uso incentivado (8).

Diante do exposto, o presente estudo investigou a RMC de

Hantzsch para a síntese de diidropiridinas substituídas derivadas de compostos furânicos, orientando-se pelos princípios da Química Verde (6).

Experimental

Síntese das diidropiridinas

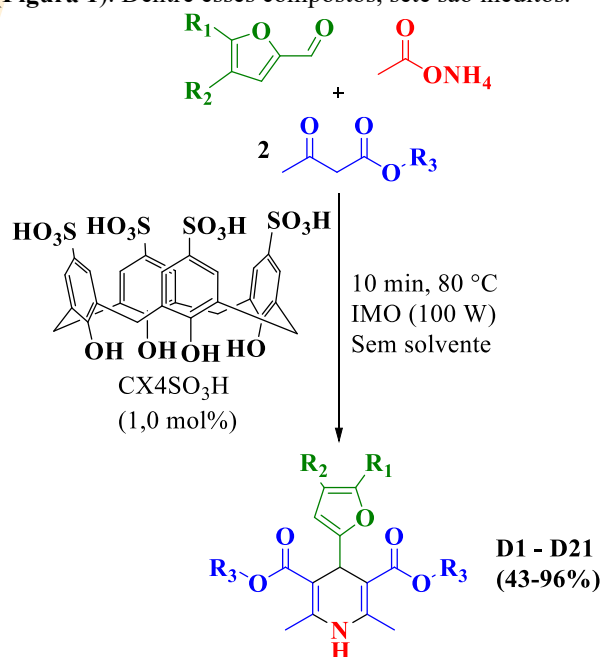
Para a síntese das diidropiridinas (D1–D21), 0,5 mmol de compostos furânicos, 1,0 mmol de acetato de amônio, 1,0 mmol de acetoacetato de etila ou metila e 1,0 mol% de CX₄SO₃H (sintetizado em nosso laboratório) foram reagidos em tubo de vidro pirex sob irradiação micro-ondas (IMO) (100 W, 80 °C, 10 min). Após o resfriamento, o sólido obtido foi purificado por solubilização em uma quantidade mínima de etanol quente, seguida pela precipitação pela adição de água gelada, filtração a vácuo e secagem sob vácuo em dessecador. Todos os compostos sintetizados (D1–D21) foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.

Resultados e Discussão

Inicialmente, foi avaliado o efeito de diferentes parâmetros reacionais – tempo, carga de catalisador e temperatura – sobre o rendimento da diidropiridina D1 (derivada do furfural), na ausência de solvente. Como reação modelo, empregou-se 0,5 mmol de furfural, 1,0 mmol de acetoacetato de etila e 1,0 mmol de acetato de amônio. As condições reacionais otimizadas foram 10 minutos de reação, 1,0 mol% de CX₄SO₃H e 80 °C, resultando na obtenção da diidropiridina D1 com 96% de rendimento. Em seguida, foram avaliados outros aldeídos furânicos como substratos, resultando na obtenção de vinte e uma diidropiridinas, com rendimentos de 43% a



96% (Figura 1). Dentre esses compostos, sete são inéditos.



$R_1 = \text{H, CH}_3, \text{CH}_2\text{OH, CH}_2\text{CH}_3, 2\text{-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 2-NO}_2\text{-Ph, 2-Br-4-CH}_3\text{-Ph ou 4-CH}_3\text{-1,2,4-triazol-3-S;}$
 $R_2 = \text{H ou CH}_3; R_3 = \text{CH}_3 \text{ ou CH}_2\text{CH}_3$

Figura 1. Síntese das diidropiridinas D1–D21.

As diidropiridinas D12 e D13 (derivadas do 5-(2-clorofenil)furfural) foram obtidas como monocristais e caracterizadas por difração de raios X. A molécula D12 cristalizou no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$, com uma molécula por unidade assimétrica. Já a molécula D13 cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$, também com uma molécula por unidade assimétrica (Figura 2).

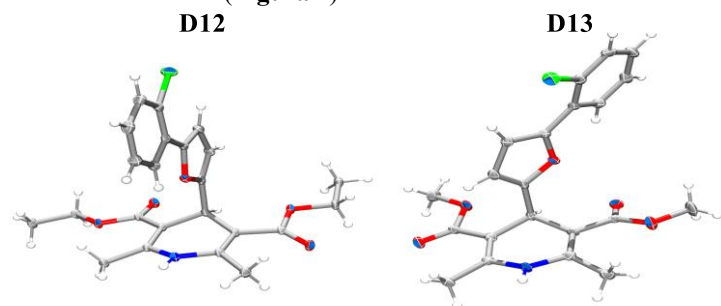


Figura 2. Vista da unidade assimétrica escolhida das diidropiridinas D12 e D13 com átomos diferentes de hidrogênio representados por seus elipsóides correspondentes com 50% de probabilidade.

Considerando a necessidade do desenvolvimento de processos sustentáveis e economicamente viáveis (6), avaliou-se a reutilização do catalisador $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ em novos ciclos reacionais. Ao realizar este estudo, foi observado uma pequena redução no rendimento da diidropiridina D1 ao longo dos ciclos (Figura 3). Após sete ciclos, o rendimento da diidropiridina D1 ainda era de 86%, demonstrando a boa estabilidade química do catalisador e possibilidade de reutilização do mesmo (Figura 3).

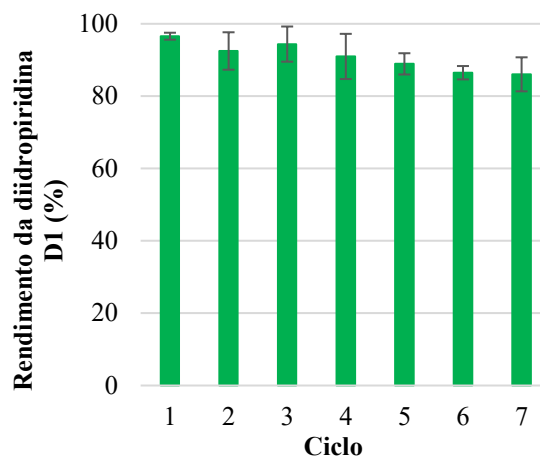


Figura 3. Rendimentos da diidropiridina D1 ao longo dos ciclos de reuso do catalisador.

Conclusões

Diante do exposto, é possível concluir que foi desenvolvida uma metodologia sintética eficiente e sustentável para a obtenção de diidropiridinas de Hantzsch derivadas de compostos furânicos advindos da biomassa lignocelulósica. Utilizando o catalisador $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ e aquecimento por IMO a 80 °C por 10 minutos, foram sintetizadas vinte e uma diidropiridinas, com rendimentos de 43% a 96%, sendo sete delas inéditas. Além disso, a metodologia possui diversas vantagens alinhadas aos princípios da Química Verde, como o uso de substratos renováveis, síntese sem solvente, economia atômica, baixa geração de resíduos, ausência de metais tóxicos e possibilidade de reutilização do catalisador. Esses resultados evidenciam o potencial da abordagem proposta como uma alternativa promissora para a síntese de compostos bioativos de forma sustentável.

Agradecimentos

Agradeço ao CNPq, CAPES, FAPEMIG, Finep, Departamento de Química – UFV, UFG, UEM e UFV.

Referências

1. B. U. W. Maes, *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2010**, vol. 23.
2. R. C. Cioc, E. Ruijter and R. V. A. Orru, *Green Chem.*, **2014**, 16, 2958–2975.
3. A. Parthiban and P. Makam, *RSC Adv.*, **2022**, 12, 29253–29290.
4. R.-G. Xing, Y.-N. Li, Q. Liu, Q.-Y. Meng, J. Li, X.-X. Shen, Z. Liu, B. Zhou, X. Yao and Z.-L. Liu, *Euro J. Org. Chem.*, 2010, **2010**, 6627–6632.
5. K. K. Saini, R. Rani, Muskan, N. Khanna, B. Mehta and R. Kumar, *Curr. Org. Chem.*, **2023**, 27, 119–129.
6. R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2017**, 19, 18–43.
7. C. Castiello, P. Junghanns, A. Mergel, C. Jacob, C. Ducho, S. Valente, D. Rotili, R. Fioravanti, C. Zwergel and A. Mai, *Green Chem.*, **2023**, 25, 2109–2169.
8. G. A. D. Castro and S. A. Fernandes, *Sustain. Chem. Pharm.*, **2025**, 44, 101948.