

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

**Desenvolvimento de processos catalíticos para valorização da biomassa
lignocelulósica por meio da síntese do furfural e de diidropiridinas de
Hantzsch**

Gabriel Abranches Dias Castro
Doctor Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

GABRIEL ABRANCHES DIAS CASTRO

**Desenvolvimento de processos catalíticos para valorização da biomassa
lignocelulósica por meio da síntese do furfural e de diidropiridinas de
Hantzsch**

Tese apresentada à Universidade Federal
de Viçosa, como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica, para obtenção do título de
Doctor Scientiae.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

C355d
2025

Castro, Gabriel Abranches Dias, 1997-

Desenvolvimento de processos catalíticos para valorização da biomassa lignocelulósica por meio da síntese do furfural e de diidropiridinas de Hantzsch / Gabriel Abranches Dias Castro. – Viçosa, MG, 2025.

1 tese eletrônica (251 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, 2025.

Referências bibliográficas: f. 156-177.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2025.370>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Furaldeído. 2. 5-hidroximetilfurfural. 3. D-xilose. 4. L-arabinose. 5. Hemicelulose. 6. Biomassa vegetal. 7. Calix[n]areno. I. Fernandes, Sergio Antonio, 1975-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.636

GABRIEL ABRANCHES DIAS CASTRO

**Desenvolvimento de processos catalíticos para valorização da biomassa
lignocelulósica por meio da síntese do furfural e de diidropiridinas de
Hantzsch**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 15 de maio de 2025.

Assentimento:

Gabriel Abranches Dias Castro
Autor

Sergio Antonio Fernandes
Orientador

Essa tese foi assinada digitalmente pelo autor em 29/05/2025 às 18:12:10 e pelo orientador em 29/05/2025 às 19:24:17. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **19RO.VAQ8.6GNC** e clique no botão 'Validar documento'.

Dedico este trabalho ao meu Pai, cuja admiração pela ciência, mesmo sem ter conhecimento, despertou em mim a vontade de ser cientista. Ele sempre me apoiou e fez tudo o que estava ao seu alcance para que eu chegasse até aqui, além de sempre comemorar comigo todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela força e saúde que tenho. Agradeço a meus amigos e minha família que sempre me incentivam e acreditam que eu sou capaz de seguir esse caminho. Sou grato aos meus pais, Amélio e Sueli, e minha irmã, Daniela, pela companhia no dia a dia e apoio, que mesmo em meio a tantos desafios estiveram do meu lado para superar mais essa etapa. Principalmente ao meu Pai, que foi a pessoa que mais me incentivou e acreditou em mim.

Agradeço aos amigos que conheci no dia a dia na UFV e que estiveram presentes na minha vida durante esses anos do doutorado e se tornaram família: Danilo, Elimara, Jamille, Wallison, Ana, Samira, Alê, Rafael, Anna, Walysson, Rafaela, Luma e Rosi. Em especial ao Danilo e Elimara, que fizeram suas famílias se tornarem minha família também.

Agradeço a Vanessa por todos esses anos de amizade, histórias, incentivos e apoio. Pelos mesmos motivos, gostaria de agradecer a Ana Luíza, que sempre acreditou em mim, me ajudou, me mostrou que eu era capaz e não me deixou desistir no começo da graduação.

Também gostaria de agradecer a Odilaine, que conheci quando eu fui monitor no Coluni, que desde que me conheceu confiou em mim e me fez ver que eu poderia ir longe. Obrigado por sempre estar na torcida.

Agradeço a Larissa, por todo carinho, apoio e amor.

Agradeço a Ana Cláudia, Rafael, Helena e Pedro, por todo carinho, confiança e amizade.

Agradeço ao meu orientador Prof. Sergio pela oportunidade de trabalhar com ele por todos esses anos (desde 2016), por todos os seus ensinamentos, incentivos, conselhos, apoio, oportunidades, compreensão e confiança.

Agradeço aos colegas do Grupo de Química Supramolecular e Biomimética e do Laboratório 428 do DEQ. Gostaria de agradecer especialmente ao Rodrigo, meu IC e estagiário, que trabalhou comigo diretamente no desenvolvimento desta Tese. Além de agradecer a Juliana, que também teve um papel no desenvolvimento desse trabalho. Ainda, gostaria de agradecer a Anna Luisa e Walysson, pela parceria de longa data.

Agradeço a Prof^a. Rita de Cássia Superbi de Sousa, a Prof^a. Angélica de Cássia Oliveira Carneiro, ao Prof. Eduardo Vinícius Viera Varejão, ao Prof. Fábio Rodrigues Ávila, ao Prof. Tiago Almeida Silva, ao Prof. Paulo César Stringheta, a Prof^a. Renata Pereira Lopes Moreira, ao Prof. Márcio José da Silva, ao Prof. Willian Toito Suarez e ao Prof. Renê Chagas da Silva pelas oportunidades de parcerias e disponibilidade.

Agradeço ao Laboratório de Processos Biotecnológicos, ao Laboratório de Painéis e Energia da Madeira, ao Laboratório de Celulose e Papel, ao Laboratório de Ensino em Química Orgânica, ao Grupo de Pesquisa em Química de Produtos Naturais e Síntese Orgânica, ao Grupo de Catálise Homogênea e Heterogênea, ao Laboratório de Corantes Naturais e Bioativos por toda colaboração e assistência, permitindo o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço aos membros da banca avaliadora por aceitarem o convite e nos ajudar a complementar este trabalho.

Agradeço a Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Química e a todos os funcionários que permitiram que esse trabalho fosse desenvolvido. Gostaria de agradecer especialmente ao Eduardo Varejão, Luma Grizone, Robson Alves, Viviane Mollica, Alana Rodrigues, Shirley Marques, Marisa, Luciano Botelho, Lucas Coelho, Cristiane Cerceau, Aloirta, Sarah, Márcio José e Ricardo Natalino.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

“O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância, é a ilusão do conhecimento”
Stephen Hawking

RESUMO

CASTRO, Gabriel Abranches Dias, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, maio de 2025. **Desenvolvimento de processos catalíticos para valorização da biomassa lignocelulósica por meio da síntese do furfural e de diidropiridinas de Hantzsch.** Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

A conscientização da sociedade sobre os problemas ambientais associados ao uso desenfreado dos recursos fósseis tem incentivado a procura pela substituição dessas matérias-primas na produção de energia, combustíveis, materiais e insumos químicos. Entre as opções disponíveis, a biomassa lignocelulósica é uma das alternativas mais promissoras, pois a partir dela é possível obter uma gama de produtos úteis, como carboidratos, compostos aromáticos, compostos furânicos, entre outros. Entre esses, pode-se destacar o furfural. Ele é uma molécula de plataforma versátil e de alto valor agregado que pode ser produzida a partir de carboidratos de cinco átomos de carbono presentes em biomassas. Diante disso, este trabalho teve como objetivos o desenvolvimento de um método para a síntese do furfural, partindo da D-xilose, da L-arabinose e da biomassa de sabugo de milho, e a síntese de diidropiridinas de Hantzsch empregando como substratos o furfural e outros compostos furânicos derivados da biomassa. Para todas essas transformações químicas foi empregado como organocatalisador o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX4SO₃H) e aquecimento via irradiação de micro-ondas (IMO). O furfural foi obtido com 77,0% e 40,5% de rendimento a partir de D-xilose e da L-arabinose, respectivamente, ao aquecer os reagentes em sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))) a 160 °C por 10 min e usando 1,0 mol% de CX4SO₃H (5% (m/m)). Já ao empregar biomassa de sabugo de milho como substrato, o furfural foi obtido com 88% de rendimento, usando o mesmo sistema bifásico citado anteriormente, aquecendo a mistura reacional a 160 °C por 60 min e usando 12,5% (m/m) de CX4SO₃H. Além da síntese do furfural, ainda foi realizada a síntese de diidropiridinas empregando aldeídos furânicos derivados da biomassa lignocelulósica como substratos. Para isso, as reações foram realizadas na ausência de solvente, a 80 °C por 10 min e usando 1,0 mol% de CX4SO₃H. Foram obtidas vinte e uma diidropiridinas, com rendimentos de 43 a 96%. Diante desses resultados, pode-se concluir que, além de rendimentos satisfatórios, as metodologias desenvolvidas neste trabalho apresentam várias vantagens, como tempo de reação curto, sistema catalítico reciclável, uso de um catalisador não corrosivo, pouco tóxico e processo livre de metais tóxicos. Essas características tornam estes processos desenvolvidos coerentes com os

princípios da química verde.

Palavras-chave: furfural; 5-hidroxi metilfurfural; D-xilose; L-arabinose; hemicelulose; biomassa lignocelulósica; sabugo de milho; calix[η]areno

ABSTRACT

CASTRO, Gabriel Abranches Dias, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, May, 2025. **Development of catalytic processes for value of lignocellulosic biomass through the synthesis of furfural and Hantzsch dihydropyridines.** Adviser: Sergio Antonio Fernandes.

Society's awareness of the environmental problems associated with the unrestrained use of fossil resources has encouraged the search for replacement of these raw materials in the production of energy, fuels, materials and chemical feedstocks. Among the available options, lignocellulosic biomass is one of the most promising alternatives, since it can be used to obtain a range of useful products, such as carbohydrates, aromatic compounds and furan compounds. Among these, furfural stands out. It is a versatile platform molecule with high added value that can be produced from five-carbon carbohydrates present in biomass. Therefore, this work aimed to develop a method for the synthesis of furfural, using D-xylose, L-arabinose and corncob biomass, and the synthesis of Hantzsch dihydropyridines using furfural and other furan compounds derived from biomass as substrates. For all these chemical transformations, *p*-sulfonic acid calix[4]arene (CX₄SO₃H) was used as an organocatalyst and heating via microwave irradiation (MWI). Furfural was obtained in yield 77.0% and 40.5% from D-xylose and L-arabinose, respectively, by heating the reagents in a biphasic system (butyl acetate/saturated aqueous NaCl solution (3:1 (v/v)) at 160 °C for 10 min and using 1.0 mol% of CX₄SO₃H (5% wt). When using corncob biomass as substrate, furfural was obtained in 88% yield, using the same biphasic system mentioned above, heating the reaction mixture at 160 °C for 60 min and using 12.5% wt of CX₄SO₃H. In addition to the synthesis of furfural, the synthesis of dihydropyridines was also carried out using furanic aldehydes derived from lignocellulosic biomass as substrates. For this, the reactions were carried out in the absence of solvent, at 80 °C for 10 min and using 1.0 mol% of CX₄SO₃H. Twenty-one dihydropyridines were obtained, with yields ranging from 43 to 96%. Given these results, it can be concluded that, in addition to satisfactory yields, the methodologies developed in this work present several advantages, such as short reaction time, recyclable catalytic system, use of a non-corrosive, low-toxic catalyst and a process free of toxic metals. These characteristics make these developed processes consistent with the principles of green chemistry.

Keywords: furfural; 5-hydroxymethylfurfural; D-xylose; L-arabinose; hemicellulose; lignocellulosic biomass; corn cob; calix[*n*]arene

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Composição geral da biomassa lignocelulósica (imagem adaptada de Raud e colaboradores, 2019) ³²	27
Figura 2: Estrutura do furano, alguns substratos para síntese do furfural, 5-metilfurfural e HMF e suas estruturas químicas.	28
Figura 3: (a) Estrutura geral dos calix[n]arenos (b) estrutura do calix[4]areno e (c) o vaso grego calix crater.	34
Figura 4: Comparação do sistema de aquecimento via (a) IMO e (b) aquecimento convencional (imagem adaptada de Sveygers e colaboradores, 2018 ¹⁰⁰).....	40
Figura 5: Estruturas químicas de alguns carboidratos C5.	43
Figura 6: conversão de D-xilose em furfural (a) em água e (b) em sistema bifásico.....	44
Figura 7: Curva de calibração do furfural.	48
Figura 8: Efeito do volume de fase extratora (acetato de butila) no rendimento do furfural (análise por CG-EM).	52
Figura 9: Avaliação do efeito do tempo de reação na síntese do furfural a partir da D-xilose.	53
Figura 10: Avaliação do efeito da carga de CX4SO ₃ H na síntese do furfural a partir da D-xilose.....	54
Figura 11: Avaliação do efeito da temperatura de reação para síntese de furfural a partir da D-xilose.....	55
Figura 12: Comparação da atividade catalítica do CX4SO ₃ H com catalisadores sulfônicos e ácidos minerais. A concentração de H ⁺ foi mantida constante.....	56
Figura 13: Rendimentos do furfural nos ciclos de reuso do sistema catalítico empregando a D-xilose como substrato.	57
Figura 14: Interconversão entre as formas anoméricas alfa e beta da D-xilose e L-arabinose.	66
Figura 15: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) do furfural.	68
Figura 16: Espectro de massas (IE, 70 eV) do furfural.	68
Figura 17: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do furfural.....	69
Figura 18: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do furfural.....	70
Figura 19: Estruturas do sabugo de milho.....	73
Figura 20: Curva de calibração do HMF.....	83

Figura 21: Curvas de calibração da D-xilose, da L-arabinose e da D-glicose.	84
Figura 22: Avaliação do efeito do tempo no rendimento de furfural, D-xilose e L-arabinose.	90
Figura 23: Avaliação do efeito da quantidade de CX4SO ₃ H no rendimento de furfural, D-xilose e L-arabinose.	91
Figura 24: Avaliação do efeito da temperatura no rendimento de furfural, D-xilose e L-arabinose.	92
Figura 25: Rendimentos do furfural nos ciclos de reuso do sistema catalítico empregando a biomassa de sabugo de milho como substrato.	93
Figura 26: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; D ₂ O) do catalisador CX4SO ₃ H recuperado após os ciclos de reutilização.	94
Figura 27: Rendimento dos produtos obtidos a partir dos polissacarídeos celulose e hemicelulose.	97
Figura 28: Rendimento dos produtos obtidos a partir da biomassa de sabugo de milho seca.	98
Figura 29: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da biomassa de sabugo de milho.	100
Figura 30: Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura da biomassa de sabugo de milho in natura com magnificação de (a) 110, (b) 500, (c) 2000, (d) 500, (e) 500 e (f) 3500 vezes.	101
Figura 31: Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura da biomassa de sabugo de milho recuperado com magnificação de (a) 500, (b) 600, (c) 1000 e (d) 2000 vezes.	102
Figura 32: Estrutura da diidropiridina, do NADH e do NADPH.	106
Figura 33: Algumas diidropiridinas comerciais utilizadas como medicamentos para o tratamento de doenças cardiovasculares.	107
Figura 34: Síntese de diidropiridinas de Hantzsch a partir de compostos furânicos (furfural e HMF) derivados de biomassa lignocelulósica.	108
Figura 35: Algumas possíveis modificações químicas dos aldeídos furânicos derivados da biomassa lignocelulósica.	109
Figura 36: Curva de calibração da diidropiridina D1	114
Figura 37: Comparação de CX4SO ₃ H com outros ácidos catalisadores.	120
Figura 38: Escopo da reação com diferentes aldeídos. Os rendimentos apresentados são dos compostos isolados.	121
Figura 39: Vista da unidade assimétrica escolhida das diidropiridinas D12 e D13 com átomos diferentes de hidrogênio representados por seus elipsóides correspondentes com 50% de probabilidade.	122

Figura 40: Rendimentos da diidropiridina D1 ao longo dos ciclos de reuso do catalisador.	123
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; D_2O) do catalisador $\text{CX4SO}_3\text{H}$ recuperado após o sétimo ciclo de reutilização.	124
Figura 42: Cromatograma da mistura reacional da reação multicomponente de Hantzsch.	127
Figura 43: Estrutura química da diidropiridina D1 .	135
Figura 44: Espectro na região do infravermelho (FTIR) da diidropiridina D1 .	136
Figura 45: Espectro de massas (IE, 70 eV) da diidropiridina D1 .	136
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,26 ppm).	138
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm).	139
Figura 48: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) do CX4PTB.	180
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do CX4PTB.	180
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do CX4PTB.	181
Figura 51: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) do CX4.	182
Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do CX4.	182
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do CX4.	183
Figura 54: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) do $\text{CX4SO}_3\text{H}$.	184
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 300 MHz) do $\text{CX4SO}_3\text{H}$.	184
Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) do $\text{CX4SO}_3\text{H}$.	185
Figura 57: Cromatograma típico da análise de carboidratos presentes na fase aquosa nos experimentos com a biomassa de sabugo milho.	186
Figura 58: Espectro de massas (IE 70 eV) do furfural.	189
Figura 59: Espectro de massas (IE 70 eV) do acetoacetato de etila.	189
Figura 60: Espectro de massas (IE 70 eV) da enamina formada pela reação do acetoacetato de etila e a amônia.	189
Figura 61: Espectro de massas (IE 70 eV) de um dos isômeros produto da reação aldólica formada pela reação do acetoacetato de etila e o furfural.	190
Figura 62: Espectro de massas (IE 70 eV) do outro isômero produto da reação aldólica formada pela reação do acetoacetato de etila e o furfural.	190
Figura 63: Espectro de massas (IE 70 eV) de um dos isômeros da imina.	190

Figura 64: Espectro de massas (IE 70 eV) do outro isômero da imina.	191
Figura 65: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D1	191
Figura 66: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D2	192
Figura 67: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D2	192
Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D2	193
Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D2	194
Figura 70: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D3	195
Figura 71: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D3	195
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D3	196
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D3	197
Figura 74: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D4	198
Figura 75: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D4	198
Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D4	199
Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D4	200
Figura 78: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D5	201
Figura 79: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D5	201
Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D5	202
Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D5	203
Figura 82: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D6	204
Figura 83: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D6	204
Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D6	205
Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D6	206
Figura 86: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D7	207
Figura 87: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D7	207
Figura 88: Espectro de massas de alta resolução (ESI) da diidropiridina D7	208
Figura 89: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D7	208
Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D7	209

Figura 91: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D8	210
Figura 92: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D8	210
Figura 93: Espectro de massas de alta resolução (ESI) da diidropiridina D8	211
Figura 94: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D8	211
Figura 95: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D8	212
Figura 96: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D9	213
Figura 97: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D9	213
Figura 98: Espectro de massas de alta resolução (ESI) da diidropiridina D9	214
Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D9	214
Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D9	215
Figura 101: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D10	216
Figura 102: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D10	216
Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D10	217
Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D10	218
Figura 105: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D11	219
Figura 106: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D11	219
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D11	220
Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D11	221
Figura 109: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D12	222
Figura 110: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D12	222
Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D12	223
Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D12	224
Figura 113: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D13	225
Figura 114: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D13	225
Figura 115: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D13	226
Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D13	227
Figura 117: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D14	228

Figura 118: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D14	228
Figura 119: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D14	229
Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D14	230
Figura 121: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D15	231
Figura 122: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D15	231
Figura 123: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D15	232
Figura 124: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D15	233
Figura 125: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D16	234
Figura 126: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D16	234
Figura 127: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D16	235
Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D16	236
Figura 129: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D17	237
Figura 130: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D17	237
Figura 131: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D17	238
Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D17	239
Figura 133: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D18	240
Figura 134: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D18	240
Figura 135: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D18	241
Figura 136: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D18	242
Figura 137: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D19	243
Figura 138: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D19	243
Figura 139: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D19	244
Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D19	245
Figura 141: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D20	246
Figura 142: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D20	246
Figura 143: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D20	247
Figura 144: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D20	248

Figura 145: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina D21	249
Figura 146: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina D21	249
Figura 147: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D21	250
Figura 148: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D21	251

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação de diferentes sistemas bifásicos *	51
Tabela 2: Comparação dos resultados obtidos neste trabalho para a síntese de furfural a partir de D-xilose em sistema bifásico com dados da literatura.	63
Tabela 3: Composição da biomassa de sabugo de milho.	88
Tabela 4: Comparação dos resultados obtidos neste trabalho para a síntese de furfural a partir da biomassa de sabugo de milho em sistema bifásico com dados da literatura.	96
Tabela 5: Otimização do tempo, quantidade de CX4SO ₃ H e temperatura na reação ^a	118
Tabela 6: Comparação dos resultados obtidos neste trabalho para a síntese da diidropiridina D1 a partir do furfural com dados da literatura.	133
Tabela 7: Dados de cristalografia e refinamento para estruturas cristalinas das diidropiridinas D12 e D13.	187

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Algumas aplicações do furfural.	30
Esquema 2: Hidrólise da hemicelulose.	31
Esquema 3: Exemplos de algumas alterações químicas na coroa superior e inferior dos calix[n]arenos. R pode ser são grupos alquilas ou arilas.	35
Esquema 4: Exemplos de reações em que calix[n]arenos foram empregados como organocatalisadores em síntese orgânica.	36
Esquema 5: Exemplos de reações em que CX ₄ SO ₃ H foi empregado como organocatalisador em processos aplicados em biorrefinaria.	38
Esquema 6: Rota da conversão da D-xilose em furfural empregando (A) ácidos de Lewis e (B) ácidos de Brønsted.	58
Esquema 7: Ciclo catalítico proposto para conversão da D-xilose em furfural empregando o CX ₄ SO ₃ H como catalisador.	59
Esquema 8: Avaliação da L-arabinose como substrato para síntese do furfural.	65
Esquema 9: Rota de conversão da D-xilose (A) e L-arabinose (B) em furfural.	66
Esquema 10: Propostas de fragmentações do furfural.	69
Esquema 11: Alguns dos possíveis produtos obtidos a partir da biomassa de sabugo de milho.	74
Esquema 12: Colheita e preparo da biomassa de sabugo de milho.	77
Esquema 13: Exemplo de algumas reações multicomponentes.	105
Esquema 14: Caminho da reação de Hantzsch para obtenção de diidropiridinas proposto por Katritzky e colaboradores, em 1986.	125
Esquema 15: Caminhos da reação de Hantzsch (A, B e C) para obtenção de diidropiridinas propostos por Santos e colaboradores, em 2014.	126
Esquema 16: Caminhos da reação de Hantzsch confirmados (A e B) para obtenção da diidropiridina D1 a partir do furfural, acetoacetato de etila e amônia.	129
Esquema 17: Algumas propostas de fragmentações da diidropiridina D1	137
Esquema 18: Rota sintética geral para a síntese do CX ₄ SO ₃ H.	179

LISTA DE SIGLAS

AC: aquecimento convencional
ATR: reflectância total atenuada
C5: carboidratos com cinco átomos de carbono
C6: carboidratos com seis átomos de carbono
CG-EM: cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas
CHNS: análise elementar de C, H, N e S
CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência
CX4SO₃H: ácido *p*-sulfônico calix[4]areno
CX6SO₃H: ácido *p*-sulfônico calix[6]areno
DES: solvente eutético profundo
ESI: ionização por electrospray
FTIR: espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
FTIR-ATR: espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier equipado com acessório de reflectância total atenuada
HRMS: espectrometria de massas de alta resolução
ICP-OES: espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado
IE: impacto de elétrons
IMO: irradiação de micro-ondas
IR: índice de refração
IV: infravermelho
PHSA: ácido *p*-hidroxibenzenosulfônico
PTSA: ácido *p*-toluenosulfônico
Q-TOF: Quadrupolo Tempo-de-Voo
RMN: ressonância magnética nuclear
TMB: 1,3,5-trimetoxibenzeno
UV-Vis: ultravioleta e visível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	24
1.1. Recursos fósseis e problemas ambientais.....	24
1.2. Química Verde	25
1.3. Biomassas.....	26
1.4. Furfural.....	29
1.1. Organocatalisadores	33
1.2. Calix[n]arenos	34
1.3. Irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento	38
2. OBJETIVOS.....	42
2.1. Objetivo geral	42
2.2. Objetivos específicos	42
3. CAPÍTULO 1: DESENVOLVIMENTO DE PROCESSO CATALÍTICO PARA SÍNTESE DO FURFURAL A PARTIR DA D-XILOSE E AVALIAÇÃO DE OUTROS CARBOIDRATOS C5.....	43
3.1. Introdução	43
3.2. Objetivos	45
3.2.1. Objetivo geral.....	45
3.2.2. Objetivos específicos.....	45
3.3. Metodologia	46
3.3.1. Materiais e instrumentos	46
3.3.2. Síntese do CX4SO ₃ H	46
3.3.3. Processo geral para síntese do furfural a partir da D-xilose	46
3.3.4. Avaliação do reuso do sistema catalítico	47
3.3.5. Quantificação do furfural obtido a partir da D-xilose por CG-EM.....	47
3.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	49
3.4.1. Avaliação de diferentes sistemas bifásicos.....	49
3.4.2. Avaliação do efeito do tempo, carga de catalisador e temperatura na síntese do furfural a partir da D-xilose.....	52
3.4.3. Comparação da atividade catalítica do CX4SO ₃ H com outros catalisadores ácidos.....	55
3.4.4. Reuso do sistema catalítico	56
3.4.5. Proposta mecanística para conversão da D-xilose em furfural.....	57

3.4.6.	Comparação da metodologia desenvolvida para conversão de D-xilose em furfural com outras relatadas na literatura.....	59
3.4.7.	Avaliação da L-arabinose como substrato na síntese do furfural.....	65
3.4.8.	Caracterização do furfural	67
3.5.	Conclusões	71
4.	CAPÍTULO 2: DESENVOLVIMENTO DE PROCESSO CATALÍTICO PARA SÍNTESE DO FURFURAL A PARTIR DE BIOMASSA DE SABUGO DE MILHO	72
4.1.	Introdução	72
4.2.	Objetivos	75
4.2.1.	Objetivo geral.....	75
4.2.2.	Objetivos específicos.....	75
4.3.	Metodologia	76
4.3.1.	Materiais e instrumentos	76
4.3.2.	Caracterização da biomassa de sabugo de milho	77
4.3.2.1.	Umidade	77
4.3.2.2.	Teor de cinzas	78
4.3.2.3.	Teor de extrativos.....	78
4.3.2.4.	Lignina solúvel, insolúvel e total	79
4.3.2.5.	Teor de carboidratos	80
4.3.2.6.	Teor de metais.....	80
4.3.2.7.	Microscopia eletrônica de varredura	81
4.3.3.	Procedimento geral para síntese do furfural a partir do sabugo de milho .	81
4.3.4.	Quantificação do furfural obtido a partir da biomassa de sabugo de milho por CG-EM.....	81
4.3.5.	Quantificação do HMF por CG-EM.....	82
4.3.6.	Quantificação da D-xilose, L-arabinose e D-glicose por CLAE-IR	83
4.3.7.	Avaliação do reuso do sistema catalítico	85
4.4.	Resultados e Discussão	87
4.4.1.	Composição da biomassa de sabugo de milho	87
4.4.2.	Avaliação do efeito do tempo, carga de catalisador e temperatura na síntese do furfural a partir da biomassa de sabugo de milho.....	89
4.4.3.	Reuso do sistema catalítico	92
4.4.4.	Comparação da metodologia desenvolvida para conversão da biomassa de sabugo de milho em furfural com outras relatadas na literatura.....	94
4.4.5.	Análise geral dos produtos obtidos a partir da biomassa de sabugo de milho.....	97

4.4.6.	Espectroscopia na região do infravermelho e microscopia eletrônica de varredura da biomassa de sabugo de milho <i>in natura</i> e recuperada.....	99
4.5.	Conclusões	103
5.	CAPÍTULO 3: SÍNTESE DE DIIDROPIRIDINAS DE HANTZSCH EMPREGANDO UMA REAÇÃO MULTICOMPONENTE E ALDEÍDOS FURÂNICOS DERIVADOS DA BIOMASSA LIGNOCELULÓSICA COMO SUBSTRATOS.....	104
5.1.	Introdução	104
5.2.	Objetivos	111
5.2.1.	Objetivo geral.....	111
5.2.2.	Objetivos específicos.....	111
5.3.	Metodologia	112
5.3.1.	Materiais e instrumentos	112
5.3.2.	Avaliação de parâmetros reacionais para síntese de diidropiridinas, preparo e análise de amostras.....	113
5.3.3.	Síntese e purificação de diidropiridinas	114
5.3.4.	Difração de raios-X de monocristal	115
5.3.5.	Reutilização de CX4SO ₃ H	115
5.3.6.	Estudo mecanístico	116
5.4.	Resultados e discussões.....	117
5.4.1.	Avaliação do efeito do tempo, quantidade de CX4SO ₃ H e temperatura no rendimento da diidropiridina D1.....	117
5.4.2.	Comparação da atividade catalítica do CX4SO ₃ H com alguns ácidos comerciais.....	119
5.4.3.	Avaliação de outros aldeídos furânicos como substratos na síntese de diidropiridinas	120
5.4.4.	Reuso do catalisador.....	122
5.4.5.	Estudo do mecanismo da reação	124
5.4.6.	Comparação da metodologia desenvolvida para síntese da diidropiridina D1 a partir do furfural com outras relatadas na literatura	129
5.4.7.	Caracterização da diidropiridina D1.....	135
5.4.8.	Caracterização das diidropiridina D2–D21	140
5.5.	Conclusões	154
6.	CONCLUSÕES GERAIS.....	155
7.	REFERÊNCIAS	156
8.	APÊNDICE	178

8.1. Síntese e caracterização do CX4SO₃H.....	178
8.1.1. Dados espectroscópicos dos calix[4]arenos.....	179
8.2. Cromatograma das análises dos carboidratos presentes na fase aquosa do sistema bifásico	186
8.3. Raio-X	187
8.4. Espectros de massas do estudo mecanístico	189
8.5. Espectros das diidropididinas D2-D21.....	192

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1. Recursos fósseis e problemas ambientais

Desde a primeira revolução industrial, a sociedade vem se tornando dependente do uso dos recursos fósseis – petróleo, carvão mineral e gás natural – para a obtenção de insumos químicos, materiais, combustíveis e energia. Isso levou ao consumo desenfreado dessas matérias-primas de fonte não-renováveis e vem gerando uma série de problemas ambientais, como a chuva ácida, a acidificação dos oceanos e o agravamento do efeito estufa¹⁻⁵. Todos esses problemas estão associados a queima de combustíveis fósseis, que liberam gases para atmosfera, como o dióxido de carbono, o óxido nitroso e dióxido de enxofre. Vale ressaltar que o dióxido de carbono, em especial, é o principal responsável pelas mudanças climáticas relacionadas ao aquecimento global, visto que ele leva ao agravamento do efeito estufa, causando uma maior retenção de calor na atmosfera terrestre^{1,2}.

Diante desse cenário, líderes mundiais já realizaram reuniões e tratados, como o Protocolo de Kyoto e o Acordo de Paris, com objetivo de discutir esses problemas ambientais e encontrar uma solução para esse problema que é considerado uma emergência mundial. Entre as medidas em potencial que têm como finalidade deter e até retroceder as mudanças climáticas causadas devido ao uso irresponsável dos recursos fósseis, está a substituição deles por matérias-primas de fontes renováveis. Essa substituição é encorajada e existe uma necessidade que vai além dos impactos ambientais causados pelo consumo de recursos fósseis, visto que esses são de origem não-renovável, e possuem uma estimativa para se esgotarem ainda nesse século^{1,2,6,7}.

Esse agravante do fim desses recursos naturais tem impulsionado o processo de transição energética para fontes mais limpas de energia, visto que a escassez dos recursos fósseis pode gerar uma crise energética, além de acarretar a ausência de insumos químicos para produção de materiais, defensivos agrícolas, fármacos, entre outros. No entanto, ainda é um desafio a substituição dos recursos fósseis por fontes mais limpas de energia e materiais que sejam economicamente viáveis^{1,6,8}.

Diante dessas importantes questões, inúmeras pesquisas com a finalidade da substituição dos recursos fósseis e seus derivados vêm sendo realizadas. Nesse contexto, a química possui um papel fundamental para o desenvolvimento de materiais e combustíveis a partir de fontes renováveis e economicamente viáveis. No entanto, é importante que haja melhorias no setor

químico para, além dessas características, conseguir alcançar processos sustentáveis e ambientalmente amigáveis. Diante dessa necessidade, surgiu a Química Verde^{9,10}.

1.2. Química Verde

O conceito da Química Verde surgiu no final dos anos 1990, tendo Paul Anastas e John Warner como principais idealizadores. Ela prioriza o desenvolvimento químico sustentável, minimizando os impactos ambientais e danos à saúde humana^{11,12}. Inicialmente, a Química Verde foi fundamentada pelos seus criadores por meio de um conjunto de doze princípios, baseados em preceitos ambientalmente amigáveis, que são: prevenir a geração de resíduos, priorizar a economia de átomos em processos de síntese, desenvolver compostos quimicamente seguros, realizar síntese empregando reagentes de baixa toxicidade, empregar matérias-primas renováveis (como biomassas), diminuir e excluir o uso de solventes e auxiliares, ressaltar a eficiência energética, reduzir o uso de processos de derivatização (como adição de grupos de proteção), investir em processos envolvendo catálise, priorizar o desenvolvimento de compostos degradáveis (que não persistem no meio ambiente), priorizar a aplicação de análises em tempo real e prevenir a ocorrência de acidentes através de processos químicos seguros^{9,11,13,14}.

Com a estruturação desses princípios, a Química Verde assumiu um papel fundamental na transição energética e na obtenção de produtos ambientalmente amigáveis a partir de fontes renováveis. Diante disso, nas últimas décadas, esse conceito tem influenciado inúmeras pesquisas, projetos e processos industriais, de forma que ela acompanha o surgimento contínuo de novas tecnologias. Além disso, a busca pela Química Verde está se tornando cada vez mais prioritária e, com isso, conceitos adicionais têm surgido para complementar os seus princípios, como por exemplo a economia circular, produzir mais com menos, resíduos como matérias-primas e biorrefinaria. Assim, a Química Verde impacta na busca pelo desenvolvimento de estratégias bioeconômicas sustentáveis que visem a melhoria na qualidade de vida, sem interromper o desenvolvimento tecnológico e amenizando os prejuízos gerados ao meio ambiente^{10,13,15,16}.

Portanto, com a Química Verde foi introduzida a análise do ciclo de vida de produtos, considerando o impacto de toda a cadeia do processo químico. Isso inclui a avaliação da origem da matéria-prima, sua toxicidade, biodegradabilidade, bioacumulação, emissões de gases relacionados ao efeito estufa, aplicação do produto, interesse do consumidor e possíveis opções de descarte ou reciclagem no final do processo. Logo, ela é uma ferramenta de grande importância na busca pela substituição dos recursos fósseis.

Diante dessa problemática que envolve o emprego dos recursos fósseis, uma alternativa com potencial para substituí-los como matéria-prima em inúmeros processos industriais são as biomassas. Vale ressaltar que o uso delas e a Química Verde estão intrinsecamente conectados. Isso porque a abordagem sustentável da Química Verde fornece as diretrizes e os princípios necessários para aproveitar todo o potencial das biomassas como matéria-prima renovável, impulsionando a transição para uma indústria química mais sustentável e reduzindo a dependência dos recursos fósseis^{12,16-18}.

1.3. Biomassas

A biomassa é todo material de fonte renovável de origem biológica, como madeira, restos agrícolas, resíduos de alimentos, resíduos de animais, cereais, entre outros^{19,20}. As biomassas podem ser divididas principalmente em três grandes grupos: os açúcares e amido, que podem ser obtidos diretamente de culturas agrícolas, como a cana-de-açúcar, a beterraba e o milho^{19,21}; as fontes triglicerídeas, que são os óleos vegetais, gorduras animais e óleos de microalgas^{19,22}; e a biomassa lignocelulósica, que é uma matéria-prima de origem vegetal, como madeira, folhas, galhos e restos de culturas agrícolas^{23,24}.

Entre as biomassas renováveis disponíveis, a lignocelulósica é uma das mais valiosas. Isso ocorre principalmente pela sua grande abundância e por suas inúmeras possibilidades de aplicação, desde a indústria alimentícia até a de biocombustíveis^{19,25}. No mundo, se produz a cada ano aproximadamente $1,5 \times 10^{11}$ toneladas de restos florestais e agrícolas, compostos principalmente por biomassa lignocelulósica. Diante disso, o emprego desses materiais como matéria-prima nas indústrias permite estabelecer uma integração e equilíbrio entre a produção agrícola, a de alimentos, a de biocombustíveis, a de produtos químicos e a de energia, visto que constantemente essas biomassas são deixadas no campo ou descartadas, sem terem suas potenciais aplicações exploradas, além do fato de que esses resíduos não são comestíveis^{19,23,24}.

A biomassa lignocelulósica é constituída principalmente por três biopolímeros: a celulose, a hemicelulose e a lignina^{25,26} – esses componentes são encontrados nas paredes celulares vegetais, com uma composição típica de 40-50%, 25-35% e 15-20%, respectivamente, em base seca (a variação da composição da biomassa depende da espécie vegetal e das condições de crescimento) (**Figura 1**)²⁶⁻²⁸. A celulose é o recurso orgânico mais abundante no mundo, composto a partir de 7000 a 15000 unidades monoméricas de D-glicoses ligadas entre si por ligações glicosídicas β -1,4. Ela é um polissacarídeo linear fibroso com as cadeias mantidas ligadas entre si por meio de ligações

de hidrogênio^{25,29}. Já a hemicelulose é um biopolímero amorfo formado a partir de diferentes unidades monoméricas de pentoses, como a L-arabinose e a D-xilose, de hexoses, como D-glicose e D-galactose, e de ácidos urônicos, como os ácidos glucorônico e galacturônico. A hemicelulose possui um grau de polimerização menor do que a celulose, comumente de cadeia ramificada, e é constituída majoritariamente por D-xilose^{25,30}. Por fim, a lignina é um biopolímero amorfo complexo formado por unidades monoméricas de fenilpropanos, ligados entre si principalmente por ligações do tipo éter e ligação carbono-carbono³¹.

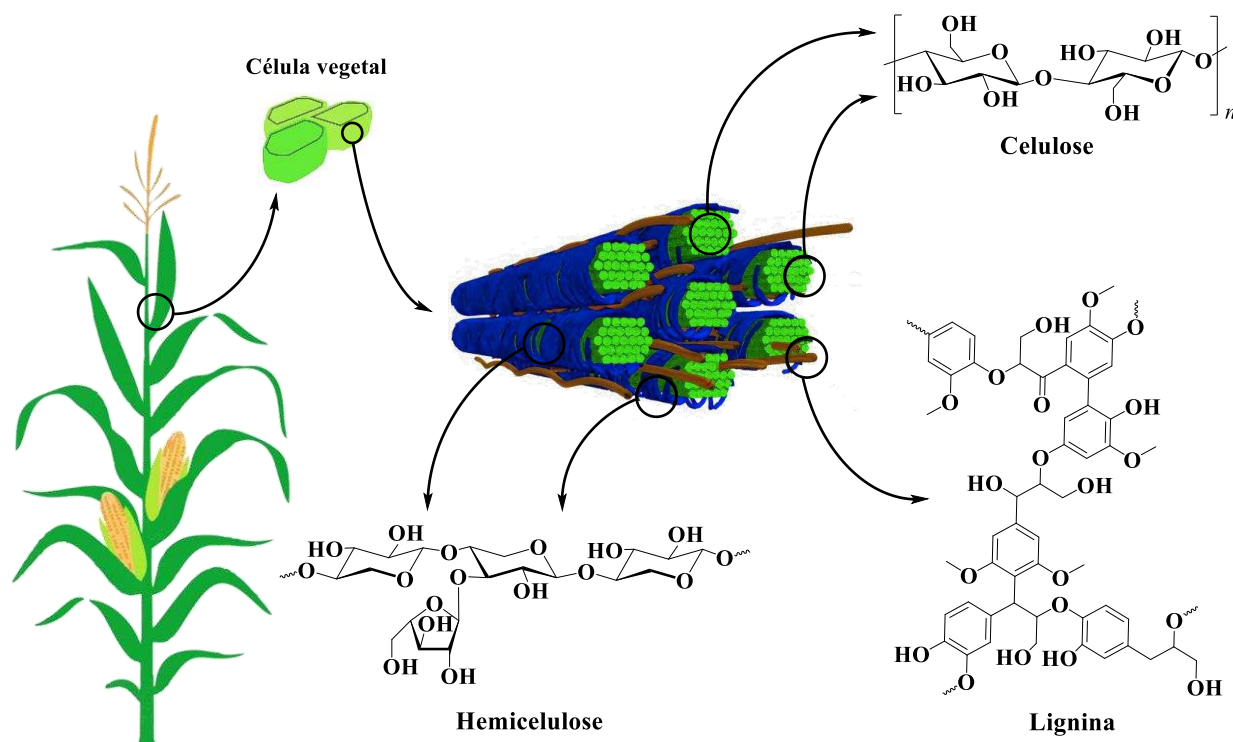


Figura 1: Composição geral da biomassa lignocelulósica (imagem adaptada de Raud e colaboradores, 2019)³².

Entre os produtos químicos que podem ser obtidos a partir da biomassa lignocelulósica, merecem grande destaque os compostos furânicos. Esses compostos são caracterizados por possuírem um anel furano em sua estrutura (**Figura 2**). O interesse neles se dá principalmente porque eles são substâncias de alto valor agregado, consideradas como moléculas plataformas, e que tem potencial aplicação na produção de biocombustíveis, materiais e insumos químicos. Eles podem ser produzidos a partir de reações de desidratação de carboidratos de cinco (C5) e seis (C6) átomos de carbonos, catalisadas por ácido. Nessas reações, dependendo do substrato, pode-se obter

compostos furânicos como o furfural, o 5-metilfurfural e o 5-hidroximetilfurfural (HMF) (**Figura 2**)^{20,27,33}.

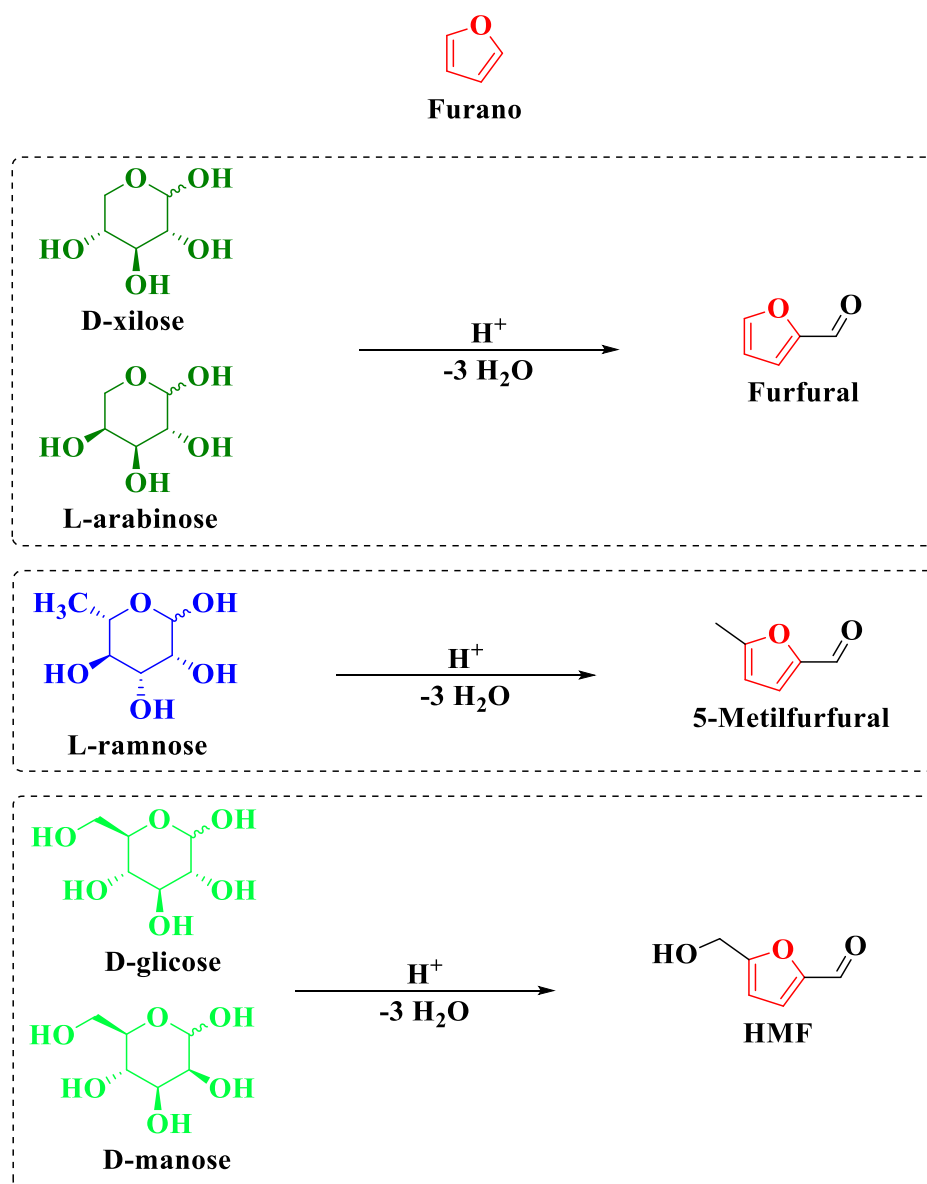


Figura 2: Estrutura do furano, alguns substratos para síntese do furfural, 5-metilfurfural e HMF e suas estruturas químicas.

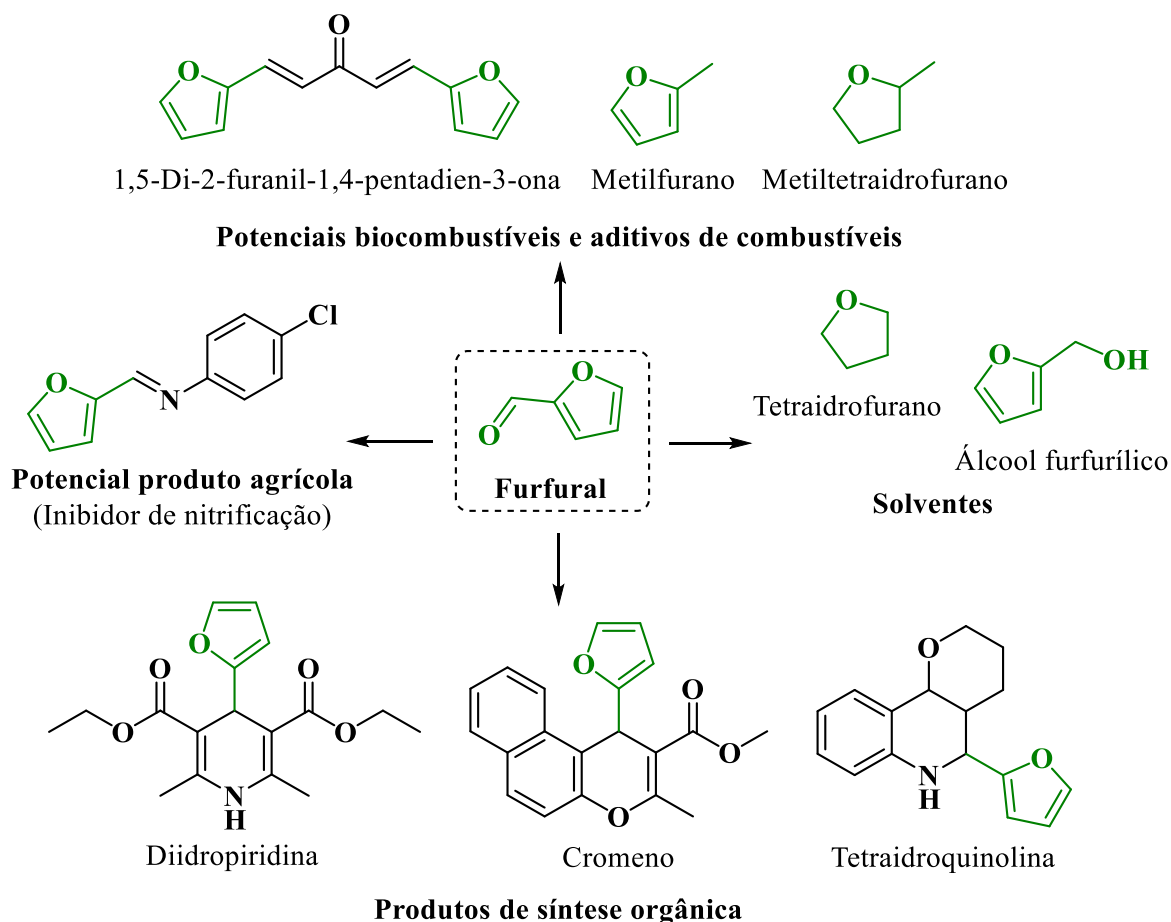
Já existem inúmeros métodos para a transformação da biomassa lignocelulósica em produtos de alto valor agregado, plataformas químicas e energia, como os processos catalíticos, combustão, gaseificação, pirólise, fermentação, hidrólise, entre outros³⁴. No entanto, mesmo com muitas vantagens do emprego dessa biomassa como matéria-prima em diversos setores industriais,

ainda existem muitos desafios para que sua implantação seja viável economicamente frente aos recursos fósseis, visto que ela é uma matriz química complexa³⁵.

Diante do exposto, é evidente a necessidade do desenvolvimento de novas tecnologias e processos para implementação da biomassa lignocelulósica como principal matéria-prima. Dentre os desafios enfrentados com os processos de biorrefinaria, é importante destacar o desenvolvimento de novos catalisadores e processos catalíticos, além do aperfeiçoamento da forma de aquecimento, de forma a tornar os processos mais sustentáveis e economicamente viáveis.

1.4. Furfural

Entre os compostos furânicos derivados da biomassa lignocelulósica, o furfural se destaca pelo seu grande potencial. Ele é uma molécula plataforma versátil e de alto valor agregado produzido por meio de reações de desidratação catalisadas por ácidos, empregando principalmente como substratos carboidratos com cinco átomos de carbono (C5) – como a D-xilose e L-arabinose – do quais podem ser obtidos diretamente³⁶. Ele pode ser utilizado diretamente como solvente e como fungicida^{37,38}, além de possuir inúmeras aplicações valiosas em potencial, como na produção de biocombustíveis^{39,40}, aditivos de combustíveis⁴¹, resinas⁴², adesivos⁴³, fármacos⁴⁴, solventes⁴¹, para síntese de potenciais produtos agrícolas⁴⁵, para síntese de produtos com potenciais aplicações biológicas (como cromenos, tetraidroquinolinas e diidropiridinas)^{46–49}, entre outros⁴¹ (**Esquema 1**).

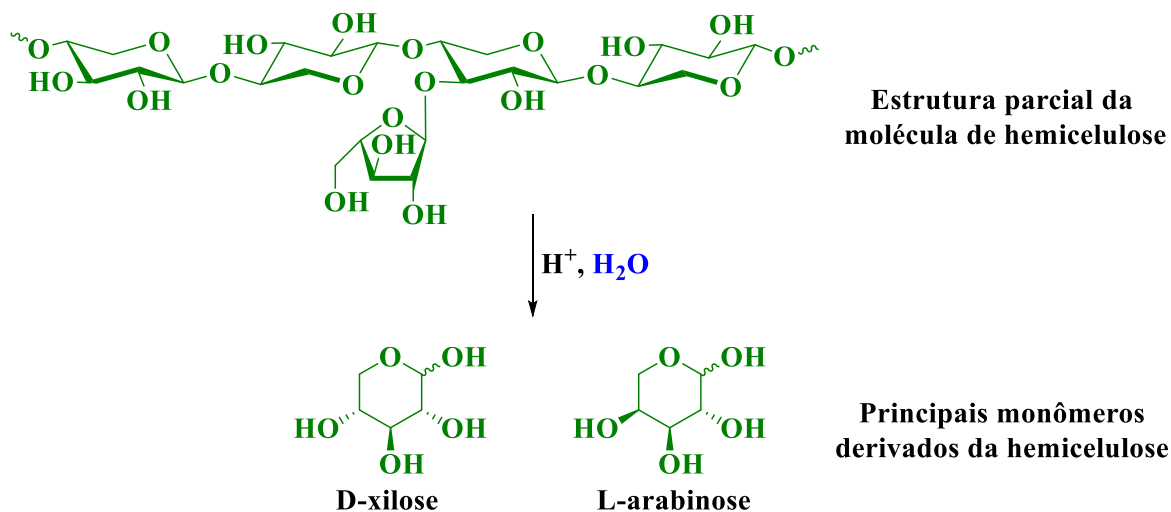


Esquema 1: Algumas aplicações do furfural.

Dentre as três frações poliméricas da biomassa, o furfural pode ser obtido a partir da hemicelulose, visto que ela é um biopolímero constituído majoritariamente por monômeros de carboidratos C5. Na maior parte das vezes, esses carboidratos estão organizados em cadeias de xilanas, que são constituídas principalmente por D-xiloses ligadas predominantemente por ligações do tipo 1,4- β -D-xilopiranosídicas (**Esquema 2**). Além de possuir os monômeros necessários para síntese do furfural, o fato da hemicelulose ser o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza, encoraja seu uso para a produção dessa plataforma química^{25,30,36,50}.

Entre as biomassas disponíveis com maiores teores desse polissacarídeo, pode-se mencionar a palha de trigo, a casca do arroz, a casaca de aveia, o bagaço de cana-de-açúcar, as fibras de coco e o sabugo de milho. Dessas, uma das mais disponíveis é o sabugo de milho, uma vez que ele é gerado como um resíduo agroindustrial, sendo descartados e/ou queimados cerca de 144 milhões de toneladas por ano em todo mundo⁵¹. Diante disso, o sabugo de milho é uma matéria-prima promissora para a síntese de furfural. No entanto, para que esse processo ocorra de forma

vantajosa, é necessário que sejam empregados catalisadores capazes de auxiliar na hidrólise das cadeias poliméricas da hemicelulose, formando seus monômeros (**Esquema 2**) e, em seguida, na desidratação das pentoses (D-xilose e L-arabinose)^{50,52}. Vale ressaltar que o furfural pode ser obtido diretamente de qualquer um desses carboidratos C5. No entanto, a maior parte dos estudos emprega a D-xilose como substrato, o que se deve tanto à sua maior abundância quanto seu menor custo^{28,53,54}.



Esquema 2: Hidrólise da hemicelulose.

O potencial do furfural como um produto comercial foi descoberto em 1921, pela *Quaker Oats Company*. Esta empresa tinha como problema durante a produção de farinha de aveia a grande produção de cascas desse cereal. Embora inicialmente consideradas adequadas como alimento para o gado, essas cascas mostraram-se apenas parcialmente digeríveis por esses animais. Logo, esse subproduto da linha de produção da aveia não tinha utilidade e era descartado. Então, na busca por uma maneira de valorizar esse subproduto, a *Quaker Oats* realizou uma série de experimentos e constatou que o tratamento das cascas com ácido sulfúrico diluído resultava na produção de furfural em quantidades úteis para diversos fins comerciais^{55,56}. Nos dias atuais, já existem processos industriais reportados para conversão catalítica de biomassas ricas em hemicelulose em furfural. Por exemplo, pode-se citar a própria tecnologia de batelada desenvolvida da *Quaker Oats*, que foi aperfeiçoada ao longo dos anos e é a primeira a ser aplicada em escala industrial^{27,50}.

Nesse processo, como já dito, a casca de aveia é empregada como matéria-prima e o ácido sulfúrico como catalisador (2% (m/m)). Após mistura da biomassa com o ácido, eles são submetidos a aquecimento a 153 °C por 5 horas, sob uma pressão de 5 atm, em reatores rotatórios.

No final da produção, o furfural é separado do resíduo ácido por destilação fracionada e é obtido com rendimentos de 50 a 52%. Além desse processo, a *Quaker Oats* também desenvolveu um processo de tecnologia contínua para síntese do furfural. Para isso, empregaram um reator com vapor super aquecido (650 °C) para fornecer a energia para reação de obtenção do furfural a partir do bagaço de cana, empregando como catalisador o ácido sulfúrico e aquecimento a 184 °C por 1 hora. Nesse processo, eles obtêm o furfural com 55% de rendimento^{27,50}.

Além desses dois processos, atualmente existe uma variante do processo em batelada *Quaker Oats* que é a tecnologia de batelada Chinesa, e que produz o furfural com cerca de 50% de rendimento empregando como matéria-prima o sabugo de milho. Nesse processo, a biomassa é misturada ao catalisador (ácido sulfúrico 4% (m/m)). Após essa mistura, eles são submetidos a aquecimento a 160-165 °C, sob uma pressão de 6 a 7 atm, por 4 a 5 horas. Essa tecnologia possui como principal diferença da tecnologia de batelada da *Quaker Oats* o tipo de reatores empregados, visto que a tecnologia Chinesa não utiliza reatores giratórios^{27,37}.

Outro processo desenvolvido para fins industriais é a tecnologia desenvolvida pela *Huaxia* e modificada pela *Westpro*. Nesse processo, é empregado como matéria-prima o sabugo de milho e a casca de arroz para produção do furfural em escala industrial, com rendimentos de 30 a 50%. Para isso, essa tecnologia usa reatores de leito fixo, onde a biomassa é aquecida a 180 °C sob a pressão de 10 atm. Para remoção contínua do furfural do reator, ele é arrastado por vapor de água, injetado no reator continuamente. Após sair do reator, ele é filtrado, condensado e, por fim, destilado^{27,50}.

Além desses processos, também existem outros que são aplicados industrialmente, como por exemplo a tecnologia da *SupraYield* e da *Biofine*^{27,50}. No entanto, uma desvantagem que todos esses processos industriais apresentam em comum é o emprego de ácidos minerais – ácido sulfúrico e o ácido fosfórico – como catalisadores. Esses ácidos, além de serem tóxicos para o ser humano e nocivo para o meio ambiente, são corrosivos, o que prejudica todo o processo, em função da deterioração dos reatores^{27,50,57–59}.

Diante disso, o desenvolvimento de novos catalisadores que contornam esses problemas é imprescindível²⁷. Nesse sentido, já foram reportados vários catalisadores para a transformação da biomassa e de seus derivados, que propõem minimizar problemas no processo e também torná-lo mais sustentável. Entre esses catalisadores, já foram reportados sistemas catalíticos que empregam substâncias com natureza de ácido de Lewis e ácido de Brønsted, desde metais a moléculas

orgânicas, sistemas homogêneos e heterogêneos, além de sistemas empregando enzimas, solventes eutéticos profundos, líquidos iônicos, entre outros⁶⁰⁻⁶³.

Entre todos esses tipos de catalisadores e sistemas catalíticos disponíveis, os catalisadores orgânicos, também conhecidos como organocatalisadores, têm atraído grande atenção por possuírem grande potencial para aplicação em processos de biorrefinaria. A aplicação desses catalisadores nessa área surgiu recentemente e já tem sido relatados estudos do uso desses organocatalisadores na conversão e valorização de biomassa. No entanto, eles ainda são pouco explorados no processo de síntese do furfural^{64,65}.

1.1. Organocatalisadores

Conforme mencionado, a catálise figura entre os doze princípios fundamentais da Química Verde, sendo especialmente relevante no processo de valorização da biomassa. Isso porque o uso de catalisadores aumenta a seletividade e a eficiência das reações químicas, contribuindo para a redução na geração de resíduos⁶⁶⁻⁶⁹. Diversos catalisadores têm sido descritos para a conversão da biomassa^{63,70-74}, mas os organocatalisadores têm se destacado, demonstrando eficácia na conversão de biomassa lignocelulósica, carboidratos e outros materiais provenientes da biomassa em produtos químicos de alto valor agregado^{64,75}.

Os organocatalisadores são definidos como compostos orgânicos que são capazes de acelerar reações químicas. Muitos estudos relatam que essa classe de catalisadores é capaz de replicar ações de enzimas e de catalisadores inorgânicos. Além disso, os organocatalisadores possuem vantagens que estes outros não possuem (principalmente frente aos catalisadores metálicos), como serem facilmente obtidos de fontes renováveis e não possuírem metais em sua estrutura, além de serem, em sua grande maioria, de baixa toxicidade, de fácil manuseio, de alta seletividade, de alta estabilidade ao oxigênio do ar e à umidade, e de baixo custo^{64,75-77}.

Diante de tantas vantagens dos organocatalisadores, é justificável o interesse em empregá-los em processos de biorrefinaria. O interesse inicial por estes catalisadores pela área acadêmica e industrial foi devido à eficiência em síntese orgânica e de polímeros. Mas, visto que a organocatálise está coerente com alguns dos princípios da química verde (processos mais sustentáveis, emprego de produtos químicos menos perigosos, projeção de produtos químicos mais seguros e o uso de fontes renováveis como matéria-prima), ela tem sido aplicada a diferentes estudos. Como exemplo, pode-se citar os processos de valorização de biomassas^{64,75-78}.

Diferentes classes de organocatalisadores têm sido reportadas em processos de conversão de biomassas e derivados. Entre essas, é possível destacar o dimetilsulfóxido, alguns líquidos iônicos (como o cloreto de 1-*H*-3-metilimidazólio e o 1-butil-3-metilimidazólio), sais quaternários de amônio (como a betaína) e os ácidos sulfônicos dos calix[*n*]arenos^{64,79,80}. Os calix[*n*]arenos, em especial, vêm ganhando destaque como catalisadores orgânicos promissores na conversão eficiente de carboidratos e biomassas, o que tem impulsionado o interesse neles para uso em processos de biorrefinaria^{79,81–87}.

1.2. Calix[*n*]arenos

Os calix[*n*]arenos são macrociclos construídos a partir de fenóis, ligados entre si por ligações metilênicas na posição *orto* a hidroxila (**Figura 3(a)**). O tamanho desses macrociclos podem variar de 3 a 20 unidades fenólicas, e o “*n*” em sua nomenclatura representa o número dessas unidades. Já o restante do nome, foi dado por David Gustche, que observou uma similaridade entre o calix[4]areno e o vaso grego *calix crater*⁸⁸ (**Figura 3 (b) e (c)**).

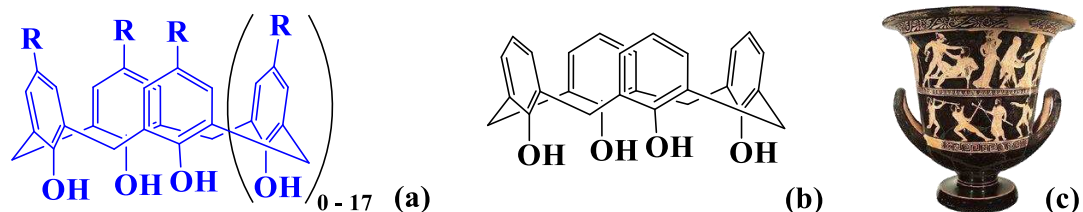
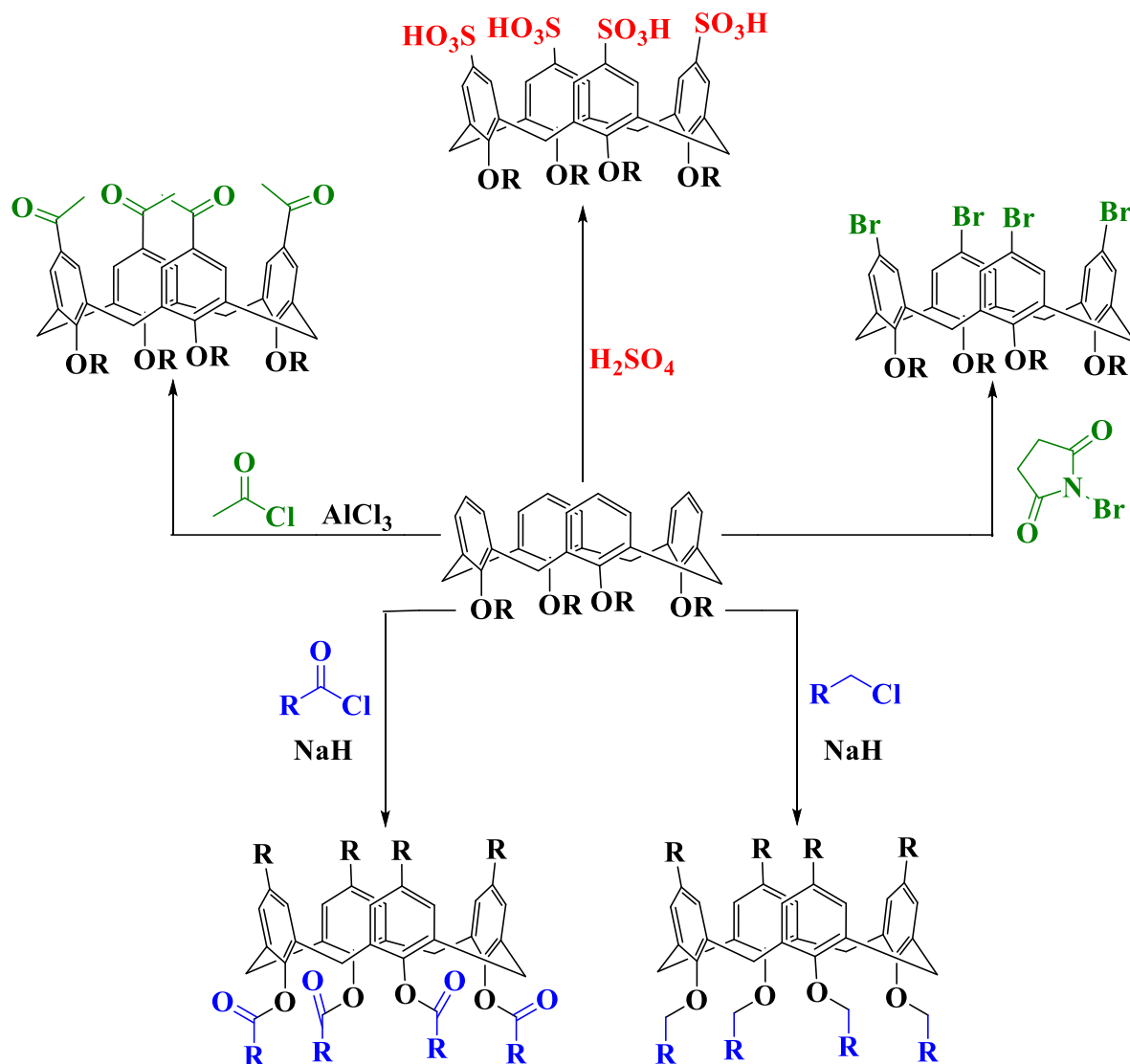


Figura 3: (a) Estrutura geral dos calix[*n*]arenos (b) estrutura do calix[4]areno e (c) o vaso grego *calix crater*.

A história dessa classe de moléculas iniciou-se em 1872, quando Adolf von Baeyer estudou a reação entre fenóis e formaldeído, na presença de ácidos, e observou a formação de um material “semelhante a cimento”. Essa descoberta foi a precursora para o início da produção do baquelite, que é uma resina fenólica polimérica, similar ao plástico, desenvolvida por Leo Baekeland. Em 1942, Alois Zinke ao estudar o processo de cura do baquelite, descobriu o tetrâmero de fenol-formaldeído. No entanto, foi somente depois de 1970, que a química dos calix[*n*]arenos teve grande desenvolvimento, através das pesquisas de Gustche, que começou a estudar a química desses macrociclos e fundamentar pesquisas sobre essas moléculas⁸⁸.

Atualmente, o estudo dos calix[*n*]arenos é de grande interesse, pois suas propriedades químicas podem ser moldadas conforme a necessidade, conseguindo manipular, por exemplo, sua hidrofobicidade e solubilidade⁸⁸. Isso é possível através da alteração dos substituintes presentes no

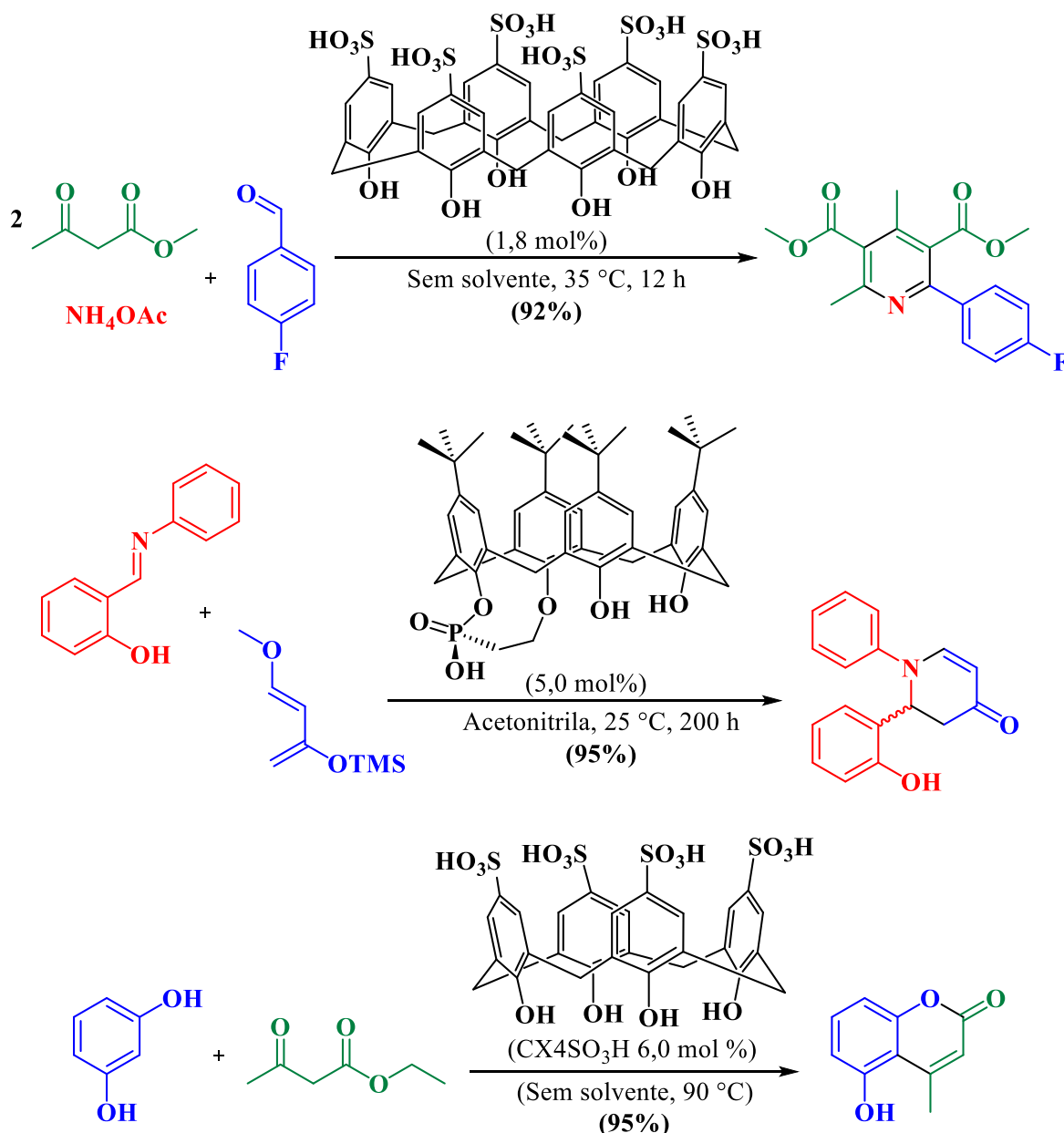
macrociclo em sua coroa superior – por meio de reações de substituição eletrofílica aromática, como sulfonação, bromação e acilação – e coroa inferior, por meio de reações de esterificação e eterificação^{88–90} (**Esquema 3**).



Esquema 3: Exemplos de algumas alterações químicas na coroa superior e inferior dos calix[n]arenos. R pode ser são grupos alquilas ou arilas.

Outro ponto interessante dos calix[n]arenos é que muitos deles possuem uma conformação de cone, similar a um vaso. Isso acarreta um interesse especial sobre essas moléculas na área de química supramolecular, pois eles podem formar sistemas de automontagem e complexos de inclusão através da interação hóspede-hospedeiro, entre a cavidade do macrociclo e a molécula hóspede^{65,88}. Diante dessas características, existem inúmeras oportunidades de pesquisas

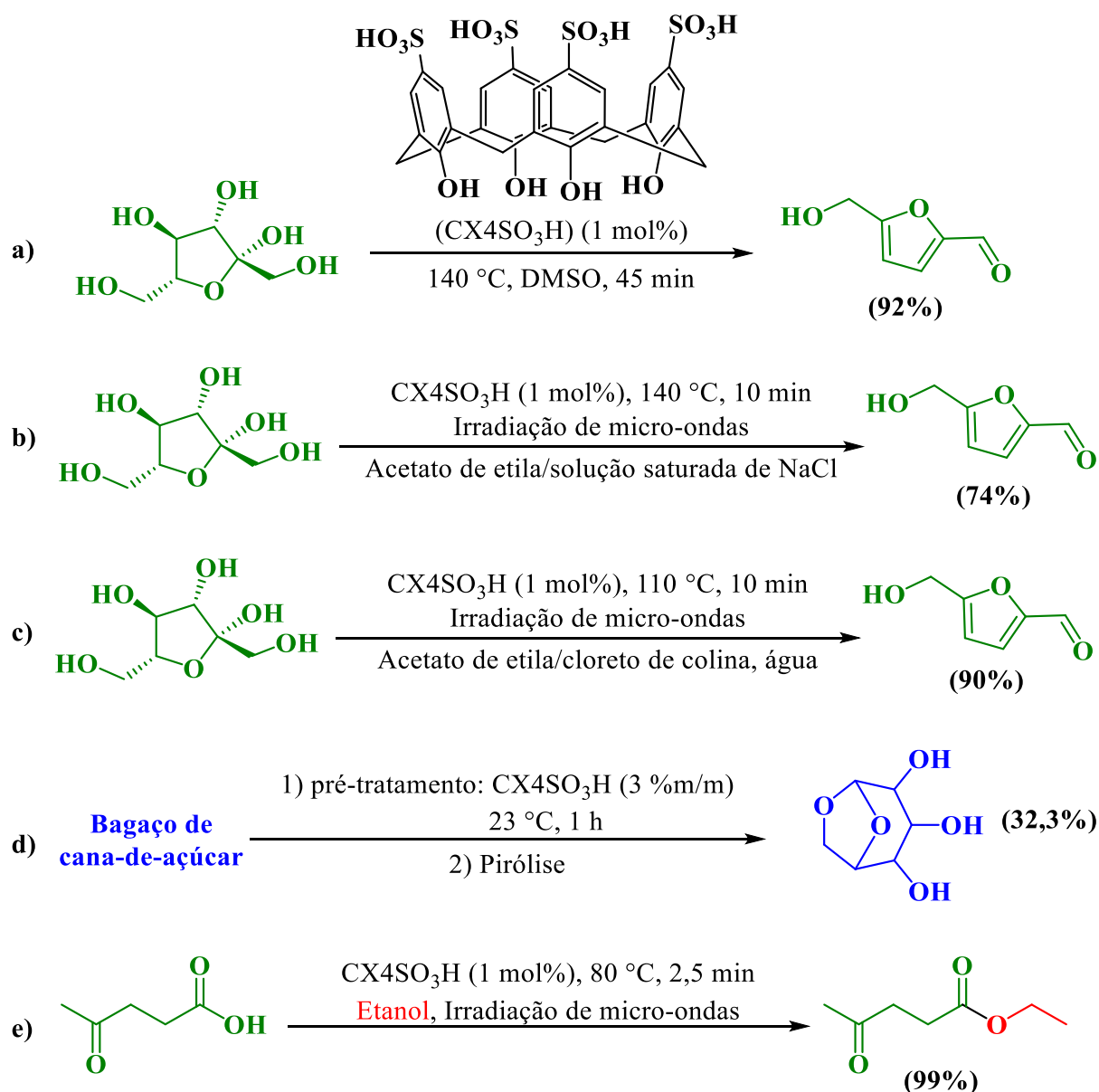
importantes em diversas áreas, inclusive para o desenvolvimento de sistemas catalíticos, como por exemplo, na obtenção de heterociclos com potenciais aplicações farmacológicas^{65,79} (**Esquema 4**).



Esquema 4: Exemplos de reações em que calix[*n*]arenos foram empregados como organocatalisadores em síntese orgânica.

Essa atividade catalítica dos calix[*n*]arenos muitas vezes está atrelada a capacidade de formarem sistemas hóspede-hospedeiro. Isso ocorre porque esses sistemas supramoleculares, que são formados por interações não covalentes, podem estabilizar intermediários de reações químicas, acelerando-as^{65,91-94}.

Entre os calix[*n*]arenos já reportados com bom desempenho catalítico, o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (CX₄SO₃H) tem sido estudado como organocatalisador em diferentes transformações químicas^{65,79}. Entre essas transformações, merecem ser ressaltadas o emprego dele nos processos de conversão de carboidratos e de biomassa para produção de plataformas químicas e produtos de alto valor agregado, como por exemplo na reação de desidratação de monossacarídeos de seis átomos de carbono para produção HMF (**Esquema 5 (a)**, **(b)** e **(c)**), no pré-tratamento de biomassa para produção de levoglucosana empregando pirólise (**Esquema 5 (d)**) e na reação de esterificação do ácido levulínico para obtenção de aditivos de combustíveis (**Esquema 5 (e)**)^{79,81-87}.



Esquema 5: Exemplos de reações em que CX4SO₃H foi empregado como organocatalisador em processos aplicados em biorrefinaria.

1.3. Irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento

Como já mencionado, com o emprego de catalisadores é possível converter, com grande eficiência, biomassa lignocelulósica e seus derivados em produtos de alto valor agregado. Porém, a seleção adequada da fonte de aquecimento desempenha um papel crucial na valorização da biomassa e em processos de biorrefinaria⁹⁵. Isso ocorre porque muitas transformações requerem altas temperaturas para atingir a energia de ativação necessária para que a reação ocorra de forma

rápida, levando ao produto desejado. Nesse contexto, o emprego de reatores de aquecimento por irradiação de micro-ondas (IMO) é uma opção interessante. Isso ocorre pois o aquecimento por IMO reduz o tempo experimental e reduz a formação de produtos secundários, quando comparado aos experimentos de aquecimento convencional (AC) conduzidos em bancada⁹⁵⁻⁹⁷.

Reações orgânicas assistidas por IMO foram relatadas pela primeira vez em 1986, por Gedye e colaboradores⁹⁸. Desde então, várias pesquisas foram conduzidas empregando IMO, e observou-se que essa forma de aquecimento favorece rendimentos superiores e menores tempos de reação em comparação com o aquecimento convencional em bancada. Essa grande diferença na eficiência dos dois tipos de aquecimento pode ser explicada ao analisar os dois fenômenos a nível molecular, investigando como ocorre a transferência de energia para o sistema reacional^{95,99}.

As micro-ondas são radiações eletromagnéticas não ionizantes, que possuem frequência de 0,3 a 300 GHz. Quando essa radiação interage com sistemas que possuem íons e/ou dipolos, estes se alinham ao campo eletromagnético aplicado pelo reator (**Figura 5 (a)**). Quando o campo eletromagnético do reator oscila, ocorre um realinhamento dos íons e dipolos com o campo, resultando em perda dielétrica e colisões entre os constituintes do sistema. Esses efeitos, conhecidos como condução iônica e rotação de dipolo, levam à dissipação de energia na forma de calor, resultando no aquecimento do sistema. Desta forma, o aquecimento do sistema ocorre através da interação direta da energia de micro-ondas com as moléculas que constituem o sistema, o que resulta em uma alta taxa de aumento da temperatura. Vale ressaltar que esses fenômenos de interação da IMO com a matéria dependem das propriedades dielétricas dos solventes e demais substâncias que constituem o sistema para que ocorra o aquecimento do mesmo^{95,99-101}.

Já o método convencional de aquecimento envolve uma combinação de transferência de energia na forma de calor por convecção e condução, resultando em uma taxa de aquecimento lenta e um gradiente de temperatura (**Figura 5 (b)**). Devido à natureza não uniforme desse tipo de aquecimento, pode ocorrer um superaquecimento nas paredes do sistema, levando à decomposição de moléculas instáveis nessa região e diminuindo a seletividade da reação^{95,100}.

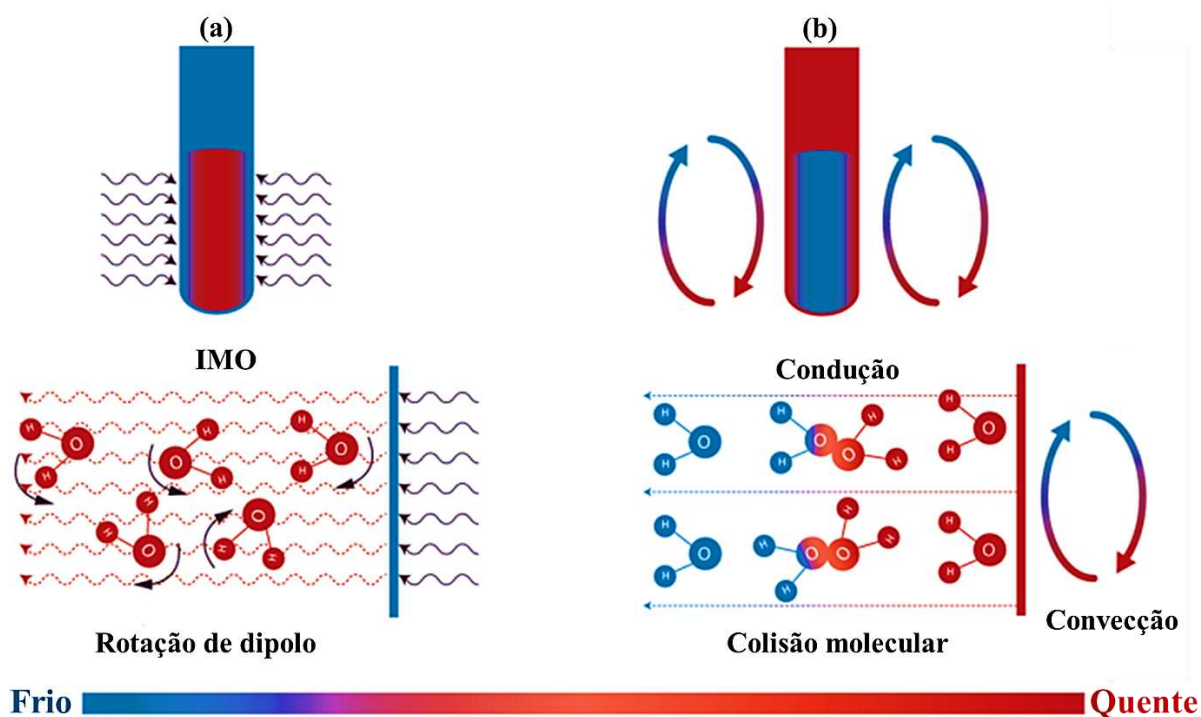


Figura 4: Comparação do sistema de aquecimento via (a) IMO e (b) aquecimento convencional (imagem adaptada de Sweyggers e colaboradores, 2018¹⁰⁰).

Diante disso, é possível entender porque o aquecimento via IMO é mais eficiente frente ao aquecimento pelo método convencional. No entanto, mesmo o reator de IMO sendo usado amplamente em escala laboratorial com alta eficiência, ainda existem desafios para seu emprego em grandes escalas, como em indústrias por exemplo. Isso ocorre pois existe uma limitada profundidade de penetração das micro-ondas nos sistemas reacionais. Essa profundidade de penetração nada mais é que a distância até aonde as micro-ondas podem se propagar efetivamente em um determinado meio. Por exemplo, a água possui uma profundidade de penetração das micro-ondas de cerca de 1 cm a 25 °C e 2,45 GHz. Isso significa que as micro-ondas podem penetrar, sem interferências, apenas 1 centímetro de profundidade na água, a essa temperatura e frequência específicas. A partir dessa distância, a intensidade das micro-ondas diminui significativamente devido à absorção e dispersão, resultando em uma penetração limitada no material^{102,103}.

No entanto, é importante ressaltar que as pesquisas nesta área têm avançado e que já existem medidas para resolução desse problema, o que permite o escalonamento das reações assistidas por IMO e garantido o potencial dessa técnica para aplicações industriais. Uma das formas de ampliar o volume das reações em micro-ondas é por meio do uso de um aplicador de micro-ondas

multimodo. Esse é um dispositivo projetado para irradiar micro-ondas em uma cavidade de maneira que a energia seja distribuída da forma mais uniforme possível. Além dessa alternativa para escalonamento da reação em micro-ondas, ainda pode-se citar o sistema de reação em fluxo. Nesse sistema, a mistura de reação é bombeada para um recipiente que está submetido a IMO. Dessa forma, a reação ocorre sob IMO conforme passa pelo recipiente e, em seguida, a mistura de produtos é bombeada para fora do recipiente sob a IMO^{102,104–106}.

Diante disso, o emprego de reatores de reatores de IMO são uma alternativa interessante para a conversão de biomassa em produtos de interesse, como o furfural e o HMF, com grande potencial para aplicação em escala industrial.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Desenvolver um método sustentável para a síntese do furfural a partir de substratos renováveis, utilizando CX4SO₃H como catalisador, e aplicar o furfural obtido como substrato na síntese de diidropiridinas via reação multicomponente de Hantzsch.

2.2. Objetivos específicos

- Utilizar a D-xilose, a L-arabinose e o sabugo de milho como fontes renováveis para a produção de furfural;
- Empregar um reator de micro-ondas no processo;
- Empregar e avaliar a eficiência do CX4SO₃H como catalisador nos processos estudados; e
- Investigar a aplicação do furfural e de outros aldeídos furânicos derivados da biomassa lignocelulósica como reagentes na síntese de diidropiridinas de Hantzsch.

3. CAPÍTULO 1: DESENVOLVIMENTO DE PROCESSO CATALÍTICO PARA SÍNTESE DO FURFURAL A PARTIR DA D-XILOSE E AVALIAÇÃO DE OUTROS CARBOIDRATOS C5

3.1. Introdução

Conforme mencionado anteriormente, o furfural pode ser produzido por meio de reações de desidratação de carboidratos C5, como a D-xilose, L-arabinose, D-lixose e D-ribose, catalisadas por ácido (**Figura 5**)^{107–109}. Entre esses carboidratos, o mais empregado como substrato para produção desta molécula plataforma é a D-xilose, por ela ser o carboidrato C5 mais abundante na natureza e pela maior viabilidade econômica frente aos demais carboidratos apresentados^{28,53,54}.

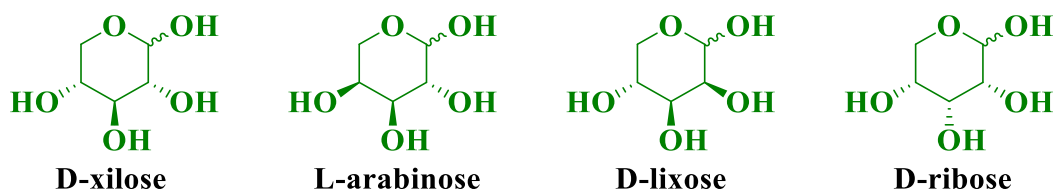


Figura 5: Estruturas químicas de alguns carboidratos C5.

A D-xilose é um monossacarídeo classificado com uma aldose, de fórmula química $C_5H_{10}O_5$. Ela pode ser obtida a partir da hidrólise dos xilanos que compõe a estrutura da hemicelulose, encontrados em grandes quantidades em madeiras duras e resíduos agrícolas¹¹⁰. Para transformação da D-xilose em furfural, como já discutido (itens **1.3. Biomassas** e **1.4. Furfural**, páginas 26 e 29, respectivamente), é necessária uma forma de aquecimento eficiente e um catalisador ácido^{27,95}. No entanto, existe outro ponto importante a ser tratado, que é o sistema reacional empregado no processo. Neste sentido, já foram reportados vários sistemas para a conversão de D-xilose em furfural, como sistemas monofásicos que empregam solventes orgânicos^{111,112}, água⁵², líquidos iônicos¹¹³, entre outros³⁶. No entanto, esses sistemas muitas vezes não são eficazes, pois o furfural formado fica em contato com o catalisador, com a água (quando empregada) e o substrato, o que pode acarretar em uma série de reações paralelas que levam a formação de subprodutos, como huminas e ácido levulínico (**Figura 6 (a)**)¹¹⁴.

Diante dessa problemática, o uso de sistemas bifásicos são encorajados e são uma solução interessante^{114–117}. Normalmente esses sistemas são constituídos por uma fase aquosa contendo o substrato e o catalisador, que é onde a reação de desidratação acontece (fase reacional), e uma fase constituída por um solvente orgânico no qual o substrato e o catalisador são insolúveis e o furfural

é solúvel (fase extratora). Logo, no sistema bifásico, assim que o furfural é formado na reação de desidratação de um carboidrato C5, ele é extraído da fase reacional para a fase orgânica (fase extratora) (**Figura 6 (b)**). Com isso, consequentemente, ele é separado do catalisador, do substrato e da água (solvente da reação), diminuindo a possibilidade da formação de subprodutos^{114–117}.

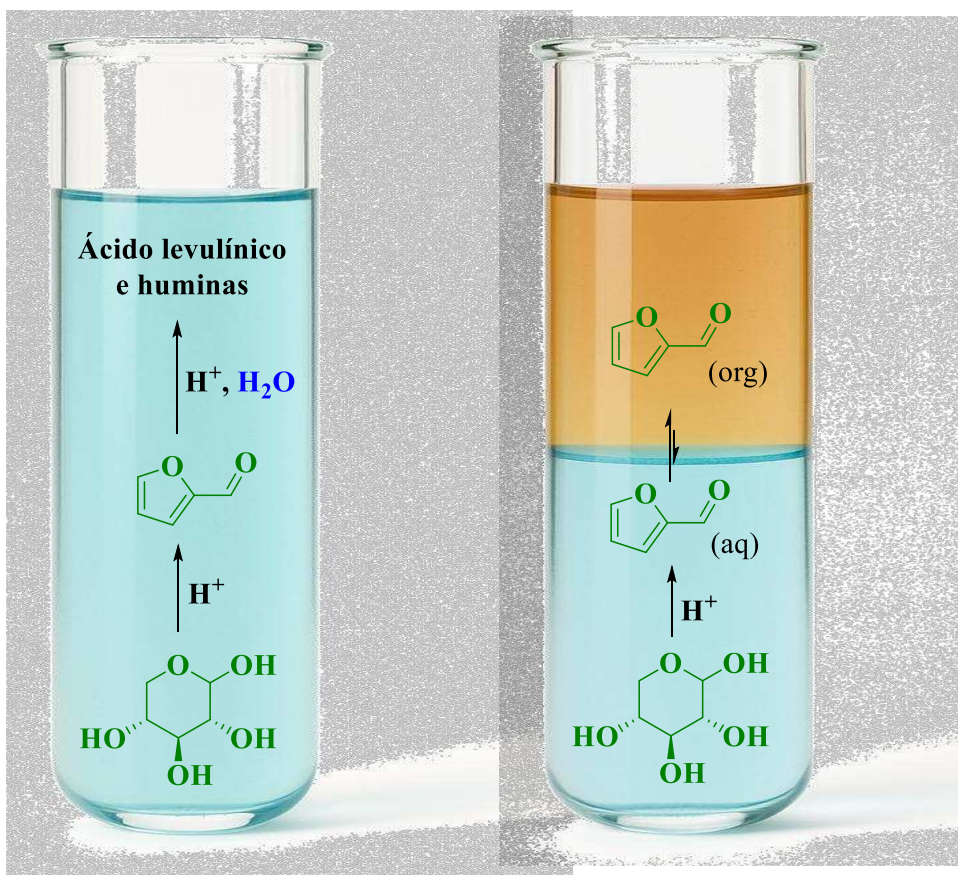


Figura 6: conversão de D-xilose em furfural (a) em água e (b) em sistema bifásico.

Diante disso, o uso de sistemas bifásicos na síntese do furfural é uma alternativa com grande potencial para solucionar os problemas de seletividade química, diminuindo a ocorrência de reações paralelas e aumentando o rendimento do produto. Além disso, existe o fato que esses sistemas permitem sintetizar e purificar o furfural em uma única etapa operacional, o que constitui uma vantagem para o processo de síntese e purificação. Neste capítulo, foi estudado diferentes sistemas bifásicos para síntese do furfural, empregando IMO como forma de aquecimento e o CX4SO₃H como catalisador.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo geral

- Desenvolver uma metodologia sustentável para a síntese do furfural empregando sistema bifásico e o catalisador CX₄SO₃H.

3.2.2. Objetivos específicos

- Empregar a D-xilose como substrato modelo para desenvolvimento de uma metodologia para a síntese do furfural;
- Avaliar diferentes sistemas bifásicos visando a otimização de um processo eficiente e sustentável para síntese do furfural;
- Empregar um reator de micro-ondas no processo;
- Avaliar o efeito de diferentes parâmetros reacionais (temperatura, tempo e quantidade de catalisador) para a síntese do furfural;
- Investigar a possibilidade de reuso da fase reacional, visando a reutilização do CX₄SO₃H;
- Comparar a atividade catalítica do CX₄SO₃H com outros catalisadores ácidos de Brønsted; e
- Investigar a síntese do furfural a partir de outros carboidratos C5 e comparar os rendimentos com o obtido quando se empregou a D-xilose como substrato.

3.3. Metodologia

3.3.1. Materiais e instrumentos

Todos os solventes e reagentes empregados nesse trabalho foram adquiridos com alto grau de pureza e recomendados pelos fabricantes para síntese e/ou análises químicas.

Os experimentos foram realizados em um reator de IMO CEM Discovery, utilizando tubos selados de vidro pirex de 10 mL. A temperatura dos experimentos foi monitorada por um sensor de infravermelho interno disposto no reator de IMO.

As análises por cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas (CG-EM), empregando um espectrômetro de massas SHIMADZU GCMS-QP2010C Ultra (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos no espectrômetro Varian Mercury 300 MHz ($B_0 = 7\text{ T}$), operando a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FTIR Varian 660, equipado com Gladi ATR (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV), modelo Paragon 1000PC (Perkin Elmer), equipado com um acessório de diamante ATR (*attenuated total reflectance*). Os espectros das amostras foram obtidos dentro da faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

3.3.2. Síntese do CX4SO₃H

O CX4SO₃H foi sintetizado, empregando uma rota descrita por Gutsche e colaboradores^{118–120}, e caracterizado por IV, RMN de ^1H e ^{13}C (Apêndice, item 8.1. **Síntese e caracterização do CX4SO₃H**, páginas 178-185).

3.3.3. Processo geral para síntese do furfural a partir da D-xilose

Em um tubo próprio para uso em reator de IMO foram adicionados 0,25 mmol de D-xilose (37,5 mg), 1,0 mol% de CX4SO₃H (2,3 mg), 1,0 mL de solução aquosa saturada de NaCl (fase reacional) e 3,0 mL de acetato de butila (fase extratora). Essa mistura formou um sistema bifásico. Em seguida, ela foi levada ao reator de IMO e colocada em sua cavidade, onde foi aquecida sob agitação a 160 °C por 10 min, utilizando potência máxima de 150 W. Para a quantificação do furfural, após o término da reação, a fase orgânica foi separada e teve sua água residual removida

por adição de sulfato de sódio anidro. Em seguida, essa mistura foi filtrada e transferida para um balão volumétrico de 5,0 mL, que teve o volume aferido com acetato de etila.

Para a caracterização do furfural obtido, foi realizado um experimento nas mesmas condições. Após o término da reação, a fase orgânica foi separada e teve sua água residual removida por adição de sulfato de sódio anidro. Em seguida, essa mistura foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida em um rotaevaporador. O líquido amarelo obtido foi analisado e caracterizado por RMN de ^1H , IV e CG-EM.

3.3.4. Avaliação do reuso do sistema catalítico

Para avaliar o reuso do sistema catalítico ($\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ e solução aquosa saturada de NaCl), foi planejado um experimento em que foram adicionados a um tubo de vidro 0,25 mmol de D-xilose (37,5 mg), 1,0 mol% de $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ (2,3 mg), 1,0 mL de uma solução aquosa saturada com NaCl e 3,0 mL de acetato de butila. Esta mistura formou um sistema bifásico, que foi levado ao reator IMO, onde foi aquecida sob agitação a 160 °C por 10 min. No fim desse período, a fase orgânica foi separada da fase aquosa. Em seguida, à fase aquosa que restou no tubo, contendo a solução aquosa saturada com NaCl e o $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$, foram adicionados uma nova carga de D-xilose (0,25 mmol) e 3,0 mL de acetato de butila. Essa mistura formou novamente um sistema bifásico, que foi levado ao reator IMO nas mesmas condições de reação citadas anteriormente. Esse experimento foi realizado até observar uma queda no rendimento do furfural.

3.3.5. Quantificação do furfural obtido a partir da D-xilose por CG-EM

Para a quantificação do furfural em cada amostra, foi usada a metodologia reportada por Castro e Fernandes⁸³, com algumas adaptações: a partir da solução preparada da fase orgânica, foi retirada uma alíquota de 312 μL , que foi transferida para um vial, onde foi adicionado 688 μL de uma solução de 1,3,5-trimetoxibenzeno (TMB) 1,45 mg mL^{-1} em acetato de etila, de forma que a concentração de TMB na solução final fosse 1,00 mg mL^{-1} .

Posteriormente, as amostras foram analisadas por CG-EM usando um método com as seguintes especificações: coluna SBP-5, 30 m, DI 0,25 mm; gás transportador hélio; temperatura do injetor: 290 °C; a temperatura do forno foi: 40 °C (3 min), com rampa de 10 °C min^{-1} até 100 °C, seguida de uma rampa 60 °C min^{-1} até 250 °C (mantida por 0,5 min); volume de injeção: 1 μL .

O furfural foi quantificado com base na técnica de calibração externa com adição de TMB como padrão interno^{83,121,122}. As soluções padrão foram preparadas em acetato de etila, com

furfural em concentrações entre 0,25–1,50 mg mL⁻¹ e TMB em uma concentração fixa de 1,0 mg mL⁻¹. 1 µL de soluções padrão foram injetadas no sistema CG-EM.

A curva de calibração (**Figura 7**) foi construída em relação à razão da área de furfural pela área de TMB, para cada padrão injetado. Dessa forma, a curva foi obtida com uma faixa de linearidade entre as concentrações de 0,25 mg mL⁻¹ e 1,50 mg mL⁻¹. Foi obtida a equação da reta, $y = 0,8227[\text{furfural}] + 0,0371$, com $R^2 = 0,9993$, o que demonstra um bom coeficiente de determinação. O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram determinados com base em parâmetros da curva de calibração¹²¹, obtendo 0,04 mg mL⁻¹ para LD e 0,14 mg mL⁻¹ para LQ.

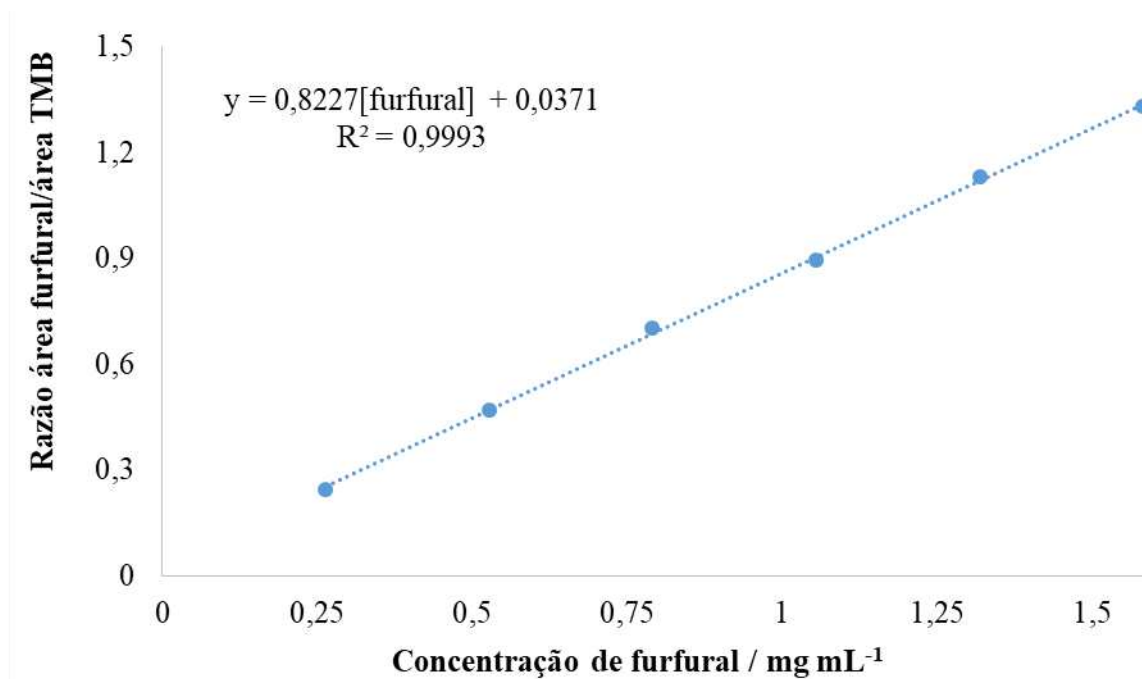


Figura 7: Curva de calibração do furfural.

A concentração do furfural foi calculada com base na curva de calibração (**Figura 7**) e seu rendimento foi determinado usando a **Equação 1** (n_{FF} é o número de mols de furfural formado, $n_{D-xilose}$ é o número de mols iniciais de D-xilose).

$$\text{Equação 1: Furfural (\%)} = \frac{n_{FF}}{n_{D-xilose}} \cdot 100 \%$$

3.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.4.1. Avaliação de diferentes sistemas bifásicos

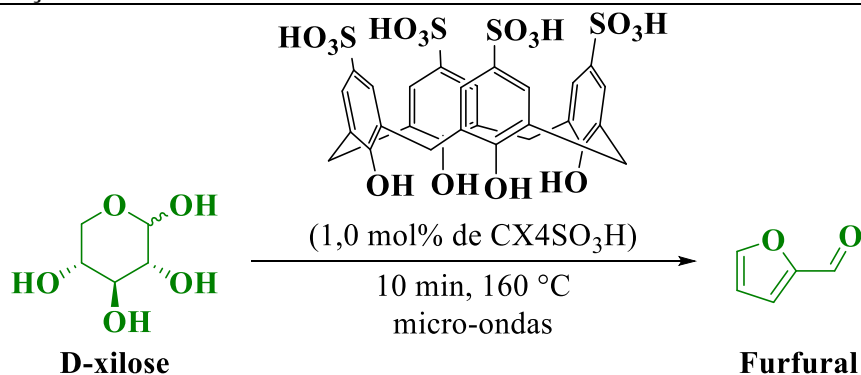
Inicialmente, foi investigado o efeito da constituição dos sistemas bifásicos sobre conversão da D-xilose em furfural. Para isso, as condições iniciais de estudo foram baseadas em trabalhos anteriores de Castro e Fernandes^{82,83}. Foram escolhidos os seguintes parâmetros iniciais de reação: aquecimento IMO, 160 °C, 10 min e 1,0 mol% de CX4SO₃H. Primeiramente, foi avaliado o efeito de diferentes sais na fase aquosa, sempre empregando soluções aquosas saturadas e acetato de butila como fase extratora (visto que ele é de baixa toxicidade e seu uso é recomendado¹²³). O NaCl, LiCl, KCl, CsCl, CaCl₂ e MgCl₂ foram avaliados, e rendimentos de furfural de 77,0, 56,5, 57,6, 61,5, 65,2 e 69,5% foram obtidos, respectivamente (**Tabela 1**, experimentos **1-6**).

Além desses experimentos com diferentes sais, também foi realizado um experimento na ausência de sais na fase aquosa, empregando água Milli-Q como fase reacional, (**Tabela 1**, experimento **7**) e obteve-se um rendimento de furfural de apenas 8,9%. Essa grande diferença entre os rendimentos de furfural na presença e ausência de sais na fase aquosa pode ser explicada pelo efeito *salting out*^{124,125}. Esse efeito é observado quando um sal é adicionado à água em sistemas bifásicos. O que ocorre é que quando o sal é solubilizado em água, ele se dissocia e forma íons, que são hidratados, interagindo fortemente por interações íon-dipolo com as moléculas de água. Diante disso, quando uma solução saturada de sal é empregada, isso leva a uma diminuição da solubilidade do furfural na fase aquosa, fazendo com que ele migre eficientemente para a fase orgânica. Assim, a eficiência de extração do sistema bifásico é maior quando o sal está presente na fase aquosa, o que explica o melhor rendimento de furfural quando os experimentos são realizados em soluções aquosas saturadas com sais (**Tabela 1**, experimentos **1-7**)^{124,125}.

Como a solução saturada com NaCl levou ao melhor rendimento do furfural (77,0%, **Tabela 1**, experimento **1**), ela foi empregada como fase reacional nos experimentos subsequentes. Seguindo o processo de otimização, diferentes solventes orgânicos foram avaliados como fase de extração. Para isso, o acetato de butila (**Tabela 1**, experimento **1**), que é considerado um solvente verde¹²³, foi comparado a alguns outros solventes relatados na literatura para extração de furfural durante sua síntese, como a metilisobutilcetona (MIBK)¹²⁶, 1,4-dioxano¹²⁷, tolueno^{115,128} e butano-2-ol¹²⁹ (**Tabela 1**, experimentos **8-11**). O melhor rendimento foi obtido usando acetato de butila como fase extratora, seguido por MIBK, tolueno, 1,4-dioxano e butan-2-ol (77,0, 70,8, 55,3, 33,3 e 23,5%, respectivamente) (**Tabela 1**, experimentos **1 e 8-11**). Um experimento na ausência de fase

extratora foi realizado, e o rendimento foi de apenas 36,1% (**Tabela 1**, experimento **12**). Essa queda de rendimento observada na ausência de acetato de butila pode ser explicada pelas reações paralelas que ocorrem quando o furfural fica em contato com o catalisador e água presentes no meio reacional¹³⁰, com a formação de huminas (um sólido preto depositado no fundo do tubo foi observado).

Além dessas observações, é possível notar que quando se empregou 1,4-dioxano e butan-2-ol como solventes extratores, o rendimento do furfural foi inferior a quando não se empregou solvente extrator (**Tabela 1**, experimentos **10-12**). Uma possível explicação para o rendimento do furfural quando se empregou o 1,4-dioxano (33,3%) e butan-2-ol (23,5%) ser menor do que usando um sistema monofásico de solução aquosa saturada de NaCl (36,1%) pode ser a solubilidade desses solventes em água. Sabe-se que ambos são solúveis em água e, mesmo quando se utiliza uma solução saturada com NaCl, parte deles é solubilizado. Isso leva a uma diminuição da fase extratora devido à solubilização parcial na fase de reação (que é observado experimentalmente), o que reduz a capacidade de extração do furfural. Como pode ser observado em outros trabalhos, quanto menor o volume da fase orgânica, menor a eficiência de extração^{83,126,130,131}. Ainda, a solubilização desses solventes orgânicos na fase aquosa aumenta a solubilidade do furfural nesta fase, o que, consequentemente, leva a uma menor extração para fase orgânica. Além disso, foi observado experimentalmente que parte do NaCl contido na fase aquosa precipita quando ocorre a adição do 1,4-dioxano ou do butan-2-ol. Isso ocorre pois o NaCl é insolúvel nesses solventes. Logo, a presença deles na fase aquosa diminui a solubilidade do sal. Consequentemente, isso diminui o efeito *salting out*, o que leva a uma menor extração de furfural^{124,132-134}.

Tabela 1: Avaliação de diferentes sistemas bifásicos *

Experimento	Fase		Rendimento (%) ^a
	Reacional ^b	Extratora	
1	Água e NaCl	Acetato de butila	77,0 ± 1,6
2	Água e LiCl	Acetato de butila	56,5 ± 0,4
3	Água e KCl	Acetato de butila	57,6 ± 0,8
4	Água e CsCl	Acetato de butila	61,5 ± 1,1
5	Água e CaCl ₂	Acetato de butila	65,2 ± 1,3
6	Água e MgCl ₂	Acetato de butila	69,5 ± 0,8
7	Água	Acetato de butila	8,9 ± 0,4
8	Água e NaCl	Metilisobutilcetona	70,8 ± 0,4
9	Água e NaCl	Tolueno	55,3 ± 2,3
10	Água e NaCl	1,4-Dioxano	33,3 ± 0,1
11	Água e NaCl	Butan-2-ol	23,5 ± 0,2
12	Água e NaCl	-	36,1 ± 0,7

**Reagentes e condições:* 0,25 mmol de D-xilose (37,5 mg), 1,0 mol% de CX₄SO₃H, IMO (150 W), 10 min, 160 °C, 3,0 mL fase extratora e 1,0 mL de fase aquosa. ^aRendimento obtido empregando curva de calibração a partir de análise em CG-EM. ^bTodas soluções salinas foram saturadas.

Posteriormente, foi avaliado como o volume da fase extratora influencia na eficiência de extração/rendimento de furfural. Para isso, foram avaliados quatro volumes de fase extratora, sempre mantendo a quantidade fixa de fase aquosa de 1,0 mL de solução aquosa saturada de NaCl e empregando 1,0, 2,0, 3,0 e 4,0 mL de acetato de butila. Foram obtidos rendimentos de furfural de 52,9, 63,3, 77,0 e 76,9%, respectivamente, (**Figura 8**). Foi possível notar que, para volumes da

fase extratora menores que 3,0 mL, o rendimento do furfural diminuiu consideravelmente (**Figura 8**). Esse efeito já foi observado anteriormente e acontece porque, quando a fase extratora tem um volume pequeno, o furfural não é extraído com eficiência da fase reacional. Isso pode levar a reações paralelas indesejadas, uma vez que ele fica em contato com o catalisador e a água^{83,126,130}. Para volumes da fase extratora maior que 3,0 mL, não houve alteração no rendimento do furfural (**Figura 8**).

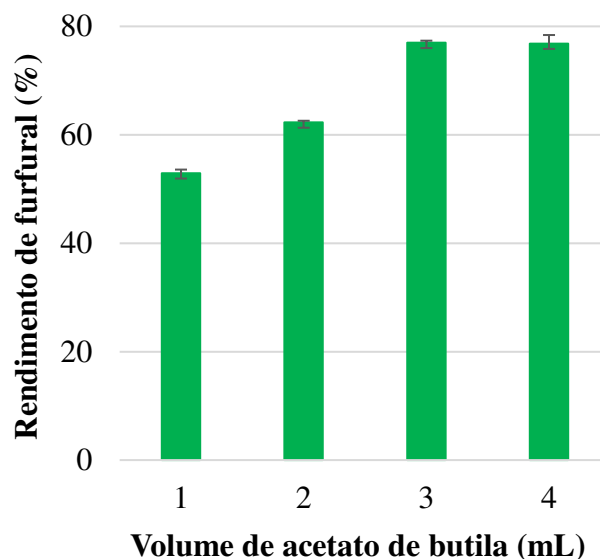


Figura 8: Efeito do volume de fase extratora (acetato de butila) no rendimento do furfural (análise por CG-EM).

Reagentes e condições: 0,25 mmol de D-xilose, 1,0 mol% de CX4SO₃H, IMO (150 W), 1,0 mL de solução saturada por NaCl, 10 min e 160 °C.

3.4.2. Avaliação do efeito do tempo, carga de catalisador e temperatura na síntese do furfural a partir da D-xilose

Após determinar que o melhor sistema bifásico para a síntese do furfural a partir da D-xilose foi o acetato de butila e solução aquosa saturada de NaCl na proporção 3:1 (v/v) foram avaliados o efeito de diferentes parâmetros reacionais – tempo, carga de CX4SO₃H e temperatura – sobre o rendimento do furfural. Para isso, a influência do tempo foi avaliada primeiramente, mantendo os demais parâmetros fixos (1,0 mol% de CX4SO₃H, IMO (150 W), 160 °C) (**Figura 9**). Foram avaliados tempos de 2,5 a 22,5 min e foi possível observar que o rendimento do furfural aumenta até quando o tempo de reação se aproxima de 10 min (77%). Após esse período de tempo, não foram observadas alterações consideráveis no rendimento de furfural (**Figura 9**). Desta forma,

10 min foi mantido como o tempo ideal para conversão da D-xilose em furfural, e então foi avaliado o efeito de diferentes quantidades de CX4SO₃H na reação (**Figura 9**).

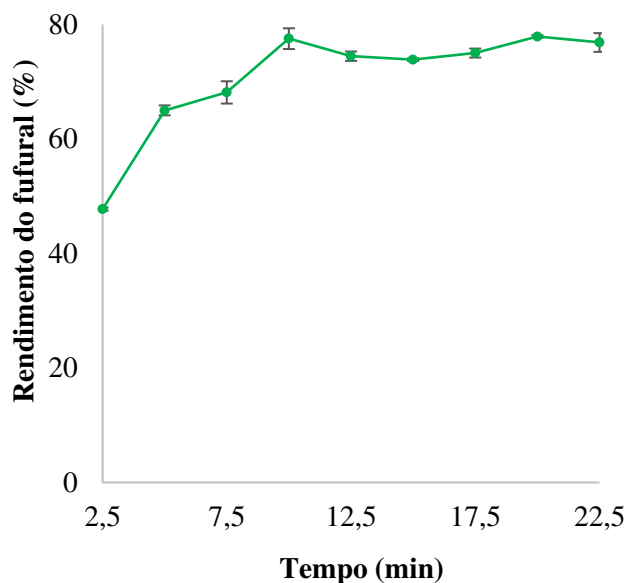


Figura 9: Avaliação do efeito do tempo de reação na síntese do furfural a partir da D-xilose.

Reagentes e condições: 0,25 mmol de D-xilose, 1,0 mol% de CX4SO₃H, 160 °C, IMO (150 W) e sistema bifásico (acetato de butila/solução saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

Foram avaliadas quantidades de CX4SO₃H de 0,0 a 2,0 mol% (**Figura 10**). Foi observado que na ausência do organocatalisador o rendimento de furfural foi de apenas 17,0% (**Figura 10**), o que demonstra a importância da utilização do catalisador na reação, já que este rendimento é bem menor do que quando se utiliza CX4SO₃H. Já ao usar 0,5 mol% de CX4SO₃H, o rendimento do furfural aumenta para 59,0%. Por fim, para quantidades de CX4SO₃H superiores a 1,0 mol%, o rendimento de furfural diminui (**Figura 10**). Essa queda no rendimento do furfural pode ser explicada pela formação de huminas, evidenciada pela formação de um sólido preto nos experimentos em que se utilizaram 1,5 e 2,0 mol% de CX4SO₃H. Diante disso, 1,0 mol% de CX4SO₃H foi definido como a quantidade ideal para a síntese do furfural a partir da D-xilose.

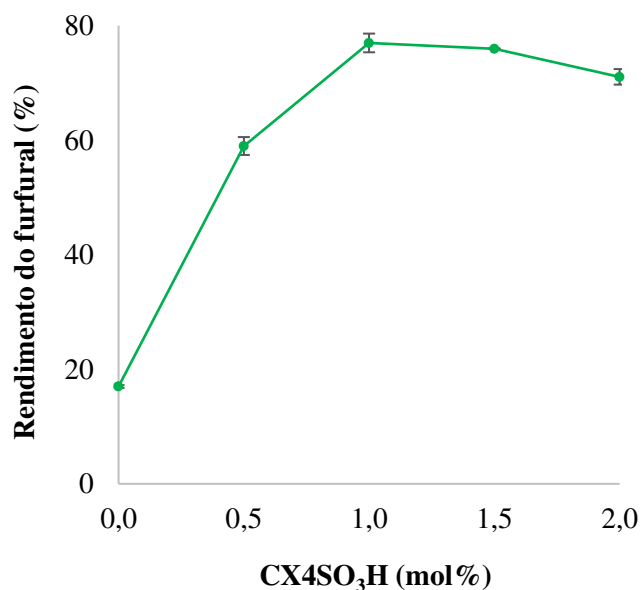


Figura 10: Avaliação do efeito da carga de CX4SO₃H na síntese do furfural a partir da D-xilose.

Reagentes e condições: 0,25 mmol de D-xilose, 10 min, 160 °C, IMO (150 W) e sistema bifásico (acetato de butila/solução saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

Posteriormente, foi avaliado o efeito da temperatura de reação no rendimento do furfural. Para isso, foram avaliadas temperaturas entre 130 e 170 °C (**Figura 11**). Nestes experimentos, foi observado que o rendimento de furfural decresceu quando foram utilizadas temperaturas inferiores a 160 °C. E, quando se utilizou uma temperatura superior (170°C), o rendimento de furfural também cai (**Figura 11**). Vale ressaltar que, no experimento a 170 °C, foi observada a presença de ácido levulínico na fase extratora. Com isso, é possível explicar porque o rendimento do furfural foi menor ao aumentar a temperatura. Essa queda no rendimento ocorre pois, em temperaturas altas, podem ocorrer reações paralelas que levam à formação de huminas, ácido levulínico e outros produtos indesejados¹³⁵.

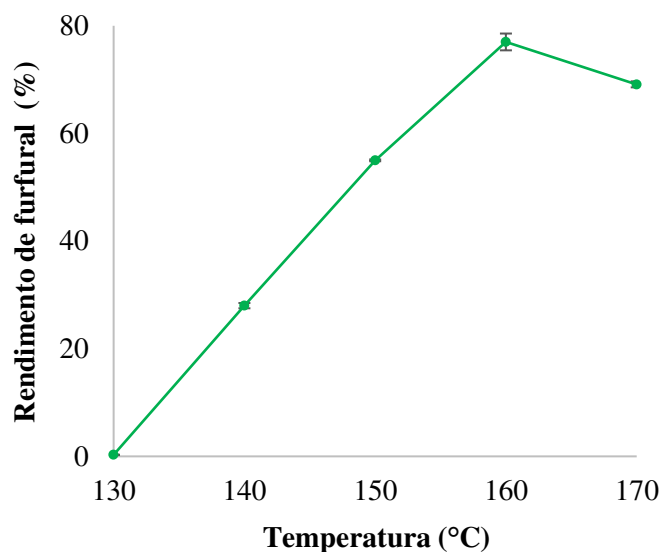


Figura 11: Avaliação do efeito da temperatura de reação para síntese de furfural a partir da D-xilose.

Reagentes e condições: 0,25 mmol de D-xilose, 1,0 mol% de CX4SO₃H, IMO (150 W) e 10 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

3.4.3. Comparação da atividade catalítica do CX4SO₃H com outros catalisadores ácidos

Em seguida, a atividade catalítica do CX4SO₃H na reação de desidratação da D-xilose para obtenção do furfural foi comparada com a de outros catalisadores ácidos. Para isso, foram avaliados o ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), o ácido *p*-hidroxibenzenossulfônico (PHSA), o ácido sulfúrico e o ácido clorídrico (**Figura 12**). Todos os ácidos foram avaliados como catalisadores empregando as mesmas condições otimizadas para a conversão da D-xilose em furfural (IMO (150 W), 10 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v)))).

Ao observar a **Figura 12** é possível notar que, comparado aos ácidos sulfônicos comerciais e ácidos minerais, o CX4SO₃H teve uma atividade catalítica superior, levando a um melhor rendimento de furfural. Essa tendência já foi relatada anteriormente e pode ser justificada pelas interações entre os intermediários da reação e a cavidade do CX4SO₃H, como por exemplo interações hidrofóbicas do tipo π - π , interações de Vander-Waals e interações C-H- π . Essas interações podem estabilizar esses intermediários, diminuindo a energia de ativação da reação e, consequentemente, permitindo que ela ocorra mais rapidamente^{65,91-94}.

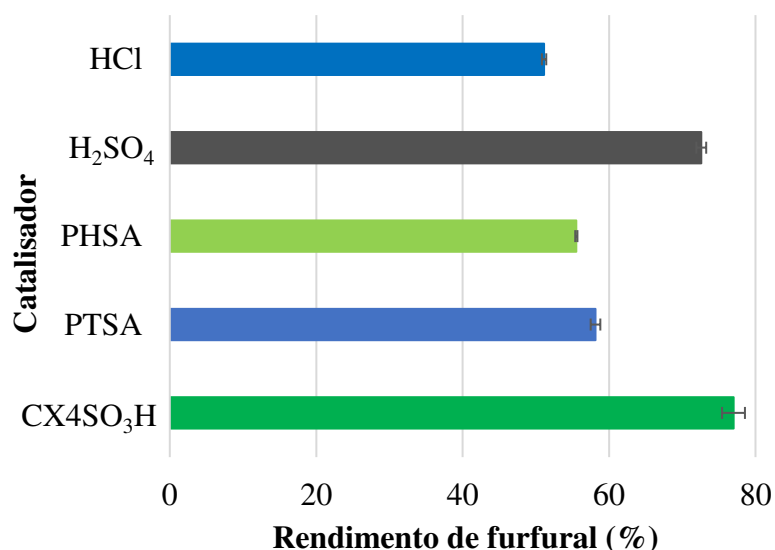


Figura 12: Comparação da atividade catalítica do CX₄SO₃H com catalisadores sulfônicos e ácidos minerais. A concentração de H⁺ foi mantida constante.

Reagentes e condições: 0,25 mmol de D-xilose, 160 °C, IMO (150 W), 10 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

3.4.4. Reuso do sistema catalítico

De forma a tornar o processo mais sustentável e economicamente viável, é de suma importância a reutilização do catalisador em novos ciclos reacionais^{78,136}. Diante disso, foi avaliada a possibilidade do reaproveitamento do sistema catalítico estudado neste trabalho (solução aquosa saturada de NaCl e CX₄SO₃H). Para isso, foi realizado um primeiro experimento nas condições reacionais otimizadas (1,0 mol% de CX₄SO₃H a 160 °C, 10 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))). Após o término desse experimento, o acetato de butila foi removido do sistema reacional. Já o catalisador permaneceu na fase aquosa, que foi empregada em um novo ciclo reacional, após a adição de uma nova carga de D-xilose e acetato de butila. Dessa forma, a fase aquosa saturada com NaCl e o CX₄SO₃H foi usada por sete ciclos (**Figura 13**). Ao final do procedimento, foi constatado que o rendimento do furfural não se alterou nos três primeiros ciclos reacionais, diminuindo somente após o quarto ciclo para 73,6% e mantendo rendimentos acima de 70% até no sétimo ciclo (**Figura 13**). Isso mostra que a fase reacional contendo o CX₄SO₃H pode ser recuperada e reutilizada, de forma que mantém bons rendimentos do furfural.

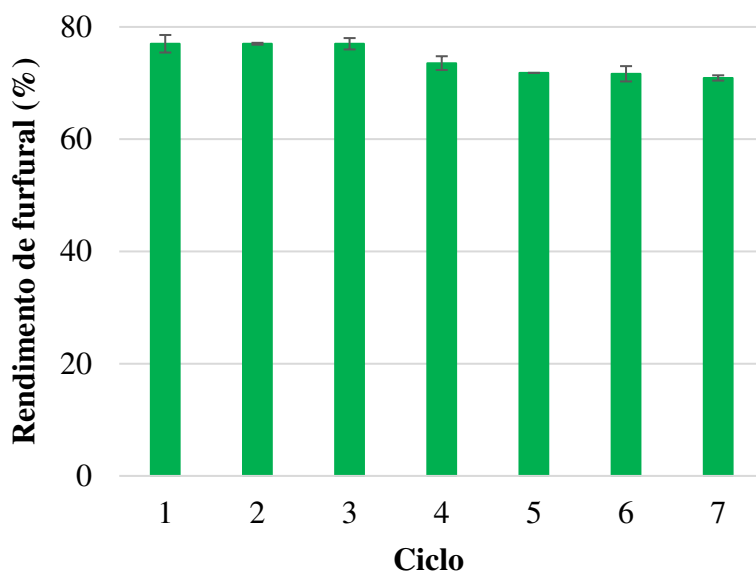
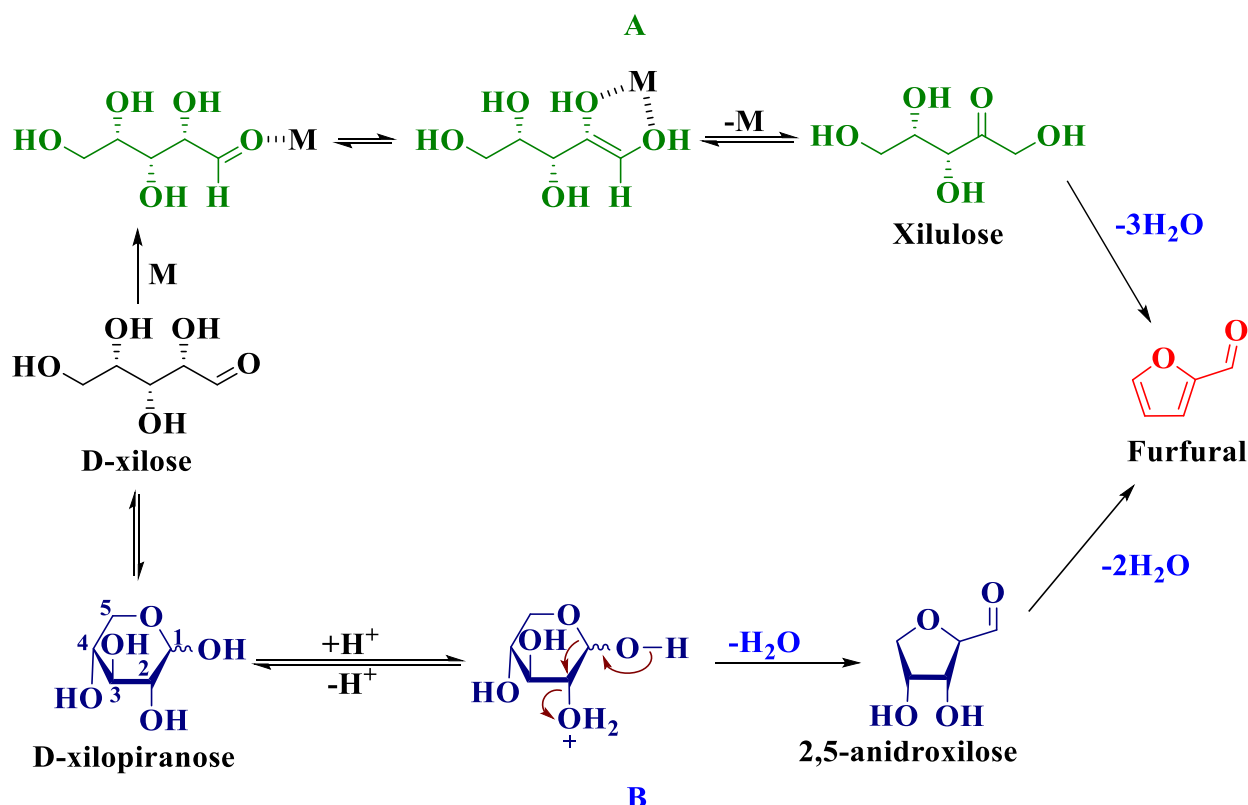


Figura 13: Rendimentos do furfural nos ciclos de reuso do sistema catalítico empregando a D-xilose como substrato.

Reagentes e condições: 0,25 mmol de D-xilose, 160 °C, IMO (150 W), 1,0 mol% de CX₄SO₃H, 10 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

3.4.5. Proposta mecanística para conversão da D-xilose em furfural

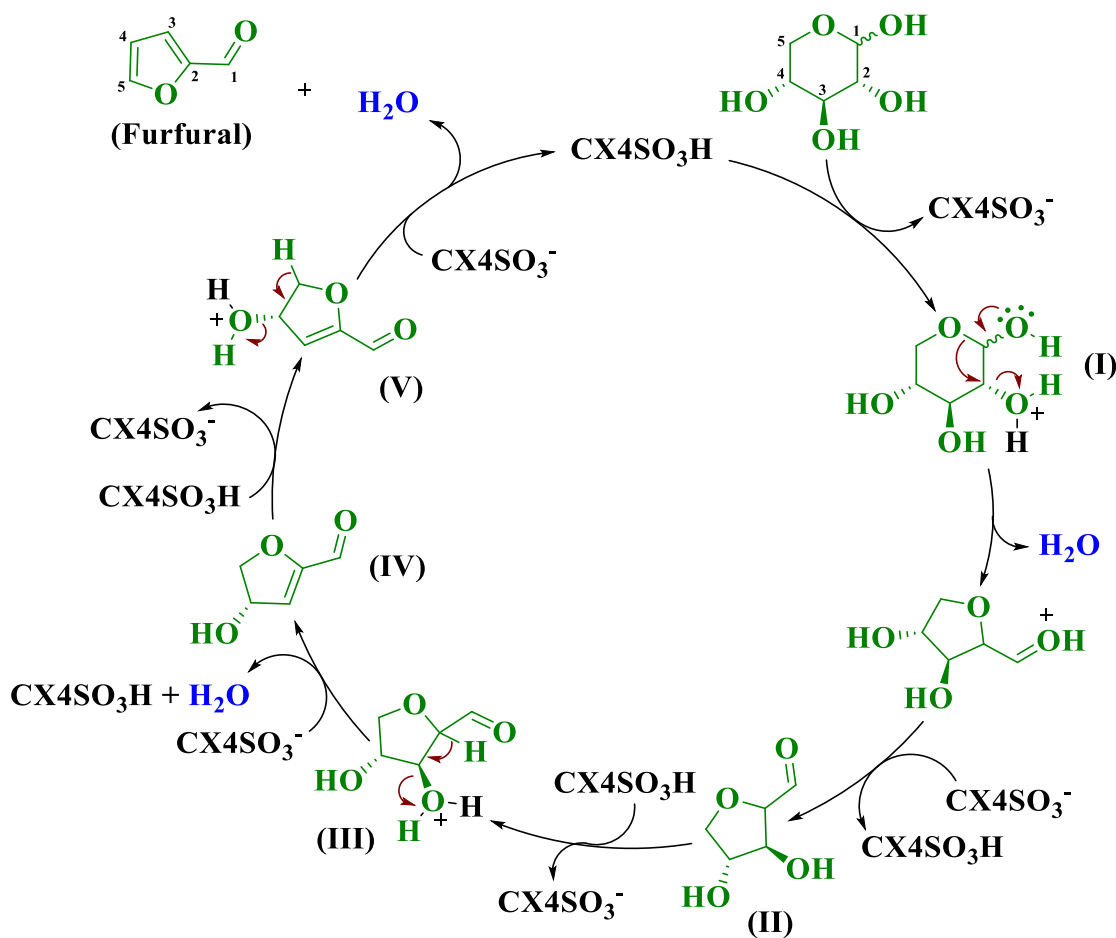
Diferentes propostas mecanísticas para conversão da D-xilose em furfural já foram reportadas. Inclusive, há uma ampla discussão evidenciando que o caminho da reação está diretamente relacionado a natureza do catalisador empregado^{50,137,138}. Já foi reportado que, ao se utilizar um ácido de Lewis como catalisador, como por exemplo cloretos metálicos (**M**), a D-xilose sofre isomerização, passando por um equilíbrio tautomérico ceto-enólico, para formar a xilulose (**Esquema 6A**). Em seguida, após três reações consecutivas de desidratação da xilulose, forma-se o furfural (**Esquema 6A**)^{139,140}. Como foi usado neste trabalho o CX₄SO₃H como catalisador, esta proposta pode ser descartada, visto que ele é um ácido de Brønsted. Para catalisadores dessa natureza, já foi proposto que o mecanismo envolve a formação de 2,5-anidroxilose, que resulta da protonação do grupo hidroxila do carbono 2 seguida por uma reação de eliminação (**Esquema 6B**). Posteriormente, esse intermediário sofre duas reações de desidratação e o furfural é formado (**Esquema 6B**)⁵⁰.



Esquema 6: Rota da conversão da D-xilose em furfural empregando (A) ácidos de Lewis e (B) ácidos de Brønsted.

Nos trabalhos anteriores o intermediário proposto (2,5-anidroxilose) não foi detectado no meio reacional, o que, possivelmente, ocorre devido à sua rápida reação de desidratação para a formação do furfural. No entanto, essa rota mecanística já foi comprovada por Vinueza e colaboradores, em 2014¹³⁷. No trabalho em que reportam essa rota, os autores empregaram como catalisadores os ácidos sulfúrico e maleico, como substrato a D-xilose marcada seletivamente com ¹³C no átomo de carbono 1 (**Esquema 7**) e a técnica de espectrometria de massa em tandem¹³⁷. Os resultados obtidos suportam um mecanismo de formação de furfural sob aquecimento e via catálise ácida, que envolve um rearranjo intramolecular de D-xilose protonada na forma de piranose (**Esquema 7**). Foi demonstrado que dois ácidos de Brønsted diferentes (ácido sulfúrico e ácido maleico) levam à mesma via mecanística. Por isso, o ciclo catalítico proposto no presente trabalho usando o CX₄SO₃H como catalisador é baseado nessas evidências reportadas por Vinueza e colaboradores (**Esquema 7**). Inicialmente, CX₄SO₃H protona a hidroxila do carbono 2 da D-xilopiranosose (estrutura I, **Esquema 7**), levando à perda de uma molécula de água por meio de um rearranjo, onde a ligação entre o carbono 1 e o oxigênio do anel pirano é quebrada, levando a

contração do anel para um anel de cinco membros e formação do aldeído (estrutura II, **Esquema 7**). Posteriormente, a hidroxila do carbono beta ao aldeído é protonada (estrutura III, **Esquema 7**) e, após uma segunda reação de desidratação, leva à formação de um aldeído α,β -insaturado (estrutura IV, **Esquema 7**). Por fim, a hidroxila remanescente também é protonada (estrutura V, **Esquema 7**) e, após a reação de desidratação, forma-se o furfural (**Esquema 7**).



Esquema 7: Ciclo catalítico proposto para conversão da D-xilose em furfural empregando o CX4SO₃H como catalisador.

3.4.6. Comparação da metodologia desenvolvida para conversão de D-xilose em furfural com outras relatadas na literatura

Diante dos resultados reportados, é possível afirmar que o furfural foi obtido a partir da D-xilose, empregando o CX4SO₃H como catalisador, em sistema bifásico, com rendimento superior ou similar a trabalhos relatados anteriormente na literatura (**Tabela 2**). Por exemplo, em 2013, Pholjaroen e colaboradores realizaram a desidratação da D-xilose empregando aquecimento convencional (AC) e fosfato de nióbio como catalisador, obtendo o furfural com 45% de

rendimento¹¹⁵. Para isso, empregaram um sistema bifásico composto por tolueno e água a 210 °C por 60 min (**Tabela 2**, experimento 2). É importante observar que os autores empregaram condições drásticas em relação ao presente trabalho e obtiveram um rendimento inferior, além de terem utilizado tolueno como fase extratora, que é um solvente tóxico e de uso não recomendado¹²³.

Já em 2014, Zhang e colaboradores produziram o furfural a partir da D-xilose com 53% de rendimento¹²⁸. Para isso, empregaram sistema bifásico composto por tolueno e solução aquosa saturada de NaCl, utilizando cloreto de cromo(III) (40 mol%) como catalisador e AC a 140 °C por 60 min (**Tabela 2**, experimento 3). Embora a temperatura utilizada nesta metodologia tenha sido inferior à utilizada no presente trabalho, os autores utilizaram uma carga de catalisador muito maior (40 mol%) e um tempo de reação seis vezes maior, obtiveram um rendimento menor e utilizaram tolueno como a fase extratora – o que não é recomendado pensando em processos quimicamente verdes¹²³.

Em 2015, Le e colaboradores empregaram cloreto de ferro (III) como catalisador em um sistema bifásico composto por ciclopentilmetiléter e solução aquosa saturada de NaCl para converter D-xilose em furfural¹³⁰. Dessa forma, esses autores alcançaram um rendimento de 74% ao aquecer o sistema reacional a 170 °C por 20 min, sob IMO (**Tabela 2**, experimento 4). Embora o rendimento tenha sido similar ao obtido no presente trabalho, os autores utilizaram uma quantidade de catalisador, em mol, 10 vezes maior que a metodologia apresentada neste trabalho, além de terem utilizado um maior tempo de reação e temperatura maiores.

Delbecq e colaboradores, em 2018, produziram o furfural a partir da desidratação da D-xilose e obtiveram rendimento similar ao presente trabalho (76%) (**Tabela 2**, experimento 5)¹⁴¹. Para isso, eles empregaram um sistema bifásico composto por ciclopentilmetiléter e água, um catalisador de pó de diamante sulfonado e condições drásticas: aquecimento IMO a 200 °C por 50 min. Outro trabalho reportado em 2018 que produziram o furfural a partir da D-xilose, foi o de Xu e colaboradores¹³⁵. Esses autores obtiveram o produto com 88% de rendimento, ao empregarem um sistema bifásico composto por tetraidrofurano e água, e fosfato de cromo (III) como catalisador, em uma quantidade de 15 mol% (**Tabela 2**, experimento 6). Os autores aqueceram esse sistema reacional em autoclave a 180 °C por 90 min. Como pode-se observar, foram empregadas condições drásticas de reação, visto que empregaram uma quantidade de catalisador 15 vezes maior do que no presente trabalho e utilizaram o tetraidrofurano como solvente extrator. Isto é problemático, pois seu uso não é seguro, visto que ele é tóxico para o ser humano e é nocivo ao meio ambiente¹²³.

Em 2019, Millán e colaboradores empregaram um sistema bifásico, constituído de ciclopentilmetiléter e água, para conversão de D-xilose em furfural e obtiveram o produto com 78% de rendimento¹⁴² (**Tabela 2**, experimento 7). No entanto, os autores precisaram de um tempo de reação muito longo (180 min) e temperatura mais alta (190 °C) para atingir um rendimento semelhante ao descrito no presente trabalho (**Tabela 2**, experimentos 1 e 7).

Já em 2020, Qi e colaboradores obtiveram o furfural a partir de D-xilose com 79% de rendimento, usando um sistema bifásico composto por MIBK e água, e ácido sólido magnético à base de carbono como catalisador¹²⁶. Para isso, os autores aqueceram o sistema em autoclave a 190 °C por 10 minutos e empregaram uma temperatura de reação muito maior a do presente trabalho e uma quantidade de catalisador, em massa, 62 vezes maior (**Tabela 2**, experimento 8).

Em 2021, Xia e colaboradores estudaram um sistema bifásico para desidratação da D-xilose, constituído pelo líquido iônico hidrogenossulfato de 1-butil-3-metilimidazólio ([Bmim]HSO₄) e 1,4-dioxano, e obtiveram o furfural com 64% de rendimento¹²⁷ (**Tabela 2**, experimento 9). Para isso, os autores aqueceram essa mistura, em IMO, a 130 °C por 30 min. No entanto, é importante ressaltar que o uso de líquidos iônicos não é encorajado, pois geralmente são caros e tóxicos¹²⁷.

Em 2023, Olivares e colaboradores empregaram um catalisador sulfônico a base de sílica mesoporosa (MCM-41-SO₃H), em um sistema bifásico constituído por butan-1-ol e água, para conversão da D-xilose em furfural¹⁴³ (**Tabela 2**, experimento 10). Para isso, a mistura reacional foi aquecida a 170 °C por 240 min em um reator *semibatch* tipo Parr de aço inoxidável, usando uma quantidade de catalisador de 50% (m/m) e atmosfera de N₂ de 10 bar. Dessa forma, os autores produziram o furfural com apenas 46% de rendimento, empregando condições mais extremas que a do presente trabalho (**Tabela 2**, experimento 1) e grandes quantidades de catalisador (**Tabela 2**, experimento 10). Também em 2023, Li e colaboradores aplicaram cinzas volantes de carvão funcionalizadas com Al³⁺ e SO₃H (S/Al-CFA), em uma quantidade de 20% (m/m), na síntese do furfural a partir da D-xilose¹⁴⁴ (**Tabela 2**, experimento 11). Para isso, eles empregaram um sistema bifásico contendo água com NaCl e tetraidrofurano e aquecimento em autoclave a 180 °C por 60 min, obtendo do furfural com 82% de rendimento. Mesmo obtendo um rendimento similar ao presente trabalho, a metodologia dos autores não é vantajosa, pois emprega carga de catalisador, temperatura e tempo maiores.

Em 2024, Delgadillo e colaboradores obtiveram o furfural com 50% de rendimento ao empregar um solvente eutético profundo (DES) constituído por D-xilose, cloreto de colina e PTSA¹⁴⁵ (**Tabela 2**, experimento 12). Para isso, esse DES foi empregado como fase reacional e acetato de etila como fase extratora. Então, esse sistema bifásico foi aquecido a 130 °C por 15 min, em um reator de micro-ondas. Mesmo sendo reportada pela primeira vez esse sistema para conversão da D-xilose em furfural, é observado que o rendimento é inferior ao obtido no presente trabalho (**Tabela 2**, experimento 1 e 12). Também em 2024, Zhong e colaboradores empregaram um catalisador a base de nanopartículas de óxido de estanho em microesferas de carbono sulfonadas em um sistema bifásico constituído por tetraidrofurano e solução aquosa saturada de NaCl e obtiveram o furfural com 81% de rendimento a partir da D-xilose (**Tabela 2**, experimento 13)¹⁴⁶. Para isso, os autores aqueceram o sistema a 170 °C por 120 min, sob atmosfera de N₂. Como pode ser observado, os autores empregaram carga de catalisador cerca de três vezes maior que do presente trabalho (**Tabela 2**, experimento 1 e 13), temperatura e tempo maiores, além de empregarem o tetraidrofurano como solvente extrator, o que é problemático, como já mencionado anteriormente¹²³. Ainda neste mesmo ano, Adugna e colaboradores sintetizaram o furfural com 65% de rendimento, empregando um catalisador ácido sólido bifuncional preparado a partir da palha de linho e um sistema bifásico constituído a partir de 2-metiltetraidrofurano e água¹⁴⁷ (**Tabela 2**, experimento 14). No entanto, além de obterem um rendimento inferior ao presente trabalho, os autores empregaram uma carga de catalisador oito vezes maior, temperatura mais alta e o dobro de tempo (**Tabela 2**, experimentos 1 e 14).

Por fim, no ano de 2025, Soukup-Carne e colaboradores empregaram um sistema bifásico constituído por metilisobutilcetona e água, sob irradiação de micro-ondas, para transformação de D-xilose em furfural com 54% de rendimento¹⁴⁸ (**Tabela 2**, experimento 14). Para isso, eles empregaram 2% (m/m) de zircônia sulfonada como catalisador e a mesma temperatura que o presente trabalho (160 °C). No entanto, o tempo reacional é 18 vezes maior do que a metodologia desenvolvida no presente trabalho (**Tabela 2**, experimentos 1 e 15).

Tabela 2: Comparação dos resultados obtidos neste trabalho para a síntese de furfural a partir de D-xilose em sistema bifásico com dados da literatura.

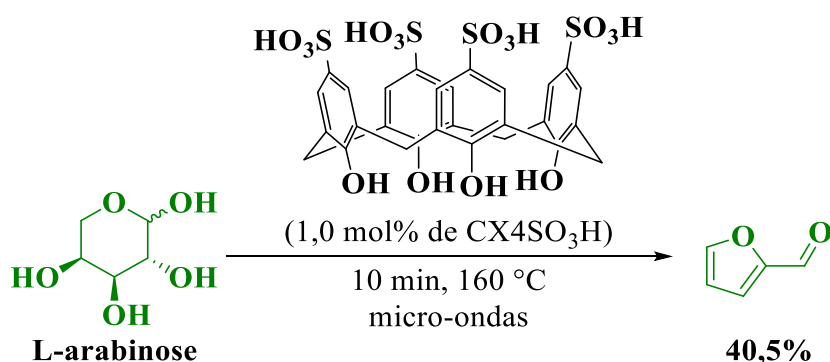
Experimento	Fase extratora: fase aquosa (v/v)	Catalisador	Condições	Rendimento (%)	Referência
1	Acetato de butila:água ^a (3:1)	CX4SO ₃ H (1,0 mol% = 5 % (m/m))	IMO, 160 °C, 10 min	77	Este trabalho
2	Tolueno:água (3:5)	Fosfato de nióbio (7 % (m/m))	AC, 210 °C, 60 min	45	115
3	Tolueno:água ^a (1:1)	CrCl ₃ .H ₂ O (40 mol% = 26,6 % (m/m))	AC, 140 °C, 60 min	53	128
4	Ciclopentilmetil éter:água ^a (3:1)	FeCl ₃ (10 mol% = 10,8 % (m/m))	AC, 170 °C, 20 min	74	130
5	Ciclopentilmetil éter:água (3:1)	Pó de diamante sulfonado (10 % (m/m))	AC, 200 °C, 50 min	76	141
6	Tetraidrofurano:água ^a (3:1)	CrPO ₄ (15 mol% = 15 % (m/m))	Autoclave, 180 °C, 90 min	88	135
7	Ciclopentilmetil éter:água (1:1)	-	IMO, 190 °C, 180 min	78	142
8	Metilisobutilcetona: água (4:1)	Sólido ácido magnético a base de carbono (308 % (m/m))	Autoclave, 190 °C, 10 min	79	126

Experimento	Fase extratora: fase aquosa (v/v)	Catalisador	Condições	Rendimento (%)	Referência
9	1,4-Dioxano: [Bmim]HSO ₄ (10:1)	-	IMO, 30 min, 130 °C	64	127
10	Butan-1-ol:água (1,5:1)	MCM-41 (50% (m/m))	Reator Parr, atmosfera de N ₂ (10 bar), 240 min, 170 °C	46	143
11	Tetraidrofurano:água ^a (2:1)	S/Al-CFA (20% (m/m))	Autoclave, 180 °C, 60 min	82	144
12	Acetato de etila:DES ^b (10:1)	-	IMO, 130 °C, 15 min	50	145
13	Tetraidrofurano:água ^a (3:1)	Nanopartículas de óxido de estanho em microesferas de carbono sulfonadas (16,7% (m/m))	AC, atmosfera de N ₂ (0,5 MPa), 170 °C, 120 min	81	146
14	2-Metiltetraidrofurano:água ^c (4:1)	Catalisador ácido sólido bifuncional à base de palha de linho (40% (m/m))	Autoclave, 180 °C, 120 min	65	147
15	Metilisobutilcetona: água (1:2)	Zircônia sulfatada (2% (m/m))	IMO, 160 °C, 180 min	54	148

^aSolução aquosa saturada com NaCl. ^bD-xilose, PTSA, cloreto de colina e água (1:0,25:1:4 (molar)). ^cSolução aquosa com NaCl 0,3 mmol mL⁻¹.

3.4.7. Avaliação da L-arabinose como substrato na síntese do furfural

Sabe-se que a L-arabinose também é um carboidrato C5, a partir do qual também é possível se obter o furfural. O seu uso para essa finalidade também é motivado, visto que ela é o segundo carboidrato mais disponível na hemicelulose e o segundo carboidrato C5 mais abundante na natureza¹⁰⁹. Diante disso, foi avaliado a conversão da L-arabinose em furfural empregando as condições de reação ótimas encontradas para a conversão da D-xilose (10 min, 1,0 mol% de CX4SO₃H (5% (m/m)), 160 °C e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))), sendo obtido o furfural com rendimento de 40,5% (**Esquema 8**).



Esquema 8: Avaliação da L-arabinose como substrato para síntese do furfural.

Como pode ser observado, o rendimento do furfural foi inferior empregando a L-arabinose como substrato (40,5%), quando comparado com a D-xilose (77,0%). É importante destacar que essa diferença já foi observada em trabalhos anteriores e que pode ser justificada pela diferença nas energias de ativação das reações de desidratação dos dois substratos, uma vez que a da D-xilose é menor que a da L-arabinose (para mesmo o catalisador e condição de reação). Portanto, a reação de desidratação da L-arabinose ocorre mais lentamente e requer temperaturas mais altas para acelerar o processo^{130,149–151}.

Um fator que se pode imaginar como possível responsável pela diferença das energias de ativação das reações de desidratação é a estereoquímica do carbono anomérico (carbono 1), visto que esse carbono está envolvido na primeira reação de desidratação (**Esquema 7**), tanto para D-xilose quanto para L-arabinose. No entanto, nos experimentos realizados a estereoquímica desse carbono não é definida, visto que, em solução aquosa, ocorre interconversão entre suas formas alfa e beta (**Figura 14**)^{152–154}. Mesmo que se uma das formas anômeras de ambos os carboidratos seja mais abundante que a outra e sua estereoquímica influencie na reação, como a reação ocorre a altas temperaturas (160 °C), a mutarotação ocorre rapidamente^{152,154,155}. Logo, mesmo que consuma

preferencialmente uma das formas anômeras na reação de desidratação, o equilíbrio da mutarotação seria deslocado rapidamente para forma anômérica que está sendo consumida. Dessa forma, isso não influenciaria na velocidade da reação e nem na energia de ativação da reação de desidratação.

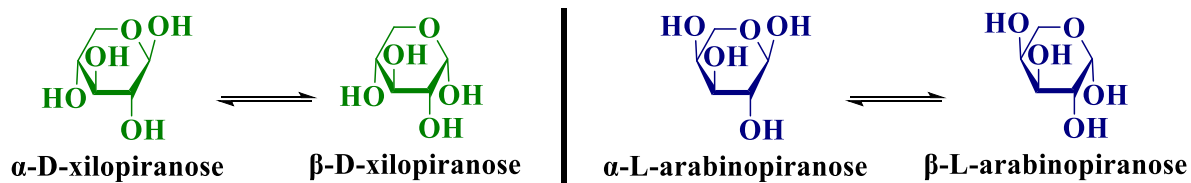
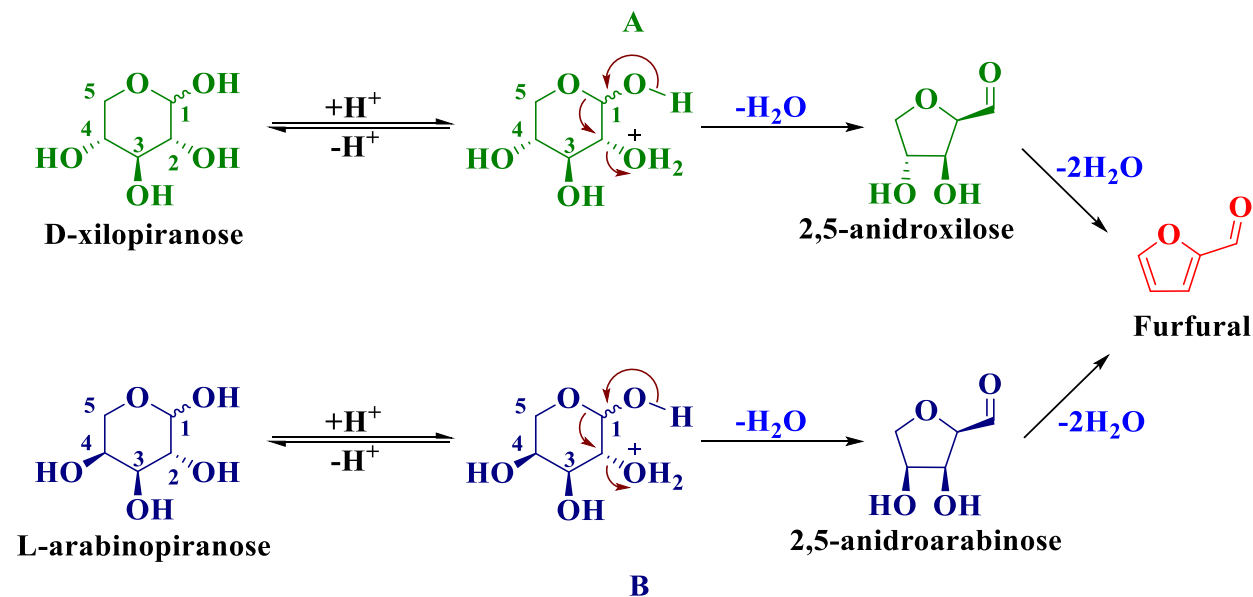


Figura 14: Interconversão entre as formas anoméricas alfa e beta da D-xilose e L-arabinose.

Contudo, ao observar as estruturas químicas das moléculas da D-xilose e da L-arabinose, ambas na forma piranosídica (**Esquema 9**), é possível notar que elas se diferem na configuração espacial de apenas um dos seus carbonos quirais, o carbono 4 (**Esquema 9**). Na D-xilose, o grupo hidroxila do carbono 4 está orientado para trás do plano e possui configuração *R*, enquanto na L-arabinose, o grupo hidroxila do carbono 4 está orientado para frente do plano e possui configuração *S*. Possivelmente essa diferença na estereoquímica do carbono 4 tem um impacto significativo na organização e reatividade desses açúcares em reações^{152,153,156}, levando a uma maior energia de ativação para a reação de síntese do furfural a partir da L-arabinose do que da D-xilose e, conseqüentemente, a diferentes reatividades para os diferentes substratos.



Esquema 9: Rota de conversão da D-xilose (A) e L-arabinose (B) em furfural.

Na tentativa de investigar se a estereoquímica dos carboidratos C5 poderia influenciar na energia de ativação da reação de desidratação para obtenção do furfural e, consequentemente, no rendimento do produto, a D-lixose também foi avaliada como substrato da reação. Nas mesmas condições reacionais (10 min, 1,0 mol% de CX4SO₃H (5% (m/m)), 160 °C e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))), o furfural foi obtido com rendimento de 56,0%, rendimento menor que quando foi empregada a D-xilose como substrato (77,0%) e maior do que quando foi empregada a L-arabinose (40,5%). A diferença entre os estereoisômeros D-xilose e D-lixose está na estereoquímica do carbono 2, onde na D-xilose a configuração é *R* e na D-lixose a configuração é *S* (**Figura 5**). Esses resultados trazem a hipótese que a estereoquímica do substrato influencia no rendimento do furfural, possivelmente devido ao seu impacto na energia de ativação da reação.

Embora os resultados deste estudo sugerem que a estereoquímica dos carboidratos C5 pode influenciar o rendimento do furfural, não há evidências suficientes na literatura que corroborem essa relação. A variação nos rendimentos observada quando empregados como substratos a D-xilose, a L-arabinose e a D-lixose sugere um possível efeito da configuração espacial na energia de ativação desta reação de desidratação, mas essa hipótese ainda exige estudos complementares para ser confirmada. Assim, os dados aqui apresentados revelam uma evidência inicial potencialmente relevante, mas ainda insuficiente para sustentar conclusões definitivas, reforçando a necessidade de estudos mais aprofundados sobre o tema.

3.4.8. Caracterização do furfural

Como discutido, o furfural foi obtido a partir da D-xilose, com rendimento de 77% (18,5 mg), na forma de um líquido amarelado. Ele foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas e RMN de ¹H e ¹³C. Ao analisar o espectro de infravermelho do furfural (**Figura 15**), foi observado três bandas referentes ao estiramento das ligações C-H, uma em 3134 cm⁻¹, referente ao estiramento de C-H do anel furânico, e outras duas em 2849 e 2814 cm⁻¹, atribuídas ao acoplamento entre modos vibracionais, conhecido como ressonância de Fermi, da vibração de estiramento de C-H do grupo aldeído e da primeira harmônica da banda de deformação angular da ligação CHO. Em 1671 cm⁻¹ foi notada a presença de uma banda intensa referente ao estiramento da ligação C=O. Também foram notadas duas bandas referentes ao estiramento das ligações C=C, em 1468 cm⁻¹ e 1397 cm⁻¹. Por fim, em 748 cm⁻¹ foi

observada uma banda intensa referente a deformação angular fora do plano da ligação C-H do anel furânico (**Figura 15**).

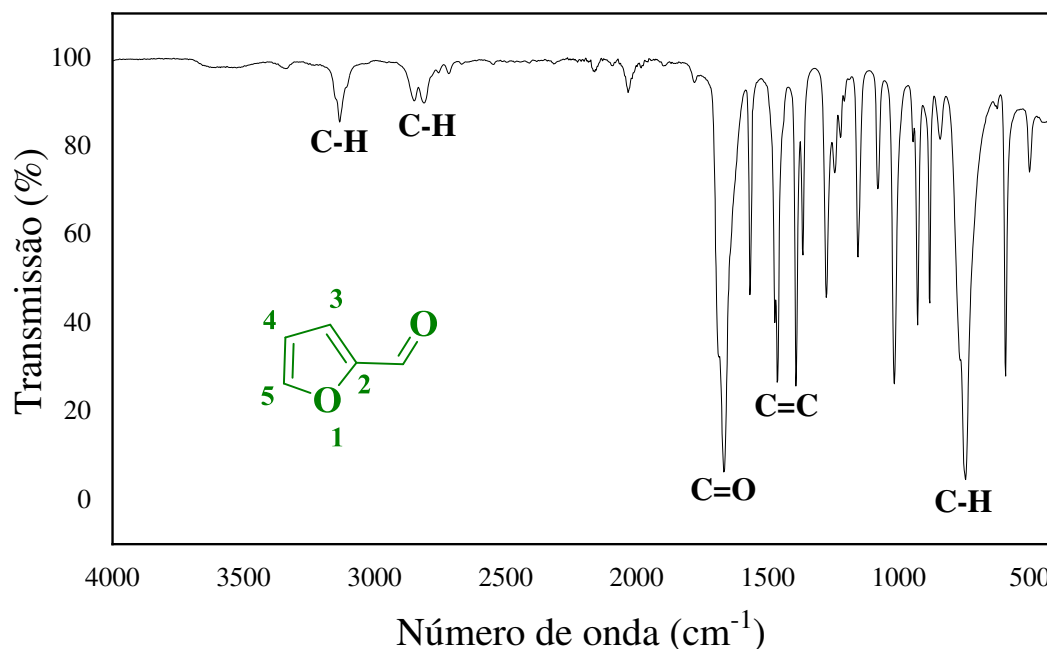


Figura 15: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) do furfural.

Já no espectro de massas do furfural (**Figura 16**) foi possível observar o pico do íon molecular em m/z 96. Também foram observadas a perda de dois fragmentos: um fragmento de massa 1, que gerou o pico em m/z 95 (íon acílio), e um fragmento de massa 29, que gerou o pico em m/z 67 (**Esquema 10**).

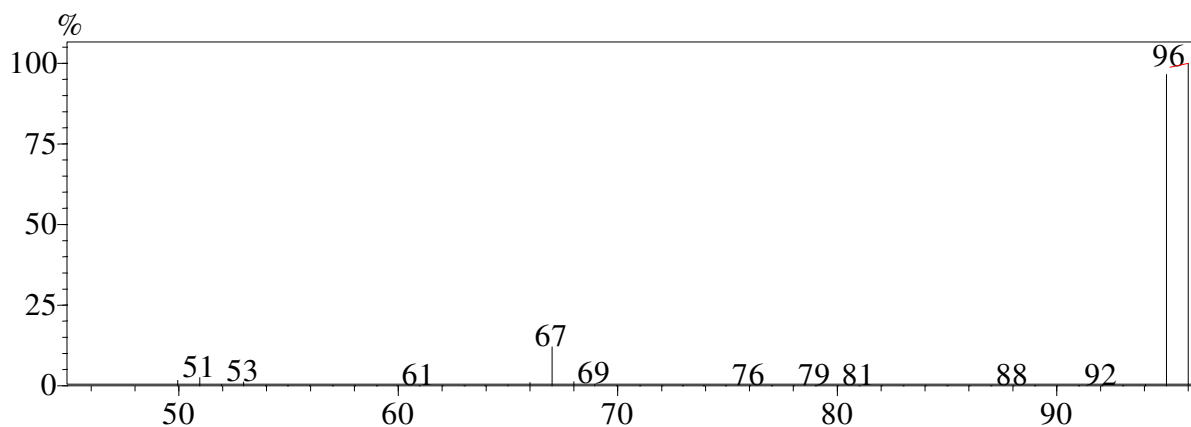
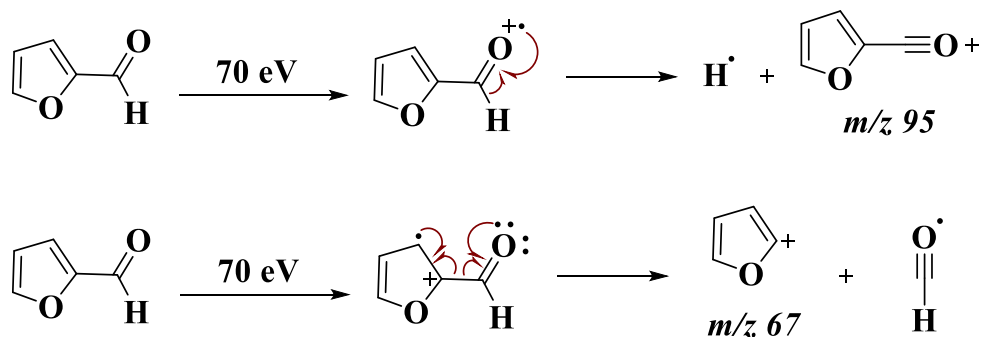


Figura 16: Espectro de massas (IE, 70 eV) do furfural.



Esquema 10: Propostas de fragmentações do furfural.

Já no espectro de RMN de ^1H do furfural (**Figura 17**), foram observados dois duplos dupletos em 6,68 e 7,23 ppm, cada um integrado para um hidrogênio: o sinal em 6,68 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-4, que possui constantes de acoplamento de 3,6 e 1,7 Hz; e o sinal em 7,23 foi atribuído ao hidrogênio H-3, que possui constantes de acoplamento 3,6 e 0,8 Hz. Em 7,67–7,66 ppm, foi observado um multipletto, integrado para um hidrogênio e referente ao H-5. Já em 9,63, foi observado um simpleto, integrado para um hidrogênio atribuído ao hidrogênio do aldeído.

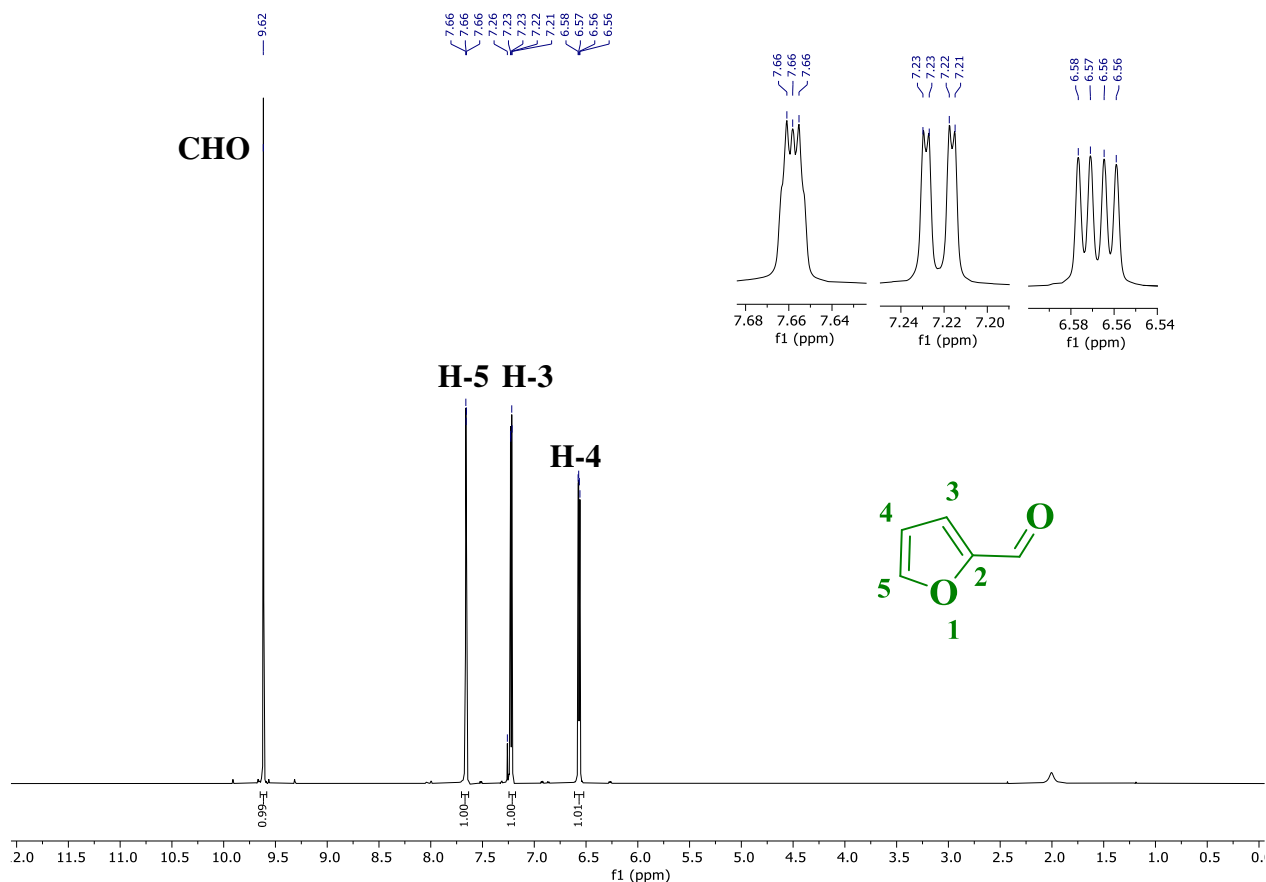


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do furfural.

Por fim, no espectro de RMN de ^{13}C do furfural (**Figura 18**) foram observados cinco sinais, referentes aos cinco carbonos da molécula do furfural. Os sinais em 112,5 e 121,0 ppm foram atribuídos aos carbonos mais blindados C-4 e C-3, respectivamente. Já os sinais em 148,0 e 125,9 ppm foram atribuídos aos carbonos ligados diretamente ao oxigênio do grupo funcional éter, C-5 e C-2, respectivamente. Por fim, o sinal mais desblindado do espectro, em 177,8 ppm, foi atribuído ao carbono da carbonila.

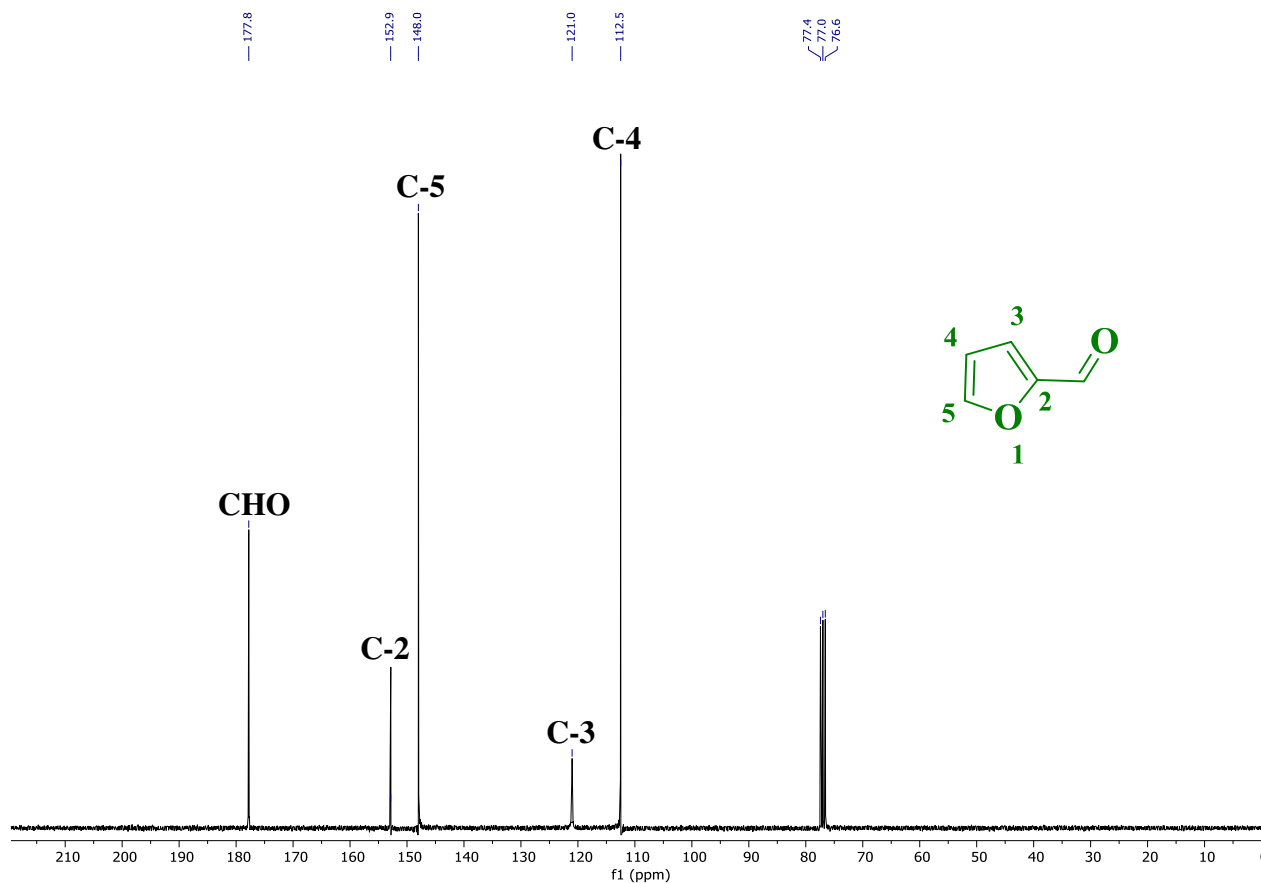


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do furfural.

3.5. Conclusões

Diante desses resultados, pode-se afirmar que foi possível desenvolver uma metodologia ambientalmente amigável para a síntese do furfural a partir da D-xilose, empregando um sistema bifásico (acetato de butila e solução aquosa saturada de NaCl), um substrato renovável e o organocatalisador CX4SO₃H. O furfural foi obtido com 77,0% de rendimento ao aquecer o sistema reacional a 160 °C por 10 min e empregando 1,0 mol% de CX4SO₃H (5,0% (m/m)). É importante ressaltar que esse rendimento é similar e, em muitos dos casos, até superior aos obtidos em muitos trabalhos reportados na literatura, que empregam condições de reações parecidas ou mais extremas comparadas às do presente trabalho. Além disso, ao utilizar a L-arabinose como substrato, o rendimento de furfural foi de 40,5%. Ao estudar esse outro monossacarídeo presente na hemicelulose, este capítulo trouxe uma discussão interessante sobre a estereoquímica de carboidratos e sua influência na reatividade frente a reações de desidratação, o que ainda não foi reportado na literatura. Por fim, é importante ressaltar que a metodologia desenvolvida neste capítulo apresenta diversas vantagens, muitas delas coerentes com os princípios da química verde. Entre elas, pode-se destacar o emprego de um sistema catalítico reutilizável (CX4SO₃H e solução aquosa saturada de NaCl), economia de carbono, curto tempo de reacional, formação de três novas ligações π , emprego de substratos renováveis e um catalisador eficiente de baixa toxicidade.

4. CAPÍTULO 2: DESENVOLVIMENTO DE PROCESSO CATALÍTICO PARA SÍNTESE DO FURFURAL A PARTIR DE BIOMASSA DE SABUGO DE MILHO

4.1. Introdução

O milho (*Zea mays*) é uma gramínea originária das Américas. Existem evidências de que sua domesticação remonta há milhares de anos, com probabilidade de ter tido origem nas regiões que hoje são o México, América Central e Colômbia^{157,158}. Há hipóteses que ele surgiu a partir da tentativa da domesticação do teosinto por meio da seleção de grãos dessa planta pelo homem primitivo^{157,159}. Para isso, povos antigos, como os Maias, os Astecas e os Incas, selecionaram características que consideravam importantes da planta do milho, como tamanho de grão e espiga, e estas se acumularam e passaram para as próximas gerações até culminar no milho como é conhecido hoje¹⁵⁹.

Atualmente, o milho é uma das culturas mais importantes do cenário agrícola mundial, uma vez que possui grande variedade de raças e cultivares que apresentam características que permitem a adaptação do seu cultivo para fins comerciais em todos os continentes¹⁵⁹. Somente no Brasil, na safra 2022/2023 foram colhidas 140,87 milhões de toneladas desse grão, sendo o terceiro maior produtor mundial desse cereal, ficando atrás somente dos Estados Unidos e China¹⁶⁰. Já na safra 2023/2024, o Brasil alcançou 115,72 milhões de toneladas de milho, com estimativa de serem colhidas cerca de 119,74 milhões de toneladas na safra 2024/2025^{161,162}. É importante destacar que o milho é empregado principalmente na alimentação humana e animal, além de ser empregado na produção de amido, álcool, adoçantes e outros produtos úteis para sociedade¹⁵⁸.

Entretanto, essa grande produção de milho acarreta uma grande geração de resíduos agroindustriais, pois os grãos são o principal objetivo do seu cultivo, visto que os demais produtos obtidos (palha e sabugo) não são comestíveis^{163,164}. Por exemplo, após o debulhamento dos grãos de milho da espiga, o sabugo remanescente é geralmente considerado de baixa utilidade e, conseqüentemente, é descartado¹⁶³. Estima-se que aproximadamente 144 milhões de toneladas desse resíduo agroindustrial sejam descartadas e/ou queimadas anualmente em todo mundo⁵¹.

O sabugo de milho é constituído principalmente por hemicelulose, celulose e lignina, com quantidades de cerca de 40-45, 25-35 e 17-20%, respectivamente^{165,166}. Além desses biopolímeros, o sabugo também possui pequenas quantidades de amido, monossacarídeos, proteínas, água e metais. É importante ressaltar que esse material não é homogêneo, composto de tecidos fibrosos e lenhosos, podendo ser dividido principalmente em quatro estruturas distintas: a palha fina, a palha

grossa, o anel lenhoso e a medula¹⁶⁵ (**Figura 19**). A palha fina é a camada mais externa do sabugo, sendo a mais exposta e menos compactada em comparação com as camadas mais internas. Ela é composta principalmente por células alongadas e flexíveis, ricas em celulose, hemicelulose e lignina. A palha grossa, por sua vez, é encontrada logo abaixo da palha fina, e é mais densa e resistente, pois é composta por células mais espessas e rígidas, devido a maior concentração de lignina presente na palha grossa do que na palha fina. Já o anel lenhoso é uma estrutura altamente organizada composta por um tecido lenhoso que circunda a cavidade central do sabugo, onde estão presentes os vasos condutores xilema e floema. Ele é composto principalmente por células mais ricas em lignina (comparado a demais frações do sabugo), que proporciona maior densidade, rigidez e suporte estrutural ao sabugo. Por fim, a medula do sabugo de milho é a parte central oca do sabugo, composta por um tecido esponjoso, homogêneo e macio, e possui a função de armazenar nutrientes. Ela normalmente é a região do sabugo de milho com a menor concentração de lignina, tornando-a mais flexível e menos rígida (**Figura 19**)^{164,165,167}.

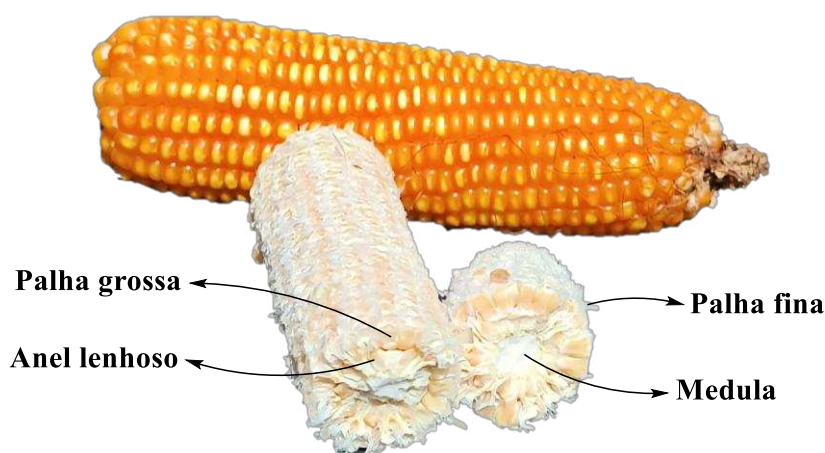
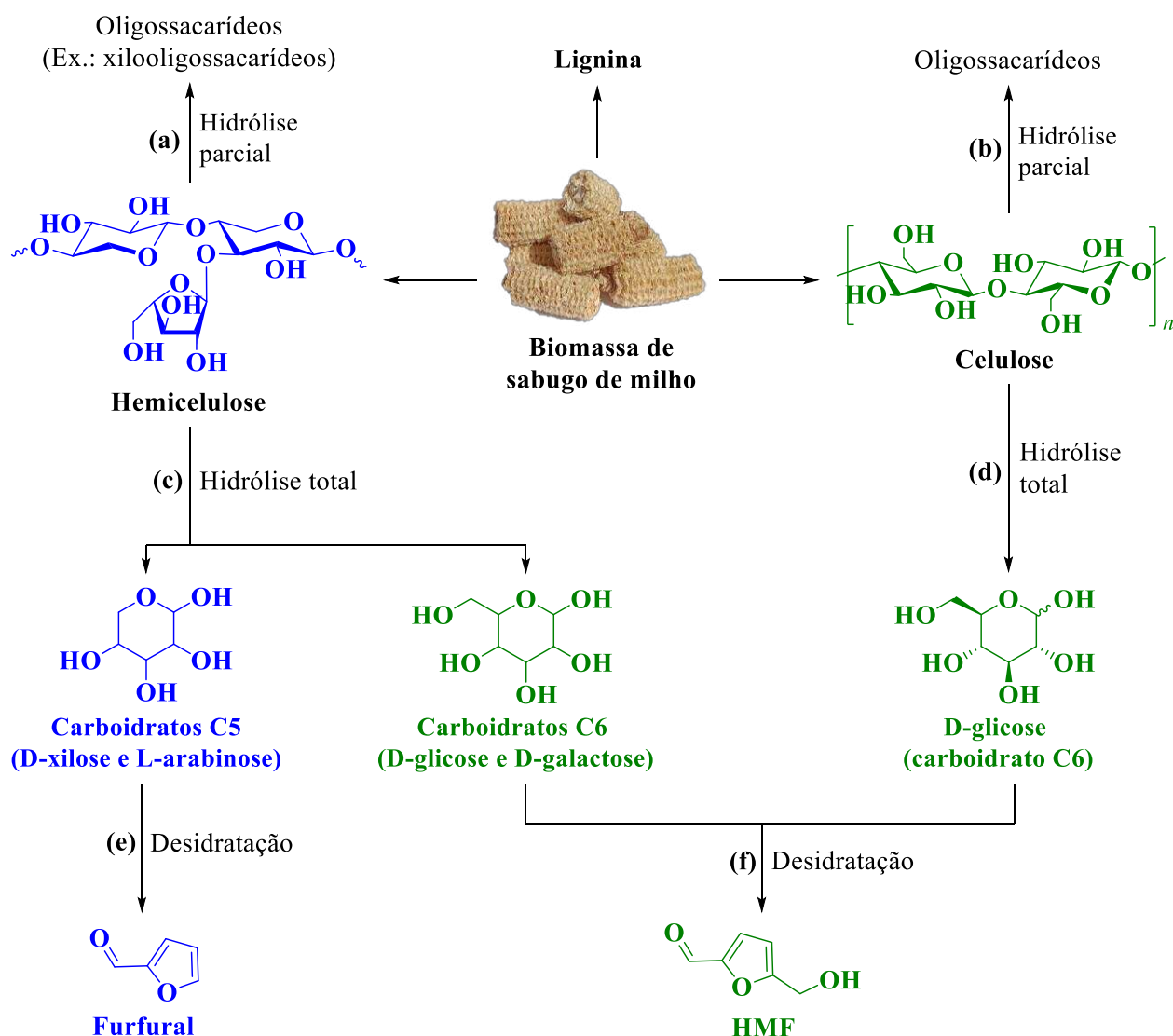


Figura 19: Estruturas do sabugo de milho.

Como já discutido, a biomassa de sabugo de milho está entre as biomassas disponíveis com maiores teores de hemicelulose⁵¹. Isso, atrelado a sua grande disponibilidade, torna o sabugo de milho uma boa escolha como matéria-prima para síntese do furfural^{50,52}. É importante ressaltar que, como a biomassa de sabugo de milho é uma matéria-prima mais complexa para síntese do furfural do que a D-xilose, é provável haver a formação de outros produtos de interesse juntamente com o furfural, como oligossacarídeos, monossacarídeos e o HMF^{50,168–170} (**Esquema 11**). Os oligossacarídeos são formados a partir da hidrólise parcial da hemicelulose e celulose (**Esquema 11 (a) e (b)**). Já quando esse processo ocorre totalmente, leva à formação dos

monossacarídeos^{168,169} (**Esquema 11 (c)** e **(d)**). Quando ocorre a hidrólise total da celulose, o único monossacarídeo formado é a D-glicose (**Esquema 11 (d)**). Já a hidrólise total da hemicelulose, forma majoritariamente pentoses, como a D-xilose e a L-arabinose, mas também formam pequenas quantidades de hexoses, como a D-glicose e a D-galactose (**Esquema 11 (c)**). Já os furanos (furfural e HMF), como já comentado, são formados pelas reações de desidratação dos monossacarídeos^{50,52,168–170} (**Esquema 11 (e)** e **(f)**).



Esquema 11: Alguns dos possíveis produtos obtidos a partir da biomassa de sabugo de milho.

4.2. Objetivos

4.2.1. Objetivo geral

- Sintetizar o furfural empregando a biomassa de sabugo de milho como substrato.

4.2.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a biomassa de sabugo de milho *in natura*;
- Avaliar o uso do sistema bifásico desenvolvido no **Capítulo 1** para a síntese do furfural a partir da biomassa de sabugo de milho;
- Avaliar o efeito de diferentes parâmetros reacionais (temperatura, tempo e quantidade de catalisador) para a síntese do furfural a partir biomassa de sabugo de milho; e
- Monitorar a formação de coprodutos e de outros compostos de interesse.

4.3. Metodologia

4.3.1. Materiais e instrumentos

Todos os solventes e reagentes empregados nesse trabalho foram adquiridos com alto grau de pureza e recomendados pelos fabricantes para síntese e/ou análises químicas. O sabugo de milho foi adquirido em um sítio na cidade de Ervália, MG, Brasil.

Os experimentos foram realizados em um reator de irradiação de micro-ondas (IMO) CEM Discovery, utilizando tubos selados de vidro pirex de 10 mL. A temperatura dos experimentos foi monitorada por um sensor de infravermelho interno disposto no reator de IMO.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM), empregando um espectrômetro de massas SHIMADZU GCMS-QP2010C Ultra (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV).

As análises por cromatografia líquida foram realizadas em um cromatógrafo líquido de alta eficiência com detector de índice de refração (CLAE-IR), empregando um cromatógrafo líquido LC Thermo Scientific Accela (detector de índice de refração (IR), auto injetor e bomba Accela) (Thermo Fischer Scientific, TX, EUA) (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV); e por um cromatógrafo de íons Metrohm 940 Professional IC Vario (Laboratório de Celulose e Papel, Departamento de Engenharia Florestal – UFV).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro FTIR Varian 660, equipado com Gladi ATR (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV), modelo Paragon 1000PC (Perkin Elmer), equipado com um acessório de diamante ATR (*attenuated total reflectance*). Os espectros das amostras foram obtidos dentro da faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

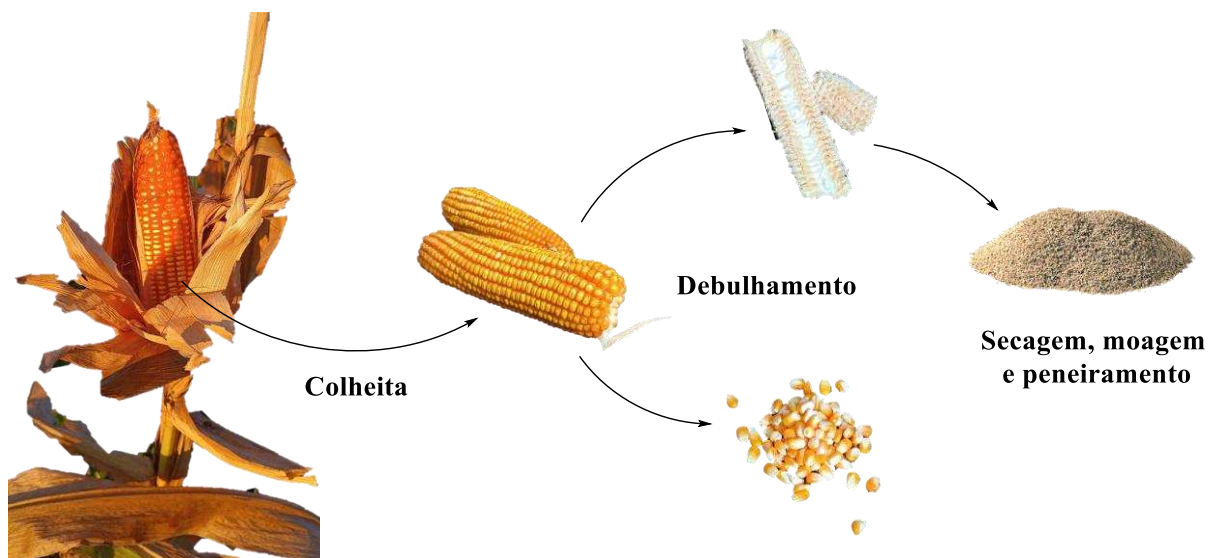
As análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (CHNS) foram realizadas em um analisador elementar LECO, modelo TruSpec Micro (Departamento de Química – UFV), empregando uma curva de calibração de cisteína com massas crescentes (0,5 – 3,0 mg). Já as análises elementares de metais foram realizadas em um espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), modelo Optima 8300 DV (Perkin Elmer) (Laboratório de Análises de Rotina de Solo e de Planta, Departamento de Solos – UFV).

O espectrofotômetro para análise na região do ultravioleta usado foi o UV-vis Varian Cary 50 Probe (Laboratório de Painéis e Energia da Madeira, Departamento de Engenharia Florestal – UFV).

As imagens de superfície foram capturadas utilizando um microscópio eletrônico de varredura JEOL JSM 6010LA (Departamento de Física – UFV).

4.3.2. Caracterização da biomassa de sabugo de milho

O sabugo de milho foi adquirido em um sítio na cidade de Ervália, MG, Brasil. Para isso, as espigas de milho foram coletadas e o milho debulhado. Para a caracterização dessa biomassa, o sabugo foi seco em temperatura ambiente, moído e peneirado em peneiras granulométricas de 40 e 60 mesh (**Esquema 12**). Em seguida, o material foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho, microscopia eletrônica de varredura, análise elementar CHNS, análise elementar de metais, umidade¹⁷¹, teor de cinzas¹⁷², teor de extrativos¹⁷³, lignina solúvel e insolúvel^{174,175} e carboidratos¹⁷⁶.



Esquema 12: Colheita e preparo da biomassa de sabugo de milho.

4.3.2.1. Umidade

O teor de umidade da biomassa de sabugo de milho foi determinado empregando o método reportado pelo *National Renewable Energy Laboratory* (NREL)¹⁷¹. Inicialmente, dois cadinhos de porcelana foram secos em estufa a 105 °C por 4 h. Após esse período, eles foram colocados em um dessecador até atingir temperatura ambiente. Em seguida, os cadinhos foram pesados e foi adicionado em cada um deles cerca de 500 mg da amostra. As massas dos cadinhos mais a amostra

foram anotadas. Posteriormente, esses cadinhos contendo as amostras foram levados a estufa à 105 °C por 4 h. Após o término desse período, eles foram colocados para resfriar em um dessecador. Por fim, após resfriar, os cadinhos contendo a amostra seca foram pesados e os dados foram empregados para o cálculo do teor de umidade (**Equação 5**) (m_{amostra} = massas da amostra; $m_{\text{amostra seca}}$ = massa da amostra seca).

Equação 5: Umidade $\frac{m_{\text{amostra}} - m_{\text{amostra seca}}}{m_{\text{amostra}}} \cdot 100 \%$

4.3.2.2. Teor de cinzas

Para determinar o teor de cinzas da amostra foi empregado um método reportado pelo *National Renewable Energy Laboratory* (NREL)¹⁷². Inicialmente, dois cadinhos de porcelana foram colocados em mufla a 575 °C por duas horas. No fim desse período, eles foram deixados em um dessecador até atingirem temperatura ambiente, e então pesados. Foi adicionado em cada um cerca de 1,500 g da amostra. Em seguida, esses cadinhos contendo a amostra foram levados a mufla, empregando o seguinte método: a mufla foi aquecida a 105 °C e essa temperatura foi mantida por 12 min. Após esse período, o material foi aquecido a 250 °C, empregando uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹, e essa temperatura foi mantida por 30 min. Posteriormente, o material foi aquecido a 575 °C, empregando uma taxa de 20 °C min⁻¹, e essa temperatura foi mantida por 180 min. Por fim, o material foi resfriado até 105 °C, e então os cadinhos foram colocados para resfriar até a temperatura ambiente em um dessecador. Após resfriar, os cadinhos contendo as cinzas foram pesados e os dados foram empregados para o cálculo do teor de cinzas (**Equação 6**) (m_{cinzas} = massas de cinzas; m_{amostra} = massa da amostra).

Equação 6: Cinzas = $\frac{m_{\text{cinzas}}}{m_{\text{amostra}}} \cdot 100 \%$

4.3.2.3. Teor de extrativos

A análise de teor de extrativos da biomassa de sabugo de milho foi realizada no Laboratório de Painéis e Energia da Madeira (LAPEM) da UFV. O teor de extrativos foi determinado em duplicata, empregando a TAPPI (*Technical Association of the Pulp and Paper industry*) T264 om-97¹⁷³. Inicialmente, o cadinho de vidro com placa porosa foi limpo, seco e pesado. Em seguida, foi adicionado nele cerca de 3,000 g da amostra. O cadinho foi colocado em um extrator Soxhlet para realização da extração sólido-líquido. Para extração, foi empregado como solvente uma mistura de tolueno (100 mL) e etanol (50 mL), que foi adicionada em um balão de 250 mL. Após a montagem

do sistema de extração com conexão com o sistema de condensação, o balão contendo a mistura de solventes foi aquecida até temperatura de refluxo por 5 h. Em seguida, o balão contendo os extrativos e solventes foi retirado do sistema e a amostra foi submetida a mais uma extração, dessa vez usando 150 mL de etanol, por 4 h. Posteriormente, os balões contendo os extrativos e solventes foram levados a um rotaevaporador para remoção do solvente e os extrativos pesados. A amostra sólida que sobrou no cadinho foi filtrada a vácuo. Os dados coletados foram empregados para o cálculo do teor de extrativos (**Equação 7**) ($m_{\text{extrativos}}$ = massa de extrativos; m_{amostra} = massa da amostra).

Equação 7:
$$\text{Extrativos} = \frac{m_{\text{extrativos}}}{m_{\text{amostra}}} \cdot 100 \%$$

4.3.2.4. Lignina solúvel, insolúvel e total

A análise de teor de lignina solúvel, insolúvel e total da biomassa de sabugo de milho foi realizado em duplicata, no Laboratório de Painéis e Energia da Madeira (LAPEM) da UFV. Os teores de lignina insolúvel foram determinados pelo método Klason, com modificações apresentadas no trabalho de Gomide e Demuner (1986). Já a lignina solúvel foi quantificada por espectrofotometria, de acordo com Goldschimid (1971), partindo da diluição do filtrado adquirido a partir do procedimento de obtenção da lignina insolúvel^{174,175}.

Inicialmente, os cadinhos contendo as amostras previamente submetidas à etapa de extração dos extrativos (item **5.3.1.5. Teor de extrativos**, página) tiveram seu conteúdo transferido para uma placa de Petri. A amostra foi seca por 48 h, a temperatura ambiente. Em seguida, foi pesado em dois tubos de ensaio cerca de 0,3000 g da amostra livre de extrativos. Esses tubos foram levados a um banho maria à 30 °C, e foram adicionados a eles 3 mL de solução de ácido sulfúrico 72%. Essa mistura foi deixada em repouso por 1 h e, em seguida, ela foi transferida para frascos de vidro âmbar, juntamente com 84 mL de deionizada. Esses frascos foram lacrados e autoclavados à 120 °C, sob pressão de 1 atm, por 1 h. Posteriormente, a amostra foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e, então, foi filtrada a vácuo em um funil de vidro sinterizado com uma camada de óxido de alumínio de aproximadamente 1 cm (tudo previamente pesado). O material retido no cadinho após a filtragem é a lignina insolúvel. Após secar esse material por 24 h em estufa, a 105 °C, foi pesado e foi determinado a lignina insolúvel pela **Equação 8** ($m_{\text{lignina insolúvel}}$ = massa de lignina insolúvel; m_{amostra} = massa da amostra livre de extrativos; Extrativos = **Equação 7**).

$$\text{Equação 8: Lignina insolúvel} = \frac{m_{\text{lignina insolúvel}}}{m_{\text{amostra livre de extrativos}} + m_{\text{amostra livre de extrativos}} \cdot \frac{\text{Extrativos}}{100}} \cdot 100 \%$$

Já a solução aquosa da lignina solúvel foi coletada no quisato e transferida para um balão volumétrico de 250 mL, que teve seu volume aferido com água deionizada. Após a homogeneização dessa solução, uma alíquota foi transferida para um balão de 100 mL, sendo o seu volume aferido com água deionizada. Essa solução foi analisada em um espectrofotômetro (UV-vis Varian Cary 50 Probe, comprimento de onda: 205 nm) e a massa da lignina solúvel determinada. O teor da lignina solúvel foi calculado pela **Equação 9** ($m_{\text{lignina solúvel}}$ = massa de lignina solúvel; m_{amostra} = massa da amostra livre de extrativos; Extrativos = **Equação 7**).

$$\text{Equação 9: Lignina solúvel} = \frac{m_{\text{lignina solúvel}}}{m_{\text{amostra livre de extrativos}} + m_{\text{amostra livre de extrativos}} \cdot \frac{\text{Extrativos}}{100}} \cdot 100 \%$$

A lignina total foi obtida somando os valores da lignina solúvel e a insolúvel, segundo a **Equação 10** (lignina insolúvel = **Equação 8**; lignina solúvel = **Equação 9**).

$$\text{Equação 10: Lignina total} = \text{lignina insolúvel} + \text{lignina solúvel}$$

4.3.2.5. Teor de carboidratos

A análise de teor de carboidratos da biomassa de sabugo de milho foi realizada em duplicata, no Laboratório de Celulose e Papel (LCP) da UFV, empregando o procedimento padrão SCAN-CM 71:09¹⁷⁶. Para a determinação de carboidrato foi empregado o mesmo filtrado diluído no balão de 250 mL no item anterior (**4.3.2.4. Lignina solúvel, insolúvel e total**). Essa solução foi filtrada em um filtro de 45 µm. Desse filtrado, foi transferida uma alíquota de 2,5 mL para um balão de 10,00 mL, a qual foi adicionado 1,00 mL de solução de fucose (1000 mg L⁻¹) e que teve seu volume aferido com água deionizada. Essa amostra foi analisada em um cromatógrafo de íons Metrohm 940 Professional IC Vario, empregando uma coluna CarboPac PA1 4 mm x 250 mm e fase móvel (água deionizada e soluções aquosas de hidróxido de sódio 0,30 mol L⁻¹ e 0,15 mol L⁻¹) com fluxo de 1,0 mL min⁻¹. A coluna foi mantida a 27 °C e o detector empregado foi o de pulso amperiométrico. Por fim, o teor de carboidratos foi calculado de acordo com a área de cada carboidrato obtido no cromatograma, automaticamente, pelo *software* do instrumento.

4.3.2.6. Teor de metais

Para determinação dos metais (sódio, potássio, magnésio, cálcio, ferro, alumínio, zinco, níquel, cromo, cobre e manganês), presentes na biomassa de sabugo de milho, foi pesado 0,5000 g

de biomassa de sabugo de milho, que foi transferida para um frasco para digestão da amostra. A esse frasco, foram adicionados 8 mL de ácido nítrico e 2 mL de ácido perclórico. Essa mistura foi levada a uma chapa de aquecimento a 80 °C, sendo a temperatura elevada gradativamente até atingir 200 °C. Após observar que a mistura se tornou homogênea, ela foi retirada do aquecimento e resfriada até temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi filtrada empregando uma filtração simples e transferida para um balão volumétrico de 25,00 mL, que teve seu volume aferido com água deionizada. Essa solução foi analisada em ICP-OES para determinar os teores de metais¹⁷⁷.

4.3.2.7. Microscopia eletrônica de varredura

Para obtenção das imagens por microscopia eletrônica de varredura as amostras foram fixadas em *stubs* de cobre utilizando fita adesiva de carbono dupla face e, posteriormente, tiveram suas superfícies revestidas com ouro utilizando o instrumento de revestimento por pulverização Quorum Q150R S. Para a análise, foram utilizadas imagens de elétrons secundários com uma distância de trabalho de 10 mm e uma potência de 10 kV.

4.3.3. Procedimento geral para síntese do furfural a partir do sabugo de milho

Inicialmente, em um tubo próprio para uso em reator de IMO, foram adicionados 50,0 mg de sabugo de milho, 12,5% (m/m) de CX₄SO₃H (6,25 mg), 1,0 mL de solução saturada de NaCl (fase reacional) e 3,0 mL de acetato de butila (fase extratora). Em seguida, essa mistura foi levada ao reator de IMO e colocada em sua cavidade, onde foi aquecida a 160 °C por 60 min, sob agitação, utilizando potência máxima de 150 W. Após o término desse período, a fase orgânica foi separada e a água residual foi removida por adição de sulfato de sódio anidro. Posteriormente, essa mistura foi filtrada e transferida para um balão volumétrico de 5,0 mL, que teve o volume aferido com acetato de etila. Já a fase aquosa foi filtrada e transferida para um balão de 5,0 mL, que teve seu volume aferido com água deionizada.

4.3.4. Quantificação do furfural obtido a partir da biomassa de sabugo de milho por CG-EM

Para a quantificação do furfural, foi usada a metodologia reportada anteriormente por Castro e Fernandes⁸³, com algumas adaptações: a partir da solução preparada da fase orgânica, foi retirada uma alíquota de 312 µL, que foi transferida para um vial, onde foi adicionado 688 µL de uma solução de 1,3,5-trimetoxibenzeno (TMB) 1,45 mg mL⁻¹ em acetato de etila, de forma que a concentração de TMB na solução final fosse 1,00 mg mL⁻¹. Posteriormente, as amostras foram

analisadas por CG-EM, empregando método de análise e curva de calibração (**Figura 7**) reportados no item **3.3.5. Quantificação do furfural obtido a partir da D-xilose por CG-EM**, página 47.

A concentração do furfural foi calculada com base na curva de calibração (**Figura 7**) e seu rendimento foi determinado usando a **Equação 11**, quando o rendimento foi calculado em relação ao número de mol de pentoses presentes na biomassa de sabugo milho, e usando a **Equação 12** quando o rendimento foi calculado em relação a massa da biomassa de sabugo milho seca (n_{FF} é o número de mol de furfural formado, n_{C5} é o número de mol de pentoses (D-xilose e L-arabinose) presentes na biomassa de sabugo milho usado no experimento, m_{FF} é a massa de furfural formado e m_{BSM} é a massa da biomassa de sabugo milho seca).

Equação 11:
$$\text{Furfural} = \frac{n_{FF}}{n_{C5}} \cdot 100\%$$

Equação 12:
$$\text{Furfural} = \frac{m_{FF}}{m_{BSM}} \cdot 100\%$$

4.3.5. Quantificação do HMF por CG-EM

O HMF foi quantificado com base na técnica de calibração externa com adição de TMB como padrão interno^{83,121,122}. As soluções padrão foram preparadas em acetato de etila, com HMF em concentrações entre 0,05–0,50 mg mL⁻¹ e TMB em uma concentração fixa de 1,0 mg mL⁻¹, sendo injetadas 1 µL de soluções padrão no sistema CG-EM.

A curva de calibração (**Figura 20**) foi construída em relação à razão da área de HMF pela área de TMB, para cada padrão injetado. Dessa forma, a curva foi obtida com uma faixa de linearidade entre as concentrações de 0,05 mg mL⁻¹ e 0,50 mg mL⁻¹. Foi obtida a equação da reta, $y = 0,5413[\text{HMF}] + 0,0111$, com $R^2 = 0,9966$, o que demonstra um bom coeficiente de determinação. O LD e o LQ foram determinados com base em parâmetros da curva de calibração¹²¹, obtendo 0,03 mg mL⁻¹ para LD e 0,09 mg mL⁻¹ para LQ.

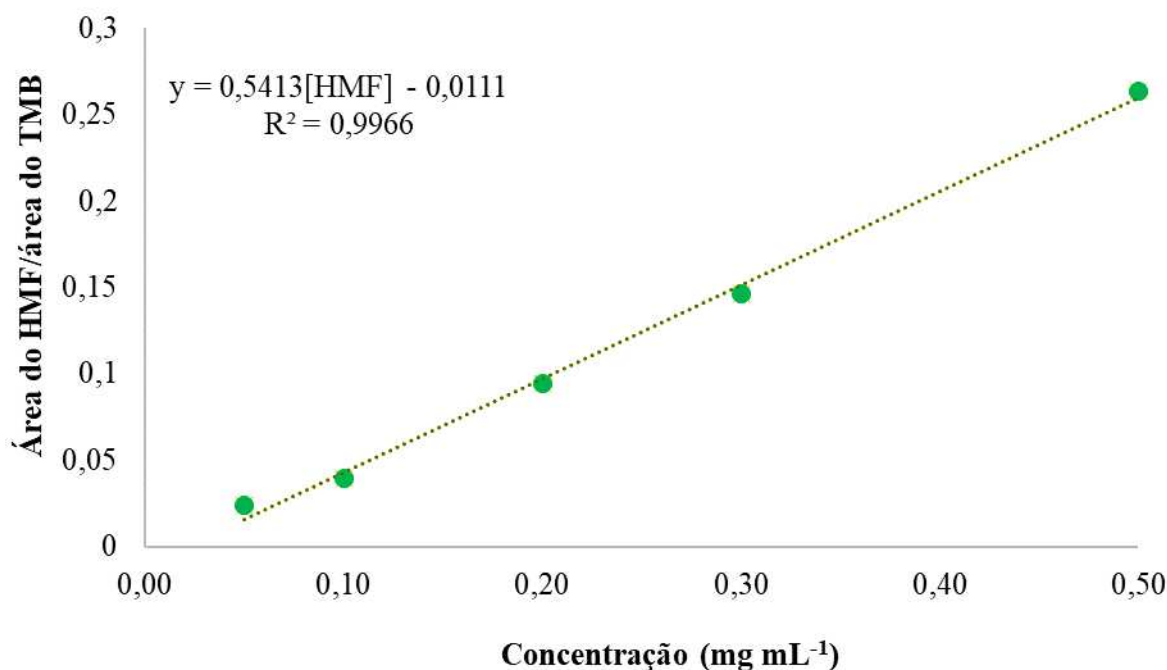


Figura 20: Curva de calibração do HMF.

A concentração do HMF foi calculada com base na curva de calibração (**Figura 20**) e seu rendimento foi determinado usando a **Equação 13**, quando o rendimento foi calculado em relação ao número de mol de hexoses presentes na biomassa de sabugo milho, e usando a **Equação 14** quando o rendimento foi calculado em relação a massa da biomassa de sabugo milho seca (n_{HMF} é o número de mol de HMF formado, n_{C6} é o número de mol de hexoses (D-glicose e D-galactose) presentes na biomassa de sabugo milho usado no experimento, m_{HMF} é a massa de HMF formado e m_{BSM} é a massa da biomassa de sabugo milho seca).

Equação 13:
$$\text{HMF} = \frac{n_{\text{HMF}}}{n_{\text{C6}}} \cdot 100 \%$$

Equação 14:
$$\text{HMF} = \frac{m_{\text{HMF}}}{m_{\text{BSM}}} \cdot 100 \%$$

4.3.6. Quantificação da D-xilose, L-arabinose e D-glicose por CLAE-IR

Para a quantificação da D-xilose, da L-arabinose e da D-glicose, as soluções preparadas a partir das fases aquosas foram filtradas em um filtro de acetato de celulose de 45 μm e analisadas por CLAE-IR, usando um método reportado anteriormente por Cai e colaboradores⁵², com algumas alterações e com as seguintes especificações: coluna Rezex RFQ-Fast Acid H+ (8%) (100 x 7,8 mm), fase móvel H_2SO_4 5 mM, fluxo de 0,5 mL min^{-1} , temperatura do forno de 60 $^{\circ}\text{C}$, volume de

injeção de 20 μL (cromatograma típico das análises se encontra no Apêndice, item **8.2. Cromatograma das análises dos carboidratos presentes na fase aquosa do sistema bifásico, Fig. 57**, página 186).

A D-xilose, a L-arabinose e a D-glicose foram quantificadas com base na técnica de calibração externa¹²². As soluções padrão foram preparadas em água deionizada, com a concentração da D-xilose, da L-arabinose e da D-glicose entre 0,01-5,00 mg mL^{-1} . 20 μL dessas soluções foram injetadas no sistema CLAE-IR. As curvas de calibração da D-xilose, da L-arabinose e da D-glicose (**Figura 21**) foram construídas baseando na área de cada padrão injetado no sistema CLAE-IR.

Foram obtidas assim três curvas de calibração com faixas de linearidade entre as concentrações de 0,01 mg mL^{-1} e 5,00 mg mL^{-1} . Foram obtidas as equações das retas, $y = 2\text{E}+06[\text{D-xilose}] - 70671$, $y = 2\text{E}+06[\text{L-arabinose}] + 10725$ e $y = 2\text{E}+06[\text{D-glicose}] - 83308$, com $R^2 = 0,9992$, $0,9999$ e $0,9985$, respectivamente, o que demonstra bons coeficientes de determinação. O LD e o LQ foram determinados com base em parâmetros da curva de calibração¹²¹, obtendo para D-xilose 0,02 mg mL^{-1} para LD e 0,05 mg mL^{-1} para LQ, para L-arabinose 0,09 mg mL^{-1} para LD e 0,29 mg mL^{-1} para LQ e para D-Glicose 0,12 mg mL^{-1} para LD e 0,41 mg mL^{-1} para LQ.

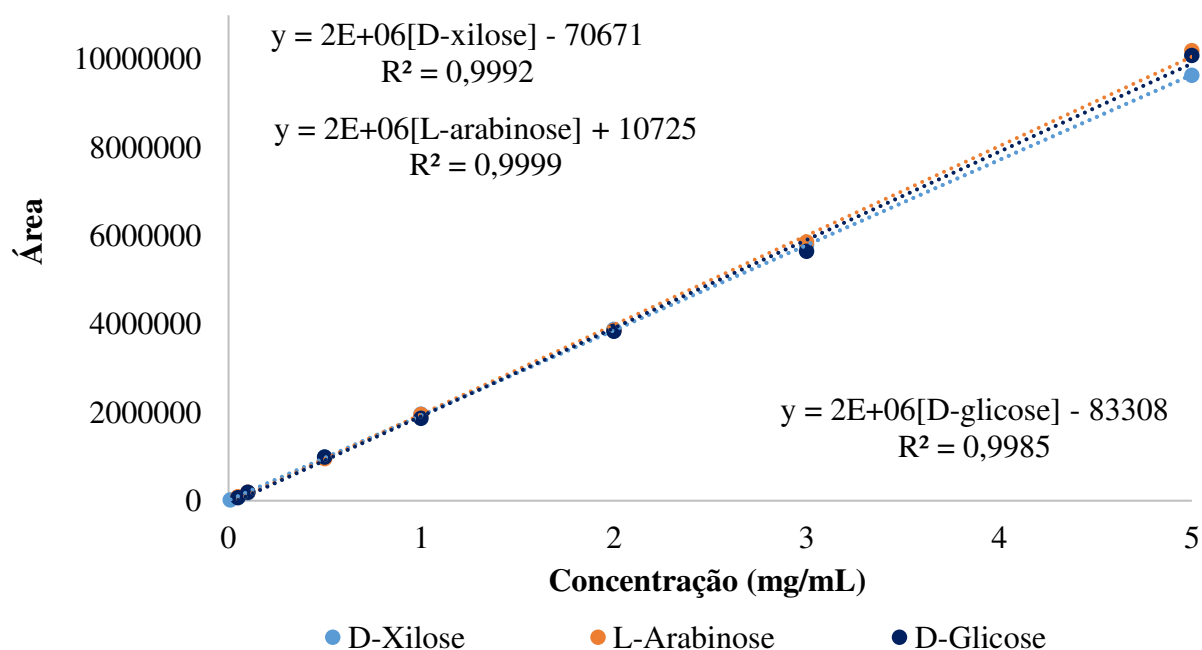


Figura 21: Curvas de calibração da D-xilose, da L-arabinose e da D-glicose.

A concentração da D-xilose, da L-arabinose e da D-glicose foi calculada com base nas curvas de calibração (**Figura 21**), e seus rendimentos foram determinados usando as **Equações 15, 16 e 17** respectivamente (m_{xilose} é a massa de D-xilose formada, $m_{\text{L-arabinose}}$ é a massa de L-arabinose formada, $m_{\text{D-glicose}}$ é a massa de D-glicose formada, m_{C5} é massa total de monômeros pentoses (D-xilose e L-arabinose) presentes no sabugo de milho e m_{C6} é massa total de monômeros hexoses (D-glicose e D-glactose) presentes no sabugo de milho usado no experimento).

Equação 15: D-xilose (%) = $\frac{m_{\text{D-xilose}}}{m_{\text{C5}}} \cdot 100 \%$

Equação 16: L – arabinose (%) = $\frac{m_{\text{L-arabinose}}}{m_{\text{C5}}} \cdot 100 \%$

Equação 17: D–glicose (%) = $\frac{m_{\text{D-glicose}}}{m_{\text{C6}}} \cdot 100 \%$

Para calcular os rendimentos (%) (m/m) em função da massa de biomassa seca, foi empregada as **Equações 18, 19 e 20**, para a D-xilose, a L-arabinose e a D-glicose, respectivamente (m_{xilose} é a massa de D-xilose formada, $m_{\text{L-arabinose}}$ é a massa de L-arabinose formada, $m_{\text{D-glicose}}$ é a massa de D-glicose formada e m_{BSM} é a massa da biomassa de sabugo milho seca).

Equação 18: D-xilose (%) = $\frac{m_{\text{D-xilose}}}{m_{\text{BSM}}} \cdot 100$

Equação 19: L-arabinose (%) = $\frac{m_{\text{L-arabinose}}}{m_{\text{BSM}}} \cdot 100$

Equação 20: D-glicose (%) = $\frac{m_{\text{D-glicose}}}{m_{\text{BSM}}} \cdot 100$

4.3.7. Avaliação do reuso do sistema catalítico

Para avaliar o reuso do sistema catalítico (CX4SO₃H e solução aquosa saturada de NaCl), foi planejado um experimento, onde foram adicionados em um tubo de vidro pirex 50,0 mg de biomassa de sabugo de milho, 12,5% (m/m) de CX4SO₃H, 1,0 mL de uma solução aquosa saturada com NaCl e 3,0 mL de acetato de butila. Esta mistura formou um sistema bifásico, que foi levado ao reator IMO, onde foi aquecida a 160 °C por 60 min, sob agitação. No fim desse período, a fase orgânica foi separada da fase aquosa. Em seguida, à fase aquosa que restou no tubo, contendo a solução aquosa saturada com NaCl e o CX4SO₃H, foram adicionados uma nova carga de biomassa de sabugo de milho (50,0 mg) e 3,0 mL de acetato de butila. Essa mistura formou um sistema

bifásico que foi levado ao reator IMO novamente, nas mesmas condições de reação citadas anteriormente. Após o último ciclo de reaproveitamento, a fase aquosa foi filtrada a vácuo com auxílio de um funil sinterizado. A biomassa foi lavada com 10,0 mL de etanol. Essa mistura foi levada a um rotaevaporador e os solventes (água e etanol) foram evaporados sob pressão reduzida. Por fim, o sólido obtido foi solubilizado em 600 μL de D_2O e analisado por RMN de ^1H .

4.4. Resultados e Discussão

4.4.1. Composição da biomassa de sabugo de milho

A da biomassa de sabugo de milho foi devidamente caracterizada e sua composição determinada (**Tabela 3**), sendo ela : 44,53% de carbono, 5,45% de hidrogênio, 0,67% de nitrogênio, 1,94% de enxofre, 47,41% de oxigênio $9,18 \pm 0,15\%$ de umidade, $2,84 \pm 0,87\%$ de cinzas, $5,67 \pm 0,07\%$ de extrativos, $2,95 \pm 0,02\%$ de lignina solúvel, $15,06 \pm 0,05\%$ de lignina insolúvel, $34,2 \pm 0,3\%$ de D-glicose, $1,8 \pm 0,0\%$ de D-galactose, $3,9 \pm 0,1\%$ de L-arabinose, $25,5 \pm 0,1\%$ de D-xilose, 40,00 mg Kg⁻¹ de sódio, 6540,00 mg Kg⁻¹ de potássio, 370,00 mg Kg⁻¹ de magnésio, 170,00 mg Kg⁻¹ de cálcio, 120,74 mg Kg⁻¹ de ferro, 46,37 mg Kg⁻¹ de zinco, 2,20 mg Kg⁻¹ de níquel, 4,71 mg Kg⁻¹ de cromo, 3,99 mg Kg⁻¹ de cobre, 9,26 mg Kg⁻¹ de manganês e 71,48 mg Kg⁻¹ de alumínio (**Tabela 3**).

Tabela 3: Composição da biomassa de sabugo de milho.

Parâmetro	Conteúdo	
Análise elementar CHNS (%)	C	44,53
	H	5,45
	N	0,67
	S	1,94
	O*	47,41
Umidade (%)	9,18 ± 0,15	
Cinzas (%)	2,84 ± 0,87	
Extrativos (%)	5,67 ± 0,07	
Lignina (%)	Solúvel	2,95 ± 0,02
	Insolúvel	15,06 ± 0,05
	Total	18,01 ± 0,03
Carboidratos (%)	D-glicose	34,2 ± 0,3
	D-galactose	1,8 ± 0,0
	D-xilose	25,5 ± 0,1
	L-arabinose	3,9 ± 0,1
Metais (mg Kg⁻¹)	Na	40,00
	K	6540,00
	Mg	370,00
	Ca	170,00
	Fe	120,74
	Zn	46,37
	Ni	2,20
	Cr	4,71
	Cu	3,99
	Mn	9,26
	Al	71,48

* estimado por diferença.

4.4.2. Avaliação do efeito do tempo, carga de catalisador e temperatura na síntese do furfural a partir da biomassa de sabugo de milho

Visto que com o sistema bifásico (acetato de butila e solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))) desenvolvido no **Capítulo 1** para desidratação da D-xilose foi possível obter o furfural com rendimento satisfatório (77,0%), utilizando CX4SO₃H como organocatalisador, foi decidido investigar a eficiência deste sistema na conversão da biomassa do sabugo de milho em furfural. Inicialmente, foi avaliada para a biomassa de sabugo de milho as condições ótimas encontradas para conversão da D-xilose (10 min, IMO (150 W), 160 °C e 5,0% (m/m) de CX4SO₃H) e obtido o furfural com 8,0 % de rendimento. Comparativamente, esse rendimento foi menor do que quando se empregou a D-xilose pura como substrato. Essa diferença ocorreu porque a biomassa do sabugo de milho é um substrato de maior complexidade, e a síntese do furfural partindo dela envolve outras reações além das desidratações, como a de hidrólise dos polissacarídeos. Logo, é pressuposto que seja necessário um tempo maior de reação para conversão da biomassa de sabugo de milho em furfural para obter rendimentos satisfatórios. Por isso, foi avaliado o efeito do tempo de reação no rendimento do furfural quando a biomassa de sabugo de milho foi empregada como substrato. Os demais parâmetros de reação foram fixados: IMO (150 W), 160 °C e 5,0% (m/m) de CX4SO₃H. Além disso, os rendimentos de D-xilose e L-arabinose também foram monitorados, pois eles são os carboidratos C5 presentes no sabugo de milho.

Foram realizados experimentos com tempos de reação de 1 a 80 min (**Figura 22**) e foi observado que o rendimento do furfural cresce ao longo do tempo. Em 1 min de reação, apenas 2,2% de furfural havia sido formado e após 60 min, um rendimento de 72,6% foi alcançado, não sendo observadas alterações consideráveis até o tempo de reação de 80 min (**Figura 22**). Ao avaliar a variação dos rendimentos dos carboidratos C5, observou-se que com o tempo de reação de 1 min os rendimentos de D-xilose e L-arabinose foram de 62,1 e 8,5%, respectivamente, e diminuem com o tempo, até 60 min, quando atingem os rendimentos de 18,4 e 5,0%, respectivamente. Após 60 min, não houve alteração significativa no rendimento desses dois carboidratos (**Figura 22**). É importante destacar que o rendimento de carboidratos C5 diminui à medida que o rendimento do furfural aumenta. Isso ocorre porque os carboidratos C5 são convertidos em furfural.

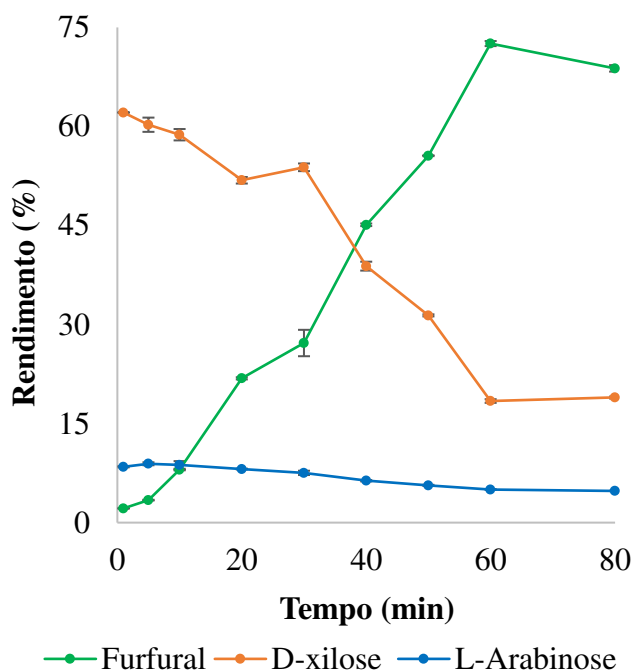


Figura 22: Avaliação do efeito do tempo no rendimento de furfural, D-xilose e L-arabinose.

*Os rendimentos foram calculados em relação a quantidade em mol de carboidratos C5 presentes na biomassa de sabugo de milho. *Reagentes e condições:* 50,0 mg de sabugo de milho, 5,0% (m/m) de CX4SO₃H, 160 °C, IMO (150 W) e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

Após estabelecer 60 min como o tempo ótimo para a conversão da biomassa do sabugo de milho em furfural, foi avaliado o efeito da carga do catalisador. Foram investigadas quantidades de 0,0 a 15,0% (m/m) de CX4SO₃H (**Figura 23**). Na reação em ausência do organocatalisador, o furfural foi obtido com rendimento de apenas 33,6% (**Figura 23**). Esse rendimento cresce até 88,0%, ao empregar 12,5% (m/m) de CX4SO₃H, e para quantidades maiores de CX4SO₃H não houve alteração no rendimento do furfural. Quanto aos rendimentos dos carboidratos C5, foi possível observar que na ausência do CX4SO₃H o rendimento da D-xilose e da L-arabinose foram de 7,0 e 2,4%, respectivamente. Já ao empregar apenas 2,5% (m/m) de CX4SO₃H, o rendimento de D-xilose e L-arabinose aumenta para 24,7 e 2,5%, respectivamente, devido à maior despolimerização da hemicelulose na presença do catalisador. A partir dessa carga de CX4SO₃H, os rendimentos de ambos carboidratos diminuem até chegar a 0,0%, em 12,5% (m/m) de CX4SO₃H (**Figura 23**).

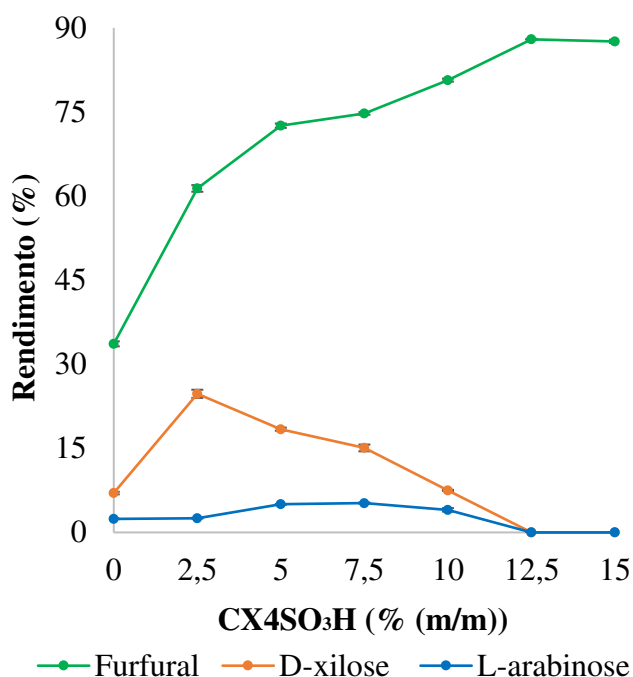


Figura 23: Avaliação do efeito da quantidade de CX4SO₃H no rendimento de furfural, D-xilose e L-arabinose.

*Os rendimentos foram calculados em relação a quantidade em mol de carboidratos C5 presentes na biomassa de sabugo de milho. *Reagentes e condições:* 50,0 mg de sabugo de milho, 160 °C, IMO (150 W), 60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

Como pode ser observado na **Figura 23**, mesmo na ausência do catalisador CX4SO₃H, foi observada a formação de furfural, da D-xilose e da L-arabinose. Isso ocorre devido à presença de pequenas quantidades de metais na biomassa de sabugo de milho, como pode ser verificado na **Tabela 3** (item **4.4.1. Composição da biomassa de sabugo de milho**, página 87 e 88). Os metais ferro, alumínio, zinco, níquel, cromo, cobre e manganês, que foram encontrados na biomassa, são ácidos de Lewis que já foram reportados como catalisadores para reação de síntese do furfural, tanto a partir de carboidratos quanto a partir de biomassas^{178,179}. Logo, isso justifica a formação de produtos na ausência do CX4SO₃H.

Após determinar que 12,5% (m/m) de CX4SO₃H como quantidade ideal para a conversão da biomassa de sabugo de milho em furfural, foi avaliado o efeito da temperatura sobre o rendimento do furfural e dos carboidratos C5. Foram avaliadas temperaturas de 140 a 170 °C (**Figura 24**) e observado que, para temperaturas inferiores a 160 °C, o rendimento do furfural é

menor. O mesmo ocorre ao aumentar a temperatura para 170 °C (82,1%) (**Figura 24**). Essa queda no rendimento de furfural em temperatura mais alta é explicada pela ocorrência de reações paralelas, que levam à formação de produtos indesejados¹³⁵. Já ao avaliar os rendimentos de D-xilose e L-arabinose ao longo do aumento da temperatura da reação, é possível observar que seus rendimentos diminuem quando a temperatura aumenta até 160 °C, quando atingem o valor de 0,0% e que permanece até 170 °C (**Figura 24**).

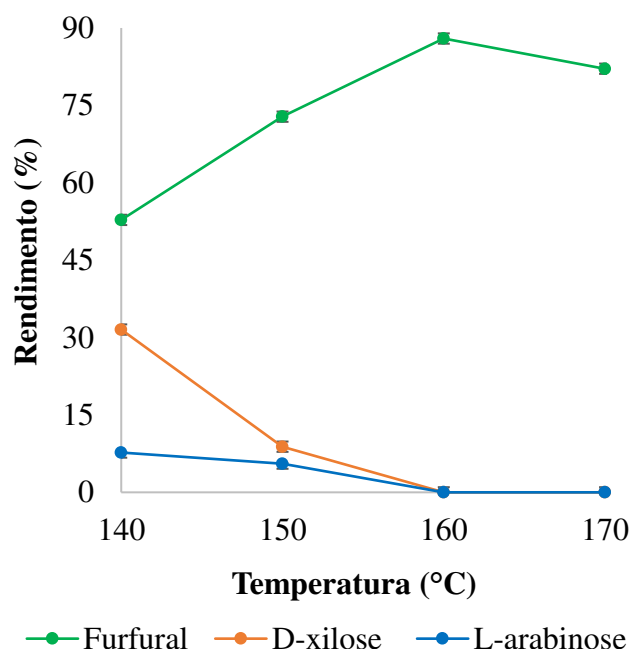


Figura 24: Avaliação do efeito da temperatura no rendimento de furfural, D-xilose e L-arabinose.

*Os rendimentos foram calculados em relação a quantidade em mol de carboidratos C5 presentes na biomassa de sabugo de milho. *Reagentes e condições:* 50,0 mg de sabugo de milho, 12,5% (m/m) de CX4SO₃H, 60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

Deste modo, foi possível sintetizar o furfural a partir da biomassa de sabugo de milho com rendimento satisfatório (88,0%) ao empregar o sistema bifásico desenvolvido no **Capítulo 1** (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))) e o CX4SO₃H como catalisador.

4.4.3. Reuso do sistema catalítico

Assim como no capítulo anterior, foi avaliada a reutilização do sistema catalítico (solução aquosa saturada de NaCl e CX4SO₃H) em novos ciclos reacionais. Para isso, foi realizado um primeiro experimento nas condições reacionais otimizadas (12,5% (m/m) de CX4SO₃H a 160 °C,

60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))). Após o término desse experimento, o acetato de butila foi removido do sistema reacional e o catalisador permaneceu na fase aquosa, que foi empregada em um novo ciclo reacional, após a adição de uma nova carga de biomassa de sabugo de milho e acetato de butila. Dessa forma, a fase aquosa saturada com NaCl e o CX4SO₃H foi usada por quatro ciclos (**Figura 25**). Ao final do procedimento, foi constatado que o rendimento do furfural cai para 75,8% no segundo ciclo, e esse rendimento se mantém similar por mais um ciclo, caindo para 64,3% no quarto ciclo de reuso (**Figura 25**).

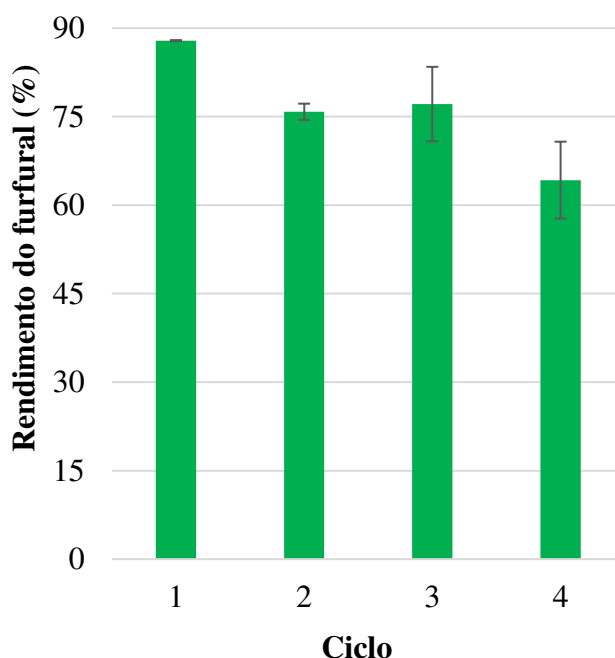


Figura 25: Rendimentos do furfural nos ciclos de reuso do sistema catalítico empregando a biomassa de sabugo de milho como substrato.

*Os rendimentos foram calculados em relação a quantidade em mol de carboidratos C5 presentes na biomassa de sabugo de milho. *Reagentes e condições:* 50,0 mg de sabugo de milho, 12,5% (m/m) de CX4SO₃H, 60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

Para investigar o motivo da queda no rendimento do furfural (**Figura 25**), o catalisador foi recuperado no final do experimento de reuso e analisado por RMN de ¹H (**Figura 26**). Como pode ser observado na **Figura 26**, não houve alteração na estrutura química do CX4SO₃H, como por exemplo a perda de grupos sulfônicos, que poderia ser uma justificativa para queda no rendimento do furfural⁸². Isso pode ser constatado devido à presença dos sinais de seus hidrogênios (δ 7,78

(H3) e 4,24 (H5) ppm) no espectro, sem observar sinais de hidrogênios advindos de produtos de degradação do CX4SO₃H⁸². Também foram observados sinais referentes a resíduos de furfural e de acetato de butila que foram parcialmente solúveis na fase aquosa (**Figura 26**). Logo, a queda no rendimento (**Figura 25**) pode ser justificada pela formação de huminas no meio reacional (precipitado marrom escuro), observado após o segundo ciclo de uso do catalisador. Essas huminas formadas dificultam a agitação do sistema, devido à grande quantidade de sólidos suspensos na fase aquosa.

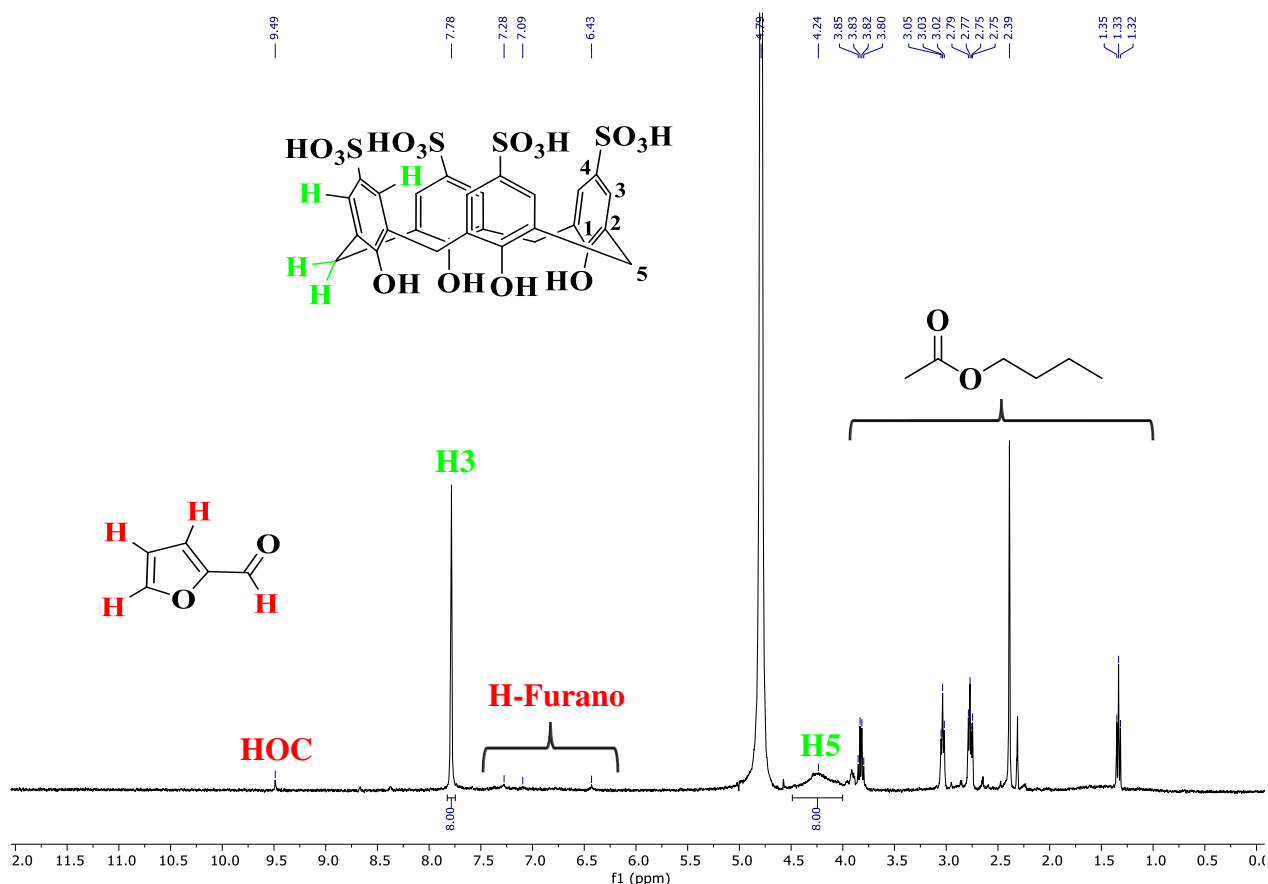


Figura 26: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; D₂O) do catalisador CX4SO₃H recuperado após os ciclos de reutilização.

4.4.4. Comparação da metodologia desenvolvida para conversão da biomassa de sabugo de milho em furfural com outras relatadas na literatura

No presente trabalho, foi sintetizado o furfural diretamente da biomassa de sabugo de milho, empregando sistema bifásico e utilizando o CX4SO₃H como catalisador, com um rendimento de 88%. É importante destacar que o rendimento do furfural nesse processo é superior à de outros trabalhos relatados na literatura que empregaram sistemas bifásicos (**Tabela 4**). Por

exemplo, em 2014, Zhang e colaboradores sintetizaram o furfural a partir da biomassa de sabugo de milho, empregando cloreto de cromo (III) como catalisador, e obtiveram o furfural com apenas 24% de rendimento¹²⁸. Para isso, empregaram um sistema bifásico composto por tolueno e solução aquosa saturada de NaCl, e aqueceram essa mistura reacional a 140 °C por 60 min (**Tabela 4**, experimento 2). No entanto, mesmo usando condições mais brandas, os autores usaram uma carga de catalisador 2,1 vezes maior que a deste trabalho, obtiveram um rendimento menor e usaram um solvente problemático como fase extratora¹²³. Ainda em 2014, esse grupo sintetizou o furfural a partir de biomassa de sabugo de milho empregando cloreto de ferro (III) como catalisador, em uma quantidade de 0,6% (m/m) (**Tabela 4**, experimento 3). Para isso, eles empregaram um sistema bifásico constituído por γ -valerolactona e água, e aqueceram a mistura reacional a 185 °C por 100 min, obtendo o furfural com 80% de rendimento¹⁸⁰. Mesmo tendo um rendimento similar ao do presente trabalho, os autores empregaram temperatura e tempo maiores (**Tabela 4**, experimentos 1 e 3).

Li e colaboradores, em 2018, obtiveram o furfural, com 72% de rendimento, a partir da biomassa de sabugo de milho usando como catalisador a zeólita H-ZSM-5 e um sistema bifásico verde composto por γ -valerolactona e água (**Tabela 4**, experimento 4)¹⁸¹. Para isso, os autores aqueceram o sistema a 190 °C por 60 min. No entanto, eles empregaram uma quantidade 11,2 vezes maior de catalisador e uma temperatura 30 °C maior.

Já em 2021, Cai e colaboradores empregaram uma diatomida dopada com estanho como catalisador na conversão da biomassa de sabugo de milho em furfural e obtiveram o produto com 66% de rendimento (**Tabela 4**, experimento 5)⁵². Para isso, os autores utilizaram água como solvente e aqueceram a mistura reacional a 180 °C por 300 min. Como pode ser observado, os autores empregaram condições drásticas, com tempos e temperatura maiores do que reportado no presente trabalho.

Por fim, em 2022, Wang e colaboradores empregaram como catalisador um sólido à base de carbono derivado de lignina e policloreto de vinila, sulfonado com ácido *p*-aminobenzenossulfônico, para a síntese do furfural a partir da biomassa de sabugo de milho e obtiveram 76% de rendimento (**Tabela 4**, experimento 6)¹⁸². Para isso, os autores empregaram um sistema bifásico constituído por γ -valerolactona e água, e 100% (m/m) do catalisador. Como pode ser notado, essa quantidade de catalisador é muito alta e, além disso, os autores empregaram uma temperatura de 190 °C por 60 min.

Tabela 4: Comparação dos resultados obtidos neste trabalho para a síntese de furfural a partir da biomassa de sabugo de milho em sistema bifásico com dados da literatura.

Experimento	Solventes	Catalisador (% (m/m))	Condições	Rendimento (%)	Referência
1	Acetato de butila:água ^a (3:1 (v/v))	CX4SO ₃ H (12,5)	IMO, 160 °C, 60 min	88	Este trabalho
2	Tolueno:água ^a (1:1 (v/v))	CrCl ₃ .H ₂ O (26,6)	AC, 140 °C, 60 min	24	128
3	γ-valerolactona:água ^a (1:10 (v/v))	FeCl ₃ .6H ₂ O (0,6)	AC, 185 °C, 100 min	80	180
4	γ-valerolactona:água (4:1 (v/v))	H-ZSM-5 (140)	Autoclave, 190 °C, 60 min	72	181
5	Água	SO ₄ ²⁻ /CX-DMSn (20)	AC, 180 °C, 300 min	66	52
6	γ-valerolactona:água (4:1 (v/v))	Ácido sólido à base de carbono (100)	AC, 190°C, 60 min	76	182

^aSolução aquosa saturada de NaCl.

4.4.5. Análise geral dos produtos obtidos a partir da biomassa de sabugo de milho

Além do furfural, também foi observado a formação de outros produtos derivados da biomassa de sabugo milho, como a D-xilose e L-arabinose, que advém da despolimerização da hemicelulose. No entanto, existem mais biopolímeros presentes na estrutura da biomassa, como a celulose e lignina^{25,26}. Como já foi discutido, nas condições ótimas de reação (12,5 % (m/m) de CX4SO₃H, 160 °C, IMO (150 W), 60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))) o furfural foi obtido com 88,0% de rendimento (considerando nos cálculos o mol de carboidratos C5 presentes biomassa do sabugo de milho), e os carboidratos C5 (D-xilose e L-arabinose) não foram detectados quando a reação foi realizada nessas condições (**Figura 27**). Porém, foram detectados e quantificados a D-glicose e o HMF, moléculas essas formadas principalmente a partir da celulose. De acordo com os dados apresentados na **Figura 27**, a D-glicose foi obtida com 25,7% e o HMF com 20,4% de rendimento, considerando nos cálculos o mol de carboidratos C6 presentes na biomassa do sabugo de milho.

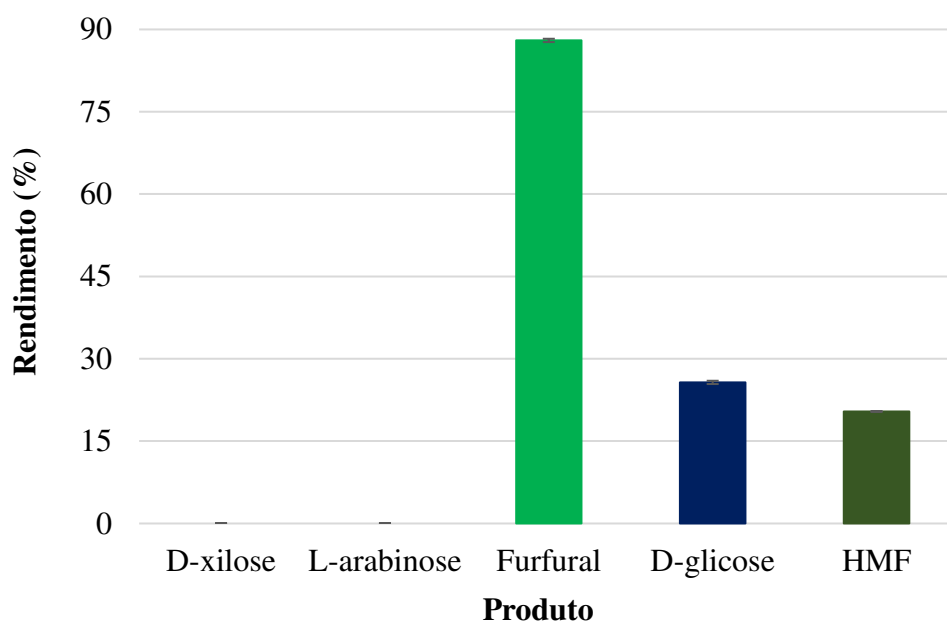


Figura 27: Rendimento dos produtos obtidos a partir dos polissacarídeos celulose e hemicelulose.

*Os rendimentos da D-xilose, L-arabinose e furfural foram calculados em relação a quantidade em mol de carboidratos C5 presentes na biomassa de sabugo de milho e os rendimentos da D-glicose e HMF foram calculados em relação a quantidade em mol de carboidratos C6 presentes na biomassa de sabugo de milho. *Reagentes e condições:* 50,0 mg de sabugo de milho, 12,5 % (m/m) de CX4SO₃H 160 °C, IMO (150 W), 60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

Além disso, foi calculado o rendimento dos produtos formados a partir da biomassa de sabugo de milho, considerando nos cálculos a massa da biomassa de sabugo de milho seca. As substâncias formadas nas condições ótimas e seus rendimentos estão apresentados no gráfico abaixo (**Figura 28**). Como pode ser visto, foram obtidos o furfural, a D-glicose e o HMF, com rendimentos, em massa, de 18,2, 7,9% e 5,4%, respectivamente (**Figura 28**). Como se sabe, para cada molécula de furfural/HMF formada, são liberadas três moléculas de água na reação. Sabendo disso, a quantidade de água formada no processo de desidratação dos carboidratos foi calculada, obtendo-se um rendimento de 20,5%. Diante desses resultados, foi possível concluir que a soma dos rendimentos desses produtos citados, em massa, foi de 52,0% (furfural, D-glicose, HMF e água). O restante (os outros 48,0%) são a biomassa de sabugo de milho recuperada no final do experimento (22,9%), frações da lignina e oligossacarídeos que não sofreram despolimerização¹⁶⁹.

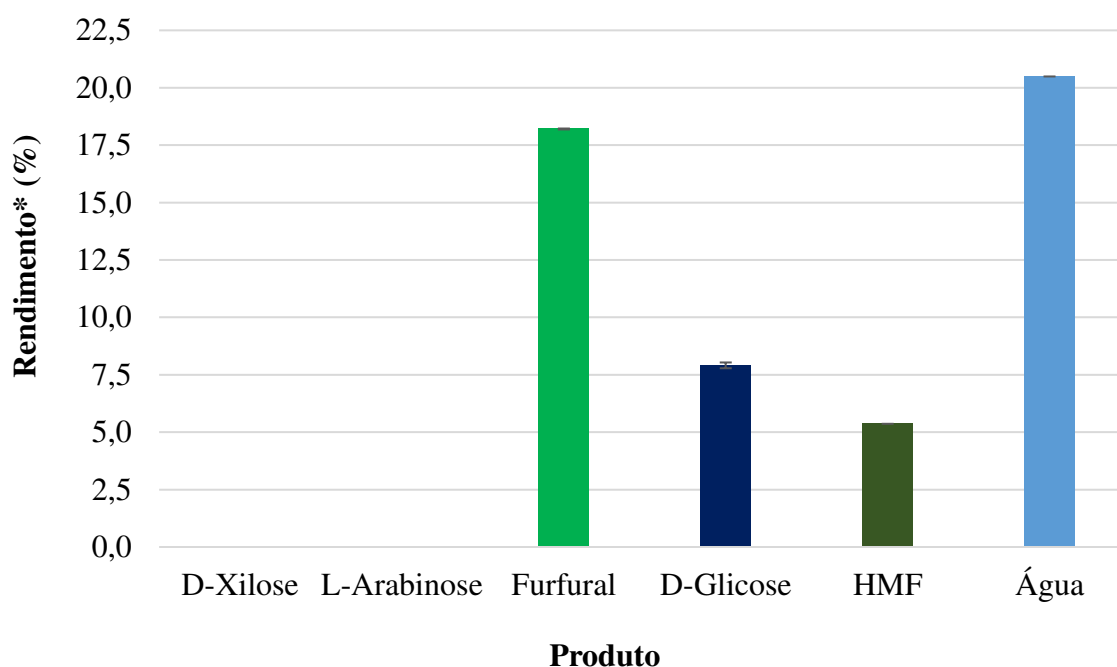


Figura 28: Rendimento dos produtos obtidos a partir da biomassa de sabugo de milho seca.

*Os rendimentos foram calculados com base na massa seca empregada biomassa de sabugo de milho. *Reagentes e condições:* 50,0 mg de sabugo de milho, 12,5 % (m/m) de CX4SO₃H 160 °C, IMO (150 W), 60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))).

4.4.6. Espectroscopia na região do infravermelho e microscopia eletrônica de varredura da biomassa de sabugo de milho *in natura* e recuperada

Após uma reação realizada nas condições ótimas de reação (50,0 mg de biomassa de sabugo de milho, 12,5 % (m/m) de CX4SO₃H 160 °C, 60 min e sistema bifásico (acetato de butila/solução aquosa saturada de NaCl (3:1 (v/v))), a biomassa que restou no tubo foi filtrada, lavada com água destilada abundante e seca na estufa a 105 °C por 4 h. No final desse período, foram recuperados 10,4 mg da biomassa, que corresponde a 22,9% da massa de biomassa de sabugo de milho adicionada inicialmente. Essa biomassa recuperada foi analisada por espectroscopia na região infravermelho e microscopia eletrônica de varredura, e comparada com as análises da biomassa de sabugo de milho *in natura*.

Ao avaliar os espectros obtidos na região do infravermelho da biomassa recuperada e da biomassa de sabugo de milho *in natura* (**Figura 29**), foi possível notar que ambos são muito similares. Foram observadas quatro bandas principais: uma banda intensa em 1037 cm⁻¹, atribuída aos estiramentos das ligações glicosídicas O-C-O presentes na celulose e hemicelulose; uma banda em 1644 cm⁻¹, referente aos estiramentos de ligação C=C presentes na lignina; uma banda em 2896 cm⁻¹, atribuída a deformação axial de ligações C-H, presentes na celulose, hemicelulose e lignina; e, por fim, uma banda larga em 3344 cm⁻¹, referente ao estiramento da hidroxila presentes na celulose e hemicelulose, e também nos fenóis presentes na lignina^{168,183}. A banda que apresentou maior diferença entre os espectros é a banda referente aos estiramentos de ligação C=C, que estão presentes apenas na lignina (1644 cm⁻¹). Ela possui uma intensidade muito menor para biomassa de sabugo recuperada. Isso pode ser explicado principalmente pelo possível processo de deslignificação que a biomassa sofreu^{169,184}, diminuindo drasticamente o número de ligações C=C presentes na amostra e, conseqüentemente, diminuindo a intensidade da banda.

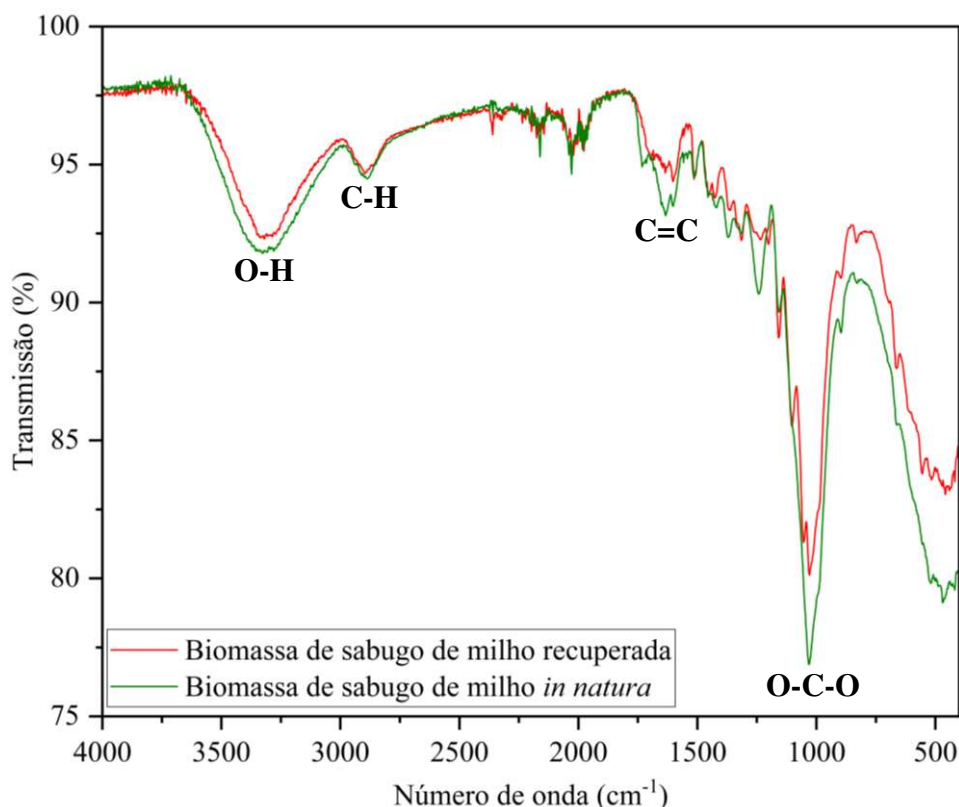


Figura 29: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da biomassa de sabugo de milho.

Ao observar as microscopias da superfície da biomassa de sabugo de milho *in natura* (**Figura 30**) é possível notar que o material é bastante heterogêneo. Foi possível identificar duas principais estruturas: uma estrutura fibrosa e porosa, que possui estruturas tubulares, e outra estrutura mais compacta e angular (**Figura 30(a)**). Essa observação está relacionada as diferentes estruturas presentes no sabugo de milho, como a palha fina e palha grossa, a medula e o anel lenhoso^{164,165}. Na **Figura 30(b)** e **30(c)** foi possível observar uma região formada por uma estrutura tubular, com cadeias de estrutura lignocelulósica interligadas entre si. Já na **Figura 30(d)** e **30(e)** foi visto estruturas mais compactas, que apresentam blocos de material lignocelulósico. Também foram observados grânulos esféricos de amido presentes na biomassa de sabugo de milho, como pode ser verificado na **Figura 30(f)**. Esses grânulos de amido foram encontrados sobre as estruturas mais compactas e não foram observados nas estruturas fibrosas e tubulares da biomassa^{164,167}.

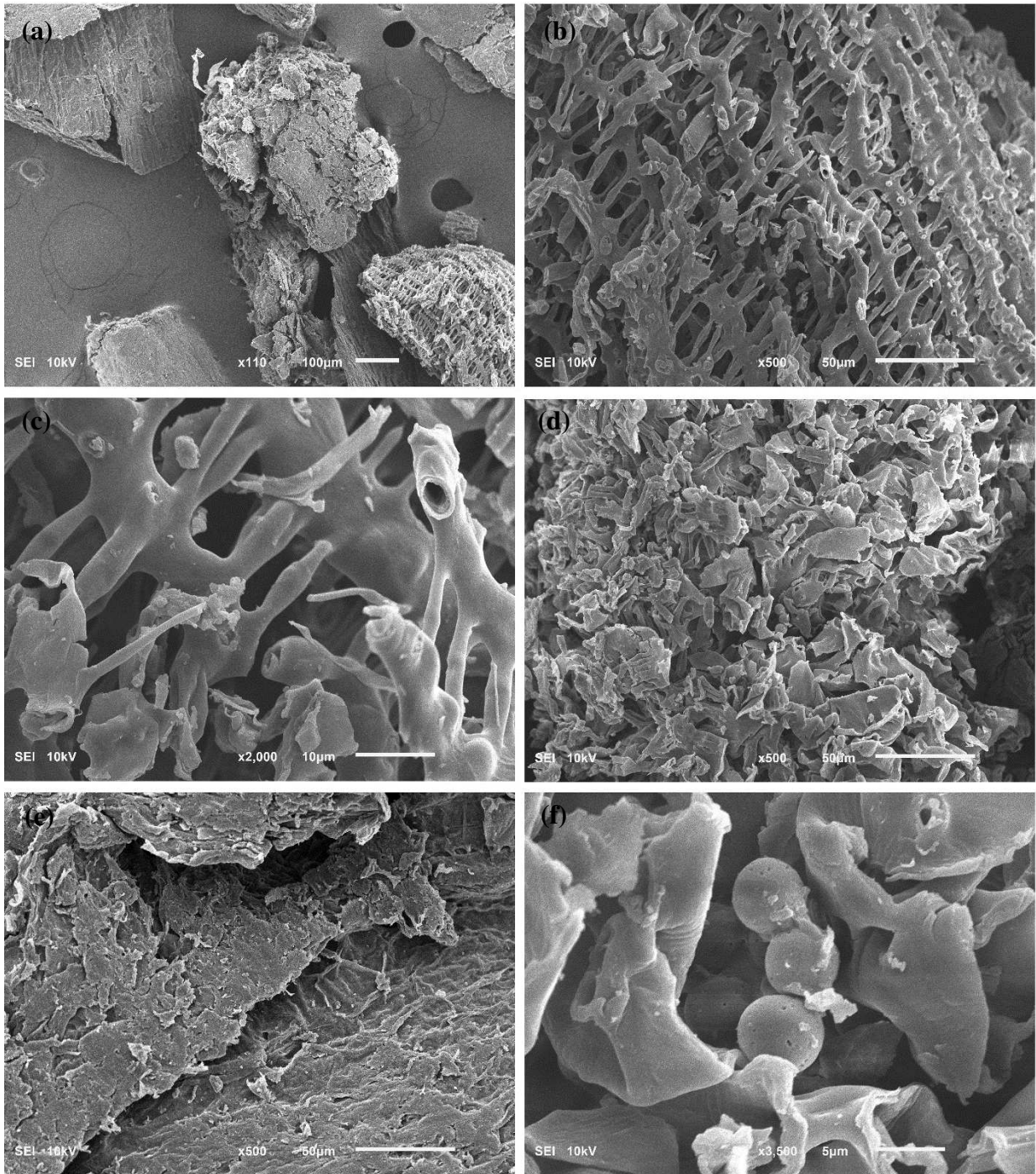


Figura 30: Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura da biomassa de sabugo de milho *in natura* com magnificação de (a) 110, (b) 500, (c) 2000, (d) 500, (e) 500 e (f) 3500 vezes.

Já ao observar as imagens da biomassa de sabugo de milho recuperado (**Figura 31**), nitidamente pode-se ver a perda da estrutura fibrosa, da estrutura tubular e da estrutura compacta, além da ausência dos grânulos de amido, causada pela perda da organização tridimensional dos

constituintes da biomassa do sabugo de milho. Isso ocorreu devido a despolimerização das cadeias dos biopolímeros, pela ação do catalisador e solventes, causando a ruptura nas estruturas da biomassa.

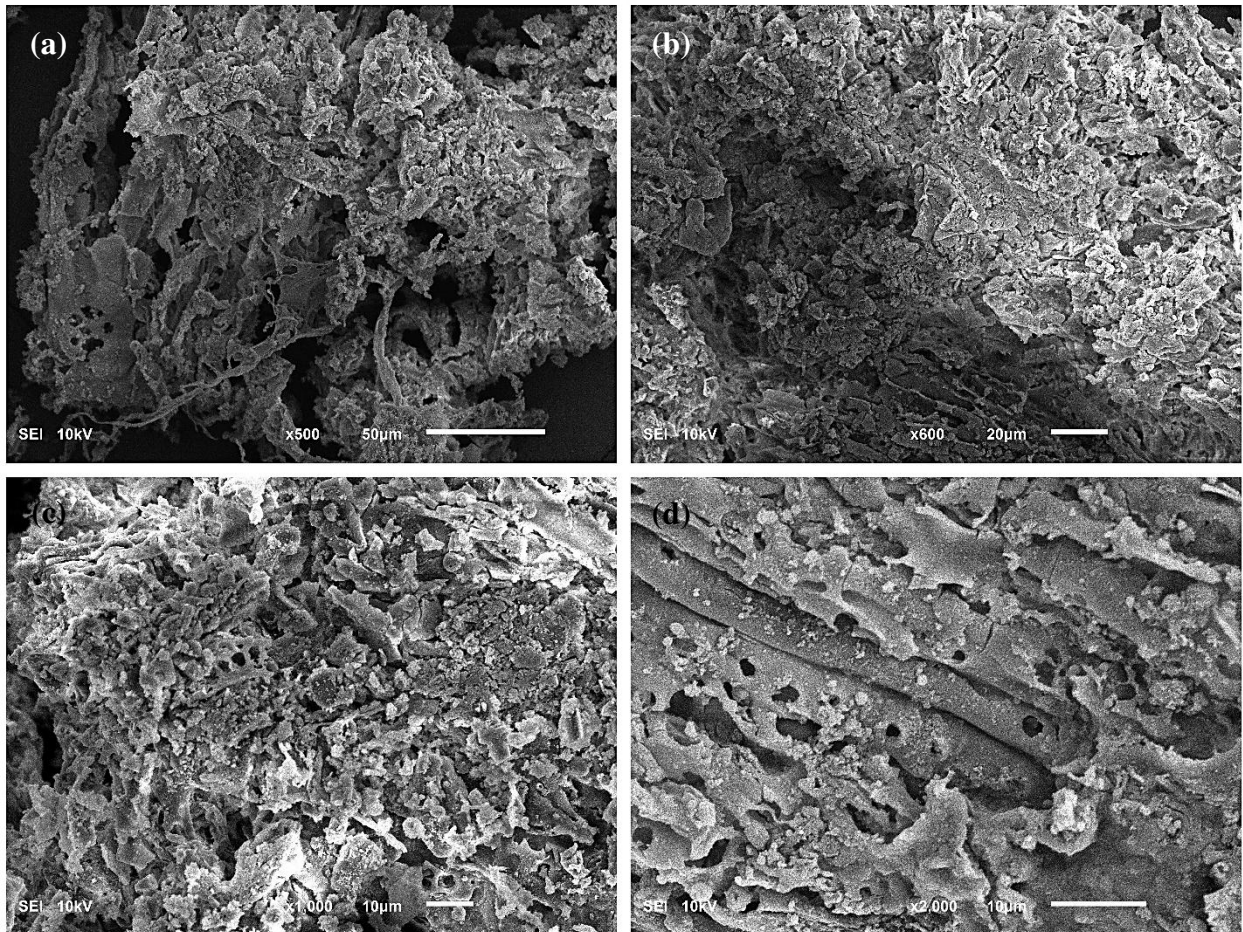


Figura 31: Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura da biomassa de sabugo de milho recuperado com magnificação de (a) 500, (b) 600, (c) 1000 e (d) 2000 vezes.

4.5. Conclusões

Diante dos resultados apresentados neste capítulo, pode-se afirmar que foi possível aplicar o sistema bifásico desenvolvido no **Capítulo 1** (acetato de butila e solução aquosa saturada de NaCl) para síntese do furfural a partir da biomassa de sabugo de milho, com rendimentos satisfatórios (88,0%, baseado no número de mol de carboidratos C5 presentes na biomassa de sabugo de milho). Para isso, o sistema reacional foi aquecido a 160 °C por 60 min e empregando 12,5% (m/m) de CX4SO₃H como catalisador. A formação de monossacarídeos e outros produtos foi monitorada, o que permitiu verificar que a D-glicose e o HMF foram obtidos, com rendimentos de 25,7 e 20,4%, respectivamente (rendimento calculado a partir do número de mol de carboidratos C6 presentes na biomassa de sabugo de milho). Dessa forma, neste capítulo foi possível obter o furfural e outras moléculas de alto valor agregado a partir da biomassa de sabugo de milho, que é um resíduo agroindustrial e muitas vezes é descartado indevidamente devido ao baixo interesse e poucas aplicações. Sendo assim, este trabalho contribui para valorização da biomassa de sabugo de milho e corrobora para a sua aplicação em processos de biorrefinaria. Por fim, é importante ressaltar que pouquíssimos trabalhos já reportados na literatura utilizam organocatalisadores para conversão de biomassa de sabugo de milho. Portanto, o uso do CX4SO₃H nesse processo torna esses resultados ainda mais valiosos quando comparado a outros materiais (como catalisadores metálicos), pois torna o processo mais sustentável e, ao mesmo tempo, evidencia o potencial da aplicação de organocatalisadores em biorrefinarias, promovendo assim, uma abertura de novas perspectivas nesse campo.

5. CAPÍTULO 3: SÍNTESE DE DIIDROPIRIDINAS DE HANTZSCH EMPREGANDO UMA REAÇÃO MULTICOMPONENTE E ALDEÍDOS FURÂNICOS DERIVADOS DA BIOMASSA LIGNOCELULÓSICA COMO SUBSTRATOS

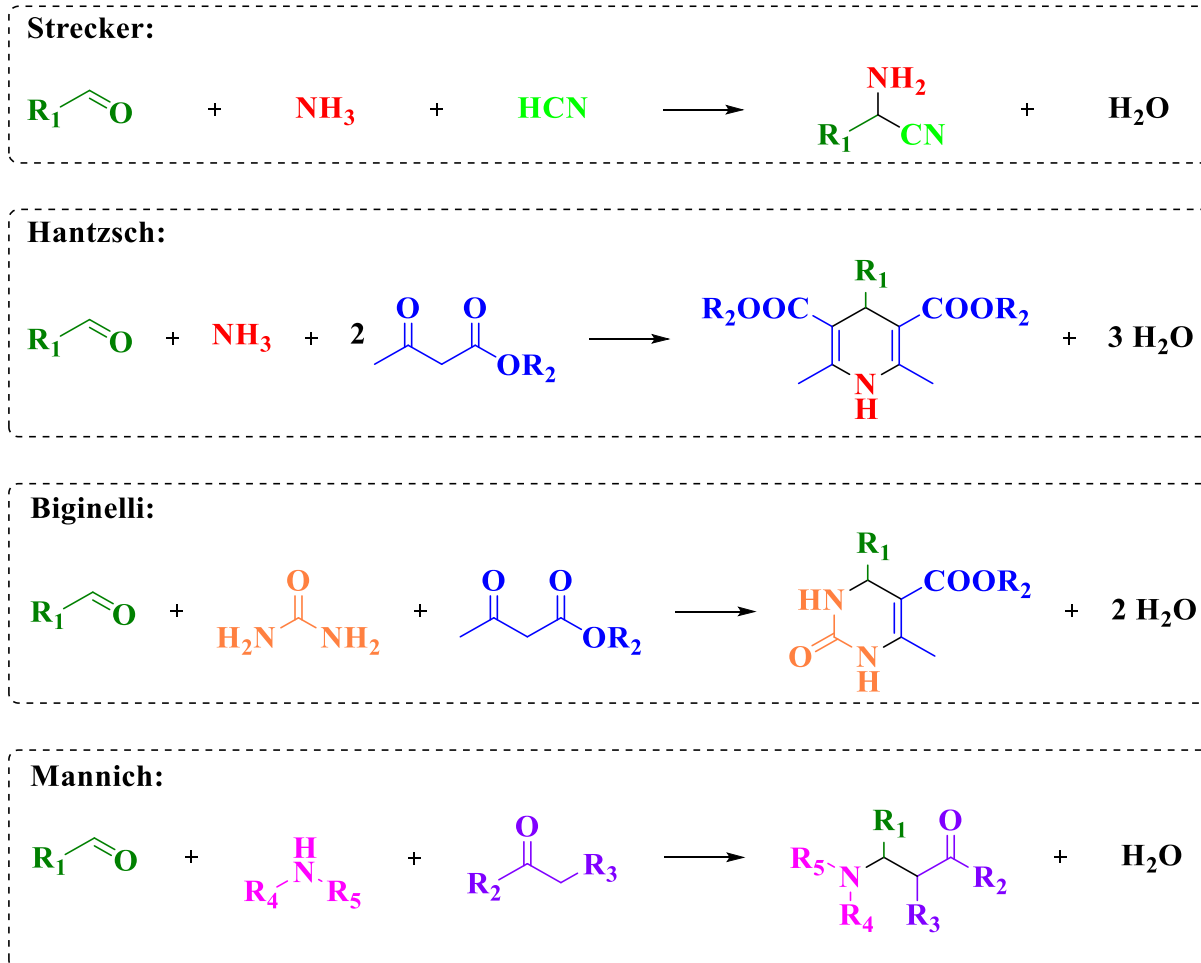
5.1. Introdução

A síntese orgânica é uma área da Química de suma importância, que estuda a criação e a modificação de estruturas de moléculas orgânicas através de alterações químicas lógicas e racionais em um determinado substrato. A motivação para se desenvolver uma síntese pode vir de diferentes necessidades, como o desenvolvimento de substâncias que são importantes do ponto de vista biológico ou a procura por provas de alguma propriedade intrínseca da substância. Com isso, é plausível pensar como uma síntese deve ser executada ou o que estabelece uma síntese ideal. Sendo assim, alguns pontos podem ser considerados fundamentais para uma suposta síntese ideal, como ser coerente aos princípios da Química Verde. Isto inclui ser operacionalmente simples, ter rendimento elevado, economia atômica, empregar materiais de partida de baixo custo e que sejam amplamente disponíveis, ser segura, e não gerar resíduos agressivos ao meio ambiente e ao ser humano^{12,78,185-188}.

Dentro da síntese orgânica, um tipo de reação que se enquadra nos requisitos comentados acima são as reações multicomponentes^{12,188}. Elas são processos sintéticos poderosos e eficientes, nos quais três ou mais substratos reagem para formar um produto complexo em uma única etapa. Esse produto normalmente engloba a maior parte dos átomos dos reagentes, sendo a água o principal subproduto^{186,188}. Uma característica chave das reações multicomponentes é ser um processo convergente, onde várias reações individuais ocorrem simultaneamente, resultando em uma gama de intermediários que fornecem acesso a produtos complexos em uma única etapa sintética, economizando tempo e recursos^{186,188}.

A primeira reação multicomponente foi reportada em 1850, por Strecker (**Esquema 13**)¹⁸⁹ e desde então outras reações multicomponentes foram descobertas e estudadas, como a de Hantzsch, de Biginelli e de Mannich (**Esquema 13**)¹⁸⁸. Atualmente elas desempenham um papel fundamental no arsenal de métodos sintéticos sustentáveis, e sua integração harmoniosa com outras tecnologias verdes está aproximando os químicos orgânicos da síntese ideal¹⁸⁸. Entre esses métodos sintéticos, a reação multicomponente de Hantzsch (**Esquema 13**) merece destaque, uma vez que

através dela é possível acessar diidropiridinas substituídas, conhecidas como diidropiridinas de Hantzsch, que possuem aplicações de grande importância para sociedade^{188,190}.



Esquema 13: Exemplo de algumas reações multicomponentes.

As diidropiridinas de Hantzsch são uma classe de *N*-heterociclos de seis membros (**Figura 32**) sintetizados pela primeira vez em 1881, pelo químico Alemão Arthur Rudolf Hantzsch¹⁹⁰. Após sua primeira síntese, essas substâncias passaram quase um século sem serem estudadas, até a descoberta das semelhanças estruturais e funcionais do esqueleto diidropiridínico com a forma reduzida da coenzima nicotinamida adenina dinucleótideo fosfato (NADH e NADPH) (**Figura 32**)^{191–193}. Isso despertou o interesse de inúmeros pesquisadores sobre essas moléculas.

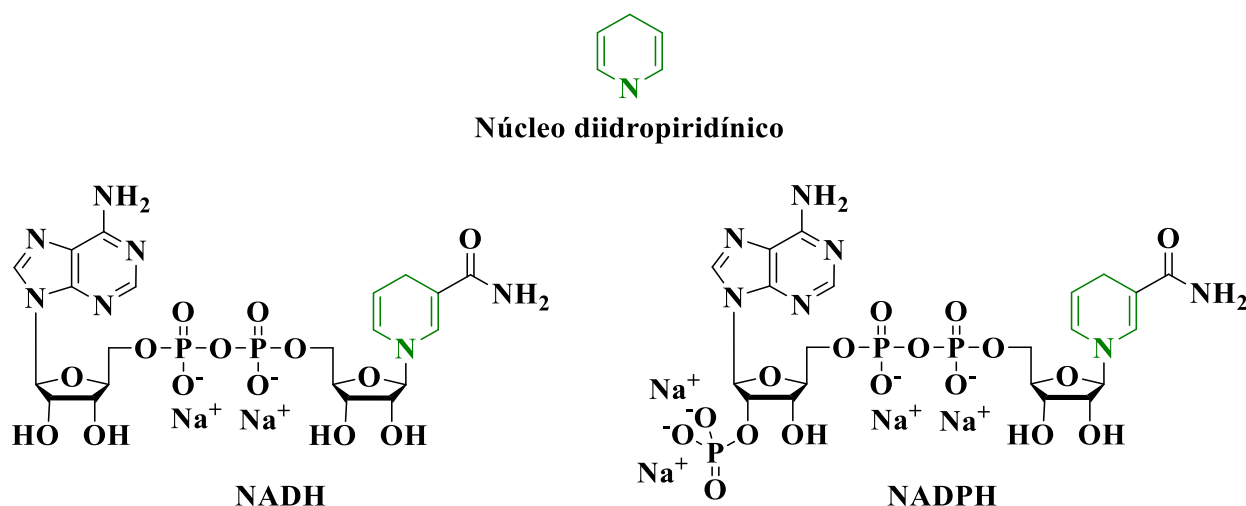


Figura 32: Estrutura da diidropiridina, do NADH e do NADPH.

Desde então, as diidropiridinas de Hantzsch substituídas têm sido preparadas e exploradas na área da Química Medicinal, para o desenvolvimento de novos medicamentos^{191,193,194}. Isso foi explorado com grande êxito, uma vez que algumas diidropiridinas já são comercializadas como bloqueadores de canais de cálcio, úteis para o tratamento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão e angina^{194–196}. A descoberta desses fármacos foi tão importante que atualmente os bloqueadores dos canais de cálcio são classificados em duas principais classes: os diidropiridínicos e os não diidropiridínicos. Entre os medicamentos diidropiridínicos comerciais, pode-se citar nemadipina B, oxodipina, nifedipina, felodipina, isradipina, diludina, nicardipina e amlodipina (**Figura 33**)^{197–201}.

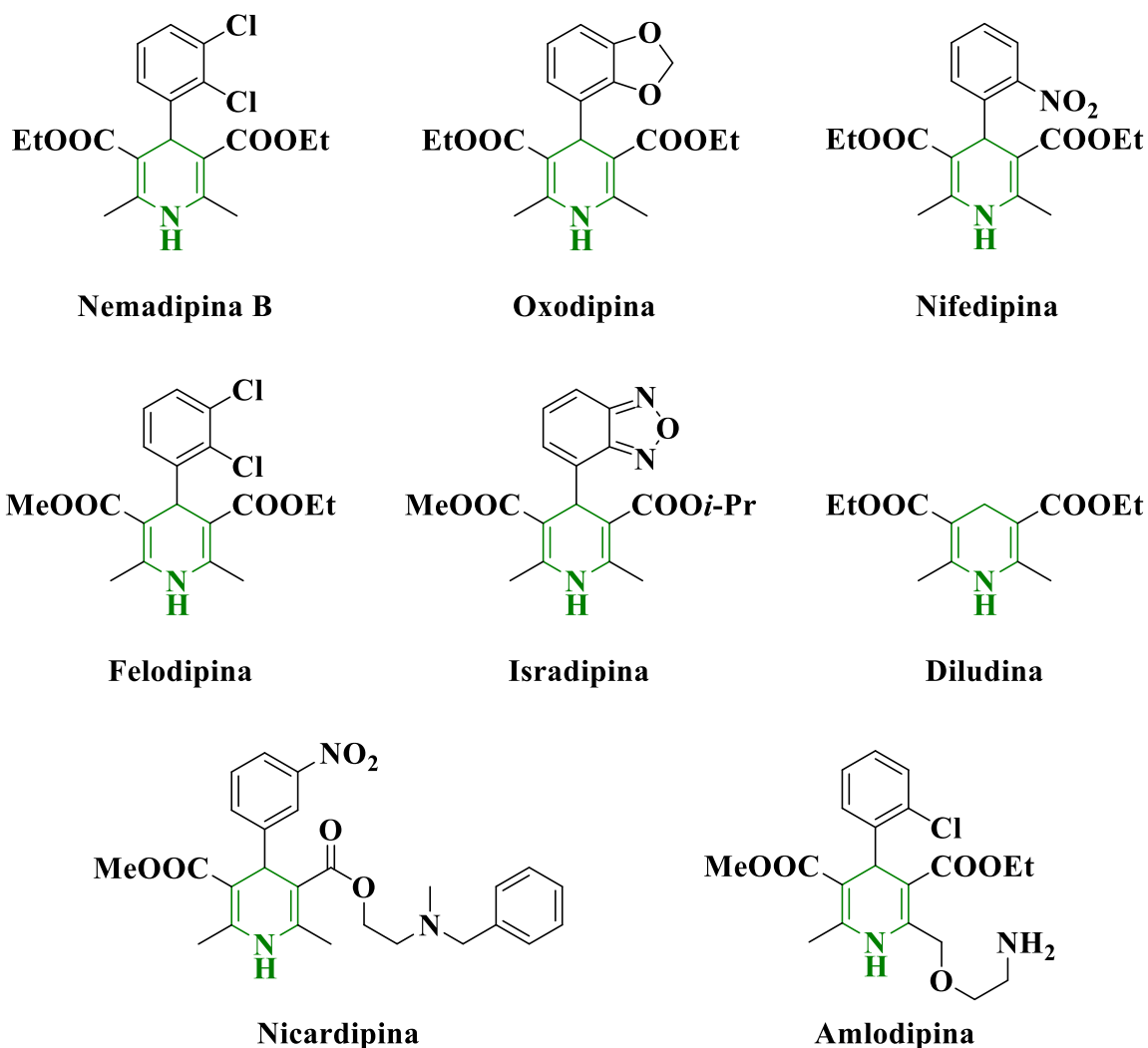


Figura 33: Algumas diidropiridinas comerciais utilizadas como medicamentos para o tratamento de doenças cardiovasculares.

Além disso, outras atividades farmacológicas importantíssimas já foram reportadas para as diidropiridinas, como neuroprotetores para o tratamento da doença de Alzheimer²⁰², radioprotetores²⁰³, anticancerígenos²⁰⁴, antimutagênicos²⁰⁵, antioxidantes²⁰⁶, antidiabetes²⁰⁷, antibacterianos^{208,209}, antitrombóticos²¹⁰, anti-inflamatórios²¹¹ e anticonvulsantes²¹². Ademais, fora todas essas aplicações farmacológicas¹⁹³, as diidropiridinas apresentam aplicações tecnológicas de grande interesse. Entre elas, podem-se destacar o uso como agente redutor em reações químicas²¹³, intermediários na alquilação catalítica fotoredox²¹⁴, na síntese de alcalóides²¹⁵, e no preparo de filmes fluorescentes bloqueadores de luz ultravioleta²¹⁶.

Diante de tantas aplicações importantes dessa classe de substâncias, é compreensível existir o interesse de desenvolver metodologias sintéticas simples, baratas e rápidas para o preparo das diidropiridinas¹⁹³. Além disso, é importante que a síntese e purificação das diidropiridinas sejam coerentes com os princípios da química verde, de forma a empregar reagentes de baixa toxicidade e diminuir a geração de resíduos, minimizando os impactos ambientais e priorizando a saúde humana^{136,217}. Como mencionado, a reação multicomponente de Hantzsch emerge como uma metodologia verde que permite o acesso as diidropiridinas em única etapa sintética, através da condensação entre um aldeído, dois β -cetoesteres e uma molécula de amônia^{193,196}.

Já foram reportadas diferentes metodologias para a síntese de diidropiridinas substituídas que empregam derivados do benzaldeído como substratos^{193,196}. No entanto, ainda é pouco explorada a síntese de diidropiridinas empregando como substratos os compostos furânicos derivados da biomassa lignocelulósica, como o furfural e o HMF^{218,219} (**Figura 34**). Por estes serem moléculas plataformas de origem renovável com potencial para substituir algumas plataformas químicas derivadas dos recursos fósseis, o seu uso é encorajado e indicado^{27,220}

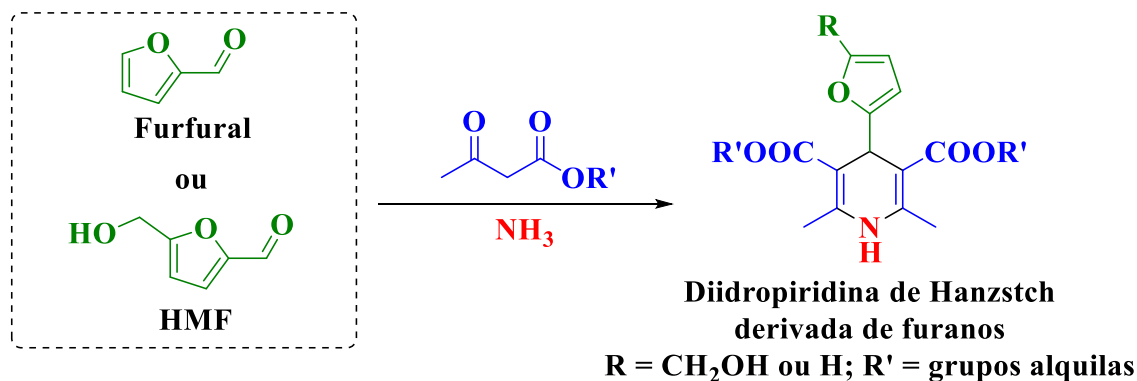


Figura 34: Síntese de diidropiridinas de Hantzsch a partir de compostos furânicos (furfural e HMF) derivados de biomassa lignocelulósica.

Além disso, esses compostos furânicos podem sofrer modificações interessantes, mantendo a função química aldeído, como por exemplo, via reações de esterificação^{81,221}, eterificação^{82,222}, alquilação^{223,224}, arilação direta^{225,226}, acoplamento cruzado desidrogenativo²²⁷, redução²²⁸ e oxidação²²⁹, produzindo assim uma série de derivados que podem ser empregados como substratos renováveis e sustentáveis na síntese de diferentes diidropiridinas (**Figura 35**)^{218,219}.

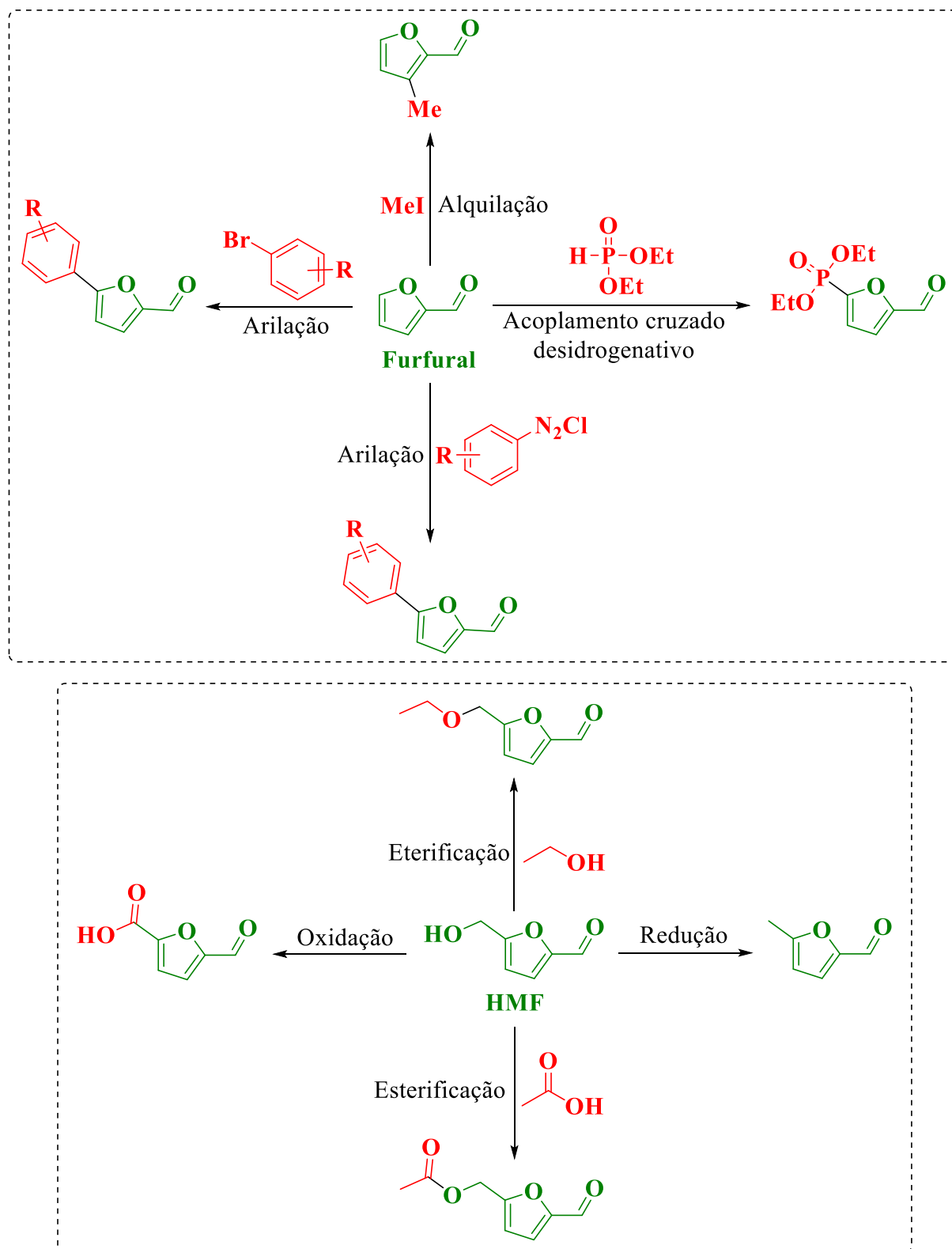


Figura 35: Algumas possíveis modificações químicas dos aldeídos furânicos derivados da biomassa lignocelulósica.

Diante disso, neste estudo foi investigada a reação de Hantzsch para síntese de diidropiridinas substituídas derivadas dos compostos furânicos, sendo guiado pelos princípios da Química Verde¹³⁶.

5.2. Objetivos

5.2.1. Objetivo geral

- Sintetizar diidropiridinas de Hantzsch empregando como substratos aldeídos furânicos derivados da biomassa lignocelulósica.

5.2.2. Objetivos específicos

- Empregar o furfural como substrato modelo para síntese das diidropiridinas de Hantzsch;
- Empregar o CX4SO₃H como catalisador;
- Avaliar o efeito de diferentes parâmetros reacionais (temperatura, tempo e quantidade de catalisador) para a síntese da diidropiridina de Hantzsch derivada do furfural;
- Avaliar o reuso do catalisador;
- Avaliar diferentes aldeídos furânicos como substratos na síntese de diidropiridinas de Hantzsch;
- Comparar a atividade catalítica do CX4SO₃H com outros catalisadores ácidos de Brønsted;
- Investigar o mecanismo da reação.

5.3. Metodologia

5.3.1. Materiais e instrumentos

Todos os solventes e reagentes empregados nesse trabalho foram adquiridos com alto grau de pureza e recomendados pelos fabricantes para síntese e/ou análises químicas.

Os experimentos foram realizados em um reator de irradiação de micro-ondas (IMO) CEM Discovery, utilizando tubos selados de vidro pirex de 10 mL. A temperatura dos experimentos foi monitorada por um sensor de infravermelho interno disposto no reator de IMO.

As análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) foram realizadas empregando um espectrômetro de massas SHIMADZU GCMS-QP2010C Ultra (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos no espectrômetro Varian Mercury 300 MHz ($B_0 = 7\text{ T}$), operando a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C ou no espectrômetro Bruker AvanceCore 400 MHz ($B_0 = 9\text{ T}$), operando a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C (Núcleo de Análises Químicas de Amostras Ambientais e Agroindustriais, Departamento de Química – UFV).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos utilizando ionização por electrospray (ESI) (Bruker Daltonics Corporation, Q-TOF geometria Impact II) (Universidade Estadual de Maringá – PR)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em dois espectrofotômetros: um espectrofotômetro FTIR Frontier, equipado com acessório de refletância total atenuada (ATR) (PerkinElmer, Waltham, EUA) (Departamento de Química – UFMG), usando a faixa espectral de 4000 a 550 cm^{-1} ; e um espectrofotômetro FTIR ALPHA II (Bruker), equipado com um módulo ATR de diamante de reflexão única (Platinum ATR) (Departamento de Química – UFV), usando a faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1}

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital de ponto de fusão MQAPF-302 (Microquímica Equipamentos, Departamento de Química – UFV).

Os dados de difração de raios-X de monocristal foram coletados em um difratômetro Oxford Gemini A-Ultra equipado com um detector Atlas CCD (radiação $\text{Cu K}\alpha$, 100 K).

5.3.2. Avaliação de parâmetros reacionais para síntese de diidropiridinas, preparo e análise de amostras

Para a avaliação dos efeitos dos parâmetros reacionais (tempo, carga do catalisador e temperatura) para a síntese de diidropiridinas, foram realizados experimentos utilizando o seguinte modelo de reação: em tubo de vidro pirex, 1,0 mmol de furfural, 2,0 mmol de acetato de amônio, 2,0 mmol de acetoacetato de etila e o catalisador CX4SO₃H. Essa mistura foi levada ao reator IMO (utilizando potência máxima de 100 W). Ao final do período experimental, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente e um sólido amarelo foi obtido. Então, foram adicionados ao tubo 500 µL de solução saturada de NaCl e 2,00 mL de acetato de etila. Esta mistura foi agitada até que o sólido obtido estivesse completamente solubilizado. Em seguida, a mistura foi deixada em repouso para separação das fases e a fase orgânica foi retirada do tubo e realizada outra extração líquido-líquido com 2,0 mL de acetato de etila. Após a reunião das fases orgânicas, a água residual foi removida com auxílio de sulfato de sódio anidro, filtrada e transferida para um balão de fundo redondo com junta esmerilhada. O acetato de etila foi removido sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo.

Posteriormente, para quantificar a diidropiridina **D1**, foi utilizada metodologia relatada por Castro e Fernandes⁸³, com pequenas adaptações. Para isso, foram retirados 6,25 mg do material obtido e transferidos para um balão volumétrico de 5,00 mL, que teve seu volume aferido com uma solução de 1,3,5-trimetoxibenzeno (TMB, 1,00 mg mL⁻¹, padrão interno). Após homogeneização da solução, a amostra foi analisada por CG-EM, utilizando método com as seguintes especificações: coluna SBP-5, 30 m, ID 0,25 mm; gás de arraste hélio; temperatura do injetor: 290 °C; a temperatura do forno foi: 40 °C (2 min), aumentando de 20 °C min⁻¹ para 300 °C (mantida por 5 min); volume de injeção: 1 µL.

A diidropiridina **D1** foi quantificada por meio de técnica de calibração externa com adição de TMB como padrão interno. Soluções padrão foram preparadas em acetato de etila, com diidropiridina em concentrações entre 0,20 e 1,25 mg mL⁻¹ e TMB em concentração fixa de 1,00 mg mL⁻¹. 1 µL de soluções padrão foi injetada no sistema CG-EM.

A curva de calibração (**Figura 36**) foi construída em relação à razão da área da diidropiridina **D1** pela área de TMB, para cada padrão injetado. Dessa forma, a curva foi obtida com uma faixa de linearidade entre as concentrações de 0,10 mg mL⁻¹ e 1,25 mg mL⁻¹. Foi obtida a equação da reta, $y = 0,6362 [\text{furfural}] - 0,0474$, com $R^2 = 0,9902$, o que demonstra um bom

coeficiente de determinação. O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram determinados com base em parâmetros da curva de calibração¹²¹, obtendo 0,11 mg mL⁻¹ para LD e 0,37 mg mL⁻¹ para LQ.

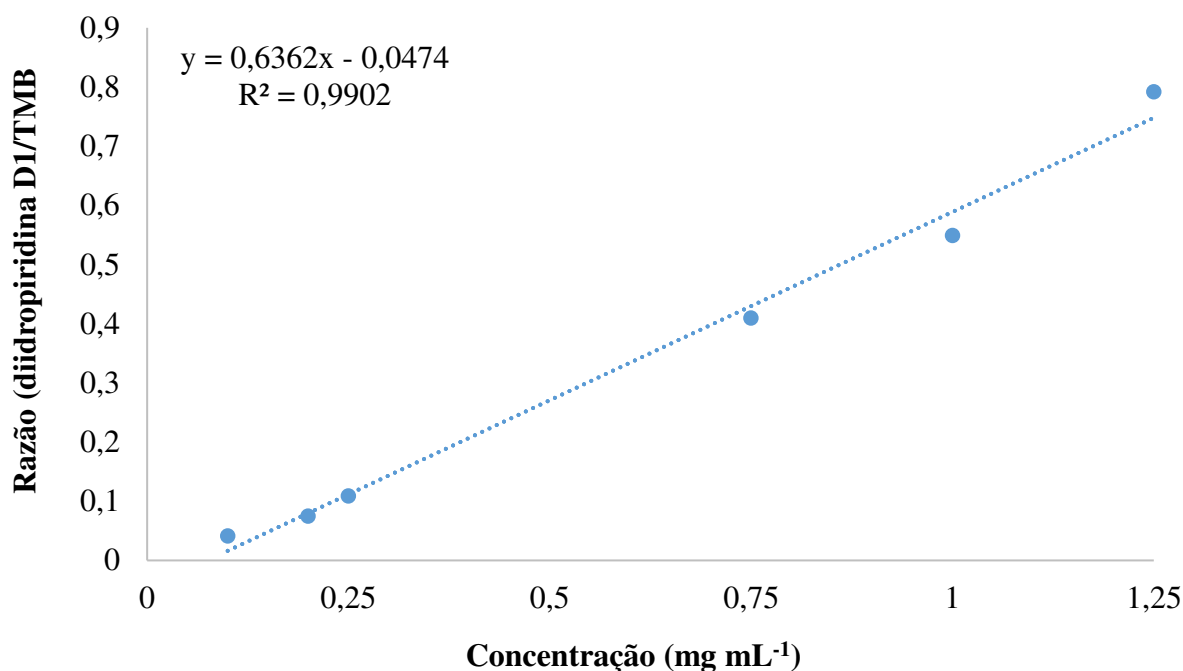


Figura 36: Curva de calibração da diidropiridina **D1**.

A concentração da diidropiridina **D1** foi calculada com base na curva de calibração (**Figura 36**) e seu rendimento foi determinado usando a **Equação 21** (n_{FF} é o número de mols de furfural formado, n_{D1} é o número de mols formados da diidropiridina **D1**).

$$\text{Equação 21: Diidropiridina D1 (\%)} = \frac{n_{D1}}{n_{FF}} \cdot 100$$

5.3.3. Síntese e purificação de diidropiridinas

Para a síntese de diidropiridinas (**D1-D21**), 1,0 mmol de composto furânico, 2,0 mmol de acetato de amônio, 2,0 mmol de acetoacetato de etila ou metila e 1,0 mol% de CX4SO₃H foram adicionados a um tubo de vidro pirex e essa mistura foi levada ao reator IMO (utilizando potência máxima de 100 W), a 80 °C por 10 min. Ao final deste tempo, o tubo contendo a mistura reacional foi retirado da cavidade do reator e resfriado até a temperatura ambiente, sendo obtido um sólido. Para purificar a diidropiridina, o sólido formado foi completamente solubilizado em uma quantidade mínima de etanol quente. Em seguida, foram adicionados 10 mL de água destilada gelada a esta solução, levando à precipitação da diidropiridina. Posteriormente, este precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada gelada. Por fim, o sólido obtido foi levado ao

dessecador e a água residual foi retirada sob vácuo. Para calcular o rendimento isolado de cada diidropiridina, as amostras foram pesadas e utilizou-se a **Equação 22** (n_{FF} é o número de mols de furfural formado, n_D é o número de mols formados da diidropiridina).

$$\text{Equação 22: Diidropiridina (\%)} = \frac{n_D}{n_{FF}} \cdot 100 \%$$

5.3.4. Difração de raios-X de monocristal

Os monocristais das diidropiridina **D12** e **D13** foram obtidos através da solubilização de 20 mg de cada uma das diidropiridina puras em uma quantidade mínima de etanol. Após a solubilização, as soluções foram deixadas em repouso a temperatura ambiente para evaporação lenta do etanol e formação dos cristais. Após evaporação do etanol, os cristais foram lavados com acetato de etila gelado (-20 °C) e analisados pela técnica de difração de raios-X. Os dados de difração de raios-X de monocristal para as estruturas das diidropiridina **D12** e **D13** foram coletados em um difratômetro Oxford Gemini A-Ultra equipado com um detector Atlas CCD (radiação Cu K α , 100 K). Os programas Oxford CrysAlis CCD e CrysAlis RED²³⁰ foram utilizados para refinamento de células, indexação de dados, integração e redução. A correção de absorção multi-scan foi realizada para todos os conjuntos de dados²³¹. A solução da estrutura foi realizada usando SHELXL-2014²³² ou SUPERFLIP²³³ dentro do WinGX²³⁴. Todos os refinamentos foram feitos com SHELXL²³². A análise da estrutura e a preparação da arte foram realizadas com Mercury²³⁵ e ORTEP-3²³⁶. Átomos de não hidrogênio e hidrogênio foram refinados anisotropicamente e isotropicamente, respectivamente. Todos os hidrogênios CH foram adicionados aos seus carbonos correspondentes seguindo um modelo de equitação com comprimentos e ângulos de ligação fixos. Os hidrogênios tiveram seus parâmetros de deslocamento atômico isotrópico ajustados em 1,2 Uiso do carbono correspondente, exceto para grupos metila onde este valor foi aumentado para 1,5. O conjunto completo de dados de difração de raios-X para todas as estruturas está disponível sob os códigos numéricos CCDC 2353476 (**D12**) e 2353481 (**D13**), que são mostrados na **Tabela 7** (Apêndice, item **6.3. Raio-X**, página 187), juntamente com um resumo dos dados cristalográficos e condições de refinamento.

5.3.5. Reutilização de CX4SO₃H

O experimento de reciclagem do catalisador foi conduzido utilizando o seguinte modelo de reação: em um tubo de vidro pirex (previamente pesado) foram adicionados 1,0 mmol de furfural, 2,0 mmol de acetato de amônio, 2,0 mmol de acetoacetato de etila e 1,0 mol% de CX4SO₃H. Essa

mistura foi levada ao reator IMO, à temperatura de 80 °C por 10 min. Ao final deste período, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 2,0 mL de acetato de etila ao tubo de reação para a precipitação de CX4SO₃H. Em seguida, esta mistura foi centrifugada e o sobrenadante removido para quantificação da diidropiridina. Após lavar mais duas vezes o CX4SO₃H com acetato de etila (2,0 mL), ele foi seco em estufa a 85 °C por 2 h. Posteriormente, uma nova carga de furfural (1,0 mmol), acetato de amônio (1,0 mmol) e acetoacetato de etila (2,0 mmol) foi adicionada ao tubo contendo o catalisador recuperado para um novo ciclo de reação. Este processo foi repetido até ser observada uma queda considerável no rendimento de diidropiridina. Após o último ciclo de reaproveitamento, o catalisador foi precipitado e lavado novamente com acetato de etila, seco a 85 °C, por 2h, pesado e analisado por RMN de ¹H.

5.3.6. Estudo mecanístico

Na tentativa de contribuir com a elucidação do mecanismo da reação de Hantzsch, foram realizados experimentos utilizando o seguinte modelo de reação: em tubo de vidro pirex foram adicionados 84 µmol de furfural, 168 µmol de acetoacetato de etila e 168 µmol de acetato de amônio. A reação foi carreada em IMO a 80 °C por 10 min. Ao final do período experimental, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente e todo material obtido foi transferido para um balão volumétrico de 5,00 mL, juntamente com 5,00 mg de TMB. O volume do balão volumétrico foi aferido com acetato de etila, a mistura homogeneizada e a amostra foi analisada por CG-EM.

5.4. Resultados e discussões

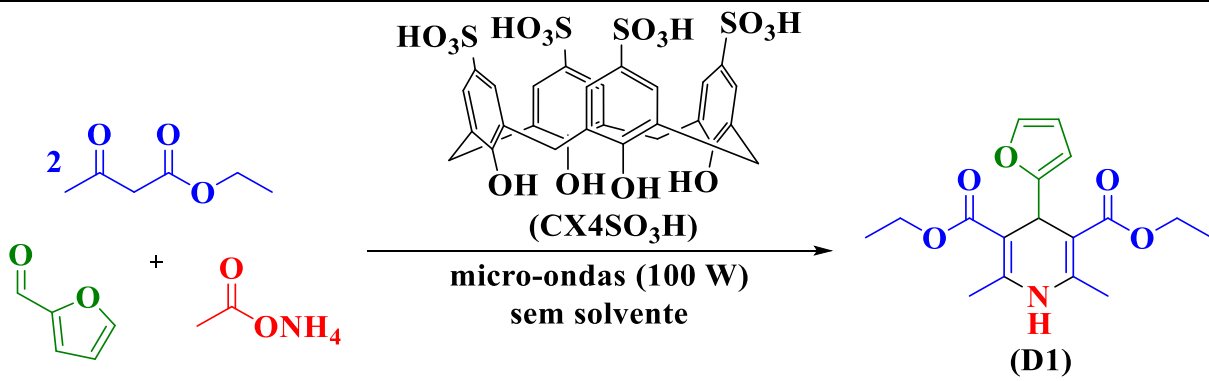
5.4.1. Avaliação do efeito do tempo, quantidade de CX4SO₃H e temperatura no rendimento da diidropiridina D1

Inicialmente, foi avaliado o efeito do tempo da reação sobre o rendimento da diidropiridina **D1** (**Tabela 5**, experimentos 1-8), fixando as demais condições reacionais em 70 °C, empregando aquecimento via IMO, 2,0 mol% de CX4SO₃H e usando como substratos modelo o furfural (1,0 mmol), o acetoacetato de etila (2,0 mmol) e o acetato de amônio (2,0 mmol). Em 1,0 min, o rendimento da diidropiridina **D1** foi de 30,5% (**Tabela 5**, experimento 1) e aumentou ao longo do tempo, até atingir 92,7%, em 10 min (**Tabela 5**, experimento 5). Para tempos maiores que 10 min (**Tabela 5**, experimento 5-8) não foi observada uma alteração considerável do rendimento. Neste ponto, foi estabelecido 10 min como tempo ótimo para síntese da diidropiridina **D1** e, em seguida, foi avaliado o efeito da carga do catalisador CX4SO₃H sobre o rendimento da reação.

Foram avaliadas quantidades de CX4SO₃H de 0,0 mol% a 3,0 mol% (**Tabela 5**, experimentos 5 e 9-12) e observado que o rendimento máximo da diidropiridina **D1** (92,6%) foi atingido ao empregar 1,0 mol% do catalisador (**Tabela 5**, experimento 11), não tendo alterações consideráveis no rendimento para quantidades maiores de CX4SO₃H (**Tabela 5**, experimentos 5 e 12). Já para os experimentos na ausência de catalisador e empregando 0,5 mol% de CX4SO₃H (**Tabela 5**, experimentos 9 e 10, respectivamente), o rendimento da diidropiridina **D1** foi consideravelmente menor (49,5 e 53,8%, respectivamente). Logo, foi mantido 1,0 mol% como quantidade ótima de CX4SO₃H para a síntese da diidropiridina **D1**.

Em seguida, foi avaliado o efeito da temperatura no rendimento da diidropiridina **D1**. Foram avaliadas temperaturas de 50 a 90 °C (**Tabela 5**, experimentos 10 e 13-16), e observou-se que o rendimento da diidropiridina melhora com aumento da temperatura até 80 °C, atingindo 96,6% (**Tabela 5**, experimento 15), e não sofre alterações consideráveis em temperaturas mais altas (**Tabela 5**, experimento 16).

Tabela 5: Otimização do tempo, quantidade de CX4SO₃H e temperatura na reação^a

				
Experimento	Tempo (min)	CX4SO ₃ H (mol%)	Temperatura (°C)	Rendimento da D1 (%) ^b
1	1,0	2,0	70	30,5 ± 2,1
2	2,5	2,0	70	58,9 ± 0,2
3	5,0	2,0	70	74,5 ± 0,0
4	7,5	2,0	70	85,5 ± 1,0
5	10,0	2,0	70	92,7 ± 1,5
6	15,0	2,0	70	93,7 ± 0,2
7	20,0	2,0	70	91,6 ± 0,5
8	30,0	2,0	70	92,7 ± 1,5
9	10,0	0,0	70	49,5 ± 2,5
10	10,0	0,5	70	53,8 ± 0,2
11	10,0	1,0	70	92,6 ± 2,2
12	10,0	3,0	70	91,7 ± 0,7
13	10,0	1,0	50	53,6 ± 0,2
14	10,0	1,0	60	66,7 ± 0,0
15	10,0	1,0	80	96,6 ± 1,0
16	10,0	1,0	90	91,9 ± 2,5
17 ^c	10,0	1,0	80	32,0 ± 2,7

^aReagentes e condições: 1,0 mmol de furfural, 2,0 mmol acetato de amônio, 2,0 mmol de acetoacetato de etila e IMO (100 W). ^bO rendimento foi determinado por análise de CG-EM empregando curva de calibração (diidropiridina **D1**). ^cExperimentos realizados com AC em banho de óleo.

Assim, foram encontradas as melhores condições para síntese da diidropiridina **D1**: 10 min, 1,0 mol% de CX4SO₃H e 80 °C, com aquecimento via IMO e processo livre de solvente. Em seguida, essas condições de síntese da diidropiridina **D1** foram avaliadas empregando aquecimento AC em bancada, usando banho de óleo, a fim de comparação (**Tabela 5**, experimento 17). Dessa forma, a diidropiridina **D1** foi obtida com rendimento de apenas 32,0% (**Tabela 5**, experimento 17). Esta grande diferença no rendimento da diidropiridina **D1** observada no experimento usando aquecimento IMO e AC (**Tabela 5**, experimentos 15 e 17, respectivamente) foi discutida no item **1.3. Irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento**, página 38.

5.4.2. Comparação da atividade catalítica do CX4SO₃H com alguns ácidos comerciais

Para comparar a eficiência catalítica do CX4SO₃H na síntese da diidropiridina **D1**, foram avaliados outros catalisadores comercialmente disponíveis. Para isso, o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico e o ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) foram avaliados, tomando o devido cuidado em manter fixas as quantidades molares de H⁺ (4,0 mol%) e utilizando as condições reacionais otimizadas (10 min, 80 °C e reator IMO (100 W)). Deste modo, a diidropiridina **D1** foi obtida com rendimentos de 92,7, 65,3, e 78,9% (**Figura 37**), respectivamente, sendo estes menores que o obtidos com o catalisador proposto (CX4SO₃H) aqui neste trabalho (**Figura 37**). Resultados similares já foram observados em trabalhos reportados anteriormente^{91,93,94,237}.

Uma explicação plausível para esse fenômeno poder ser a capacidade de encapsulamento do CX4SO₃H, que pode facilitar a formação de sistemas hóspede-hospedeiro estabilizados por interações intermoleculares, como interações π - π , interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio. Essas interações têm o potencial de estabilizar intermediários de reação, aumentando assim a atividade catalítica^{91,93,94,237}. Ainda, cabe ressaltar que o rendimento observado quando se empregou o H₂SO₄ (65,3%), o rendimento foi consideravelmente menor que os demais catalisadores (**Figura 37**). Esse resultado pode ser atribuído à degradação do furfural causada pela presença desse ácido altamente corrosivo, sendo evidenciada pela formação de um precipitado preto imediatamente após a adição do ácido, indicando a formação de huminas^{81,238}.

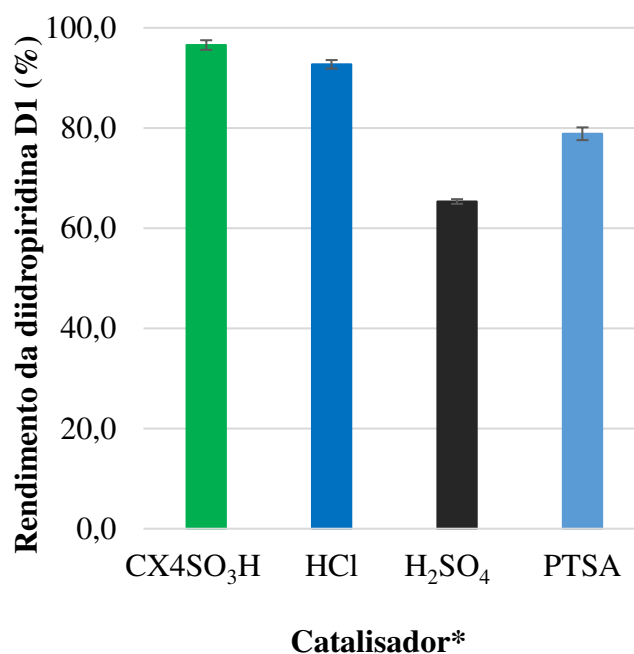


Figura 37: Comparação de CX4SO₃H com outros ácidos catalisadores.

*A concentração de H⁺ foi mantida constante (4,0 mol%). *Reagentes e condições:* 1,0 mmol de furfural, 2,0 mmol de acetato de amônio, 2,0 mmol de acetoacetato de etila, reator IMO (100 W), 80 °C e 10 min.

5.4.3. Avaliação de outros aldeídos furânicos como substratos na síntese de diidropiridinas

Após estabelecidas as condições ideais para a síntese da diidropiridina **D1** (10 min, 1,0 mol% de CX4SO₃H e 80 °C) usando como substrato modelo o furfural, o acetato de amônio e o acetoacetato de etila, foi investigado o escopo da reação avaliando-se diferentes aldeídos furânicos como substratos. Como pode ser observado na **Figura 38**, foram sintetizados vinte uma diidropiridinas (**D1–D21**), com rendimentos variando de 43 a 96%. Entre essas vinte e uma diidropiridinas, sete delas foram sintetizadas pela primeira vez neste trabalho (**D7, D8, D9, D18, D19, D20, D21**). De forma geral, não foi observada uma relação entre os rendimentos das diidropiridinas com o substituinte presente no anel furânico.

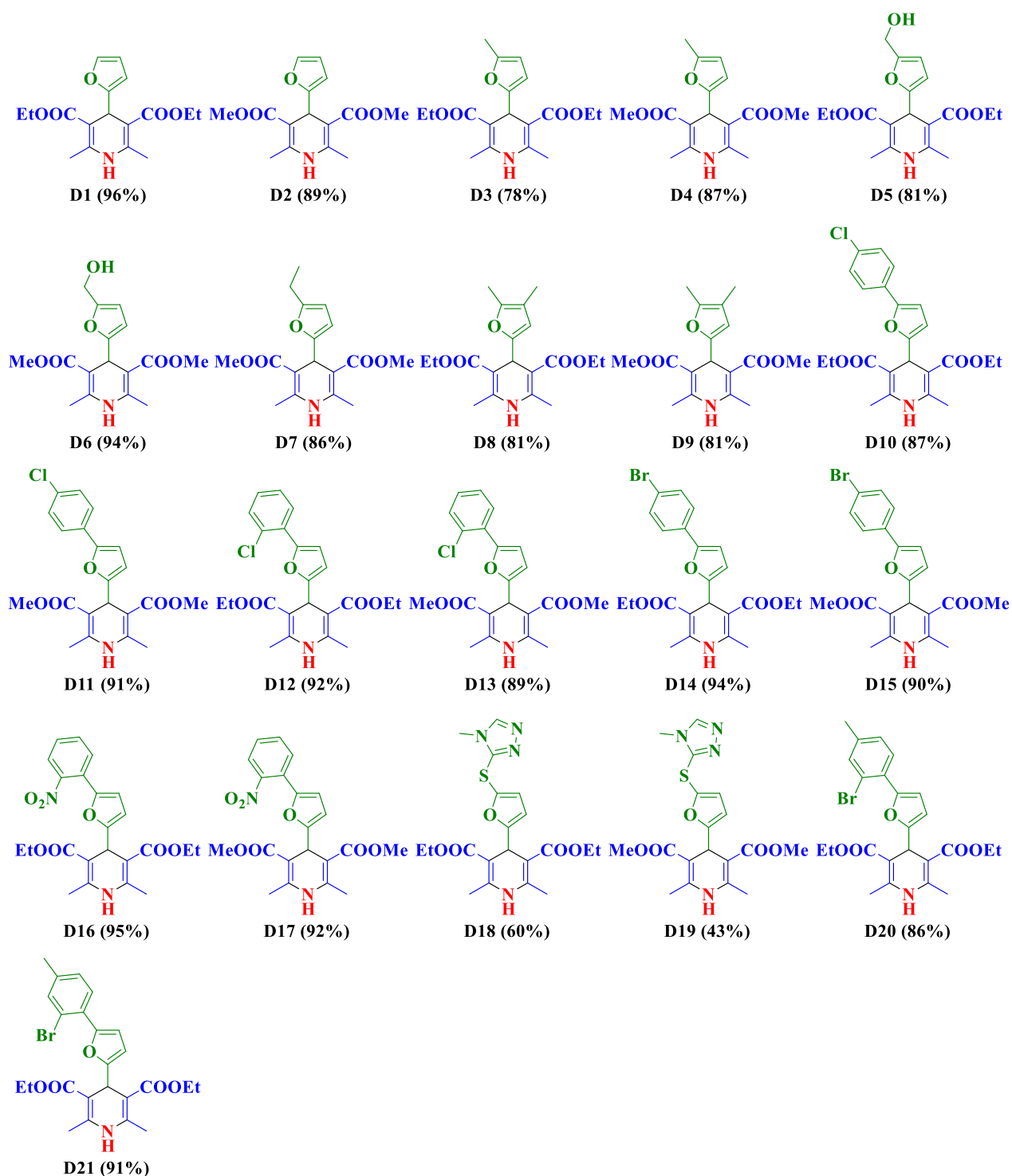


Figura 38: Escopo da reação com diferentes aldeídos. Os rendimentos apresentados são dos compostos isolados.

Além disso, foram obtidos os monocristais das diidropiridina **D12** e **D13** para a elucidação da estrutura através de experimentos de difração de raios-X (**Figura 39**). O composto **D12**

crystalizou no grupo espacial triclínico $P\bar{1}$, contendo apenas uma molécula por unidade assimétrica (**Figura 39**). Por sua vez, o composto **D13** cristalizou no grupo espacial monoclinico $P21/n$ também com apenas uma molécula por unidade assimétrica (**Figura 39**).

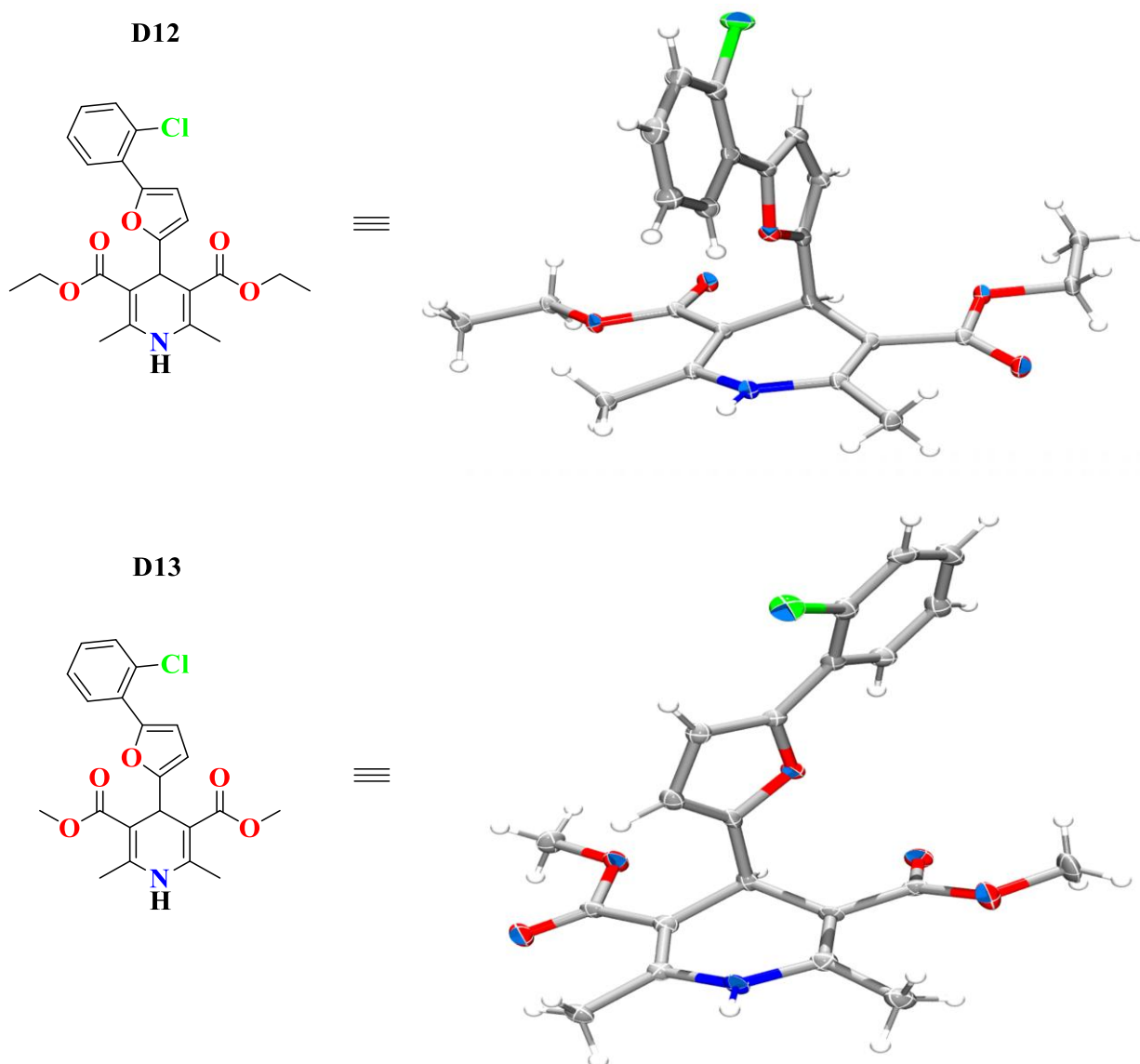


Figura 39: Vista da unidade assimétrica escolhida das diidropiridinas **D12** e **D13** com átomos diferentes de hidrogênio representados por seus elipsóides correspondentes com 50% de probabilidade.

5.4.4. Reuso do catalisador

Buscando um processo mais sustentável e economicamente viável, foi avaliada a possibilidade de reuso do catalisador¹³⁶. Para isso, após um experimento nas condições ótimas (10

min, 1,0 mol% de CX4SO₃H e 80 °C), o catalisador foi precipitado pela a adição de 2,0 mL de acetato de etila. Após separar e seca-lo, ele foi reutilizado em um no ciclo de reação. Esse processo foi repetido por mais cinco vezes. Na **Figura 40** está apresentado os rendimentos da diidropiridina **D1** ao logo dos ciclos de reuso do catalisador. Para os quatro primeiros ciclos de reuso do catalisador o rendimento da diidropiridina **D1** não sofreu alteração considerável, mantendo-se superior a 90%. E, após sete ciclos de reuso, o rendimento diminui para 86%.

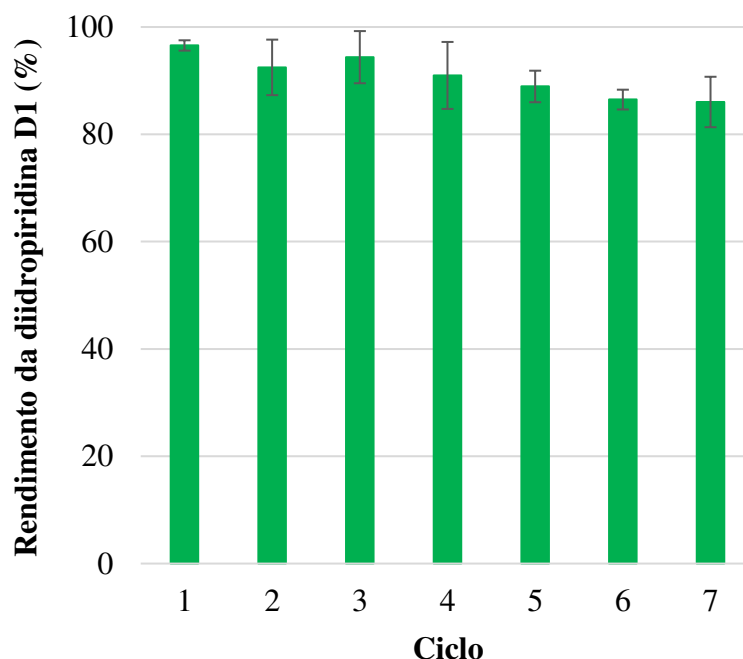


Figura 40: Rendimentos da diidropiridina **D1** ao longo dos ciclos de reuso do catalisador.

Reagentes e condições: 1,0 mmol de furfural, 2,0 mmol de acetato de amônio, 2,0 mmol de acetoacetato de etila, 1,0 mol% de CX4SO₃H, reator IMO (100 W), 80°C e 10 min.

Para investigar essa diminuição no rendimento da diidropiridina **D1** (**Figura 40**), o CX4SO₃H foi recuperado ao final do sétimo ciclo e analisado por RMN de ¹H (**Figura 41**). O resultado dessa análise pode ser observado na **Figura 41**, onde pode-se constatar que não houve alteração na estrutura química do CX4SO₃H. Logo, essa pequena queda no rendimento está associada a perda de catalisador ao longo do processo de recuperação, visto que após os sete ciclos a recuperação do catalisador foi de 80%.

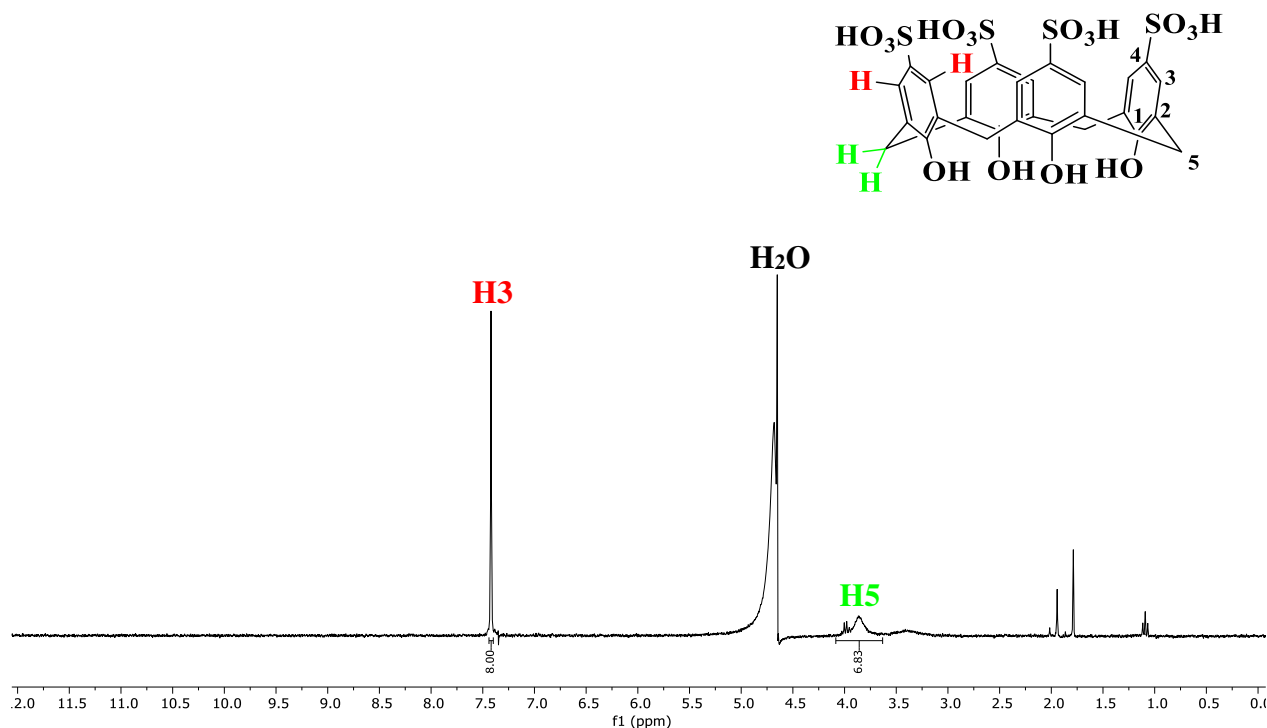
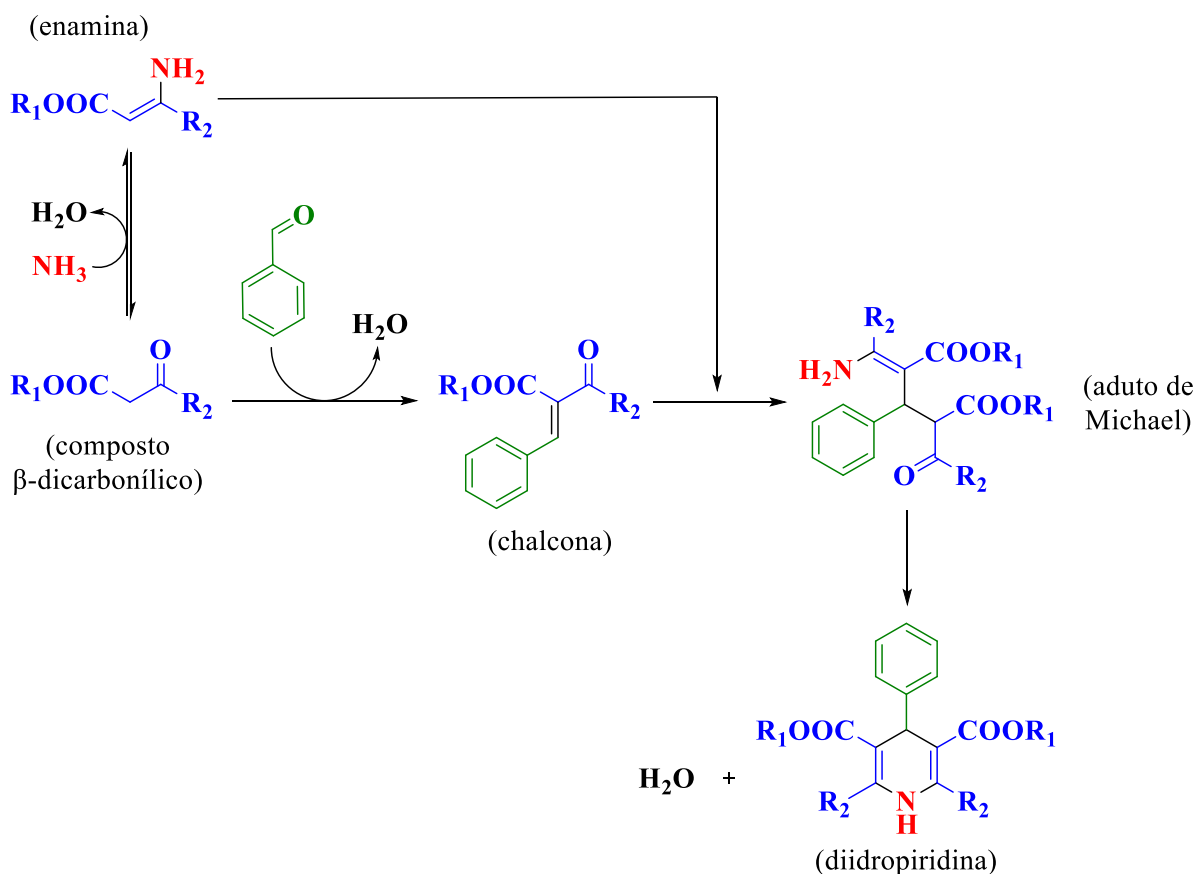


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; D_2O) do catalisador $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ recuperado após o sétimo ciclo de reutilização.

5.4.5. Estudo do mecanismo da reação

O mecanismo da reação multicomponente de Hantzsch tem sido amplamente discutido devido à sua complexidade, uma vez que apresenta diversos caminhos potenciais, que envolvem a formação de diferentes intermediários²³⁹. Em 1986, Katritzky e colaboradores²⁴⁰ investigaram o mecanismo dessa reação empregando espectroscopia de RMN de ^{15}N e ^{13}C , e como reagentes modelo a amônia, o benzaldeído e três compostos β -dicarbonílicos diferentes. Os autores mostram que o caminho mais provável é o que envolve a reação do benzaldeído com uma molécula do composto β -dicarbonílico, levando a obtenção de uma chalcona, e da amônia com uma segunda molécula do composto β -dicarbonílico para formar a enamina. Em seguida, ocorre uma adição de Michael entre a chalcona e a enamina, que é considerada a etapa limitante da reação e, posteriormente após a ciclização, a diidropiridina é formada (**Esquema 14**).

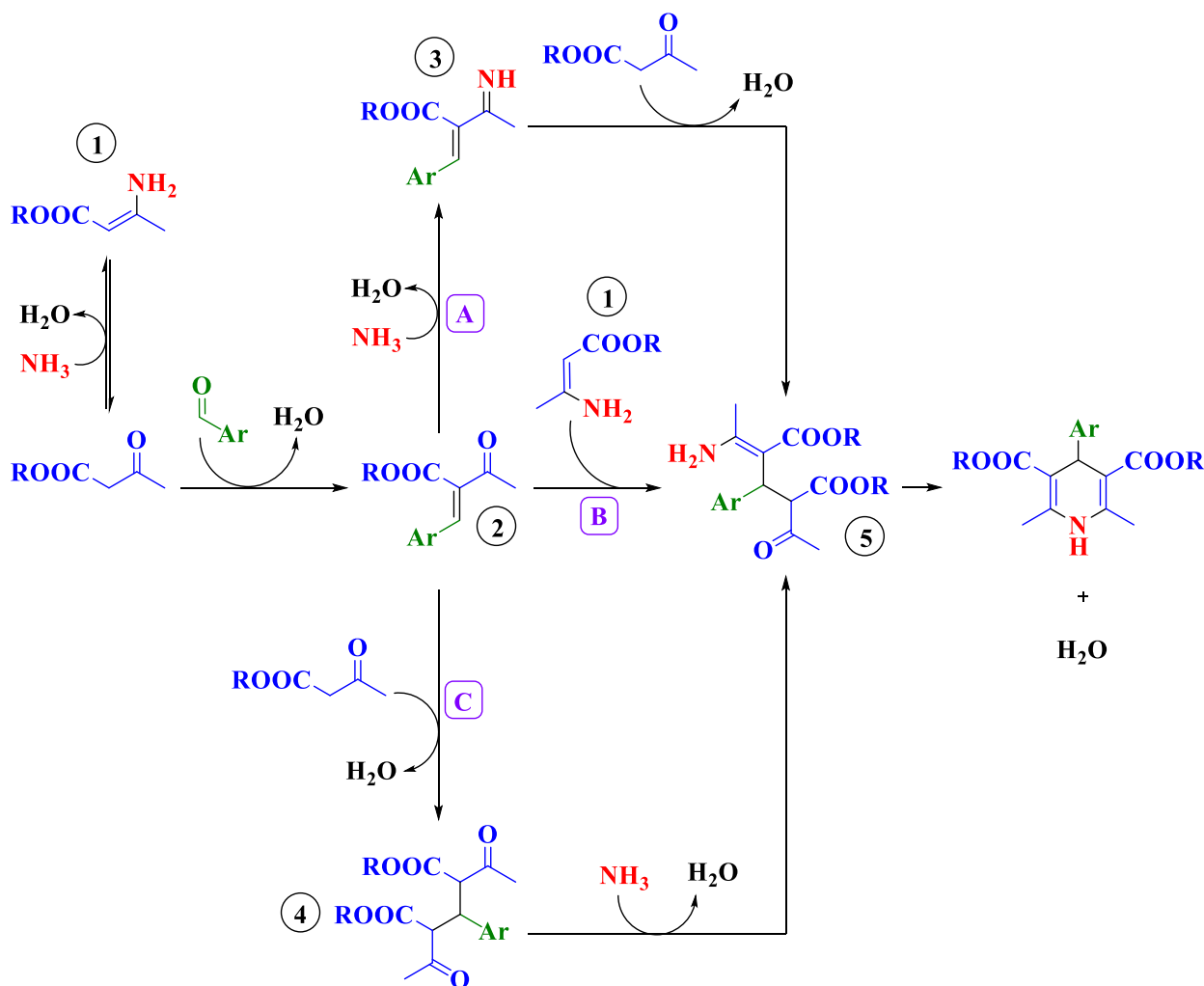


Esquema 14: Caminho da reação de Hantzsch para obtenção de diidropiridinas proposto por Katritzky e colaboradores, em 1986.

Mesmo que neste estudo os autores mostraram que este caminho (**Esquema 13**) é um dos mais prováveis, sabe-se que ainda existem outros caminhos possíveis²⁴⁰. Diante disso, em 2014, Santos e colaboradores²³⁹ investigaram o mecanismo dessa reação monitorando-a com um espectrômetro de massa Q-Tof tandem equipado com uma fonte de eletropulverização em modo de íon positivo. Neste trabalho, os autores discutem cinco caminhos para essa reação e, ao interceptar e identificar os intermediários, eles coletam evidências que sustentam que a reação pode ocorrer por três destes caminhos, sendo que todos eles são convergentes e levam a formação da diidropiridina de Hantzsch (**Esquema 14**).

No **Esquema 14** é possível observar os três caminhos que Santos e colaboradores²³⁹ defendem: caminhos A, B e C. No caminho A, a chalcona (**Esquema 14**, intermediário 2) formada pela condensação aldólica entre o aldeído e o β -cetoéster reage com a amônia levando a formação de uma imina (**Esquema 14**, intermediário 3), que em seguida reage com outro equivalente do β -

cetoéster e produz o intermediário 5 (**Esquema 14**). Já o caminho **B** é o proposto por Katritzky e colaboradores²⁴⁰, no qual ocorre a adição de Michael entre a enamina (**Esquema 15**, intermediário 1) e a chalcona (**Esquema 15**, intermediário 2). Por fim, o terceiro caminho (**C**) evidenciado²³⁹ foi o que a chalcona (2) reage com outro equivalente do β -cetoéster e produz o intermediário 4. Este, por sua vez, reage com a amônia e produz o intermediário 5 (**Esquema 15**).



Esquema 15: Caminhos da reação de Hantzsch (A, B e C) para obtenção de diidropiridinas propostos por Santos e colaboradores, em 2014.

Na tentativa de contribuir para o estabelecimento do mecanismo da reação multicomponente de Hantzsch, foi investigado se o mecanismo da reação para os substratos estudados no presente trabalho passava pelos mesmos caminhos de reação. Para isso, foram identificados os intermediários da reação por CG-EM.

Ao analisar o cromatograma da mistura reacional (**Figura 42**) foi realizada a identificação dos intermediários da reação. Como pode ser observado, foram detectados picos com valor de m/z 208 correspondentes aos dos isômeros que são produtos condensação aldólica entre o furfural e um equivalente do acetoacetato de etila, e da enamina (pico com espectro de massas com pico do íon molecular em m/z 129) os isômeros das iminas (picos com espectros de massas com picos do íon molecular em m/z 207) (**Figura 42**) (espectros de massas no **Apêndice**, item **8.4. Espectros de massas do estudo mecanístico, Figura 58-65**, páginas 189-191).

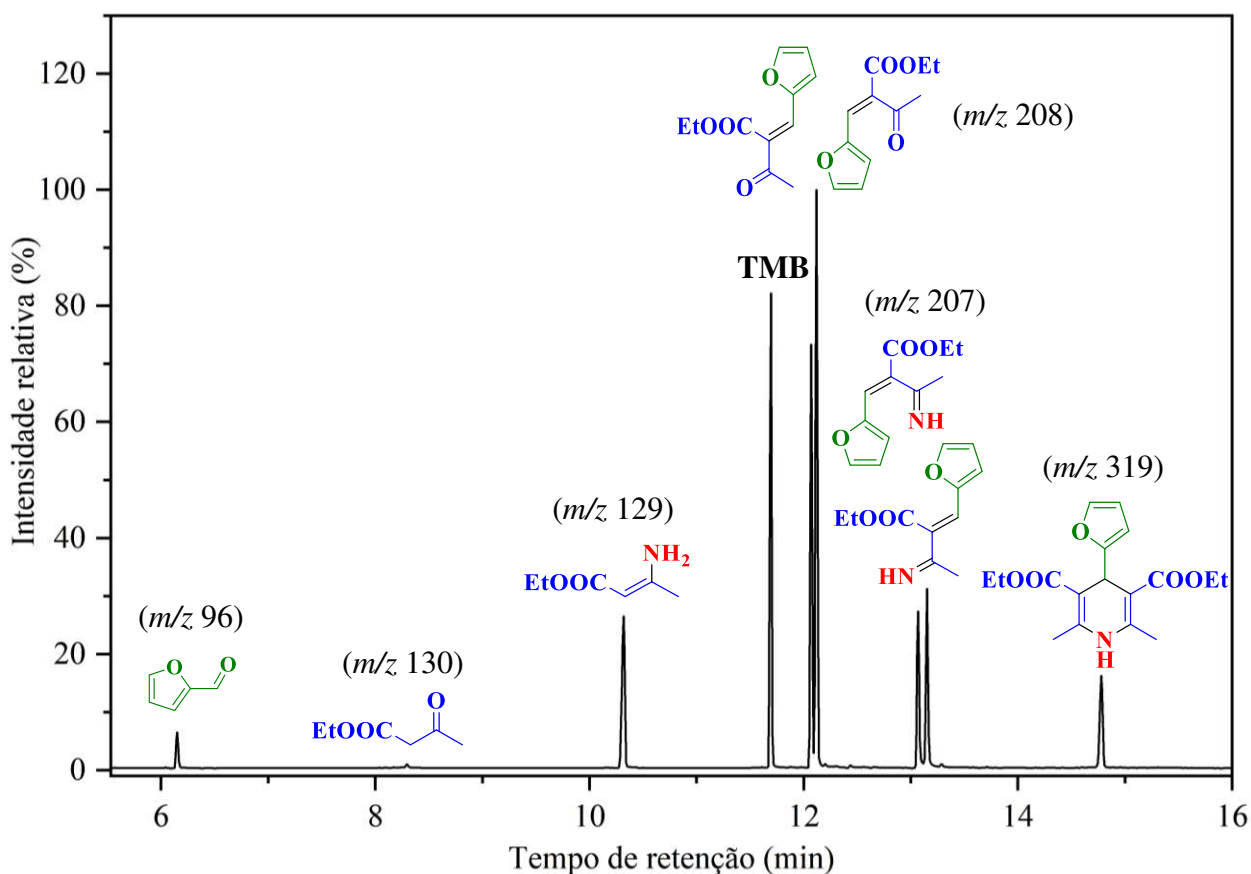
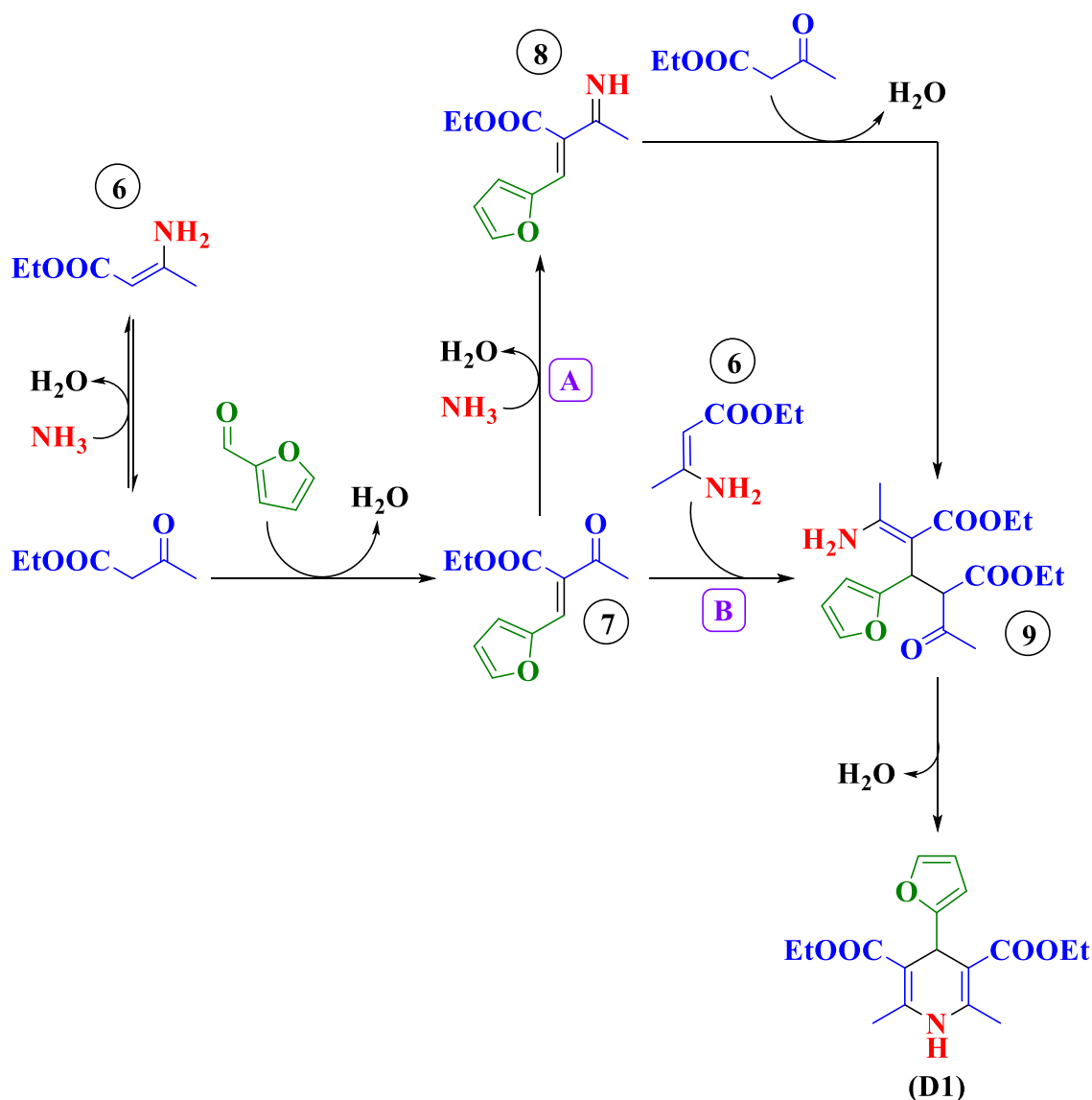


Figura 42: Cromatograma da mistura reacional da reação multicomponente de Hantzsch.

Após identificar esses intermediários (**Figura 42**) e comparar com os resultados com os reportados por Santos e colaboradores²³⁹ foi possível identificar alguns caminhos que a reação passa ao empregar como substratos o furfural, o acetoacetato de etila e a amônia. Entre os três caminhos propostos por Santos e colaboradores²³⁹, foram identificados intermediários de dois deles, do caminho A e B (**Esquema 15**). Já os intermediários do caminho C (**Esquema 15**) não foram detectados.

Em ambos os caminhos dos quais os produtos foram detectados (**Esquema 16**) o furfural reage com acetoacetato de etila, formando o produto da reação aldólica 7. Pelo caminho A, o intermediário 7 reage com a amônia e forma uma imina (**Esquema 16**, intermediário 8), que ao reagir com um equivalente do acetoacetato de etila leva a formação do intermediário 9 (**Esquema 16**). Após a ciclização desse intermediário, a diidropiridina **D1** é formada (**Esquema 16**). Já no caminho B, que foi proposto nos trabalhos de Santos e colaboradores²³⁹ e de Katritzky e colaboradores²⁴⁰, o intermediário 7 reage com a enamina (**Esquema 16**, intermediário 6) formando o aduto de Michael (**Esquema 16**, intermediário 9), que ao ciclizar leva a diidropiridina **D1** (**Esquema 16**).



Esquema 16: Caminhos da reação de Hantzsch confirmados (A e B) para obtenção da diidropiridina **D1** a partir do furfural, acetoacetato de etila e amônia.

5.4.6. Comparação da metodologia desenvolvida para síntese da diidropiridina **D1** a partir do furfural com outras relatadas na literatura

Neste capítulo, reportamos a síntese de diidropiridinas a partir de substratos de origem sustentável empregando uma nova metodologia, usando o $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$ como catalisador, em condições livres de solvente e aquecimento por IMO. Quando o substrato empregado foi o furfural, a diidropiridina **D1** foi obtida com 96% de rendimento (rendimento isolado, **Tabela 6**, experimento 1). Comparado aos trabalhos publicados na literatura nos últimos anos, o rendimento obtido aqui é semelhante ou superior aos descritos (**Tabela 6**).

Por exemplo, no ano de 2021, Ali El-Remaily e colaboradores²⁴¹ empregaram o catalisador heterogêneo complexo manganês (III)-porfirina (10 mol%) em meio aquoso e obtiveram rendimento de 83% da diidropiridina **D1**. Para isso, eles aqueceram a mistura reacional (furfural, acetato de amônio, acetoacetato de etila, água e catalisador) sob refluxo, a 100 °C, por 80 min (**Tabela 6**, experimento 2). Também em 2021, Bakhriarian e colaboradores²⁴² sintetizaram a diidropiridina **D1**, com rendimento de 87%, ao empregar como catalisador um nanocompósito magnético à base de pectina modificada com o ácido di-sulfônico ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pec-DSA}$) (36,5 wt%) em etanol e banho ultrassom a 40 °C por 30 min (**Tabela 6**, experimento 3). Outro trabalho que reportou a síntese da diidropiridina **D1** em 2021 foi o de Shaibuna e colaboradores²⁴³. Neste trabalho, os autores sintetizaram essa molécula com 92% de rendimento, agitando a mistura reacional por 25 min, a temperatura ambiente, empregando um solvente eutético profundo (DES) com capacidade catalítica, constituído por $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ e etilenoglicol (**Tabela 6**, experimento 4). Como observado, todos esses três trabalhos empregaram tempos maiores ao da metodologia apresentada aqui, além de terem empregado catalisadores metálicos e solventes para a síntese da diidropiridina **D1**, obtendo-a com rendimentos inferiores (**Tabela 6**, experimentos 1-4).

Em 2022, Gupta e colaboradores²⁴⁴ sintetizaram a diidropiridina **D1** usando como catalisador nanotubos de haloisita funcionalizado com ácido sulfônico (104 mol%) e AC a 60 °C por 60 min obtendo 92% de rendimento (**Tabela 6**, experimento 5). Na metodologia descrita por Gupta e colaboradores²⁴⁴ foi necessário um tempo 6 vezes maior ao do presente trabalho e aproximadamente de uma quantidade de catalisador, em massa, 12 vezes maior (**Tabela 6**, experimentos 1 e 5). Ray e colaboradores²⁴⁵, em 2022, usaram 20 mol% de ácido ascórbico com catalisador para a síntese da diidropiridina **D1** e obtiveram-na com 80% de rendimento. Para isso, os autores aqueceram a mistura reacional, solubilizada em etilenoglicol, em IMO a 80 °C por 3 min (**Tabela 6**, experimento 6). Como pode-se notar, esses autores empregaram uma quantidade de catalisador maior ao do presente trabalho e apresentaram um rendimento inferior da diidropiridina **D1**, além do fato de terem empregado solvente na reação (**Tabela 6**, experimentos 1 e 6). Patil e colaboradores²⁴⁶, também em 2022 reportaram o uso de cinzas da casca do endocarpo de coco como catalisador (10% (m/m)) e prepararam a diidropiridina **D1** com 88% de rendimento. Para isso, eles agitaram a mistura reacional, em etanol, a temperatura ambiente na presença do catalisador (**Tabela 6**, experimento 7). No entanto, os autores necessitaram 18 min para obter um

rendimento da diidropiridina **D1** menor do que do presente trabalho (**Tabela 6**, experimentos 1 e 7).

Em 2023, Singh e colaboradores²⁴⁷ Empregaram um fotocatalisador heterogêneo constituído de nitreto de carbono grafítico dopado de cobre e óxido de cobre (Cu/Cu₂O@g-C₃N₄) para síntese da diidropiridina **D1**. Os autores obtiveram a molécula com rendimento de 91% ao empregar uma quantidade do catalisador de 10,4 % (m/m), uma lâmpada de LED como fonte de radiação, etanol como solvente e agitando a mistura reacional por 51 min a temperatura ambiente (**Tabela 6**, experimento 8). Como pode ser notado, os autores empregaram um tempo 5,1 vezes maior e utilizaram catalisador metálico e solvente para obter um rendimento da diidropiridina **D1** similar ao do presente trabalho (**Tabela 6**, experimentos 1 e 8). Também em 2023, Kumar e colaboradores²⁴⁸ sintetizaram a diidropiridina **D1** com 91% de rendimento, ao empregar um DES com capacidade catalítica constituído por cloreto de colina e acetato de amônio. Eles solubilizaram os reagentes no DES e aqueceu a mistura a 120 °C (AC), sob agitação, por 10 min (**Tabela 6**, experimento 9). Ainda em 2023, Bhat e colaboradores²¹⁹ empregaram o líquido iônico diacetato de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano como catalisador (25 mol%) e sintetizaram a diidropiridina **D1** com rendimento de 97%. Eles aqueceram (AC) a mistura reacional a 80 °C por 180 min (**Tabela 6**, experimento 10). Além da metodologia de Bhat e colaboradores²¹⁹ necessitar de 180 min para atingir o rendimento citado, eles empregaram um líquido iônico na reação, que não é encorajado, visto que eles são na maioria das vezes caros e tóxicos²⁴⁹. Por fim, em 2023, Anchan e colaboradores²¹⁸, também prepararam a diidropiridina **D1**, obtendo um rendimento de 70% ao usar o ácido glucônico como catalisador, em grandes quantidades (25 mol%), e aquecer (AC) a mistura reacional em água a 60 °C por 180 min (**Tabela 6**, experimento 11).

Já em 2024, Almajidi e colaboradores²⁵⁰ e Dolatyari e Khodaei²⁵¹, em trabalhos independentes, prepararam a diidropiridina **D1** com rendimento de 86 e 88%, respectivamente (**Tabela 6**, experimentos 12 e 13). Em ambos os trabalhos, os autores empregaram nanopartículas funcionalizadas com propriedades magnéticas como catalisadores e etanol como solvente. Almajidi e colaboradores²⁵⁰ empregaram como catalisador um nanocompósito magnético à base de hidrogel de celulose-β-ciclodextrina incorporado em óxido de grafeno e nanopartículas de Cu₂O (BCD/GO/Cu₂O/Fe₃O₄) (**Tabela 6**, experimento 12). Para isso, eles empregaram 2% (m/m) do catalisador e aqueceram (AC) a mistura reacional por 15 min a 70 °C (**Tabela 6**, experimento 12). Já Dolatyari e Khodaei²⁵¹, empregaram o como catalisador o Fe₃O₄ modificado com D-(+)-γ-

lactona ribonica imobilizada em nanopartículas de CuO (Fe₃O₄-APTES-RL-CuO) (**Tabela 6**, experimento 13). Os autores empregaram uma carga de catalisador de 31% (m/m) e aquecimento em banho ultrassônico a 40 °C por 15 min (**Tabela 6**, experimento 13). Outro trabalho publicado no ano de 2024 que reporta a síntese da diidropiridina **D1** é o de Ghoderao e colaboradores, no qual obtiveram o produto com 98% de rendimento (**Tabela 6**, experimento 14). Para isso, eles empregaram a *N*-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida como catalisador, com uma carga de 20 mol%, uma mistura de etanol e água (5:1) como solventes, e aqueceram (AC) a mistura reacional por 45 min a 75 °C (**Tabela 6**, experimento 14). Como pode ser notado, todos estes trabalhos reportados no ano de 2024 obtiveram a diidropiridina **D1** com rendimentos similares ao do presente trabalho, empregando solvente no procedimento sintético e tempos reacionais maiores (**Tabela 6**, experimentos 1, 12, 13 e 14).

Tabela 6: Comparação dos resultados obtidos neste trabalho para a síntese da diidropiridina D1 a partir do furfural com dados da literatura.

Experimento	Solvente	Catalisador (carga)	Condições	Rendimento (%)	Referência
1	-	CX4SO ₃ H (1,00 mol% = 8,4% (m/m))	IMO, 80 °C, 10 min	96	Este trabalho
2	Água	complexo manganês (III)-porfirina (10 mol%)	AC, refluxo (100 °C), 80 min	83	241
3	Etanol	Fe ₃ O ₄ -Pec-DSA (36,5% (m/m))	AC, ultrassom, 40 °C, 30 min	87	242
4	DES ^a	-	Temperatura ambiente, 25 min	92	243
5	-	Nanotubos de halloysita funcionalizados com ácido sulfônico (104% (m/m))	AC, 60 °C, 60 min	92	244
6	Etilenoglicol	Ácido ascórbico (20 mol%)	IMO, 80 °C, 3 min	80	245
7	Etanol	Cinza da casca do endocarpo de coco (10% (m/m))	Temperatura ambiente, 18 min	88	246
8	Etanol	Cu/Cu ₂ O@g-C ₃ N ₄ (10,4% (m/m))	Lâmpada LED branca de 5 watts,	91	247

Experimento	Solvente	Catalisador (carga)	Condições	Rendimento (%)	Referência
			temperatura ambiente, 51 min		
9	DES ^b	-	AC, 120 °C, 10 min	91	248
10	-	Diacetato de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (25 mol%)	CH, 80 °C, 180 min	97	219
11	Água	Ácido glucônico (25 mol%)	AC, 60 °C, 12 min	70	218
12	Etanol	BCD/GO/Cu ₂ O/Fe ₃ O ₄ (2% (m/m))	AC, 70°C, 15 min	86	250
13	Etanol	Fe ₃ O ₄ -APTES-RL-CuO (31% (m/m))	Banho ultrassônico (60 Hz, 100 W), 40 °C, 15 min	88	251
14	Etanol:água (5:1 (v/v))	N-(fenilsulfonil)benzenosulfonamida (20 mol%)	AC, 75 °C, 45 min	98	252

^aZrOCl₂.8H₂O/etilenoglicol (1:2)). ^bCloreto de colina e acetato de amônio (1:1).

5.4.7. Caracterização da diidropiridina D1

Para realizar a caracterização estrutural dos compostos obtidos, utilizou-se ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas, RMN de ^1H e ^{13}C . Devido à similaridade estrutural entre as diidropiridinas sintetizadas (**Figura 38**), optou-se por discutir somente a caracterização da diidropiridina **D1** (**Figura 43**). A diidropiridina **D1** foi obtida e isolada com 96% de rendimento, como um sólido amarelo claro com faixa de temperatura de fusão de 162,5 – 163,4 °C.

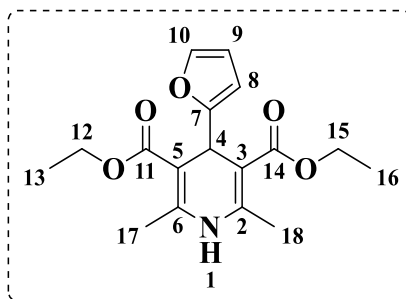


Figura 43: Estrutura química da diidropiridina **D1**.

Ao analisar o espectro de infravermelho da diidropiridina **D1** (**Figura 44**) foi observada uma banda em 3344 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação N-H, e outras duas em 2986 e 2903 cm^{-1} , referentes aos estiramentos das ligações C-H dos grupos CH_3 e CH_2 . Em 1697 cm^{-1} , foi observado uma banda referente ao estiramento das carbonilas dos grupamentos éster. Já em 1648 e em 1488 cm^{-1} , foram observadas duas bandas atribuídas ao estiramento das ligações C=C. Também foi observado uma banda referente ao estiramento C-N em 1205 cm^{-1} e uma banda referente ao estiramento de C-O em 1098 cm^{-1} . Por fim, em 728 cm^{-1} foi observada uma banda intensa referente a deformação angular da ligação C-H do anel furânico (**Figura 44**).

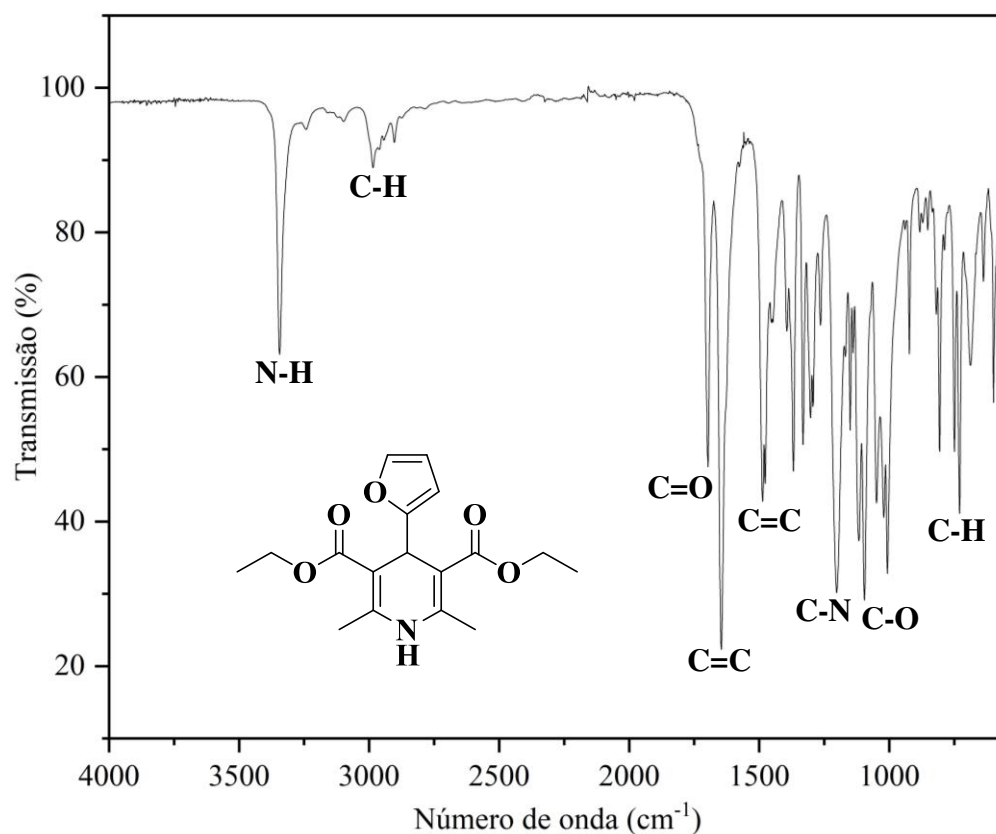


Figura 44: Espectro na região do infravermelho (FTIR) da diidropiridina **D1**.

Já no espectro de massas da diidropiridina **D1** (**Figura 45**), foi possível observar o pico do íon molecular em m/z 319. Além desse pico, foi observado a perda de um fragmento de massa 73 (**Esquema 16**), gerando o pico base com m/z 246. Também foi observado a perda de um grupo $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^\bullet$ (massa 105), que gerou o pico em m/z 274, que ao sofrer outra fragmentação perdendo CO (massa 28) também gera o pico base com m/z 246 (**Esquema 16**).

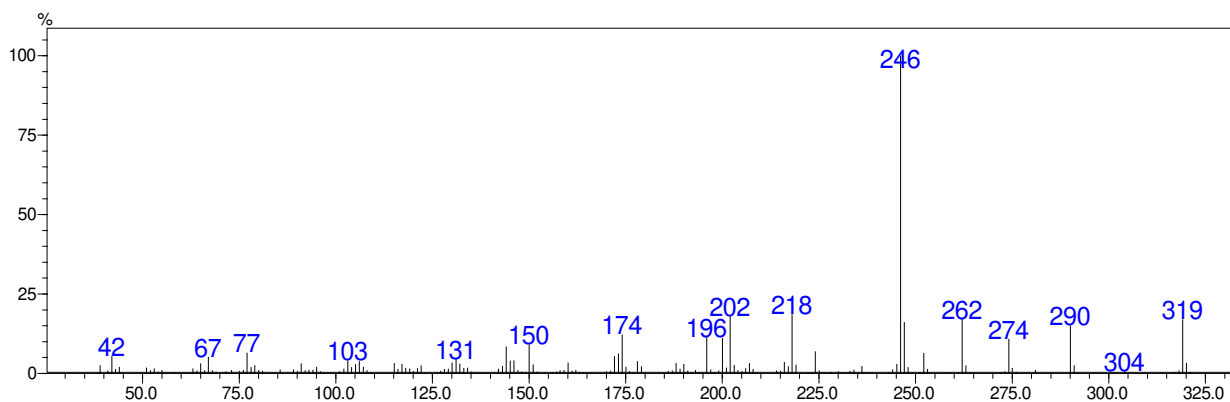
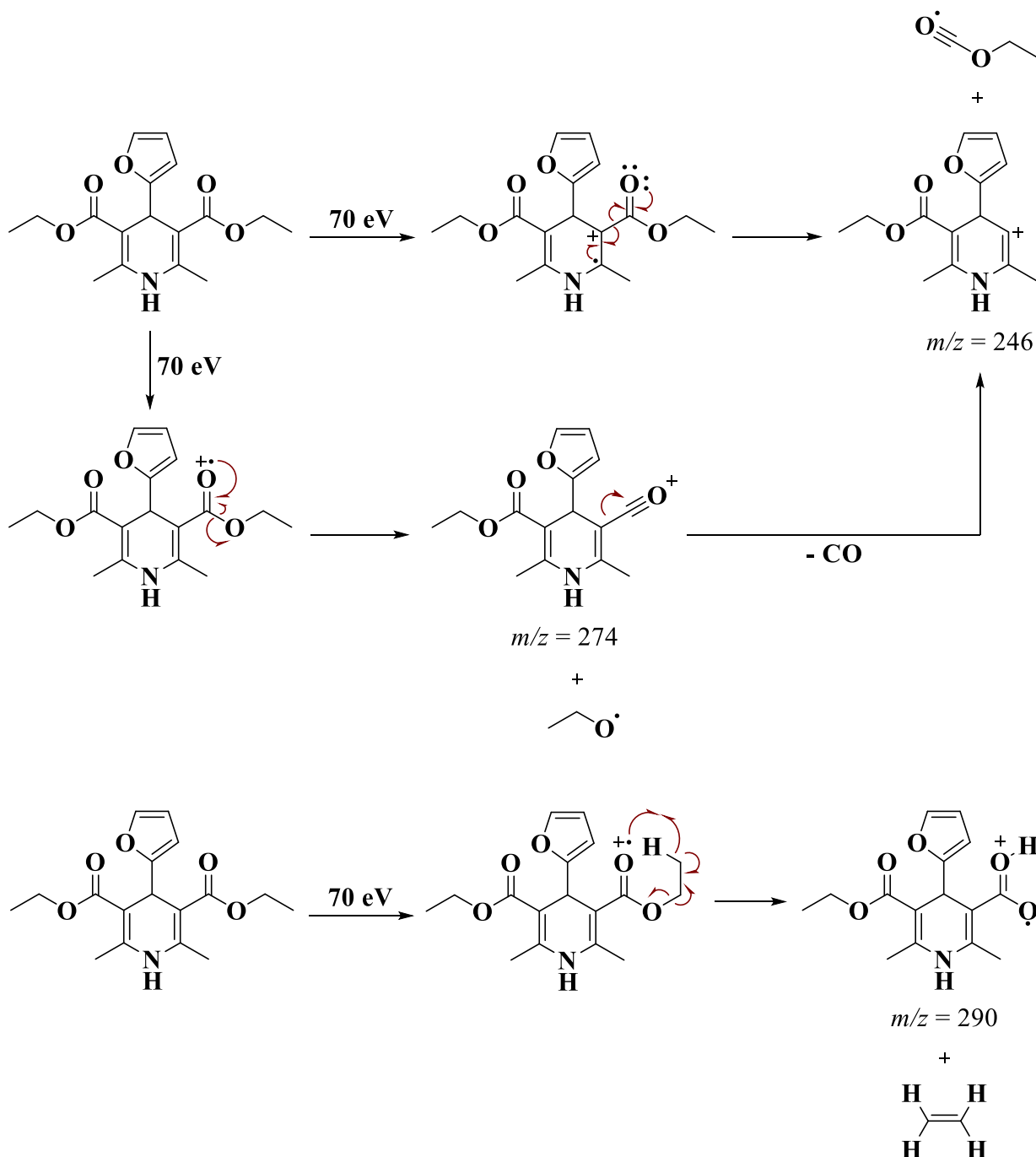


Figura 45: Espectro de massas (IE, 70 eV) da diidropiridina **D1**.

Outro pico observado foi o com m/z 290, formado a partir da perda de fragmento de massa 29, correspondente a um eteno formado a partir de uma fragmentação envolvendo um rearranjo de hidrogênio e formação de uma molécula de eteno (**Esquema 16**).



Esquema 17: Algumas propostas de fragmentações da diidropiridina **D1**.

No espectro de RMN de ^1H da diidropiridina **D1** (**Figura 46**) foram observados sete sinais. Foi observado um tripleto em 1,26 ppm, integrado para seis hidrogênios e com constante de

acoplamento de 7,0 Hz, referente aos hidrogênios H16 dos grupos CH₃ dos grupamentos éster. Em 2,32 ppm, foi observado um simpleto, integrado para seis hidrogênios, atribuído aos hidrogênios das metilas na posição 2 e 6 do anel diidropiridínico (H2 e H6). Em 4,16 ppm foram observados dois duplos quartetos parcialmente sobrepostos, integrados para quatro hidrogênios e com constantes de acoplamento de 7,1 (³J) e 10,8 Hz (²J), referentes aos hidrogênios dos CH₂ (H12_a, H12_b, H15_a e H15_b). A complexidade desse sinal deve-se ao fato de que os hidrogênios geminais (H_a e H_b) estão em ambientes magnéticos diferentes, tornando-os diastereotópicos. Isso faz com que cada hidrogênio do CH₂ acople de maneira diferente tanto com seu vizinho geminal quanto com os três hidrogênios do grupo metila adjacente, originando o padrão de duplos quartetos parcialmente sobrepostos observado. Em 5,19 e 5,80 ppm foram observados dois simpletos, ambos integrados para um hidrogênio e referentes aos hidrogênios do anel da diidropiridina (H4 e H1, respectivamente).

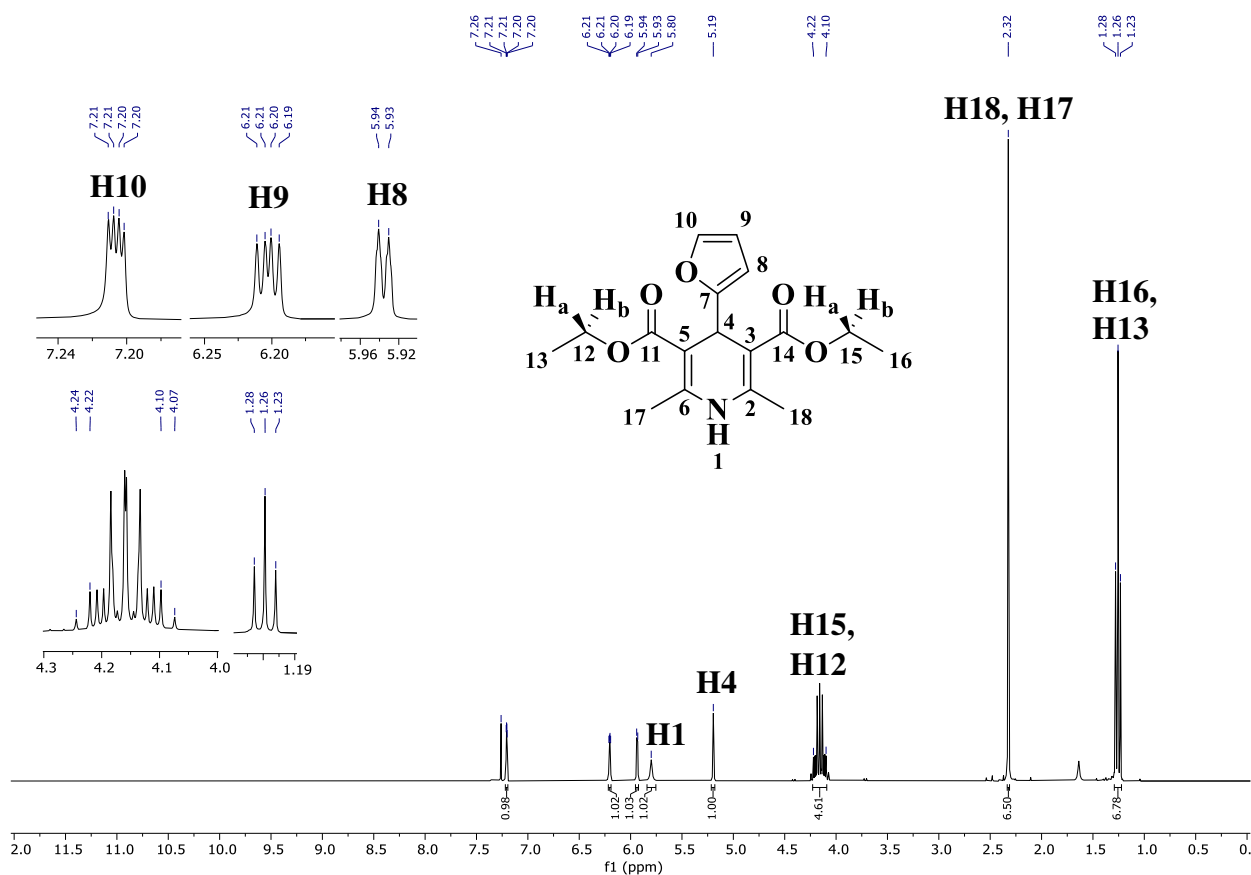


Figura 46: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CDCl₃} 7,26 ppm).

Já em 5,96 ppm foi observado um duplete ($J = 3,2$ Hz), atribuído ao hidrogênio H8. Por fim, em 6,20 e 7,21 ppm foram observados dois duplos dupletos: o primeiro referente ao hidrogênio H9 ($J = 3,2$ Hz e $J = 1,9$ Hz) e o outro atribuído ao hidrogênio H10 ($J = 1,9$ Hz e $J = 1,0$ Hz).

Por fim, no espectro de RMN de ^{13}C da diidropiridina **D1** (**Figura 47**) foram observados onze sinais. Destes, dois sinais em 14,3 e 19,5 ppm foram atribuídos aos carbonos das metilas C16, C13 e C18, C17, respectivamente. Em 33,4 ppm foi observado um sinal referente ao carbono C4 do anel diidropiridínico. Já em 59,8 ppm, foi observado um sinal referente aos carbonos dos grupos CH_2 (C15 e C12). Em 100,7 ppm foi identificado o sinal referente aos carbonos C5 e C6. Em 104,4, 110,0 e 140,8 ppm, foram observados três sinais atribuídos a carbonos do anel furânico, sendo eles os carbonos C8, C9 e C10, respectivamente. Em 145,0 ppm, foi observado um sinal referente aos carbonos C6 e C2 do núcleo diidropiridínico. Já em 158,7 ppm é observado um sinal referente ao carbono C7, do anel furânico. Por fim, em 167,4 ppm, é observado o sinal mais desblindado do espectro, atribuído aos carbonos das carbonilas dos ésteres (C14 e C11).

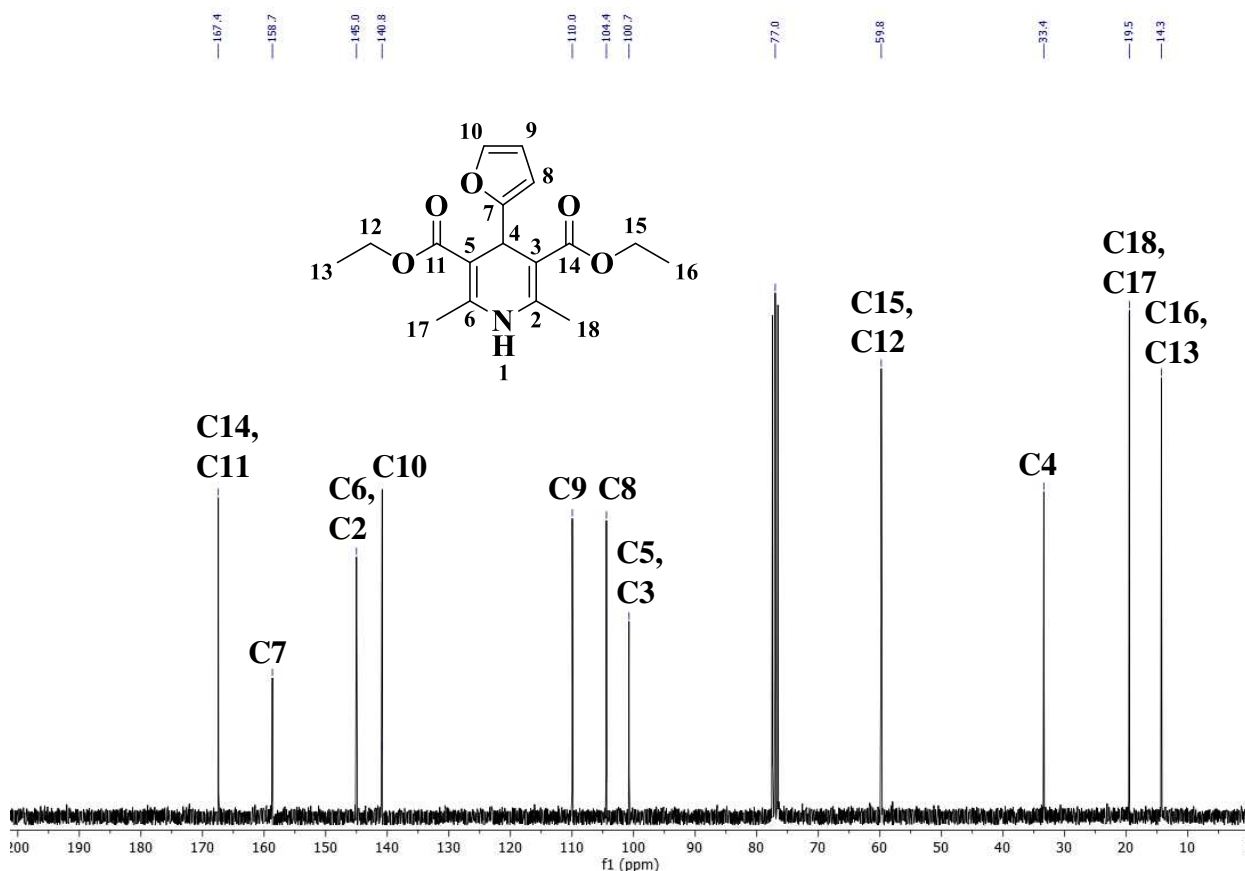
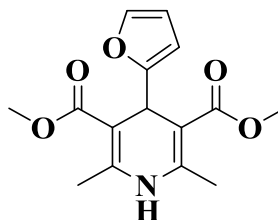


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0 ppm).

5.4.8. Caracterização das diidropiridina D2–D21

Os espectros das demais diidropiridinas (**D2–D21**) estão no **Apêndice**, item **Espectros das diidropiridinas D2-D21**, Figuras 66-132, página 192-251.

4-(Furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (**D2**):



Rendimento: 89%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 189,7 – 190,3 °C.

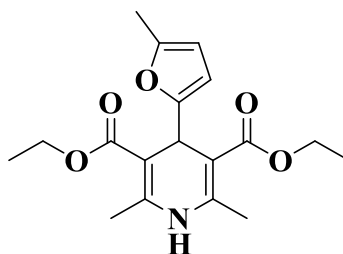
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3346, 2995, 2952, 1699, 1644, 1489, 1203, 1121, 1096, 1009, 807, 730.

CG-EM (m/z) (abundância %): 291 (22, M^+), 276 (10), 260 (12), 232 (100), 200 (21), 192 (7), 172 (8), 144 (5).

RMN de ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (s, 1H) (H16 e H13), 3,70 (s, 6H) (H15 e H12), 5,19 (s, 1H) (H4), 5,89 (s, 1H) (NH), 5,92 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H) (H8), 6,20 (dd, $J = 3,2$ Hz e $J = 1,4$ Hz, 1H) (H9), 7,21 (dd, $J = 1,9$ Hz e $J = 1,0$ Hz, 1H) (H10).

RMN de ^{13}C (ppm) (100 MHz, CDCl_3): δ 19,5 (C16 e C13), 33,3 (C4), 51,2 (C15 e C12), 100,5 (C5 e C3), 104,3 (C8), 110,0 (C9), 141,1 (C10), 145,5 (C6 e C2), 158,4 (C7), 167,9 (C14 e C11).

2,6-Dimetil-4-(5-metilfuran-2-il)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (**D3**):



Rendimento: 78%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 142,5 – 142,7 °C.

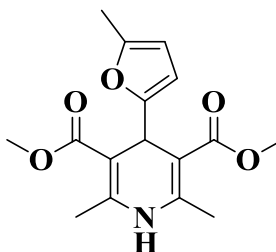
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3336, 3248, 3111, 2994, 1697, 1652, 1492, 1372, 1307, 1207, 1124, 1092, 1017, 778.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 333 (47, M^+), 304 (35), 288 (15), 276 (17), 260 (100), 232 (23), 214 (33), 196 (10).

RMN de ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 4,09–4,24 (m, 4H), 5,12 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,81 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (100 MHz, CDCl_3): δ 13,7, 14,4, 19,5, 33,4, 59,7, 100,9, 105,0, 105,8, 144,8, 150,3, 157,0, 167,6.

2,6-Dimetil-4-(5-metilfuran-2-il)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D4):



Rendimento: 87%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 181,6 – 182,6 °C.

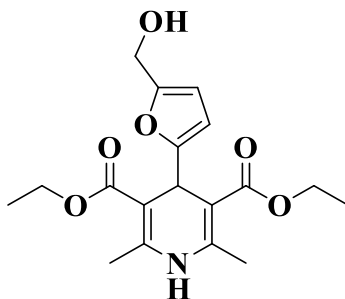
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3348, 3004, 2953, 1695, 1652, 1492, 1436, 1344, 1304, 1210, 1123, 1016, 774, 748.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 305 (44, M^+), 290 (20), 274 (17), 246 (100), 224 (22), 214 (42), 204 (16).

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 2,18 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 3,70 (s, 6H), 5,12 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,87 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 13,7, 19,5, 33,2, 51,1, 100,7, 104,9, 105,9, 145,3, 150,5, 156,6, 168,0.

4-(5-(hidroximetil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D5):



Rendimento: 81%

Característica física: sólido amarelo

Faixa de temperatura de fusão: 145,4 – 146,6 °C

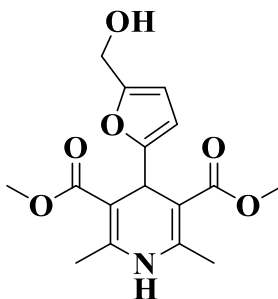
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3425, 3274, 3230, 3105, 2985, 2927, 1683, 1625, 1494, 1382, 1281, 1205, 1108, 1010, 784

CG-EM (*m/z*) (abundancia %): 349 (15), 331 (20), 304 (14), 276 (100), 248 (18), 230 (20), 202 (15), 186 (18)

RMN de ¹H (ppm) (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,29 (s, 6H), 4,15 (dq, *J* = 7,1 Hz e *J* = 10,8 Hz, 4H), 4,46 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,06–6,10 (m, 2H)

RMN de ¹³C (ppm) (75 MHz, CDCl₃): δ 14,3, 19,4, 33,5, 57,6, 59,8, 100,4, 106,3, 108,5, 145,3, 152,3, 158,9, 167,6.

4-(5-(hidroximetil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D6):



Rendimento: 94%

Característica física: sólido amarelo

Faixa de temperatura de fusão: 142,2 – 144,0 °C

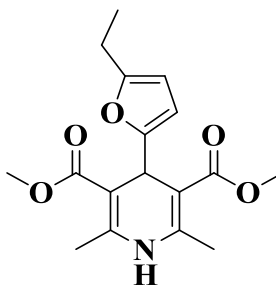
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3353, 3112, 2999, 2953, 2845, 1700, 1651, 1490, 1429, 1339, 1209, 1115, 1017, 797, 740

CG-EM (m/z) (abundancia %): 321 (20, M^+), 303 (27), 290 (28), 262 (100), 230 (20), 224 (32), 192 (17)

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 2,29 (s, 6H), 3,69 (s, 6H), 4,46 (s, 2H), 5,85 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H)

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 19,3, 33,4, 51,1, 57,5, 100,1, 105,2, 108,5, 145,8, 152,5, 158,6, 168,0.

4-(5-Etilfuran-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D7):



Rendimento: 86%.

Característica física: sólido bege.

Faixa de temperatura de fusão: 157,1 – 157,8 °C.

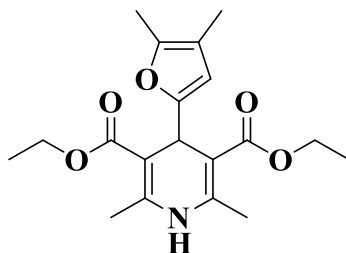
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3338, 2974, 2950, 1701, 1652, 1485, 1430, 1343, 1297, 1213, 1118, 1102, 1014, 821, 803, 758.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 319 (42, M^+), 304 (20), 288 (15), 260 (100), 228 (32), 224 (24), 204 (18).

HRMS [ESI (+), Q-TOF] (m/z): $[M + \text{Na}]^+$ calculado para $\text{NaC}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ 342,1312, encontrado 342,1307.

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 5,13 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,82 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 11,8, 19,4, 33,2, 51,1, 100,7, 104,1, 104,6, 145,2, 156,1, 156,6, 168,0.

4-(4,5-Dimetilfuran-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D8):

Rendimento: 81%.

Característica física: sólido bege.

Faixa de temperatura de fusão: 155,5 – 157,2 °C.

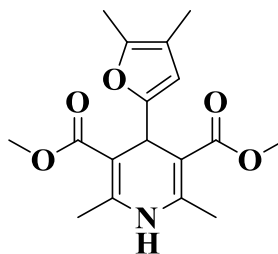
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3334, 3102, 2983, 2935, 1691, 1652, 1491, 1295, 1208, 1097, 1049, 1024, 749.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 347 (61, M^+), 318 (60), 290 (25), 274 (100), 246 (39), 228 (50).

HRMS [ESI (+), Q-TOF] (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculado para $\text{NaC}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ 370,1624, encontrado 370,1613.

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,83 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 4,17 (dq, $J = 7,1$ Hz e $J = 10,9$ Hz, 4H), 5,09 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,77 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 10,0, 11,4, 14,3, 19,5, 33,2, 59,7, 101,0, 107,6, 114,1, 144,7, 145,5, 155,6, 167,6.

4-(4,5-Dimetilfuran-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D9):

Rendimento: 81%.

Característica física: sólido bege.

Faixa de temperatura de fusão: 207,7 – 208,9 °C.

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3344, 3108, 2957, 2920, 1693, 1651, 1488, 1434, 1342, 1213, 1124, 1018, 823, 747.

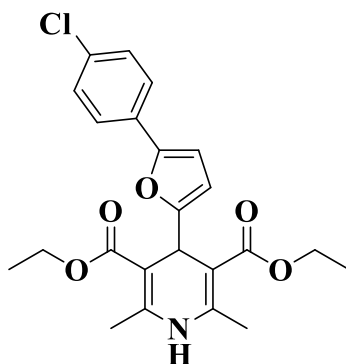
CG-EM (m/z) (abundancia %): 319 (65, M^+), 304 (32), 288 (17), 260 (100), 228 (46), 224 (26).

HRMS [ESI (+), Q-TOF] (m/z): $[M + Na]^+$ calculado para $NaC_{17}H_{21}NO_5$ 342,1312, encontrado 342,1303.

RMN de 1H (ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,83 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 3,71 (s, 6H), 5,08 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,84 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): δ 9,9, 11,4, 19,5, 33,1, 51,1, 100,7, 107,5, 114,2, 145,2, 145,7, 155,3, 168,0.

4-(5-(4-Clorofenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D10):



Rendimento: 87%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 183,6 – 185,6 °C.

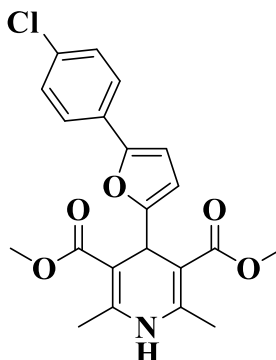
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3323, 3245, 3102, 2984, 1684, 1643, 1481, 1372, 1204, 1091, 1017, 835, 782.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 431 (15, M^{+2}), 429 (46, M^{+}), 400 (66), 372 (23), 356 (100), 328 (24), 310 (36), 196 (22), 178 (21), 139 (47).

RMN de 1H (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,27 (s, 6H), 4,21 (dq, $J = 7,1$ Hz e $J = 10,8$ Hz, 4H), 5,26 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (ppm) (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14,4, 19,5, 33,6, 59,9, 100,6, 106,3, 106,8, 124,5, 128,7, 129,9, 132,1, 145,3, 151,0, 159,0, 167,4.

4-(5-(4-Clorofenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D11):



Rendimento: 91%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 210,6 – 212,6 °C.

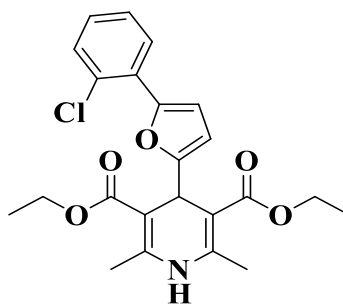
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3319, 3110, 2991, 2949, 1705, 1655, 1481, 1435, 1344, 1300, 1210, 1119, 1016, 808, 774, 753.

CG-EM (*m/z*) (abundancia %): 403 (13, M+2), 401 (39, M+), 386 (33), 370 (13), 342 (100), 310 (34), 224 (31), 192 (13), 165 (23), 139 (38).

RMN de ¹H (ppm) (300 MHz, CDCl₃): δ 2,36 (s, 6H), 3,74 (s, 6H), 5,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,99 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (ppm) (75 MHz, CDCl₃): δ 19,5, 33,4, 51,2, 100,3, 106,2, 106,6, 124,5, 128,7, 129,9, 132,2, 145,6, 151,1, 158,6, 167,8.

4-(5-(2-Clorofenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D12):



Rendimento: 92%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 138,8 – 140,6 °C.

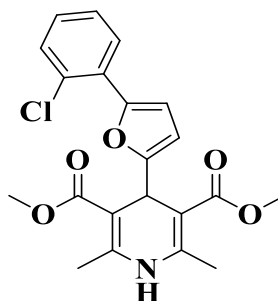
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3343, 2990, 1690, 1655, 1470, 1367, 1203, 1109, 1021, 810, 743.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 431 (11, M⁺²), 429 (32, M⁺), 400 (43), 372 (16), 356 (100), 328 (19), 310 (20), 196 (18), 178 (17), 139 (37).

RMN de ¹H (ppm) (300 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,35 (s, 6H), 4,20 (dq, J = 7,1 Hz e J = 10,8 Hz, 4H), 5,27 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,07 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,11 (dt, J = 7,6 Hz e J = 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0 Hz e J = 1,8 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (ppm) (75 MHz, CDCl₃): δ 14,4, 19,5, 33,5, 59,9, 100,6, 106,7, 111,8, 126,6, 127,2, 127,3, 129,5, 129,5, 130,6, 145,3, 148,3, 158,5, 167,4.

4-(5-(2-Clorofenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D13):



Rendimento: 89%.

Característica física: sólido amarelo

Faixa de temperatura de fusão: 207,0 – 208,9 °C.

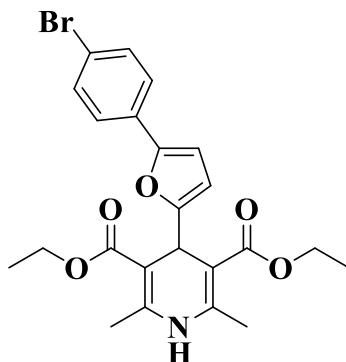
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3324, 2959, 1704, 1654, 1488, 1433, 1340, 1296, 1216, 1122, 1018, 748.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 403 (11, M+2) 401 (32, M+), 386 (23), 342 (100), 310 (28), 224 (24), 139 (34).

RMN de ¹H (ppm) (300 MHz, CDCl₃): δ 2,35 (s, 6H), 4,74 (s, 6H), 5,26 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,05 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,11 (dt, J = 7,4 Hz e J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,8 Hz e J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,9 Hz e J = 1,7 Hz).

RMN de ¹³C (ppm) (75 MHz, CDCl₃): δ 19,5, 33,4, 51,2, 100,3, 106,5, 111,8, 126,7, 127,3, 129,5, 129,5, 130,6, 145,7, 148,5, 158,2, 167,8.

4-(5-(4-Bromofenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D14):



Rendimento: 94%

Característica física: sólido amarelo

Faixa de temperatura de fusão: 169,4 – 171,3 °C.

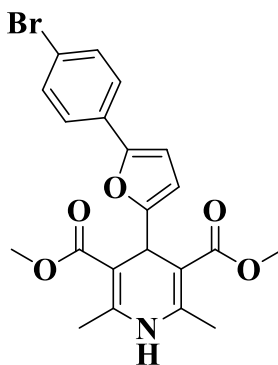
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3324, 3094, 2982, 1687, 1644, 1477, 1371, 1199, 1124, 1094, 1019, 780.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 475 (47, M^{+2}), 473 (48, M^{+}), 446 (70), 418 (20), 402 (100), 372 (24), 356 (37), 252 (20), 224 (25), 196 (35), 183 (34), 150 (25).

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,35 (s, 6H), 4,19 (dq, $J = 7,1$ Hz e $J = 11,4$ Hz, 4H), 5,23 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,01 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 14,4, 19,5, 36,6, 59,9, 100,6, 106,4, 106,8, 120,2, 124,7, 130,3, 131,6, 145,2, 150,9, 159,1, 167,4.

4-(5-(4-Bromofenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D15):



Rendimento: 90%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 220,7 – 222,0 °C.

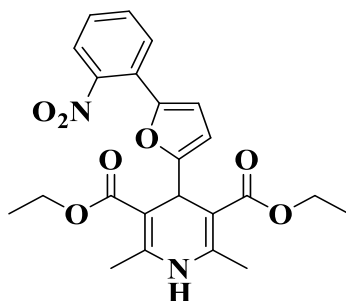
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3320, 3250, 3109, 2950, 1706, 1656, 1477, 1435, 1344, 1212, 1120, 1016, 808, 774, 753.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 447 (39, M^{+2}), 445 (38, M^{+}), 386 (100), 354 (38), 224 (55), 207 (36), 183 (34), 165 (40), 44 (40).

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 2,36 (s, 6H), 3,74 (s, 6H), 5,23 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 19,5, 33,4, 51,2, 100,3, 106,3, 106,6, 120,3, 124,7, 130,2, 131,6, 145,6, 151,1, 158,6, 167,8.

2,6-Dimetil-4-(5-(2-nitrofenil)furan-2-il)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D16):



Rendimento: 95%.

Característica física: sólido marrom.

Faixa de temperatura de fusão: 142,0 – 144,0 °C.

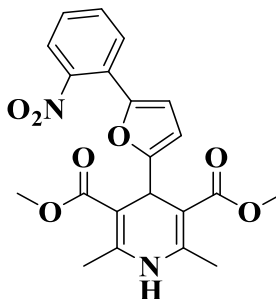
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3346, 2989, 1689, 1655, 1522, 1472, 1366, 1200, 1109, 1023, 740.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 440 (15, M^{+}), 423 (13), 395 (12), 367 (100), 252 (23), 204 (16), 196 (28), 178 (17), 150 (20).

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 2,36 (s, 6H), 4,16 (dq, $J = 7,2$ Hz e $J = 10,9$ Hz, 4H), 5,14 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,12 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43–7,51 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 14,3, 19,5, 33,4, 59,8, 99,7, 106,4, 110,2, 123,6, 123,8, 127,2, 127,5, 131,3, 146,0, 146,5, 160,5, 167,2.

2,6-Dimetil-4-(5-(2-nitrofenil)furan-2-il)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D17):



Rendimento: 92%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 176,0 – 178,0 °C.

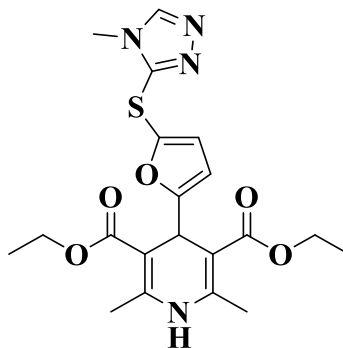
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3334, 2950, 1696, 1665, 1529, 1439, 1369, 1212, 1103, 1017, 782, 751, 689.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 412 (16, M^+), 395 (14), 381 (13), 363 (18), 353 (100), 292 (14), 249 (17), 224 (70), 207 (28), 192 (48), 179 (20), 164 (23), 77 (26).

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 2,36 (s, 6H), 3,71 (s, 6H), 5,13 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44–7,52 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 19,5, 33,3, 51,1, 99,6, 106,4, 110,2, 123,6, 123,7, 127,3, 127,6, 131,3, 146,3, 146,7, 160,3, 167,6.

2,6-Dimetil-4-(5-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)furan-2-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D18)



Rendimento: 60%.

Característica física: líquido marrom.

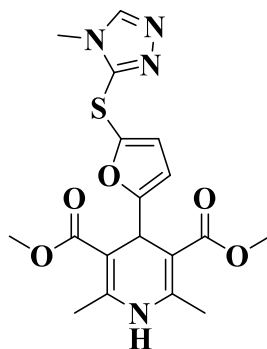
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3301, 3210, 3090, 2980, 1683, 1484, 1203, 1094, 1012, 732.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 432 (30, M^+), 359 (100), 244 (20), 216 (50).

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 2,29 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,12 (dq, $J = 7,1$ Hz e $J = 10,7$ Hz, 4H), 5,14 (s, 1H), 5,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 14,3, 19,1, 31,8, 33,9, 59,8, 99,5, 107,1, 120,4, 136,0, 146,0, 146,2, 147,6, 163,5, 167,3.

2,6-Dimetil-4-(5-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)furan-2-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D19)



Rendimento: 43%.

Característica física: sólido marrom.

Faixa de temperatura de fusão: 154,1–156,0 °C.

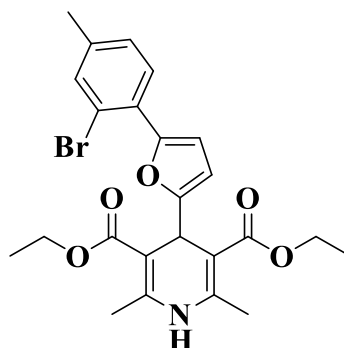
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3267, 3205, 3133, 3082, 2948, 1707, 1687, 1639, 1620, 1487, 1428, 1309, 1260, 1087, 1013.

CG-EM (m/z) (abundancia %): 404 (35, M^+), 345 (100), 230 (40).

RMN de ^1H (ppm) (300 MHz, CDCl_3): δ 2,29 (s, 6H), 3,66 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 5,94 (dd, $J = 3,1$ Hz e $J = 0,6$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (75 MHz, CDCl_3): δ 19,0, 31,8, 33,7, 99,1, 107,0, 120,3, 136,1, 146,0, 146,7, 147,6, 163,3, 167,7.

4-(5-(2-Bromo-4-metilfenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietila (D20)



Rendimento: 86%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 165,8–166,6 °C.

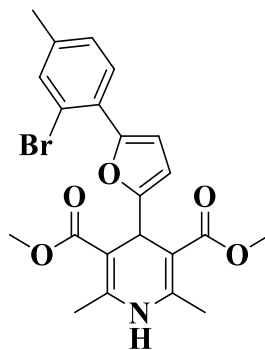
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3306, 3233, 3100, 2980, 1701, 1643, 1481, 1202, 1091, 1017, 783.

CG-EM (*m/z*) (abundancia %): 489 (47, M⁺²), 487 (48, M⁺), 458 (46), 414 (100).

RMN de ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 4,19 (dq, *J* = 7,0 Hz e *J* = 10,8 Hz, 4H), 5,25 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,1 Hz e *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (ppm) (100 MHz, CDCl₃): δ 14,4, 19,5, 20,6, 33,4, 59,9, 100,6, 106,3, 110,6, 118,8, 128,0, 128,1, 128,8, 134,4, 137,8, 145,2, 149,5, 158,2, 167,4.

4-(5-(2-Bromo-4-metilfenil)furan-2-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (D21)



Rendimento: 91%.

Característica física: sólido amarelo.

Faixa de temperatura de fusão: 195,2–197,1 °C.

IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3295, 3245, 3105, 2953, 1696, 1648, 1482, 1433, 1337, 1213, 1127, 1098, 1012, 784.

CG–EM (m/z) (abundancia %): 461 (45, M^{+2}), 459 (44, M^{+}), 400 (100), 207 (34).

RMN de ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 3,73 (s, 6H), 5,24 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,02 (dd, $J = 3,4$ Hz e $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,0$ Hz e $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (ppm) (100 MHz, CDCl_3): δ 19,5, 20,6, 33,3, 51,2, 100,3 106,1, 118,8, 128,0, 128,1, 128,7, 134,4, 137,9, 145,7, 149,7, 157,9, 167,8.

5.5. Conclusões

Diante do exposto, é possível concluir que foi desenvolvida uma metodologia sustentável para síntese de diidropiridinas de Hantzsch, derivadas de compostos furânicos advindos da biomassa lignocelulósica, empregando o CX4SO₃H como catalisador (1,0 mol%) e aquecimento via IMO a 80 °C por 10 min. Foram obtidas vinte uma diidropiridinas empregando diferentes aldeídos furânicos, com rendimentos de 43 a 96%, sendo sete delas reportadas pela primeira vez (**D7**, **D8**, **D9**, **D18**, **D19**, **D20**, **D21**). A metodologia sintética para o preparo das diidropiridinas reportadas foi rápida e eficiente, além de estar coerente com princípios da Química Verde, pois emprega substratos de origem renovável, a síntese é livre de solvente, o processo possui economia atômica e baixa geração de resíduos, não envolve o uso de metais e o catalisador pode ser reutilizado.

6. CONCLUSÕES GERAIS

Diante dos resultados apresentados, pode-se afirmar que foi possível desenvolver metodologias ambientalmente amigáveis para a síntese do furfural e de diidropiridinas de Hantzsch, empregando substratos renováveis, o organocatalisador CX4SO₃H e aquecimento via IMO. Nos três capítulos, foram apresentadas a síntese de compostos derivados da biomassa lignocelulósica, que são de grande interesse para sociedade. Isso merece um grande destaque, uma vez que existe a necessidade emergencial de substituir os insumos químicos advindos dos recursos fósseis por oriundos de fontes renováveis. Dessa forma, este trabalho traz possibilidades e avanços no setor de biorrefinaria, a partir do aproveitamento de recursos renováveis por meio da valorização da biomassa.

Além disso, é importante ressaltar que os estudos foram guiados pela Química Verde e parte dos seus princípios foram alcançados, como prevenção da geração de resíduos, economia de átomos, realização de síntese empregando reagentes de baixa toxicidade, uso de matérias-primas de fontes renováveis, diminuição do uso de solventes e auxiliares, eficiência energética por meio do aquecimento via IMO, ausência do uso de processos de derivatização para análise e síntese, processos envolvendo catálise e prevenção da ocorrência de acidentes através de processos quimicamente seguros.

Dessa forma, este estudo não apenas contribui para o avanço do conhecimento científico na área de síntese orgânica, mas também reforça o papel fundamental da biomassa para a construção de uma química mais sustentável, inovadora e menos dependente dos recursos fósseis.

7. REFERÊNCIAS

- (1) Höök, M.; Tang, X. Depletion of Fossil Fuels and Anthropogenic Climate Change-A Review. *Energy Policy* **2013**, 52, 797–809. <https://doi.org/10.1016/j.enpol.2012.10.046>.
- (2) Zhang, Y.; Khan, I.; Zafar, M. W. Assessing Environmental Quality through Natural Resources, Energy Resources, and Tax Revenues. *Environmental Science and Pollution Research* **2022**, 29 (59), 89029–89044. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22005-z>.
- (3) Barca, S. Energy, Property, and the Industrial Revolution Narrative. *Ecological Economics* **2011**, 70 (7), 1309–1315. <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2010.03.012>.
- (4) Barbir, F.; Veziroğlu, T. N.; Plass, H. J. Environmental Damage Due to Fossil Fuels Use. *International Journal of Hydrogen Energy* **1990**, 15 (10), 739–749. [https://doi.org/10.1016/0360-3199\(90\)90005-J](https://doi.org/10.1016/0360-3199(90)90005-J).
- (5) Hassan, A.; Ilyas, S. Z.; Jalil, A.; Ullah, Z. Monetization of the Environmental Damage Caused by Fossil Fuels. *Environmental Science and Pollution Research* **2021**, 28 (17), 21204–21211. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12205-w>.
- (6) Capellán-Pérez, I.; Mediavilla, M.; de Castro, C.; Carpintero, Ó.; Miguel, L. J. Fossil Fuel Depletion and Socio-Economic Scenarios: An Integrated Approach. *Energy* **2014**, 77, 641–666. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2014.09.063>.
- (7) He, R.; Luo, L.; Shamsuddin, A.; Tang, Q. Corporate Carbon Accounting: A Literature Review of Carbon Accounting Research from the Kyoto Protocol to the Paris Agreement. *Accounting and Finance* **2022**, 62 (1), 261–298. <https://doi.org/10.1111/acfi.12789>.
- (8) Sorrell, S.; Speirs, J.; Bentley, R.; Brandt, A.; Miller, R. Global Oil Depletion: A Review of the Evidence. *Energy Policy* **2010**, 38 (9), 5290–5295. <https://doi.org/10.1016/j.enpol.2010.04.046>.
- (9) Queneau, Y.; Han, B. Biomass: Renewable Carbon Resource for Chemical and Energy Industry. *Innovation*. Cell Press January 25, **2022**. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100184>.
- (10) Bradu, P.; Biswas, A.; Nair, C.; Sreevalsakumar, S.; Patil, M.; Kannampuzha, S.; Mukherjee, A. G.; Wanjari, U. R.; Renu, K.; Vellingiri, B.; Gopalakrishnan, A. V. Recent Advances in Green Technology and Industrial Revolution 4.0 for a Sustainable Future. *Environmental Science and Pollution Research* **2022**. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20024-4>.
- (11) Anastas, P.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, England, **1998**.
- (12) Sheldon, R. A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering Journal* **2018**, 6 (1), 32–48. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03505>.

- (13) Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; De Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. The Green ChemisTREE: 20 Years after Taking Root with the 12 Principles. *Green Chemistry* **2018**, 20 (9), 1929–1961. <https://doi.org/10.1039/c8gc00482j>.
- (14) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/b918763b>.
- (15) Ivanković, A. Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. *International Journal of Sustainable and Green Energy* **2017**, 6 (3), 39. <https://doi.org/10.11648/j.ijrse.20170603.12>.
- (16) Marion, P.; Bernela, B.; Piccirilli, A.; Estrine, B.; Patouillard, N.; Guilbot, J.; Jérôme, F. Sustainable Chemistry: How to Produce Better and More from Less? *Green Chemistry* **2017**, 19 (21), 4973–4989. <https://doi.org/10.1039/c7gc02006f>.
- (17) Vandermeersch, T.; Alvarenga, R. A. F.; Ragaert, P.; Dewulf, J. Environmental Sustainability Assessment of Food Waste Valorization Options. *Resources, Conservation and Recycling* **2014**, 87, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2014.03.008>.
- (18) Sheldon, R. A. Green Chemistry and Resource Efficiency: Towards a Green Economy. *Green Chemistry* **2016**, 18 (11), 3180–3183. <https://doi.org/10.1039/c6gc90040b>.
- (19) Maity, S. K. Opportunities, Recent Trends and Challenges of Integrated Biorefinery: Part i. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2015**, 43, 1427–1445. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2014.11.092>.
- (20) Brar, S. K.; Dhillon, G. S.; Soccol, C. R. *Biotransformation of Waste Biomass into High Value Biochemicals*, 1st ed.; Springer, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8005-1>.
- (21) Mizik, T. Economic Aspects and Sustainability of Ethanol Production - a Systematic Literature Review. *Energies (Basel)* **2021**, 14 (19), 6137. <https://doi.org/10.3390/en14196137>.
- (22) Singh, R.; Arora, A.; Singh, V. Biodiesel from Oil Produced in Vegetative Tissues of Biomass – A Review. *Bioresource Technology* **2021**, 326, 124772. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124772>.
- (23) Cheah, W. Y.; Sankaran, R.; Show, P. L.; Tg. Ibrahim, Tg. N. B.; Chew, K. W.; Culaba, A.; Chang, J.-S. Pretreatment Methods for Lignocellulosic Biofuels Production: Current Advances, Challenges and Future Prospects. *Biofuel Research Journal* **2020**, 7 (1), 1115–1127. <https://doi.org/10.18331/brj2020.7.1.4>.
- (24) Islam, M. K.; Wang, H.; Rehman, S.; Dong, C.; Hsu, H. Y.; Lin, C. S. K.; Leu, S. Y. Sustainability Metrics of Pretreatment Processes in a Waste Derived Lignocellulosic Biomass Biorefinery. *Bioresource Technology* **2020**, 298, 122558. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122558>.

- (25) Okolie, J. A.; Nanda, S.; Dalai, A. K.; Kozinski, J. A. Chemistry and Specialty Industrial Applications of Lignocellulosic Biomass. *Waste Biomass Valorization* **2021**, *12* (5), 2145–2169. <https://doi.org/10.1007/s12649-020-01123-0>.
- (26) Rodionova, M. V.; Bozieva, A. M.; Zharmukhamedov, S. K.; Leong, Y. K.; Chi-Wei Lan, J.; Veziroglu, A.; Veziroglu, T. N.; Tomo, T.; Chang, J. S.; Allakhverdiev, S. I. A Comprehensive Review on Lignocellulosic Biomass Biorefinery for Sustainable Biofuel Production. *International Journal of Hydrogen Energy* **2022**, *47* (3), 1481–1498. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2021.10.122>.
- (27) Yong, K. J.; Wu, T. Y.; Lee, C. B. T. L.; Lee, Z. J.; Liu, Q.; Jahim, J. M.; Zhou, Q.; Zhang, L. Furfural Production from Biomass Residues: Current Technologies, Challenges and Future Prospects. *Biomass Bioenergy* **2022**, *161* (March), 106458. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2022.106458>.
- (28) Li, X.; Jia, P.; Wang, T. Furfural: A Promising Platform Compound for Sustainable Production of C4 and C5 Chemicals. *ACS Catalysis* **2016**, *6* (11), 7621–7640. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01838>.
- (29) Habibi, Y.; Lucia, L. A.; Rojas, O. J. Cellulose Nanocrystals: Chemistry, Self-Assembly, and Applications. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 3479–3500.
- (30) Chen, H. *Chemical Composition and Structure of Natural Lignocellulose*; **2014**, 1. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6898-7>.
- (31) Buranov, A. U.; Mazza, G. Lignin in Straw of Herbaceous Crops. *Industrial Crops & Products* **2008**, *28* (3), 237–259. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2008.03.008>.
- (32) Raud, M.; Kikas, T.; Sippula, O.; Shurpali, N. J. Potentials and Challenges in Lignocellulosic Biofuel Production Technology. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2019**, *111*, 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2019.05.020>.
- (33) Perez, G. P.; Mukherjee, A.; Dumont, M. J. Insights into HMF Catalysis. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2019**, *70*, 1–34. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.10.002>.
- (34) Yaashikaa, P. R.; Senthil Kumar, P.; Varjani, S. Valorization of Agro-Industrial Wastes for Biorefinery Process and Circular Bioeconomy: A Critical Review. *Bioresource Technology* **2022**, *343*, 126126. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126126>.
- (35) Liu, Y.; Nie, Y.; Lu, X.; Zhang, X.; He, H.; Pan, F.; Zhou, L.; Liu, X.; Ji, X.; Zhang, S. Cascade Utilization of Lignocellulosic Biomass to High-Value Products. *Green Chemistry* **2019**, *21* (13), 3499–3535. <https://doi.org/10.1039/c9gc00473d>.
- (36) Mamman, A. S.; Lee, J.; Kim, Y.; Hwang, I. T.; Park, N.; Hwang, Y. K.; Chang, J. Furfural: Hemicellulose/Xylose- Derived Biochemical. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining* **2008**, *2*, 438–454. <https://doi.org/10.1002/bbb>.

- (37) Gebre, H.; Fisha, K.; Kindeya, T.; Gebremichal, T. Synthesis of Furfural from Bagasse. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy* **2015**, *57*, 72–84. <https://doi.org/10.56431/p-5301hc>.
- (38) Zeitsch, K. J. *The Chemistry and Technology of Furfural and Its Many By-Products*; Elsevier, **2000**, 13.
- (39) Dautzenberg, G.; Gerhardt, M.; Kamm, B. Bio Based Fuels and Fuel Additives from Lignocellulose Feedstock via the Production of Levulinic Acid and Furfural. *Holzforschung* **2011**, *65*, 439–451. <https://doi.org/10.1515/HF.2011.081>.
- (40) He, J.; Qiang, Q.; Liu, S.; Song, K.; Zhou, X.; Guo, J.; Zhang, B.; Li, C. Upgrading of Biomass-Derived Furanic Compounds into High-Quality Fuels Involving Aldol Condensation Strategy. *Fuel* **2021**, *306*, 121765. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2021.121765>.
- (41) Yan, K.; Wu, G.; Lafleur, T.; Jarvis, C. Production, Properties and Catalytic Hydrogenation of Furfural to Fuel Additives and Value-Added Chemicals. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2014**, *38*, 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2014.07.003>.
- (42) Oliveira, B.; Gardrat, C.; Enjalbal, C.; Sa, U. De. Phenol – Furfural Resins to Elaborate Composites Reinforced with Sisal Fibers — Molecular Analysis of Resin and Properties of Composites. *Journal of Applied Polymer Science* **2008**, *109*, 2291–2303. <https://doi.org/10.1002/app.28312>.
- (43) Dongre, P.; Driscoll, M.; Amidon, T.; Bujanovic, B. Lignin-Furfural Based Adhesives. *Energies (Basel)* **2015**, *8*, 7897–7914. <https://doi.org/10.3390/en8087897>.
- (44) Uchuskin, M. G.; Pilipenko, A. S.; Serdyuk, O. V.; Trushkovc, I. V.; Butin, A. V. From Biomass to Medicines. A Simple Synthesis of Indolo[3,2-c]Quinolines, Antimalarial Alkaloid Isocryptolepine, and Its Derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10* (36), 7262–7265. <https://doi.org/10.1039/c2ob25836f>.
- (45) Datta, A.; Walia, S.; Parmar, B. S. Some Furfural Derivatives as Nitrification Inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2001**, *49* (10), 4726–4731. <https://doi.org/10.1021/jf001318d>.
- (46) Cimorelli, C.; Bordi, S.; Piermattei, P.; Pellei, M.; Del Bello, F.; Marcantoni, E. An Efficient Lewis Acid Catalyzed Povarov Reaction for the One-Pot Stereocontrolled Synthesis of Polyfunctionalized Tetrahydroquinolines. *Synthesis (Germany)* **2017**, *49* (24), 5387–5395. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589104>.
- (47) Martínez, J. J.; Nope, E.; Rojas, H.; Cubillos, J.; Sathicq, Á. G.; Romanelli, G. P. Dehydration of Xylose to Furfural and Its Valorization via Different Multicomponent Reactions Using Sulfonated Silica with Magnetic Properties as Recyclable Catalyst. *Catalysis Letters* **2014**, *144* (7), 1322–1331. <https://doi.org/10.1007/s10562-014-1267-8>.

- (48) Sharma, S.; Sharma, K.; Ojha, R.; Kumar, D.; Singh, G.; Nepali, K.; Bedi, P. M. S. Microwave Assisted Synthesis of Naphthopyrans Catalysed by Silica Supported Fluoroboric Acid as a New Class of Non Purine Xanthine Oxidase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, 24 (2), 495–500. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.031>.
- (49) Castro, G. A. D.; Fernandes, S. A. Furans Derived from Lignocellulosic Biomass as Renewable Substrates in Multicomponent Reactions. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2025**, 44, 101948. <https://doi.org/10.1016/J.SCP.2025.101948>.
- (50) Ye, L.; Han, Y.; Wang, X.; Lu, X.; Qi, X.; Yu, H. Recent Progress in Furfural Production from Hemicellulose and Its Derivatives: Conversion Mechanism, Catalytic System, Solvent Selection. *Molecular Catalysis* **2021**, 515, 111899. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2021.111899>.
- (51) Monrroy, M.; García, J. R. Gibberellic Acid Production from Corn Cob Residues via Fermentation with *Aspergillus Niger*. *Journal of Chemistry* **2022**, 2022, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/1112941>.
- (52) Cai, D.; Chen, H.; Zhang, C.; Teng, X.; Li, X.; Si, Z.; Li, G.; Yang, S.; Wang, G.; Qin, P. Carbonized Core-Shell Diatomite for Efficient Catalytic Furfural Production from Corn Cob. *Journal of Cleaner Production* **2021**, 283, 125410. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.125410>.
- (53) International Furan Chemicals, I. *Furfural*. <https://www.furan.com/products/furfural/>.
- (54) Machado, G.; Leon, S.; Santos, F.; Lourega, R.; Dullius, J.; Mollmann, M. E.; Eichler, P. Literature Review on Furfural Production from Lignocellulosic Biomass. *Natural Resources* **2016**, 07 (03), 115–129. <https://doi.org/10.4236/nr.2016.73012>.
- (55) Binder, J. B.; Blank, J. J.; Cefali, A. V.; Raines, R. T. Synthesis of Furfural from Xylose and Xylan. *ChemSusChem* **2010**, 3 (11), 1268–1272. <https://doi.org/10.1002/cssc.201000181>.
- (56) Brownlee, H. J.; Miner, C. S. Industrial Development of Furfural. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1948**, 40 (2), 201–204. <https://doi.org/10.1021/ie50458a005>.
- (57) Panossian, Z.; Almeida, N. L. de; de Sousa, R. M. F.; Pimenta, G. de S.; Marques, L. B. S. Corrosion of Carbon Steel Pipes and Tanks by Concentrated Sulfuric Acid: A Review. *Corrosion Science* **2012**, 58, 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.CORSCI.2012.01.025>.
- (58) Sigma-Aldrich. *Sulfuric Acid - Ficha de Dados de Segurança*; **2011**.
- (59) Supelco - Merck. *Ácido Orto-Fosfórico - Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico*; **2021**.
- (60) Liu, X.; Bouxin, F. P.; Fan, J.; Budarin, V. L.; Hu, C.; Clark, J. H. Recent Advances in the Catalytic Depolymerization of Lignin towards Phenolic Chemicals: A Review. *ChemSusChem* **2020**, 13 (17), 4296–4317. <https://doi.org/10.1002/cssc.202001213>.

- (61) Hu, D.; Zhang, M.; Xu, H.; Wang, Y.; Yan, K. Recent Advance on the Catalytic System for Efficient Production of Biomass-Derived 5-Hydroxymethylfurfural. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2021**, *147*, 111253. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2021.111253>.
- (62) Zuo, M.; Jia, W.; Feng, Y.; Zeng, X.; Tang, X.; Sun, Y.; Lin, L. Effective Selectivity Conversion of Glucose to Furan Chemicals in the Aqueous Deep Eutectic Solvent. *Renew Energy* **2021**, *164*, 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2020.09.019>.
- (63) Nagoor Gunny, A. A.; Arbain, D.; Javed, M.; Baghaei-Yazdi, N.; Gopinath, S. C. B.; Jamal, P. Deep Eutectic Solvents-Halophilic Cellulase System: An Efficient Route for in Situ Saccharification of Lignocellulose. *Process Biochemistry* **2019**, *81*, 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.03.003>.
- (64) Liu, D.; Chen, E. Organocatalysis in Biorefining for Biomass Conversion and Upgrading. *Green Chemistry* **2014**, *16* (3), 964–981. <https://doi.org/10.1039/c3gc41934g>.
- (65) Sachdeva, G.; Vaya, D.; Srivastava, C. M.; Kumar, A.; Rawat, V.; Singh, M.; Verma, M.; Rawat, P.; Rao, G. K. Calix[n]Arenes and Its Derivatives as Organocatalysts. *Coordination Chemistry Reviews*. Elsevier B.V., **2022**. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214791>.
- (66) Simakova, O. a.; Davis, R. J.; Murzin, D. Yu. *Biomass Processing over Gold Catalysts* **2013**, 1. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-00906-3>.
- (67) Alonso, D. M.; Bond, J. Q.; Dumesic, J. A. Catalytic Conversion of Biomass to Biofuels. *Green Chemistry* **2010**, *12* (9), 1493–1513. <https://doi.org/10.1039/c004654j>.
- (68) Fornasiero, P.; Graziani, M. *Renewable Resources and Renewable Energy - A Global Challenge*, 2nd ed.; CRC Press, **2012**.
- (69) Zang, H.; Wang, K.; Zhang, M.; Xie, R.; Wang, L.; Chen, E. Y. X. Catalytic Coupling of Biomass-Derived Aldehydes into Intermediates for Biofuels and Materials. *Catalysis Science & Technology* **2018**, *8* (7), 1777–1798. <https://doi.org/10.1039/c7cy02221b>.
- (70) Agarwal, B.; Kailasam, K.; Sangwan, R. S.; Elumalai, S. Traversing the History of Solid Catalysts for Heterogeneous Synthesis of 5-Hydroxymethylfurfural from Carbohydrate Sugars: A Review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2018**, *82*, 2408–2425. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2017.08.088>.
- (71) Hu, L.; Wu, Z.; Jiang, Y.; Wang, X.; He, A.; Song, J.; Xu, J.; Zhou, S.; Zhao, Y.; Xu, J. Recent Advances in Catalytic and Autocatalytic Production of Biomass-Derived 5-Hydroxymethylfurfural. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2020**, *134* (September), 110317. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2020.110317>.
- (72) Tang, J.; Zhu, L.; Fu, X.; Dai, J.; Guo, X.; Hu, C. Insights into the Kinetics and Reaction Network of Aluminum Chloride-Catalyzed Conversion of Glucose in NaCl-H₂O/THF Biphasic System. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (1), 256–266. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02515>.

- (73) Zuo, M.; Jia, W.; Feng, Y.; Zeng, X.; Tang, X.; Sun, Y.; Lin, L. Effective Selectivity Conversion of Glucose to Furan Chemicals in the Aqueous Deep Eutectic Solvent. *Renewable Energy* **2021**, *164*, 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2020.09.019>.
- (74) Wang, H.; Hart, D. J.; An, Y. Functional Metagenomic Technologies for the Discovery of Novel Enzymes for Biomass Degradation and Biofuel Production. *Bioenergy research* **2019**, *12* (3), 457–470. <https://doi.org/10.1007/s12155-019-10005-w>.
- (75) Meninno, S. Valorization of Waste: Sustainable Organocatalysts from Renewable Resources. *ChemSusChem* **2020**, *13* (3), 439–468. <https://doi.org/10.1002/cssc.201902500>.
- (76) Maruoka, K.; List, B.; Yamamoto, H.; Zhu Gong, L. Organocatalysis: A Web Collection. *Chemical Communications* **2012**, *48* (87), 10703–10703. <https://doi.org/10.1039/c2cc90327j>.
- (77) Oliveira, V. da G.; Cardoso, M. F. D. C.; Forezi, L. da S. M. Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications. *Catalysts* **2018**, *8* (12), 605. <https://doi.org/10.3390/catal8120605>.
- (78) Sheldon, R. A. Green Chemistry and Resource Efficiency: Towards a Green Economy. *Green Chemistry* **2016**, *18* (11), 3180–3183. <https://doi.org/10.1039/c6gc90040b>.
- (79) Simões, J. B.; da Silva, D. L.; Fernandes, S. A.; de Fátima, Â. Calix[n]Arenes in Action: Recent Applications in Organocatalysis. *European Journal of Organic Chemistry*. John Wiley and Sons Inc **2022**. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200532>.
- (80) Delbecq, F.; Wang, Y. T.; Len, C. Various Carbohydrate Precursors Dehydration to 5-HMF in an Acidic Biphasic System under Microwave Heating Using Betaine as a Co-Catalyst. *Molecular Catalysis* **2017**, *434*, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.02.037>.
- (81) Castro, G. A. D.; Fernandes, S. A.; de Sousa, R. de C. S.; Pereira, M. M. Green Synthesis of 5-Hydroxymethylfurfural and 5-Acetoxymethylfurfural Using a Deep Eutectic Solvent in a Biphasic System Assisted by Microwaves. *Reaction Chemistry & Engineering* **2023**, *8* (6), 1324–1333. <https://doi.org/10.1039/d2re00399f>.
- (82) Castro, G. A. D.; Fernandes, S. A. One-Pot Tandem Synthesis of 5-Ethoxymethylfurfural as a Potential Biofuel. *Reaction Chemistry & Engineering* **2023**, *8*, 220–228. <https://doi.org/10.1039/d2re00348a>.
- (83) Castro, G. A. D.; Fernandes, S. A. Green Synthesis of 5-Hydroxymethylfurfural in a Biphasic System Assisted by Microwaves. *Catalysis Letters* **2023**, *153*, 984–994. <https://doi.org/10.1007/s10562-022-04043-x>.
- (84) Castro, G. A. D.; Fernandes, S. A. Microwave-Assisted Green Synthesis of Levulinate Esters as Biofuel Precursors Using Calix[4]Arene as an Organocatalyst under Solvent-Free Conditions. *Sustainable Energy & Fuels* **2021**, *5* (1), 108–111. <https://doi.org/10.1039/d0se01257b>.

- (85) Castro, G. A. D.; Santos, A.; Sathicq, A. G.; Palermo, V.; Romanelli, G.; Fernandes, S. Sustainable Synthesis of Acetals from Glycerol as Potential Additives for Biofuels under Solvent-Free Conditions. *Reaction Chemistry & Engineering* **2022**, 7, 2132. <https://doi.org/10.1039/D1RE00557J>.
- (86) Pereira, S. de P. S.; Varejão, J. O. S.; de Fátima, Â.; Fernandes, S. A. P-Sulfonic Acid Calix[4]Arene: A Highly Efficient Organocatalyst for Dehydration of Fructose to 5-Hydroxymethylfurfural. *Industrial Crops & Products* **2019**, 138, 111492. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111492>.
- (87) David, G. F.; Ríos-Ríos, A. M.; de Fátima, Â.; Perez, V. H.; Fernandes, S. A. The Use of P-Sulfonic Acid Calix[4]Arene as Organocatalyst for Pretreatment of Sugarcane Bagasse Increased the Production of Levoglucosan. *Industrial Crops & Products* **2019**, 134, 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.02.034>.
- (88) Gutsche, C. D. *Calixarenes: An Introduction*, 2nd, RSC Publishing: Arizona, **2008**.
- (89) Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Arimura, T.; Manabe, O. New Syntheses of Calixarene-p-Sulphonates and p-Nitrocalixarenes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1987**, 2297–2299. <https://doi.org/10.1039/P19870002297>.
- (90) Gutsche, C. D.; Levine, J. A. Calixarenes. 6. Synthesis of a Functionalizable Calix[4]Arene in a Conformationally Rigid Cone Conformation. *Journal of the American Chemical Society* **1982**, 104 (9), 2652–2653. <https://doi.org/10.1021/ja00373a060>.
- (91) Abranches, P. A. S.; de Paiva, W. F.; de Fátima, Â.; Martins, F. T.; Fernandes, S. A. Calix[n]Arene-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Microwave-Assisted Synthesis of Julolidines and Mechanistic Insights. *Journal of Organic Chemistry* **2018**, 83 (4), 1761–1771. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02532>.
- (92) de Assis, J. V.; Abranches, P. A. da S.; Braga, I. B.; Zuñiga, O. M. P.; Sathicq, A. G.; Romanelli, G. P.; Sato, A. G.; Fernandes, S. A. P-Sulfonic Acid Calix[4]Arene-Functionalized Alkyl-Bridged Organosilica in Esterification Reactions. *RSC Advances* **2016**, 6 (29), 24285–24289. <https://doi.org/10.1039/c6ra02908f>.
- (93) Natalino, R.; Varejão, E. V. V.; da Silva, M. J.; Cardoso, A. L.; Fernandes, S. A. P-Sulfonic Acid Calix[n]Arenes: The Most Active and Water Tolerant Organocatalysts in Esterification Reactions. *Catalysis Science Technology* **2014**, 4 (5), 1369–1375. <https://doi.org/10.1039/c3cy01081c>.
- (94) Rezende, T. R. M.; Varejão, J. O. S.; Sousa, A. L. L. de A.; Castañeda, S. M. B.; Fernandes, S. A. Tetrahydroquinolines by the Multicomponent Povarov Reaction in Water: Calix[n]Arene-Catalysed Cascade Process and Mechanistic Insights. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, 17 (11), 2913–2922. <https://doi.org/10.1039/c8ob02928h>.
- (95) Fang, Z.; Jr, R. L. S.; Qi, X. *Production of Biofuels and Chemicals with Microwave*, 1st ed., **2015**, 3. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-9612-5>.

- (96) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality? *Angewandte Chemie - International Edition* **2013**, 52 (4), 1088–1094. <https://doi.org/10.1002/anie.201204103>.
- (97) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*; Wiley, 2008. <https://doi.org/10.1002/9783527623907>.
- (98) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (3), 279–282. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)83996-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)83996-9).
- (99) Lidström, P.; Tierney, J. P.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave Assisted Organic Synthesis - a Review. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225–9283. <https://doi.org/10.1002/9781444305548>.
- (100) Sweygers, N.; Alewaters, N.; Dewil, R.; Appels, L. Microwave Effects in the Dilute Acid Hydrolysis of Cellulose to 5-Hydroxymethylfurfural. *Scientific Reports* **2018**, 8 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26107-y>.
- (101) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Michael P Mingos, D. Dielectric Parameters Relevant to Microwave Dielectric Heating. *Chemical Society Reviews* **1998**, 27 (3), 213–223. <https://doi.org/10.1039/a827213z>.
- (102) Nagahata, R.; Takeuchi, K. Encouragements for the Use of Microwaves in Industrial Chemistry. *Chemical Record* **2019**, 19 (1), 51–64. <https://doi.org/10.1002/tcr.201800064>.
- (103) Egami, H.; Hamashima, Y. Practical and Scalable Organic Reactions with Flow Microwave Apparatus. *Chemical Record*. John Wiley and Sons Inc. January 1, 2019, pp 157–171. <https://doi.org/10.1002/tcr.201800132>.
- (104) Dallinger, D.; Lehmann, H.; Moseley, J. D.; Stadler, A.; Kappe, C. O. Scale-up of Microwave-Assisted Reactions in a Multimode Bench-Top Reactor. *Organic Process Research & Development* **2011**, 15 (4), 841–854. <https://doi.org/10.1021/op200090k>.
- (105) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Collins, M. J. Automated Batch Scale-up of Microwave-Promoted Suzuki and Heck Coupling Reactions in Water Using Ultra-Low Metal Catalyst Concentrations. *Tetrahedron* **2005**, 61 (39), 9349–9355. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.063>.
- (106) Bowman, M. D.; Schmink, J. R.; McGowan, C. M.; Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. Scale-up of Microwave-Promoted Reactions to the Multigram Level Using a Sealed-Vessel Microwave Apparatus. *Organic Process Research & Development* **2008**, 12 (6), 1078–1088. <https://doi.org/10.1021/op8001239>.
- (107) Hricovíniová, Z. Xylans Are a Valuable Alternative Resource: Production of d-Xylose, d-Lyxose and Furfural under Microwave Irradiation. *Carbohydrate Polymers* **2013**, 98 (2), 1416–1421. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.07.066>.

- (108) Hockett, R. C.; Gutttag, A.; Smith, M. E. The Production of Furfural from D-Lyxose and D-Ribose. *J Am Chem Soc* **1943**, 65 (1), 1–3. <https://doi.org/10.1021/ja01241a001>.
- (109) Fehér, C. Novel Approaches for Biotechnological Production and Application of L-Arabinose. *Journal of Carbohydrate Chemistry*. Taylor and Francis Inc. **2018**, 251–284. <https://doi.org/10.1080/07328303.2018.1491049>.
- (110) Scheper, T. *Advances in Biochemical/Biotechnology*; 2001, 73.
- (111) Lam, E.; Majid, E.; Leung, A. C. W.; Chong, J. H.; Mahmoud, K. A.; Luong, J. H. T. Synthesis of Furfural from Xylose by Heterogeneous and Reusable Nafion Catalysts. *ChemSusChem* **2011**, 2, 535–541. <https://doi.org/10.1002/cssc.201100023>.
- (112) Yang, T.; Li, W.; Su, M.; Liu, Y.; Liu, M. Production of Furfural from Xylose Catalyzed by a Novel Calcium Gluconate Derived Carbon Solid Acid in 1,4-Dioxane. *New Journal of Chemistry* **2020**, 44, 7968–7975. <https://doi.org/10.1039/D0NJ00619J>.
- (113) Peleteiro, S.; Rivas, S.; Alonso, J. L.; Santos, V.; Parajó, J. C. Bioresource Technology Furfural Production Using Ionic Liquids: A Review. *Bioresource Technology* **2016**, 202, 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2015.12.017>.
- (114) Lee, C. B. T. L.; Wu, T. Y. A Review on Solvent Systems for Furfural Production from Lignocellulosic Biomass. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2021**, 137, 110172. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2020.110172>.
- (115) Pholjaroen, B.; Li, N. Dehydration of Xylose to Furfural over Niobium Phosphate Catalyst in Biphasic Solvent System. *Journal of Energy Chemistry* **2013**, 22 (6), 826–832. [https://doi.org/10.1016/S2095-4956\(14\)60260-6](https://doi.org/10.1016/S2095-4956(14)60260-6).
- (116) Chheda, J. N.; Román-Leshkov, Y.; Dumesic, J. A. Production of 5-Hydroxymethylfurfural and Furfural by Dehydration of Biomass-Derived Mono- and Poly-Saccharides. *Green Chemistry* **2007**, 9 (4), 342–35. <https://doi.org/10.1039/b611568c>.
- (117) Mittal, A.; Black, S. K.; Vinzant, T. B.; O'Brien, M.; Tucker, M. P.; Johnson, D. K. Production of Furfural from Process-Relevant Biomass-Derived Pentoses in a Biphasic Reaction System. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2017**, 5 (7), 5694–5701. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b00215>.
- (118) Gutsche, C. D.; Iqbal, M. P-Tert-Butylcalix[4]Arene. *Organic Syntheses* **1989**, 68, 234–237.
- (119) Casnati, A.; Ca', N. Della; Sansone, F.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. Enlarging the Size of Calix[4]Arene-Crowns-6 to Improve Cs ⁺/K⁺ Selectivity: A Theoretical and Experimental Study. *Tetrahedron* **2004**, 60 (36), 7869–7876. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.06.058>.
- (120) Shinkai, S.; Mori, S.; Tsubaki, T.; Sone, T.; Manabe, O. New Syntheses of Calixarene-p-Sulphonates and p-Nitrocalixarenes. *J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS.* **1987**, 2297–2299.

- (121) Ribani, M.; Grespan Bottoli, C. B.; Collins, C. H.; Fontes Jardim, I. C. S.; Costa Melo, L. F. Validação Em Métodos Cromatográficos e Eletroforéticos. *Química Nova* **2004**, 27 (5), 771–780. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000500017>.
- (122) SKOOG; WEST; HOLLER; CROUCH. *Fundamentos de Química Analítica*, 8th ed.; EDITORA THOMSON: São Paulo - SP, **2006**.
- (123) Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. CHEM21 Selection Guide of Classical- and Less Classical-Solvents. *Green Chemistry* **2015**, 18 (1), 288–296. <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>.
- (124) Saha, B.; Abu-Omar, M. M. Advances in 5-Hydroxymethylfurfural Production from Biomass in Biphasic Solvents. *Green Chemistry* **2014**, 16 (1), 24–38. <https://doi.org/10.1039/c3gc41324a>.
- (125) Esteban, J.; Vorholt, A. J.; Leitner, W. An Overview of the Biphasic Dehydration of Sugars to 5-Hydroxymethylfurfural and Furfural: A Rational Selection of Solvents Using COSMO-RS and Selection Guides. *Green Chemistry* **2020**, 22 (7), 2097–2128. <https://doi.org/10.1039/c9gc04208c>.
- (126) Qi, Z.; Wang, Q.; Liang, C.; Yue, J.; Liu, S.; Ma, S.; Wang, X.; Wang, Z.; Li, Z.; Qi, W. Highly Efficient Conversion of Xylose to Furfural in a Water – MIBK System Catalyzed by Magnetic Carbon-Based Solid Acid. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2020**, 59 (39), 17046–17056. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b06349>.
- (127) Xia, Q.; Peng, H.; Zhang, Y.; Fu, G.; Liu, Y.; Xiao, Z.; Huang, L.; Bi, H. Microwave - Assisted Furfural Production from Xylose and Bamboo Hemicellulose in a Biphasic Medium. *Biomass Conversion and Biorefinery* **2021**. <https://doi.org/10.1007/s13399-021-01870-7>.
- (128) Zhang, Y.; Chen, M.; Wang, J.; Hu, Q. Synthesis of Furfural from D-Xylose and Corncob with Chromium Chloride as Catalyst in Biphasic System. *Asian Journal of Chemistry* **2014**, 26 (6), 1717–1720. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2014.17333>.
- (129) Li, H.; Deng, A.; Ren, J.; Liu, C.; Wang, W.; Peng, F.; Sun, R. A Modified Biphasic System for the Dehydration of D-Xylose into Furfural Using $\text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2/\text{La}^{3+}$ as a Solid Catalyst. *Catalysis Today* **2014**, 234, 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2013.12.043>.
- (130) Le, S.; Delbecq, F.; Ceballos, C.; Len, C. Microwave-Assisted Dehydration of D-Xylose into Furfural by Diluted Inexpensive Inorganic Salts Solution in a Biphasic System. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2015**, 410, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.08.019>.
- (131) Castro, G. A. D.; Lopes, N. P. G.; Fernandes, S. A.; da Silva, M. J. Copper Phosphotungstate-catalyzed Microwave Assisted Synthesis of 5 - Hydroxymethylfurfural in a Biphasic System. *Cellulose* **2022**, 29, 5529–5545. <https://doi.org/10.1007/s10570-022-04623-5>.

- (132) Rauter Química. *Sec-Butanol - Ficha de Informação de Produto Químico*. **2020**.
- (133) Associação Brasileira da Indústria Química. *1,4-Dioxano - Ficha de Informação de Produto Químico*; 2023.
- (134) Görgényi, M.; Dewulf, J.; Van Langenhove, H.; Héberger, K. Aqueous Salting-out Effect of Inorganic Cations and Anions on Non-Electrolytes. *Chemosphere* **2006**, *65* (5), 802–810. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.029>.
- (135) Xu, S.; Pan, D.; Wu, Y.; Song, X.; Gao, L.; Li, W. Efficient Production of Furfural from Xylose and Wheat Straw by Bifunctional Chromium Phosphate Catalyst in Biphasic Systems. *Fuel Processing Technology* **2018**, *175*, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2018.04.005>.
- (136) Sheldon, R. A. The E Factor 25 Years on: The Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green Chemistry* **2017**, *19* (1), 18–43. <https://doi.org/10.1039/c6gc02157c>.
- (137) Vinueza, N. R.; Kim, E. S.; Gallardo, V. A.; Mosier, N. S.; Abu-omar, M. M.; Carpita, N. C. Tandem Mass Spectrometric Characterization of the Conversion of Xylose to Furfural. *Biomass and Bioenergy* **2014**, *4*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2014.10.012>.
- (138) Jiang, S.; Verrier, C.; Ahmar, M.; Lai, J.; Ma, C.; Muller, E.; Queneau, Y.; Pera-Titus, M.; Jérôme, F.; De Oliveira Vigier, K. Unveiling the Role of Choline Chloride in Furfural Synthesis from Highly Concentrated Feeds of Xylose. *Green Chemistry* **2018**, *20* (22), 5104–5110. <https://doi.org/10.1039/c8gc02260g>.
- (139) Yang, Y.; Hu, C. W.; Abu-Omar, M. M. Synthesis of Furfural from Xylose, Xylan, and Biomass Using $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in Biphasic Media via Xylose Isomerization to Xylulose. *ChemSusChem* **2012**, *5* (2), 405–410. <https://doi.org/10.1002/cssc.201100688>.
- (140) Lopes, M.; Dussan, K.; Leahy, J. J. Enhancing the Conversion of D-Xylose into Furfural at Low Temperatures Using Chloride Salts as Co-Catalysts: Catalytic Combination of AlCl_3 and Formic Acid. *Chemical Engineering Journal* **2017**, *323*, 278–286. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.04.114>.
- (141) Delbecq, F.; Takahashi, Y.; Kondo, T.; Cara, C. Microwave Assisted Efficient Furfural Production Using Nano-Sized Surface- Sulfonated Diamond Powder. *Catalysis Communication* **2018**, *110*, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2018.03.020>.
- (142) Millán, G. G.; Hellsten, S.; King, A. W. T.; Pokki, J.; Llorca, J.; Sixta, H. A Comparative Study of Water-Immiscible Organic Solvents in the Production of Furfural from Xylose and Birch Hydrolysate. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2019**, *72*, 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.12.037>.
- (143) Olivares, Y.; Herrera, C.; Seguel, J.; Sepúlveda, C.; Parra, C.; Pecchi, G. Stable Sulfonic MCM-41 Catalyst for Furfural Production from Renewable Resources in a Biphasic System. *Catalysts* **2023**, *13* (6), 1024. <https://doi.org/10.3390/catal13061024>.

- (144) Li, M.; Wang, Y.; Liu, L.; Gao, Y.; Gao, Z.; Zhang, L. Functionalized Coal Fly Ash Is an Efficient Catalyst for Synthesizing Furfural from Xylose at a Low Catalyst Load. *Catalysts* **2023**, *13* (12), 1492. <https://doi.org/10.3390/catal13121492>.
- (145) Delgadillo, D. M. E.; Castro, G. A. D.; Fernandes, S. A. Synthesis of Furfural from Xylose Using a Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvent and Mechanistic Insights. *Reaction Chemistry & Engineering* **2024**. <https://doi.org/10.1039/D3RE00547J>.
- (146) Zhong, Y.; Liu, Y.; Wang, S.; Hou, S.; Fan, Y. Incorporation of Tin Oxide Nanoparticles on Sulfonated Carbon Microspheres as a Bifunctional Catalyst for Efficient Conversion of Biomass-Derived Monosaccharides to 5-Hydroxymethylfurfural and Furfural. *Industrial Crops & Products* **2024**, *208*, 117913. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.117913>.
- (147) Adugna, M. T.; Tefera, Z. T.; Yilma, M. Synthesis of Furfural from Xylose Using Carbon-Based Bifunctional Solid Acid Catalyst in the Biphasic System. *International Journal of Chemical Engineering* **2024**, *2024* (1). <https://doi.org/10.1155/2024/6786545>.
- (148) Soukup-Carne, D.; Hillman, B.; Parlett, C. M. A.; Fan, X.; Esteban, J. Dehydration of Xylose to Furfural in a Biphasic System: Catalyst Selection and Kinetic Modelling Discrimination. *Reaction Chemistry & Engineering* **2025**. <https://doi.org/10.1039/D4RE00572D>.
- (149) Kootstra, A. M. J.; Mosier, N. S.; Scott, E. L.; Beftink, H. H.; Sanders, J. P. M. Differential Effects of Mineral and Organic Acids on the Kinetics of Arabinose Degradation under Lignocellulose Pretreatment Conditions. *Biochemical Engineering Journal* **2009**, *43* (1), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2008.09.004>.
- (150) Danon, B.; Hongsiri, W.; van der Aa, L.; de Jong, W. Kinetic Study on Homogeneously Catalyzed Xylose Dehydration to Furfural in the Presence of Arabinose and Glucose. *Biomass & Bioenergy* **2014**, *66*, 364–370. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2014.04.007>.
- (151) Garrett, E. R.; Dvorchik, B. H. Kinetics and Mechanisms of the Acid Degradation of the Aldopentoses to Furfural. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1969**, *58* (7), 813–820. <https://doi.org/10.1002/jps.2600580703>.
- (152) Nelson, David L., Cox, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*, **2014**.
- (153) Shallenberger, R. S.; Horwood, E.; Wiley, J. *Advanced Sugar Chemistry: Principles of Sugar Stereochemistry*, Elsevier Current Trends, **1982**, 1. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(83\)90113-5](https://doi.org/10.1016/0968-0004(83)90113-5).
- (154) Schmidt, R. K.; Karplus, M.; Brady, J. W. The Anomeric Equilibrium in D-Xylose: Free Energy and the Role of Solvent Structuring. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 541–546.
- (155) McGill, C. J.; Westmoreland, P. R. Monosaccharide Isomer Interconversions Become Significant at High Temperatures. *Journal of Physical Chemistry A* **2019**, *123* (1), 120–131. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b07217>.
- (156) Collins, P. M. *Dictionary of Carbohydrates*; **2006**, 1.

- (157) Learn.Genetics Genetic Science Learning Center. *Evolution of Corn*. <https://learn.genetics.utah.edu/content/evolution/corn>.
- (158) Duarte, J. de O.; Mattoso, M. J.; Garcia, J. C. *Milho*. <https://www.embrapa.br/agencia-de-informacao-tecnologica/cultivos/milho>.
- (159) Borém, A.; Galvão, J. C. C.; Pimentel, M. A. *Milho Do Plantio à Colheita*, 2nd ed.; Editora UFV: Viçosa, **2017**.
- (160) Globo Rural. *Produção de milho no Brasil deve atingir 129 milhões de toneladas em 2023/24*, *diz consultoria*. <https://globo rural.globo.com/agricultura/milho/noticia/2023/12/producao-de-milho-no-brasil-deve-atingir-129-milhoes-de-toneladas-em-202324-diz-consultoria.ghtml>.
- (161) Conab - Companhia Nacional de Abastecimento. *Último levantamento da safra 2023/2024 estima produção de grãos em 298,41 milhões de toneladas*. <https://www.conab.gov.br/ultimas-noticias/5728-ultimo-levantamento-da-safra-2023-2024-estima-producao-de-graos-em-298-41-milhoes-de-toneladas> (accessed 2025-02-26).
- (162) Agência Gov. *Primeira estimativa para safra de grãos 2024/25 indica produção 8,3% maior que a anterior*. <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202410/primeira-estimativa-para-safra-de-graos-2024-25-indica-producao-de-322-47-milhoes-de-toneladas> (accessed 2025-02-26).
- (163) De Sales, P. F.; Bertoli, A. C.; Pinto, F. M.; Magriotis, Z. M. Produção, Caracterização e Aplicação Do Carvão Ativado Obtido a Partir Do Sabugo de Milho: A Busca Pelo Reaproveitamento de Um Resíduo Agroindustrial. *Revista Virtual de Química* **2015**, 7 (4), 1174–1188.
- (164) Choi, J. Y.; Nam, J.; Yun, B. Y.; Kim, Y. U.; Kim, S. Utilization of Corn Cob, an Essential Agricultural Residue Difficult to Disposal: Composite Board Manufactured Improved Thermal Performance Using Microencapsulated PCM. *Industrial Crops & Products* **2022**, 183, 114931. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.114931>.
- (165) Ramos, R. R. F. Desenvolvimento de Compósitos de Polipropileno (PP) Com Sabugo de Milho (SM) Proveniente de Resíduos Agrícolas, UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, João Pessoa, **2013**.
- (166) Sampaulesi, S.; Briand, L. E.; Saparrat, M. C. N.; Toledo, M. V. Potentials of Biomass Waste Valorization: Case of South America. *Sustainability* **2023**, 15 (10), 8343. <https://doi.org/10.3390/su15108343>.
- (167) Takada, M.; Niu, R.; Minami, E.; Saka, S. Characterization of Three Tissue Fractions in Corn (Zea Mays) Cob. *Biomass & Bioenergy* **2018**, 115, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2018.04.023>.
- (168) Samanta, A. K.; Senani, S.; Kolte, A. P.; Sridhar, M.; Sampath, K. T.; Jayapal, N.; Devi, A. Production and in Vitro Evaluation of Xylooligosaccharides Generated from Corn Cobs.

- Food and Bioproducts Processing* **2012**, 90 (3), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2011.11.001>.
- (169) Hao, X.; Xu, F.; Zhang, J. Effect of Pretreatments on Production of Xylooligosaccharides and Monosaccharides from Corn cob by a Two-Step Hydrolysis. *Carbohydrate Polymers* **2022**, 285, 119217. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119217>.
- (170) Adedara, A. O.; Ogunsuyi, O. H.; Jagannadh, S. *Quality Assessment of Corn Cob Monomeric Sugars for Biofuel Production* **2020**. www.rsisinternational.org.
- (171) Sluiter, A.; Hames, B.; Hyman, D.; Payne, C.; Ruiz, R.; Scarlata, C.; Sluiter, J.; Templeton, D.; Wolfe, J. Determination of Total Solids in Biomass and Total Dissolved Solids in Liquid Process Samples. *National Renewable Energy Laboratory (NREL)* **2008**, NREL/TP-51.
- (172) Sluiter, A.; Hames, B.; Ruiz, R.; Scarlata, C.; Sluiter, J.; Templeton, D. *Determination of Ash in Biomass - Technical Report NREL/TP-510-42622*; **2008**.
- (173) TAPPI - Technical Association of the Pulp and Paper industry. *TAPPI Test Methods T 264 Om-88: Preparation of Wood for Chemical Analysis*; Atlanta: Tappi Technology Park, **1996**.
- (174) Gomide, J. L.; Demuner, B. J. Determinação Do Teor de Lignina Em Material Lenhoso: Método Klason Modificado. *O Papel* **1986**, 47 (8), 36–38.
- (175) GOLDSCHMID, O. Ultraviolet Spectra. In *Lignins*; SARKANEN, K. V., LUDWIG, C. H., Eds.; Wiley-Interscience: New York, **1971**, 241–266.
- (176) Wallis, A.; Wearne, R.; Wright, P. J. Analytical Characteristics of Plantation Eucalypt Woods Relating to Kraft Pulp Yields. *Appita Journal* **1996**, 49 (5), 427–432.
- (177) Sarruge, J. R.; Haag, H. P. *Análise Química de Plantas*; Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz: Piracicaba, **1974**, 1.
- (178) Lee, C. B. T. L.; Wu, T. Y. A Review on Solvent Systems for Furfural Production from Lignocellulosic Biomass. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2021**, 137. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2020.110172>.
- (179) Ershova, O.; Nieminen, K.; Sixta, H. The Role of Various Chlorides on Xylose Conversion to Furfural: Experiments and Kinetic Modeling. *ChemCatChem* **2017**, 9 (15), 3031–3040. <https://doi.org/10.1002/cctc.201700269>.
- (180) Zhang, L.; Yu, H.; Wang, P.; Li, Y. Production of Furfural from Xylose, Xylan and Corn cob in Gamma-Valerolactone Using FeCl₃·6H₂O as Catalyst. *Bioresource Technology* **2014**, 151, 355–360. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.10.099>.
- (181) Li, X.; Liu, Q.; Si, C.; Lu, L.; Luo, C.; Gu, X.; Liu, W.; Lu, X. Green and Efficient Production of Furfural from Corn Cob over H-ZSM-5 Using γ -Valerolactone as Solvent. *Industrial Crops & Products* **2018**, 120, 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.04.065>.

- (182) Wang, W.; Cao, X.; Guo, H.; Yang, X.; Guo, N.; Ma, Y. Carbon-Based Solid Acid Derived from Lignin and Polyvinyl Chloride for Conversion of Xylose and Crop Wastes to Furfural. *Molecular Catalysis* **2022**, 524, 112329. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2022.112329>.
- (183) Barbosa, L. C. de A. *Espectroscopia No Infravermelho Na Caracterização de Compostos Orgânicos*; Editora UFV: Viçosa, **2007**, 1.
- (184) Stachowiak-Wencek, A.; Zborowska, M.; Waliszewska, H.; Waliszewska, B. Chemical Changes in Lignocellulosic Biomass (Corn cob) Influenced by Pretreatment and Anaerobic Digestion (AD). *Bioresources* **2019**, 14 (4), 8082–8099.
- (185) Rocha, D. R.; Ferreira, V. F.; Santos, W. da C. Aspectos Da Síntese Orgânica No Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas. *Revista Processos Químicos* **2008**, 2 (3), 9–22. <https://doi.org/10.19142/rpq.v02i03.p09-22.2008>.
- (186) Maes, B. U. W. *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*; Orru, R. V. A., Ruijter, E., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2010**, 23. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-12675-8>.
- (187) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. Small Heterocycles in Multicomponent Reactions. *Chemical Review* **2014**, 114 (16), 8323–8359. <https://doi.org/10.1021/cr400615v>.
- (188) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chemistry* **2014**, 16 (6), 2958–2975. <https://doi.org/10.1039/C4GC00013G>.
- (189) Strecker, A. Ueber Die Künstliche Bildung Der Milchsäure Und Einen Neuen, Dem Glycocoll Homologen Körper; *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, 75 (1), 27–45. <https://doi.org/10.1002/jlac.18500750103>.
- (190) Hantzsch, A. Condensationsprodukte Aus Aldehydammoniak Und Ketonartigen Verbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1881**, 14 (2), 1637–1638. <https://doi.org/10.1002/cber.18810140214>.
- (191) Sarkar, A.; Mondal, P. P.; Nayek, H. P. One-Pot and Solvent-Free Hantzsch Condensation Reaction Catalyzed by Mononuclear Dy(III) Complex. *ChemistrySelect* **2020**, 5 (39), 12302–12306. <https://doi.org/10.1002/slct.202002930>.
- (192) Schramm, M.; Thomas, G.; Towart, R.; Franckowiak, G. Novel Dihydropyridines with Positive Inotropic Action through Activation of Ca²⁺ Channels. *Nature* **1983**, 303 (5917), 535–537. <https://doi.org/10.1038/303535a0>.
- (193) Parthiban, A.; Makam, P. 1,4-Dihydropyridine: Synthetic Advances, Medicinal and Insecticidal Properties. *RSC Advance* **2022**, 12 (45), 29253–29290. <https://doi.org/10.1039/d2ra04589c>.

- (194) Reid, J. L.; Meredith, P. A.; Pasanisi, F. Clinical Pharmacological Aspects of Calcium Antagonists and Their Therapeutic Role in Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **1985**, 7, S18–S20.
- (195) Bocker, R. H.; Guengerich, F. P. Oxidation of 4-Aryl- and 4-Alkyl-Substituted 2,6-Dimethyl-3,5-Bis(Alkoxy carbonyl)-1,4-Dihydropyridines by Human Liver Microsomes and Immunochemical Evidence for the Involvement of a Form of Cytochrome P-450. *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, 29 (9), 1596–1603. <https://doi.org/10.1021/jm00159a007>.
- (196) Saini, K. K.; Rani, R.; Muskan; Khanna, N.; Mehta, B.; Kumar, R. An Overview of Recent Advances in Hantzsch's Multicomponent Synthesis of 1,4- Dihydropyridines: A Class of Prominent Calcium Channel Blockers. *Current Organic Chemistry* **2023**, 27 (2), 119–129. <https://doi.org/10.2174/1385272827666230403112419>.
- (197) Iwanami, M.; Shibamura, T.; Fujimoto, M.; Kawai, R.; Tamazawa, K.; Takenaka, T.; Takahashi, K.; Murakami, M. Synthesis of New Water-Soluble Dihydropyridine Vasodilators. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* **1979**, 27 (6), 1426–1440. <https://doi.org/10.1248/cpb.27.1426>.
- (198) Verhaar, M. C.; Honing, M. L. H.; van Dam, T.; Zwart, M.; Koomans, H. A.; Kastelein, J. J. P.; Rabelink, T. J. Nifedipine Improves Endothelial Function in Hypercholesterolemia, Independently of an Effect on Blood Pressure or Plasma Lipids. *Cardiovascular Research* **1999**, 42 (3), 752–760. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00341-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00341-1).
- (199) Arrowsmith, J. E.; Campbell, S. F.; Cross, P. E.; Stubbs, J. K.; Burges, R. A.; Gardiner, D. G.; Blackburn, K. J. Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 1. 2-Alkoxy methyl Derivatives Incorporating Basic Substituents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, 29 (9), 1696–1702. <https://doi.org/10.1021/jm00159a022>.
- (200) Boström, S.-L.; Ljung, B.; Mårdh, S.; Forsen, S.; Thulin, E. Interaction of the Antihypertensive Drug Felodipine with Calmodulin. *Nature* **1981**, 292 (5825), 777–778. <https://doi.org/10.1038/292777a0>.
- (201) Yang, X. H.; Zhang, P. H.; Hu, L. H.; Zhang, M.; Liu, C. G.; Liu, H. J.; Zhou, Y. H. Synthesis and Bioactivity Evaluation of Lignin Related High-Added-Value 1,4-Dihydropyridines and Polyhydroacridines. *Industrial Crops & Products* **2012**, 38 (1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.12.035>.
- (202) Siddiqi, F. H.; Menzies, F. M.; Lopez, A.; Stamatakou, E.; Karabiyik, C.; Ureshino, R.; Ricketts, T.; Jimenez-Sanchez, M.; Esteban, M. A.; Lai, L.; Tortorella, M. D.; Luo, Z.; Liu, H.; Metzakopian, E.; Fernandes, H. J. R.; Bassett, A.; Karran, E.; Miller, B. L.; Fleming, A.; Rubinsztein, D. C. Felodipine Induces Autophagy in Mouse Brains with Pharmacokinetics Amenable to Repurposing. *Nature Communications* **2019**, 10 (1), 1817. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09494-2>.

- (203) Zhang, Y.; Wang, J.; Li, Y.; Wang, F.; Yang, F.; Xu, W. Synthesis and Radioprotective Activity of Mitochondria Targeted Dihydropyridines in Vitro. *International Journal of Molecular Sciences* **2017**, *18* (11), 2233. <https://doi.org/10.3390/ijms18112233>.
- (204) Nkosi, S. M. vele; Anand, K.; Anandakumar, S.; Singh, S.; Chuturgoon, A. A.; Gengan, R. M. Design, Synthesis, Anticancer, Antimicrobial Activities and Molecular Docking Studies of Novel Quinoline Bearing Dihydropyridines. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2016**, *165*, 266–276. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.10.009>.
- (205) Leonova, E.; Ošina, K.; Duburs, G.; Bisenieks, E.; Germini, D.; Vassetzky, Y.; Sjakste, N. Metal Ions Modify DNA-Protecting and Mutagen-Scavenging Capacities of the AV-153 1,4-Dihydropyridine. *Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2019**, *845*, 403077. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.06.007>.
- (206) da Costa Cabrera, D.; Santa-Helena, E.; Leal, H. P.; de Moura, R. R.; Nery, L. E. M.; Gonçalves, C. A. N.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. Synthesis and Antioxidant Activity of New Lipophilic Dihydropyridines. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *84*, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.009>.
- (207) Briede, J.; Stivrina, M.; Vigante, B.; Stoldere, D.; Duburs, G. Acute Effect of Antidiabetic 1,4-Dihydropyridine Compound Cerebrocrast on Cardiac Function and Glucose Metabolism in the Isolated, Perfused Normal Rat Heart. *Cell Biochemistry & Function* **2008**, *26* (2), 238–245. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cbf.1442>.
- (208) Lentz, F.; Reiling, N.; Spengler, G.; Kincses, A.; Csonka, A.; Molnár, J.; Hilgeroth, A. Dually Acting Nonclassical 1,4-Dihydropyridines Promote the Anti-Tuberculosis (Tb) Activities of Clofazimine. *Molecules* **2019**, *24* (16), 2873. <https://doi.org/10.3390/molecules24162873>.
- (209) González, A.; Casado, J.; Chueca, E.; Salillas, S.; Velázquez-Campoy, A.; Angarica, V. E.; Bénejat, L.; Guignard, J.; Giese, A.; Sancho, J.; Lehours, P.; Lanás, Á. Repurposing Dihydropyridines for Treatment of Helicobacter Pylori Infection. *Pharmaceutics* **2019**, *11* (12), 681. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120681>.
- (210) Cooper, K.; Fray, M. J.; Parry, M. J.; Richardson, K.; Steele, J. 1,4-Dihydropyridines as Antagonists of Platelet Activating Factor. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 2-(4-Heterocyclyl)Phenyl Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, *35* (17), 3115–3129. <https://doi.org/10.1021/jm00095a005>.
- (211) Briukhanov, V. M.; Zverev, I. F.; Elkin, V. I. The Effect of Calcium Antagonists on the Development of Inflammatory Edema in Rats. *Eksp Klin Farmakol* **1994**, *57* 2, 47–49.
- (212) Tusell, J. M.; Barrón, S.; Serratosa, J. Anticonvulsant Activity of δ -HCH, Calcium Channel Blockers and Calmodulin Antagonists in Seizures Induced by Lindane and Other Convulsant Drugs. *Brain Research* **1993**, *622* (1–2), 99–104. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90807-Y](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90807-Y).

- (213) Xing, R.-G.; Li, Y.-N.; Liu, Q.; Meng, Q.-Y.; Li, J.; Shen, X.-X.; Liu, Z.; Zhou, B.; Yao, X.; Liu, Z.-L. Facile and Efficient Synthesis of Benzoxazoles and Benzimidazoles: The Application of Hantzsch Ester 1,4-Dihydropyridines in Reductive Cyclization Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010 (34), 6627–6632. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.201000985>.
- (214) Chen, W.; Liu, Z.; Tian, J.; Li, J.; Ma, J.; Cheng, X.; Li, G. Building Congested Ketone: Substituted Hantzsch Ester and Nitrile as Alkylation Reagents in Photoredox Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138 (38), 12312–12315. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b06379>.
- (215) Comins, D. L.; O'Connor, S. Regioselective Substitution in Aromatic Six-Membered Nitrogen Heterocycles. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1988**, 44 (C), 199–267. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60263-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60263-9).
- (216) Qiu, C.; Liu, H.; Shen, K.; Yuan, M.; Qi, H. Rational Design of Stable Fluorescent and Hydrophobic Cellulose-Based Film for Full-Band UV-Blocking. *Cellulose* **2022**, 29 (18), 9719–9729. <https://doi.org/10.1007/s10570-022-04853-7>.
- (217) Castiello, C.; Junghanns, P.; Mergel, A.; Jacob, C.; Ducho, C.; Valente, S.; Rotili, D.; Fioravanti, R.; Zwergel, C.; Mai, A. GreenMedChem: The Challenge in the next Decade toward Eco-Friendly Compounds and Processes in Drug Design. *Green Chemistry* **2023**, 25 (6), 2109–2169. <https://doi.org/10.1039/d2gc03772f>.
- (218) Anchan, H. N.; Naik C, P.; Bhat, N. S.; Kumari, M.; Dutta, S. Efficient Synthesis of Novel Biginelli and Hantzsch Products Sourced from Biorenewable Furfurals Using Gluconic Acid Aqueous Solution as the Green Organocatalyst. *ACS Omega* **2023**, 8 (37), 34077–34083. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05106>.
- (219) Bhat, N. S.; Kumari, M.; Naik C, P.; Mal, S. S.; Dutta, S. Synthesis of Novel Biginelli and Hantzsch Products from Biorenewable Furfurals Using 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octanium Diacetate as a Brønsted Acidic Ionic Liquid Catalyst. *ChemistrySelect* **2023**, 8 (31), 202301782. <https://doi.org/10.1002/slct.202301782>.
- (220) Hou, Q.; Qi, X.; Zhen, M.; Qian, H.; Nie, Y.; Bai, C.; Zhang, S.; Bai, X.; Ju, M. Biorefinery Roadmap Based on Catalytic Production and Upgrading 5-Hydroxymethylfurfural. *Green Chemistry* **2021**, 23 (1), 119–231. <https://doi.org/10.1039/d0gc02770g>.
- (221) Bocanegra, N. R.; de la Rosa, J. R.; Ortiz, C. J. L.; González, P. C.; Greenwell, H. C.; Almaráz, V. E. B.; Rangel, L. S.; Alcántar-Vázquez, B.; Rodríguez-González, V.; Río, D. A. de H. Del. Catalytic Conversion of 5-Hydroxymethylfurfural (5-HMF) over Pd-Ru/FAU Zeolite Catalysts. *Catalysis Today* **2021**, 360, 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2019.11.032>.
- (222) Srinivasa Rao, B.; Dhana Lakshmi, D.; Krishna Kumari, P.; Rajitha, P.; Lingaiah, N. Dehydrative Etherification of Carbohydrates to 5-Ethoxymethylfurfural over SBA-15-

- Supported Sn-Modified Heteropolysilicate Catalysts. *Sustainable Energy & Fuels* **2020**, *4* (7), 3428–3437. <https://doi.org/10.1039/d0se00509f>.
- (223) Shinde, S. H.; Rode, C. V. Friedel-Crafts Alkylation over Zr-Mont Catalyst for the Production of Diesel Fuel Precursors. *ACS Omega* **2018**, *3* (5), 5491–5501. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00560>.
- (224) Comins, D. L.; Joseph, S. P. N-Lithio-N,N',N'-Trimethylethylenediaminetrimethylethylenediamine. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2001. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rl029>.
- (225) Sandeli, A. el-K.; Khiri-Meribout, N.; Benzerka, S.; Boulebd, H.; Gürbüz, N.; Özdemir, N.; Özdemir, İ. Synthesis, Structures, DFT Calculations, and Catalytic Application in the Direct Arylation of Five-Membered Heteroarenes with Aryl Bromides of Novel Palladium-N-Heterocyclic Carbene PEPPSI-Type Complexes. *New Journal of Chemistry* **2021**, *45* (38), 17878–17892. <https://doi.org/10.1039/d1nj03388c>.
- (226) Ulu, Ö. D. 1,3-Dioxane Functionalized Pd-PEPPSI Catalyst for Direct Arylation of Heteroaromatics. *Journal of Molecular Structure* **2021**, *1246*, 131202. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131202>.
- (227) Xiang, C.-B.; Bian, Y.-J.; Mao, X.-R.; Huang, Z.-Z. Coupling Reactions of Heteroarenes with Phosphites under Silver Catalysis. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (17), 7706–7710. <https://doi.org/10.1021/jo301108g>.
- (228) Yu, Z.; Qin, Z.; Liu, H.; Yuan, S.; Huang, R.; Chen, B.; Li, Z.; Lin, L.; Lin, C. S. K.; Zeng, X. Selective Adsorption and Hydrogenolysis of C-OH Bond in Biomass Derived Furanic Compounds over Ni-TT-Nb₂O₅. *Journal of Catalysis* **2024**, *440*, 115844. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2024.115844>.
- (229) Xia, F.; Ma, J.; Jia, X.; Guo, M.; Liu, X.; Ma, H.; Gao, J.; Xu, J. Catalytic Synthesis of 2,5-Furandicarboxylic Acid from Concentrated 2,5-Diformylfuran Mediated by *N*-hydroxyimides under Mild Conditions. *Chemistry: An Asian Journal* **2019**, *14* (19), 3329–3334. <https://doi.org/10.1002/asia.201901001>.
- (230) Rigaku Oxford Diffraction. *CrysAlisPRO*. <https://rigaku.com/products/crystallography/x-ray-diffraction/crystalispro> (accessed 2024-11-28).
- (231) Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. Comparison of Silver and Molybdenum Microfocus X-Ray Sources for Single-Crystal Structure Determination. *Journal of Applied Crystallography* **2015**, *48* (1), 3–10. <https://doi.org/10.1107/S1600576714022985>.
- (232) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallographica Section C: Chemistry Matters* **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.

- (233) Palatinus, L.; Chapuis, G. *SUPERFLIP* – a Computer Program for the Solution of Crystal Structures by Charge Flipping in Arbitrary Dimensions. *Journal of Applied Crystallography* **2007**, *40* (4), 786–790. <https://doi.org/10.1107/S0021889807029238>.
- (234) Farrugia, L. J. *WinGX* Suite for Small-Molecule Single-Crystal Crystallography. *Journal of Applied Crystallography* **1999**, *32* (4), 837–838. <https://doi.org/10.1107/S0021889899006020>.
- (235) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *Mercury CSD 2.0* – New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *Journal of Applied Crystallography* **2008**, *41* (2), 466–470. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>.
- (236) Farrugia, L. J. *ORTEP* -3 for Windows - a Version of *ORTEP* -III with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography* **1997**, *30* (5), 565–565. <https://doi.org/10.1107/S0021889897003117>.
- (237) Fernandes, S. A.; Tavares, E. do C.; Teixeira, R. R.; da Silva, C. M.; Montanari, R. M.; de Fátima, Â.; Anconi, C. P. A.; de Almeida, W. B.; dos Santos, H. F.; da Silva, A. A. Inclusion Complexes of Schiff Bases as Phytogrowth Inhibitors. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2013**, *75* (1–2), 197–204. <https://doi.org/10.1007/s10847-012-0161-5>.
- (238) Agarwal, C.; Pandey, A. K. Remediation and Recycling of Inorganic Acids and Their Green Alternatives for Sustainable Industrial Chemical Processes. *Environmental Science: Advances* **2023**, *2* (10), 1306–1339. <https://doi.org/10.1039/D3VA00112A>.
- (239) Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; De Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. The Multicomponent Hantzsch Reaction: Comprehensive Mass Spectrometry Monitoring Using Charge-Tagged Reagents. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20* (40), 12808–12816. <https://doi.org/10.1002/chem.201303065>.
- (240) Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. The Mechanism of the Hantzsch Pyridine Synthesis: A Study by ^{15}N and ^{13}C NMR Spectroscopy. *Tetrahedron* **1986**, *42* (20), 5729–5739. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)88178-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)88178-3).
- (241) Ali El-Remaily, M. A. E. A. A.; Hamad, H. A.; Soliman, A. M. M.; Elhady, O. M. Boosting the Catalytic Performance of Manganese (III)-Porphyrin Complex MnTSP for Facile One-Pot Green Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Derivatives under Mild Conditions. *Applied Organometallic Chemistry* **2021**, *35* (7). <https://doi.org/10.1002/aoc.6238>.
- (242) Bakhtiarian, M.; Khodaei, M. M. Sonochemical Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Using a Bio-Derived Magnetic Nanocomposite Based on the Pectin Modified with the Di-Sulfonic Acids under Mild Conditions. *Materials Today Communications* **2021**, *29*, 102791. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102791>.

- (243) Shaibuna, M.; Sreekumar, K. Dual Solvent-Catalyst Role of Deep Eutectic Solvents in Hantzsch Dihydropyridine Synthesis. *Synthetic Communications* **2021**, *51* (11), 1742–1753. <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1904261>.
- (244) Gupta, P.; Prakash, N.; Ramawat, Y.; Rajput, P.; Fayaz, A.; Roy, T. K. Halloysite Nanotubes Functionalized Sulfonic Acid: Synthesis, Spectroscopic Characterization, Computational Studies and Application for the Synthesis of 1,4-Dihydropyridines. *Letters in Organic Chemistry* **2022**, *19* (1), 19–27. <https://doi.org/10.2174/1570178618666210302160130>.
- (245) Ray, D.; Yadav, R. N.; Banik, B. K. Vitamin C-Catalyzed Hantzsch Reaction under Microwave Condition: A Greener Access to 1,4-Dihydropyridines. *Results in Chemistry* **2022**, *4*, 100330. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100330>.
- (246) Patil, S. P.; Shinde, S. K.; Patil, M. U.; Patil, S. S. Coconut Endocarp Shell Ash (CESA): A Versatile and Waste-Originated Catalyst for the Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]Pyran and 1, 4-Dihydropyridines. *Research on Chemical Intermediates* **2022**, *48* (8), 3589–3612. <https://doi.org/10.1007/s11164-022-04770-1>.
- (247) Singh, P. K.; Khuntay, B.; Bhardiya, S. R.; Singh, M.; Rai, V. K.; Rai, A. Co-Operative Visible-Light and Cu/Cu₂O@g-C₃N₄ Catalysis towards Hantzsch/Biginelli Synthesis of Dihydro-Pyridine/Pyrimidine. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2023**, *60* (2), 232–240. <https://doi.org/10.1002/jhet.4575>.
- (248) Kumar, G.; Bhargava, G.; Kumar, R. Trio Role of Deep Eutectic Solvents in the Green Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Synthesis via Hantzsch Reaction. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2023**, *43* (8), 7238–7251. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2133905>.
- (249) Cao, Q.; Guo, X.; Yao, S.; Guan, J.; Wang, X.; Mu, X.; Zhang, D. Conversion of Hexose into 5-Hydroxymethylfurfural in Imidazolium Ionic Liquids with and without a Catalyst. *Carbohydrate Research* **2011**, *346* (7), 956–959. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.03.015>.
- (250) Almajidi, Y. Q.; Majeed, A. A.; Ali, E.; Abdullaev, S.; Koka, N. A.; Bisht, Y. S.; Fenjan, M. N.; Alawadi, A.; Alsalamy, A.; Saleh, L. H. A Versatile Magnetic Nanocomposite Based on Cellulose-Cyclodextrin Hydrogel Embedded with Graphene Oxide and Cu₂O Nanoparticles for Catalytic Application. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *260*, 129367. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2024.129367>.
- (251) Dolatyari, K.; Khodaei, M. M. Synthesis and Application of an Effective Magnetic Catalyst Immobilized Copper Oxide for the One-Pot Ultrasound-Assisted Synthesis of 1,4-Dihydropyridines. *Journal of Organometallic Chemistry* **2024**, *1021*, 123352. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2024.123352>.
- (252) Ghoderao, S.; Bandivadekar, P.; Chaturbhuj, G. U. Efficient and Eco-Friendly Synthesis of Hantzsch's 1,4-Dihydropyridines by Recyclable Organocatalyst N-(Phenylsulfonyl)Benzene Sulfonamide. *Results in Chemistry* **2024**, *7*, 101407. <https://doi.org/10.1016/J.RECHEM.2024.101407>.

8. APÊNDICE

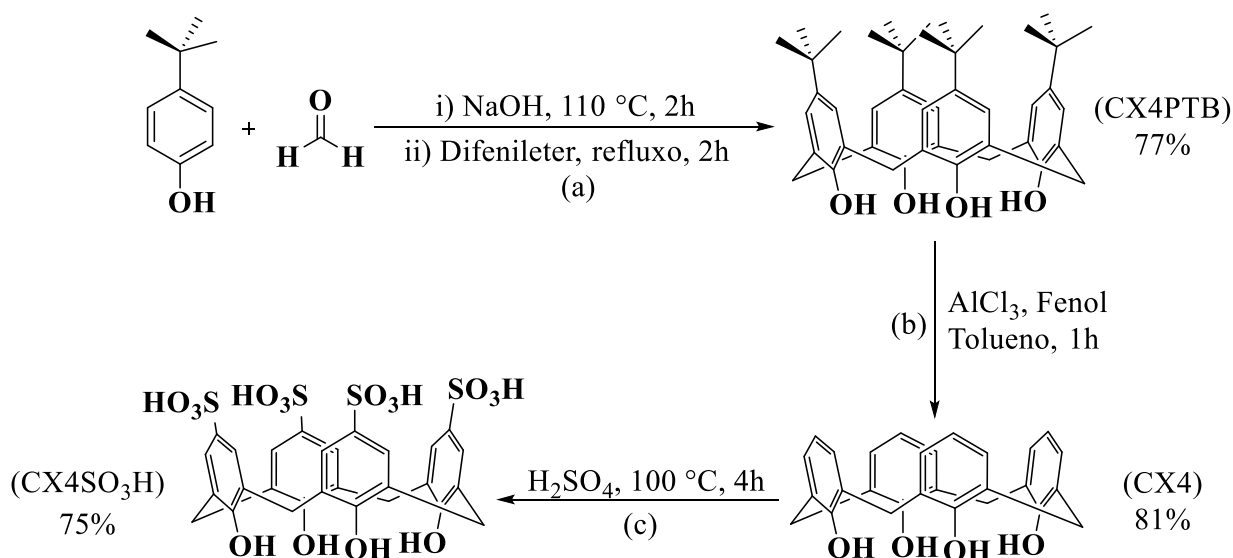
8.1. Síntese e caracterização do CX4SO₃H

O CX4SO₃H, foi obtido a partir da rota descrita por Gutsche e colaboradores. Inicialmente o *p-terc*-butilcalix[4]areno (CX4PTB) foi obtido a partir da condensação do *p-terc*-butilfenol e do formaldeído, em um meio básico e sob aquecimento (**Esquema 17(a)**), da seguinte maneira: em um balão de três vias foram adicionados 50 g de *p-terc*-butilfenol (333,0 mmol), 0,3 g de hidróxido de sódio (7,5 mmol) e 31 mL de formaldeído (37% m/v) (382,0 mmol). Essa mistura foi aquecida a 110 °C, sob agitação mecânica e fluxo de nitrogênio, por 2 h. Em seguida, foi adicionado no balão reacional 500 mL de difeniléter, e essa mistura foi agitada até se obter um sistema homogêneo. Posteriormente, essa mistura foi aquecida sob refluxo por duas horas, para remoção de água residual com o auxílio de um Dean Stark. Com o fim desse período, a mistura foi deixada em repouso até atingir temperatura ambiente. Por fim, foram adicionados a essa mistura 750 mL de acetato de etila, com a finalidade de precipitar o CX4PTB. Após 30 min, essa mistura foi filtrada a vácuo e o sólido obtido lavado duas vezes com acetato de etila (2 x 50 mL), uma vez com ácido acético (100 mL) e duas vezes com água destilada (2 x 50 mL). Após secar o sólido a 105 °C por 4 h, em estufa, foi obtido 41,6 g do CX4PTB (64,1 mmol). O CX4PTB foi obtido com 77% de rendimento.

Em seguida, a síntese do calix[4]areno (CX4) foi realizada a partir do CX4PTB, usando fenol e cloreto de alumínio anidro em tolueno (**Esquema 17(b)**), da forma que está descrito a seguir: em um balão de três vias de 1 L, foram adicionados 16,0 g do CX4PTB (24,7 mmol), 300 mL de tolueno e 12,0 g de fenol. Essa mistura foi submetida a agitação magnética a temperatura ambiente por 20 min e, em seguida, foram adicionados 19,0 g de cloreto de alumínio, mantendo a agitação por 1 h. Em seguida, foi adicionado ao balão reacional 375 mL de HCl 0,2 mol L⁻¹. Posteriormente, essa mistura foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica separada e a fase aquosa extraída mais duas vezes com tolueno (2 x 200 mL). As fases orgânicas foram reunidas e o solvente evaporado até que se obter aproximadamente 50 mL de solução. Por fim, a essa mistura foram adicionados 900 mL de metanol para precipitação do CX4, que foi filtrado a vácuo e lavado com 150 mL de metanol. Após secar o sólido a 105 °C por 4 h, em estufa, foi obtido 8,5 g do CX4 (20,0 mmol). O CX4 foi obtido com 81% de rendimento.

Por fim, para se obter o CX4SO₃H a partir do CX4, este foi colocado na presença de ácido sulfúrico concentrado e aquecido por quatro horas (**Esquema 17(c)**), seguindo o seguinte

procedimento: em um balão de duas vias de 1 L foram adicionados 2,5 g do CX4 (5,9 mmol) e 25 mL de ácido sulfúrico concentrado. Após conectar esse balão a um condensador, a mistura foi aquecida a 100 °C, sob agitação magnética, por 4 h. Em seguida, a mistura foi filtrada a vácuo em um funil de vidro sinterizado e o material obtido foi lavado com 150 mL de acetato de etila. O sólido obtido foi transferido para um balão de fundo redondo de 250 mL e solubilizado em uma quantidade mínima de metanol. Em seguida, foram adicionados 150 mL de acetato de etila e a mistura obtida foi agitada por 15 min. Por fim, a mistura foi novamente filtrada e o sólido resultante foi seco a vácuo por 20 h. O CX4SO₃H foi obtido na forma hidratada (CX4SO₃H·9H₂O), com uma massa de 4,0 g (4,4 mmol do CX4SO₃H). O CX4SO₃H foi obtido com 75% de rendimento.



Esquema 18: Rota sintética geral para a síntese do CX4SO₃H.

8.1.1. Dados espectroscópicos dos calix[4]arenos

Os calix[4]arenos obtidos (CX4PTB, CX4 e CX4SO₃H) foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C.

p-terc-butilcalix[4]areno (CX4PTB): sólido branco. IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3150, 3057, 3024, 2952, 1737, 1605, 1480, 1456, 1391, 1362, 1231, 1200, 871, 814, 780. 3150, 3057, 3024, 2952, 1737, 1605, 1480, 1456, 1391, 1362, 1231, 1200, 871, 814, 780. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,21 (s, 36H, H-6); 3,48 (d, 4H, *J* = 12,4 Hz, CH₂-Ha); 4,28 (d, 4H, *J* = 12,4 Hz, CH₂-Hb); 7,05 (s, 8H, H-3); 10,34 (s, 4H, OH). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,4 (C-6); 32,7 (CH₂); 34,0 (C-5); 125,9 (C-3); 127,6 (C-2); 144,3 (C-4); 146,7 (C-1).

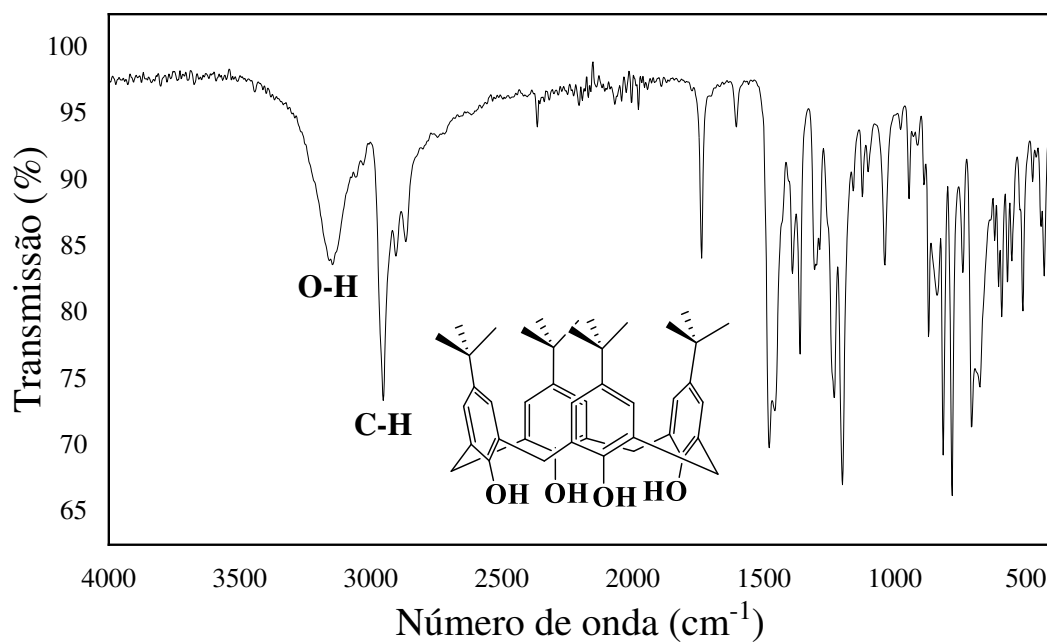


Figura 48: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) do CX4PTB.

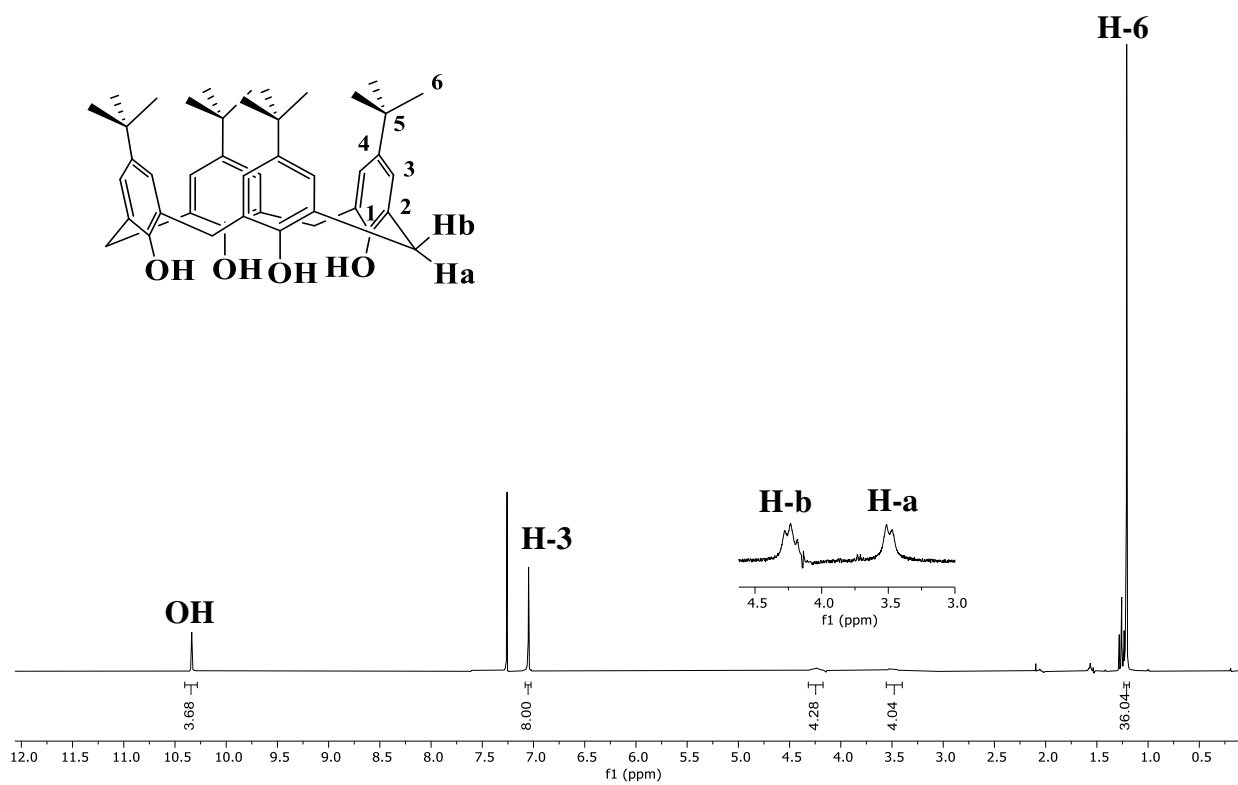


Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do CX4PTB.

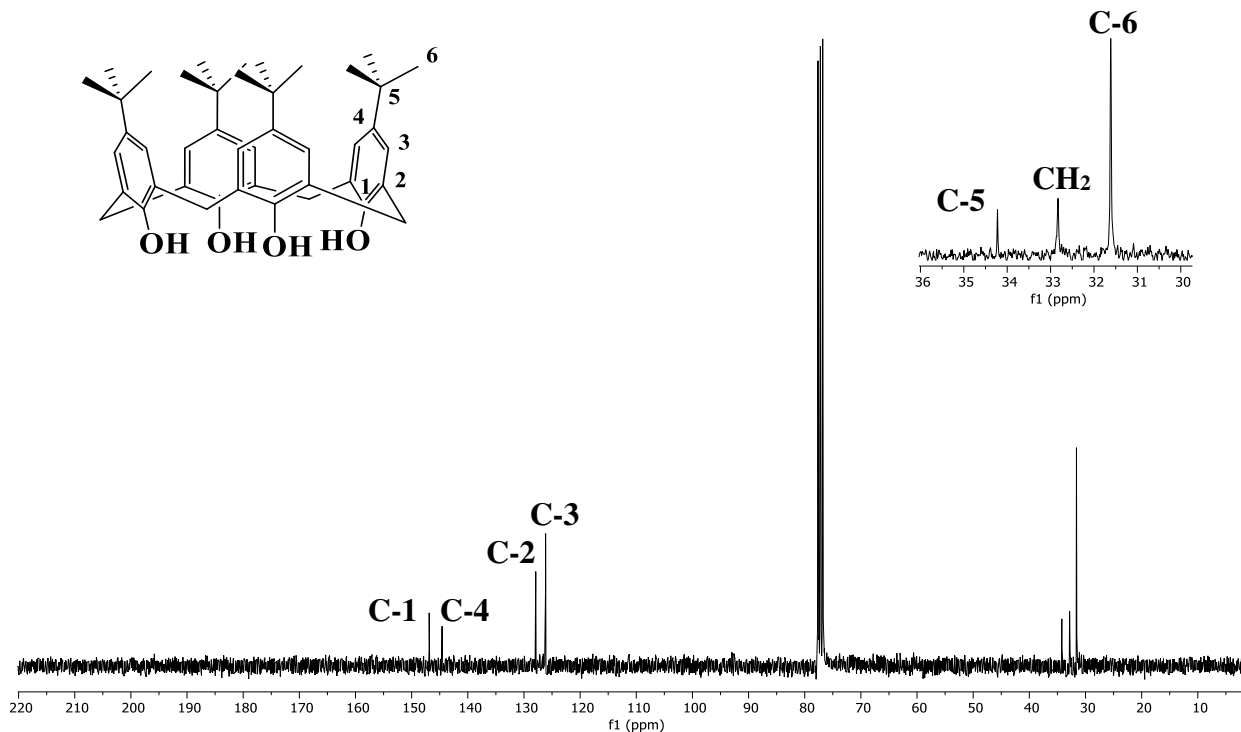


Figura 50: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do CX4PTB.

Calix[4]areno (CX4): Sólido branco. IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3152, 3092, 2935, 1593, 1466, 1447, 1410, 1369, 1238, 774, 749. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,56 (d, 4H, J = 12,6 Hz, H-a); 4,27 (d, 4H, J = 12,6 Hz, H-b); 6,79 (t, 4H, J = 7,5 Hz, H-4); 7,08 (d, 8H, J = 7,5 Hz, H-3); 10,23 (s, 4H, OH). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 31,9 (CH₂); 122,5 (C-4); 128,5 (C-2), 129,2 (C-3); 149,0 (C-1).

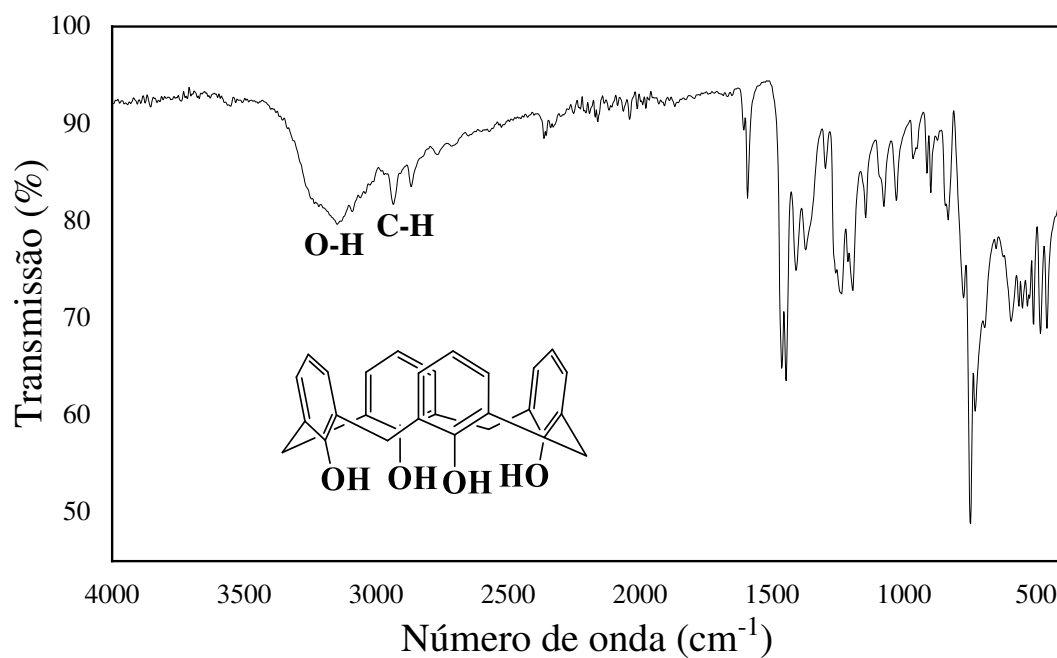


Figura 51: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) do CX4.

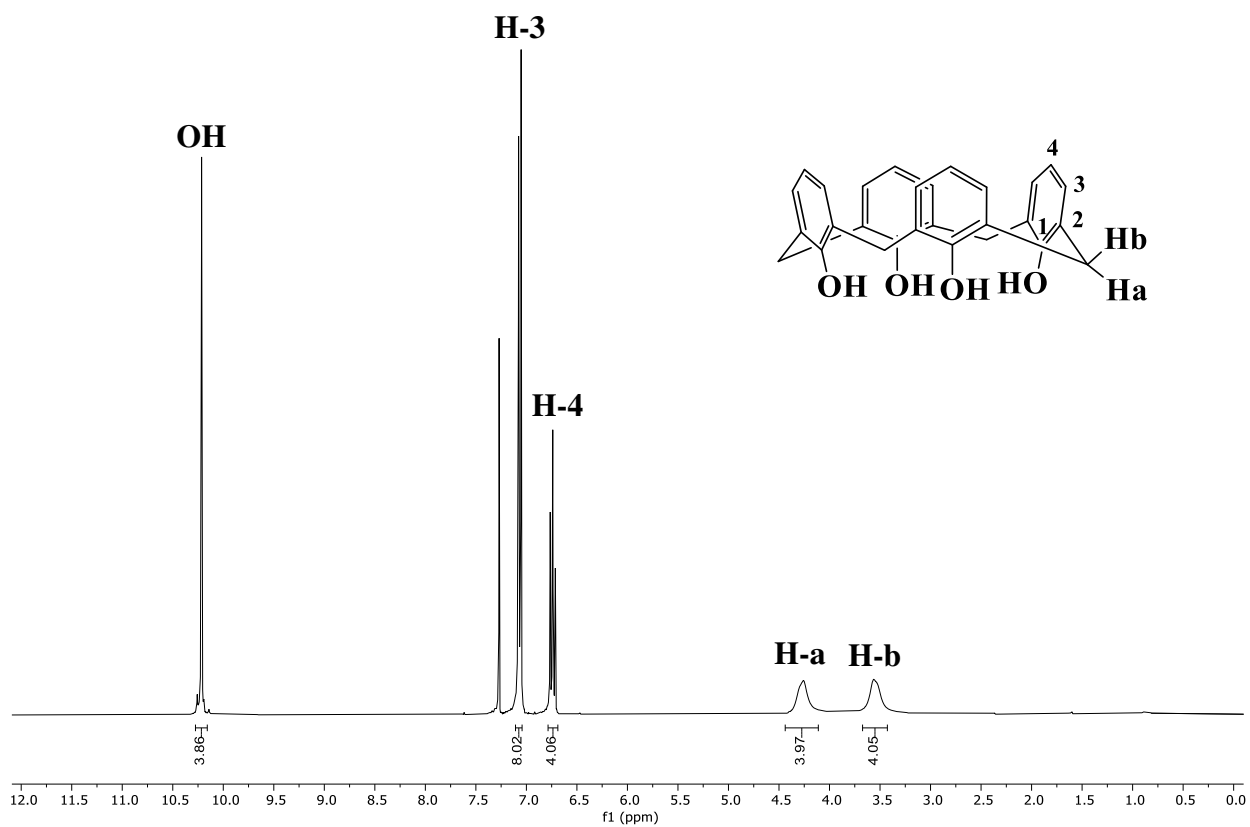


Figura 52: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do CX4.

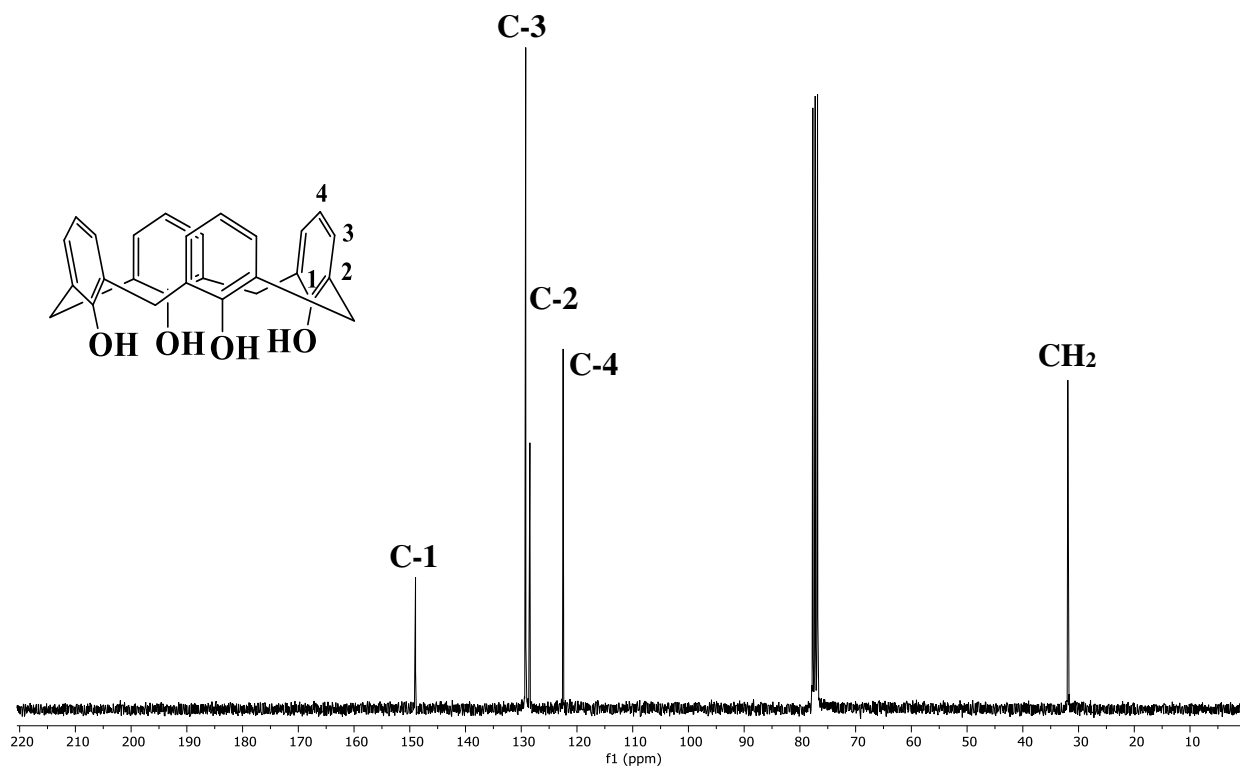


Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do CX4.

Ácido *p*-sulfônico calix[4]areno ($\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$): Sólido branco. IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3161, 1680, 1597, 1452, 1151, 1107, 1031, 889, 788, 618. RMN de ^1H (D_2O , 300 MHz): δ 3,84 (s, 8H, CH_2); 7,39 (s, 8H, H-3). RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz): δ 30,7 (CH_2); 126,6 (C-3); 128,2 (C-2); 135,8 (C-4); 151,9 (C-1).

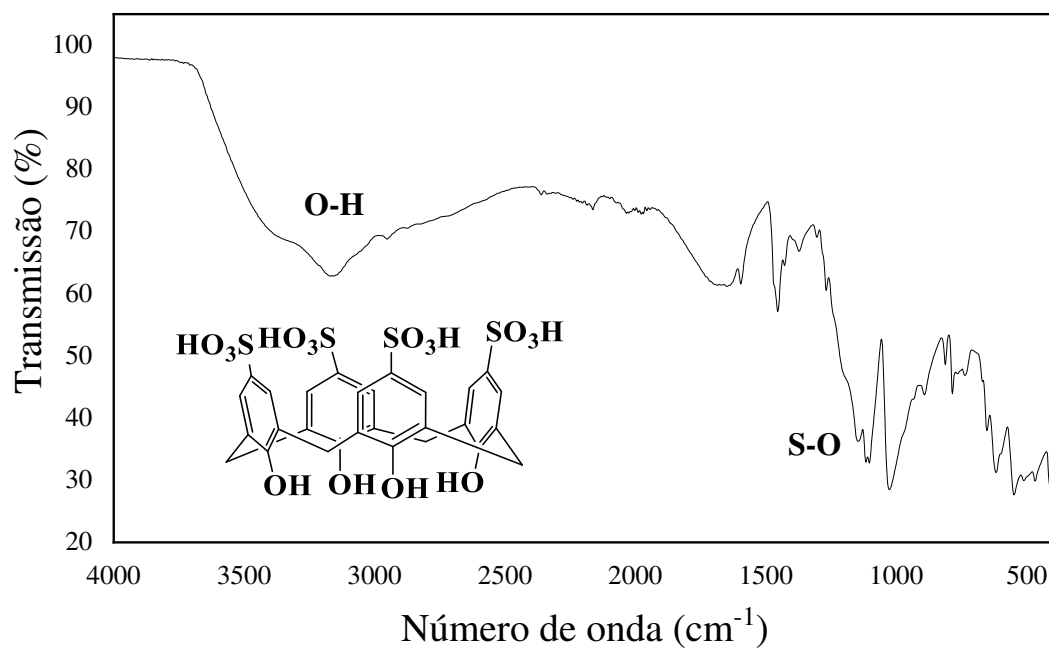


Figura 54: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) do CX4SO₃H.

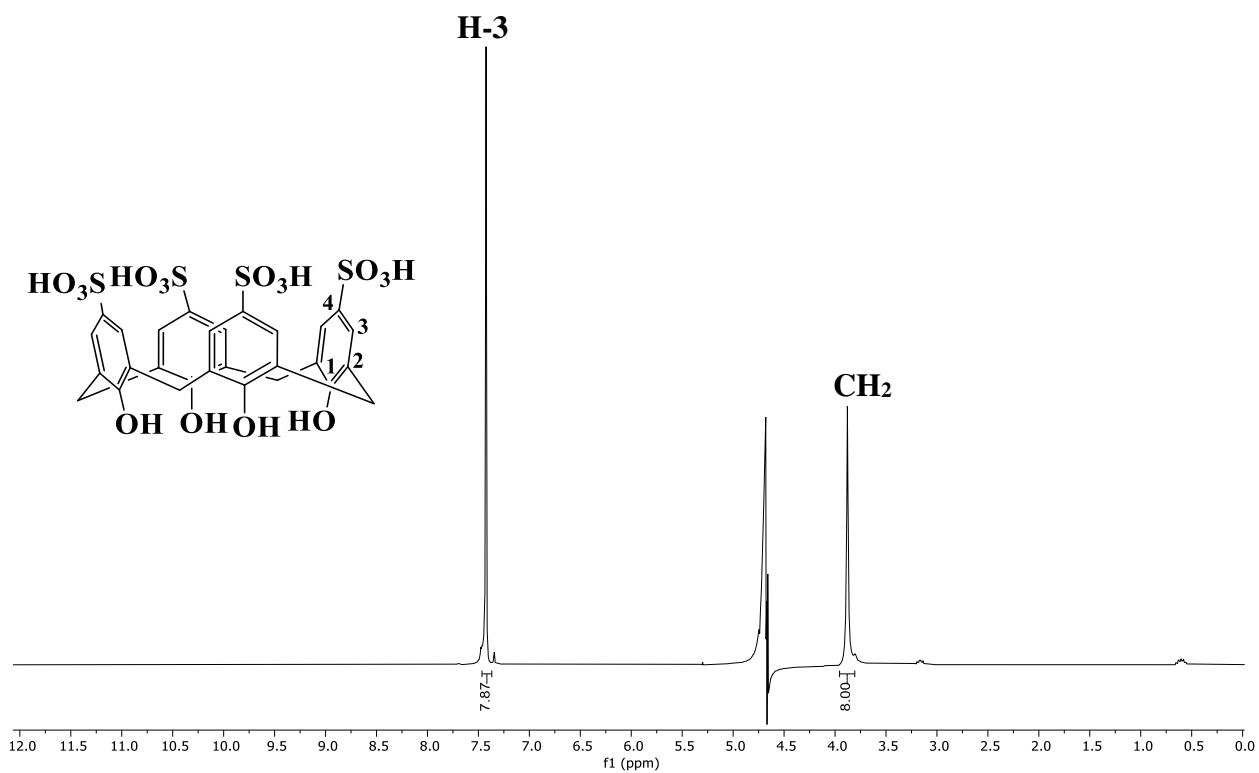


Figura 55: Espectro de RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) do CX4SO₃H.

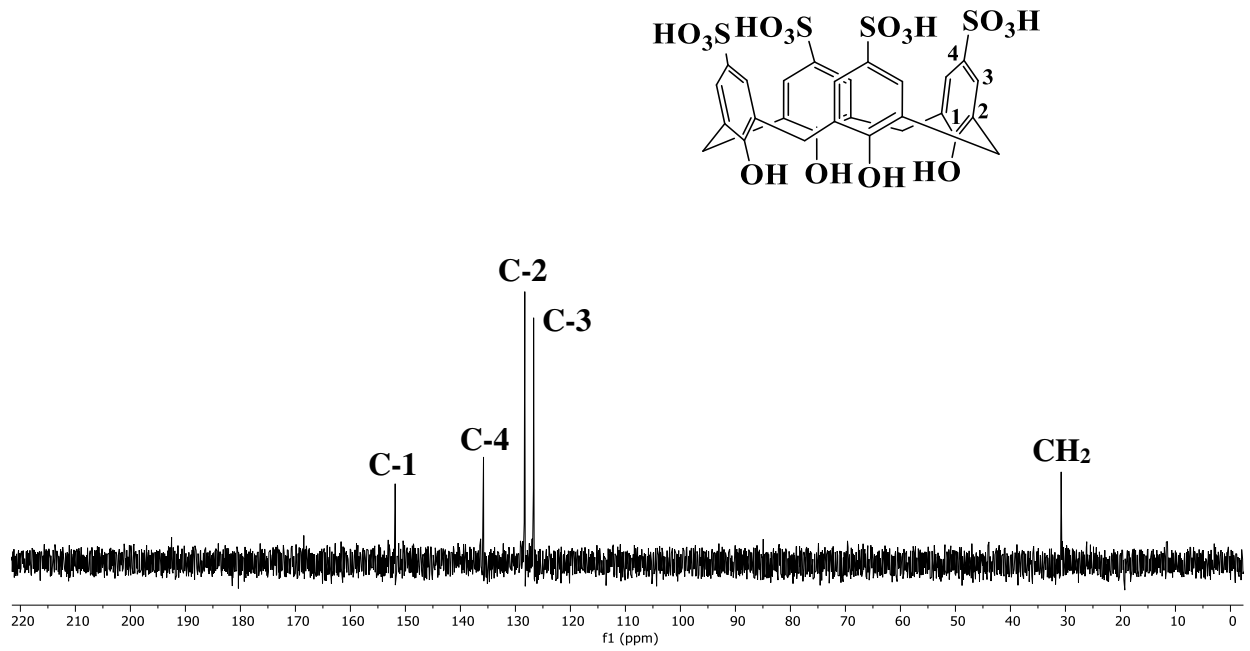


Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) do $\text{CX}_4\text{SO}_3\text{H}$.

8.2. Cromatograma das análises dos carboidratos presentes na fase aquosa do sistema bifásico

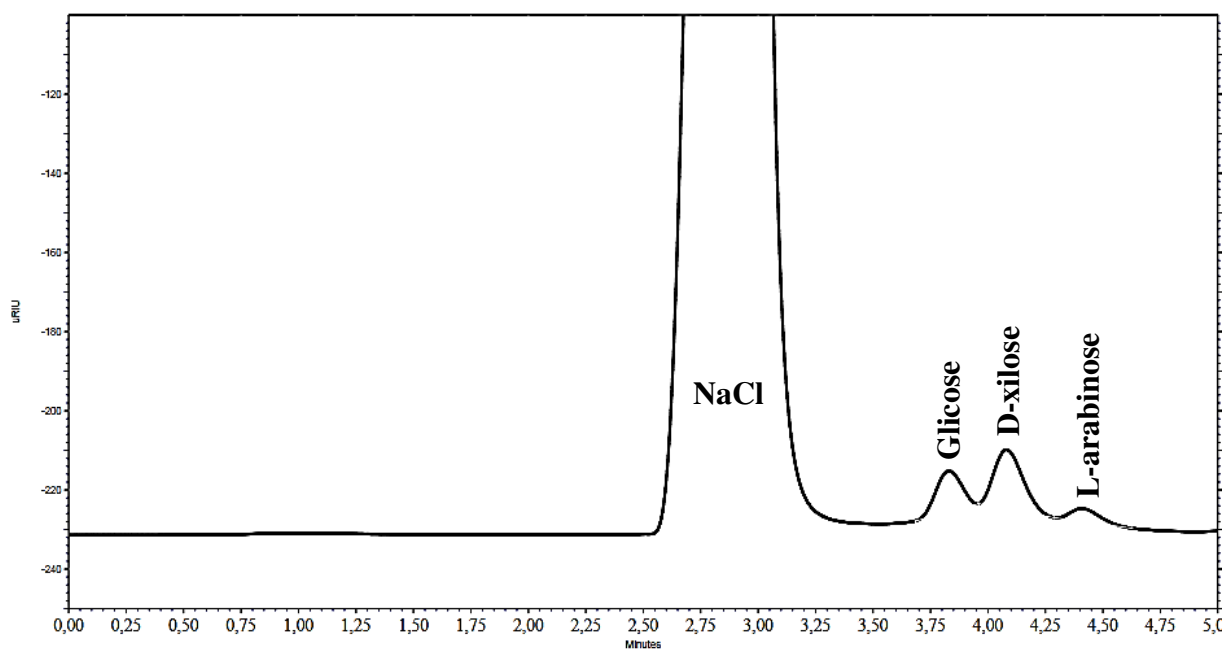


Figura 57: Cromatograma típico da análise de carboidratos presentes na fase aquosa nos experimentos com a biomassa de sabugo milho.

8.3. Raio-X

Tabela 7: Dados de cristalografia e refinamento para estruturas cristalinas das diidropiridinas **D12** e **D13**.

	D12	D13
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₅	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₅
Massa molecular (g mol ⁻¹)	429,88	401,83
Sistema cristalino	triclínico	monoclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$	P21/n
<i>Z</i>	2	4
Dimensões da célula unitária		
<i>a</i> /Å	7,5383(2)	7,40360(10)
<i>b</i> /Å	8,5409(3)	11,4813(3)
<i>c</i> /Å	16,5604(5)	22,1285(4)
$\alpha, \beta, \gamma / ^\circ$	92,300(3), 101,837(3), 96,384(3)	90, 91,195(2), 90
Volume (Å ³)	1034,91(6)	1880,58(6)
T/K	100,00(2)	100,00(10)
Radiação	CuK α	Cu K α
Densidade calculada (g/cm ³)	1,380	1,419
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)	1,936	2,092
Faixa θ para coleta de dados (°)	5,222-70,063	4,3320-78,7830
Faixas de índice		
<i>h</i>	-9 -9	-9 -9
<i>k</i>	-10 -10	-14 -14
<i>l</i>	-20 -20	-28 -28
Reflexões coletadas	17764	22297
Reflexões independentes	3934	18994
<i>R</i> _{int}	0,039	0,069
Completude para θ max (%)	98,9	99,1
<i>F</i> 000	452,0	840,0
Parâmetros refinados	271	257

Qualidade de ajuste em F^2	1,068	1,143
R_1 para $I > 2\sigma(I)$	0,0533	0,0947
w R_2 para todos os dados	0,1626	0,2793
$\Delta\rho_{\max} / \Delta\rho_{\min} (e/\text{\AA}^3)$	0,5800/-0,5300	0,853/-1,75
Código de depósito CCDC	2353476	2353481

8.4. Espectros de massas do estudo mecanístico

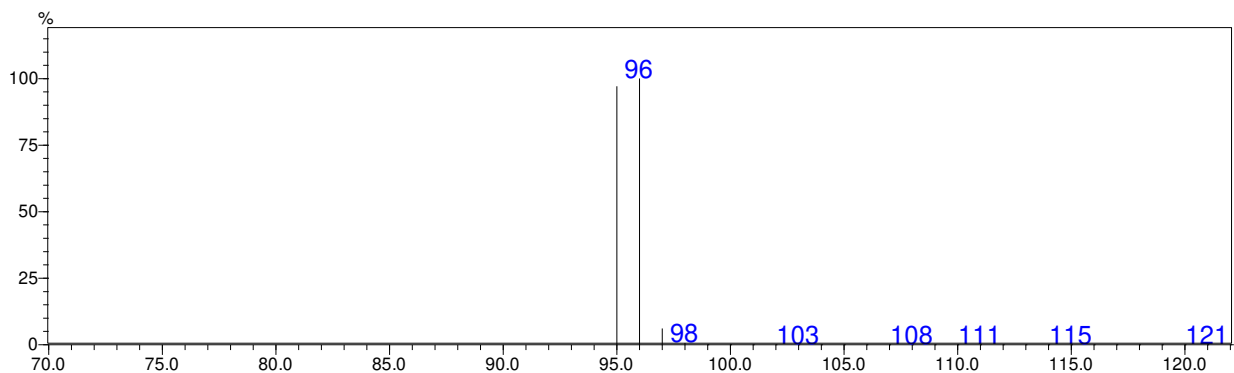


Figura 58: Espectro de massas (IE 70 eV) do furfural.

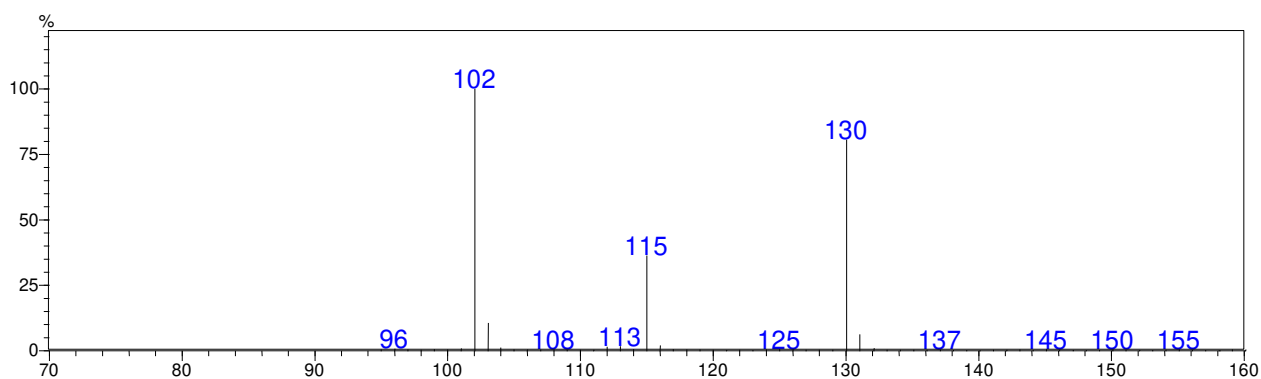


Figura 59: Espectro de massas (IE 70 eV) do acetoacetato de etila.

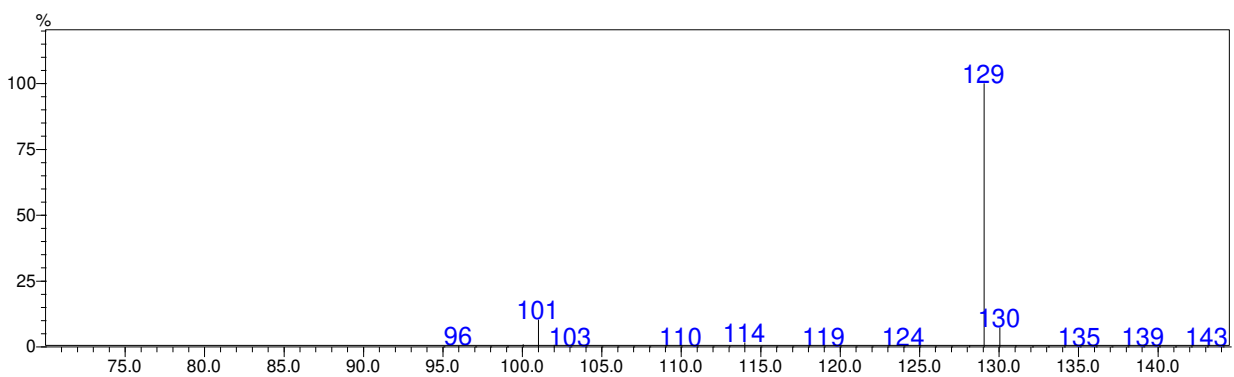


Figura 60: Espectro de massas (IE 70 eV) da enamina formada pela reação do acetoacetato de etila e a amônia.

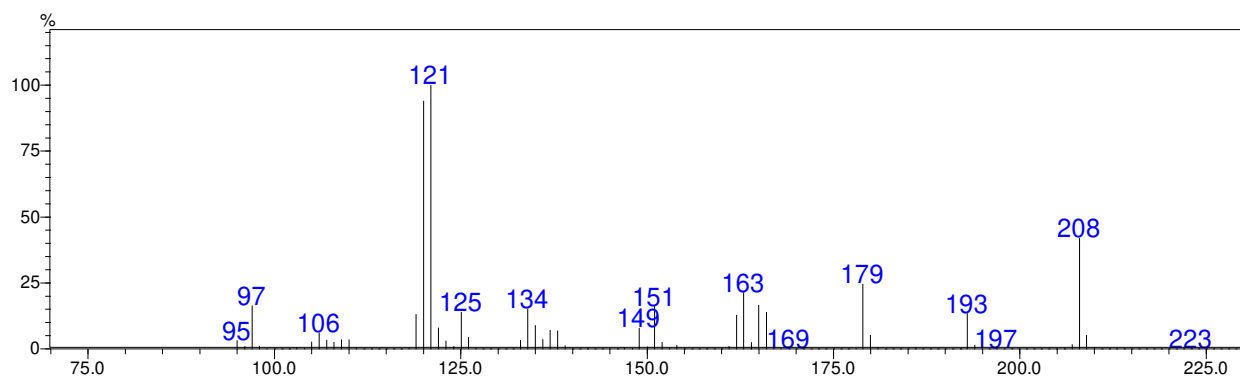


Figura 61: Espectro de massas (IE 70 eV) de um dos isômeros produto da reação aldólica formada pela reação do acetoacetato de etila e o furfural.

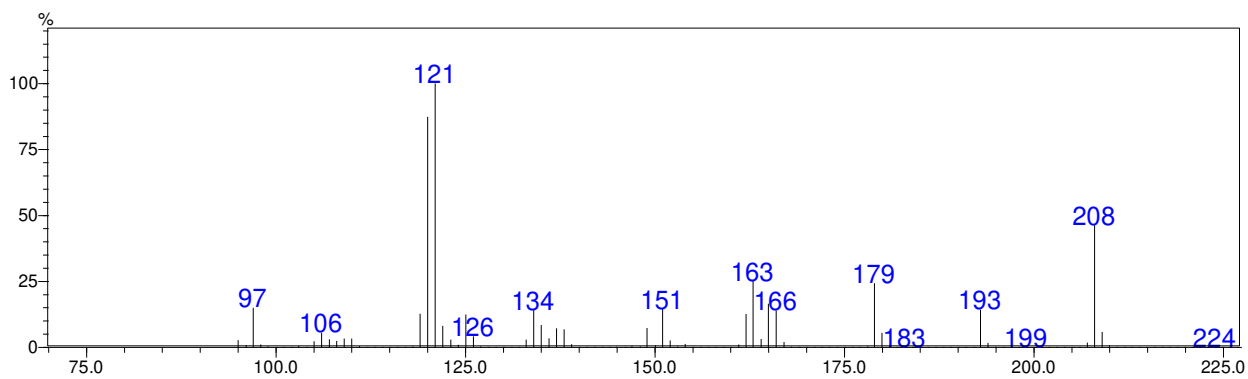


Figura 62: Espectro de massas (IE 70 eV) do outro isômero produto da reação aldólica formada pela reação do acetoacetato de etila e o furfural.

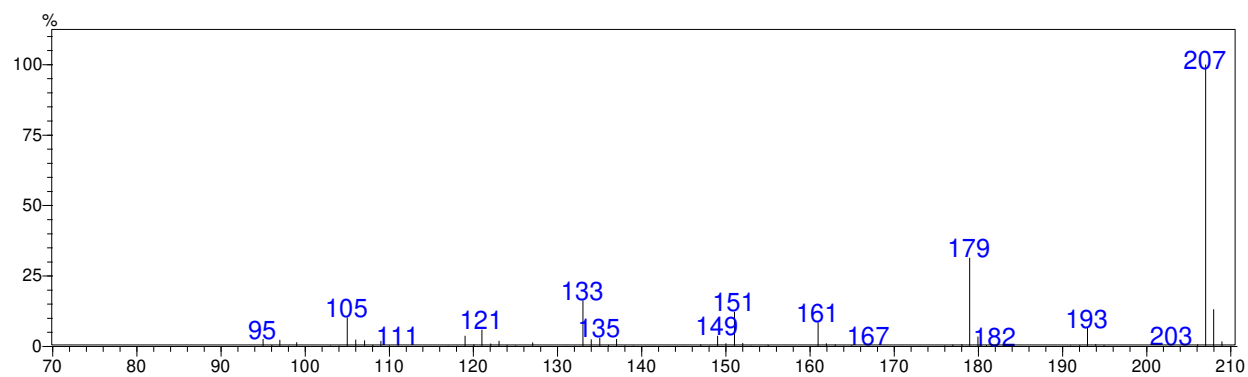


Figura 63: Espectro de massas (IE 70 eV) de um dos isômeros da imina.

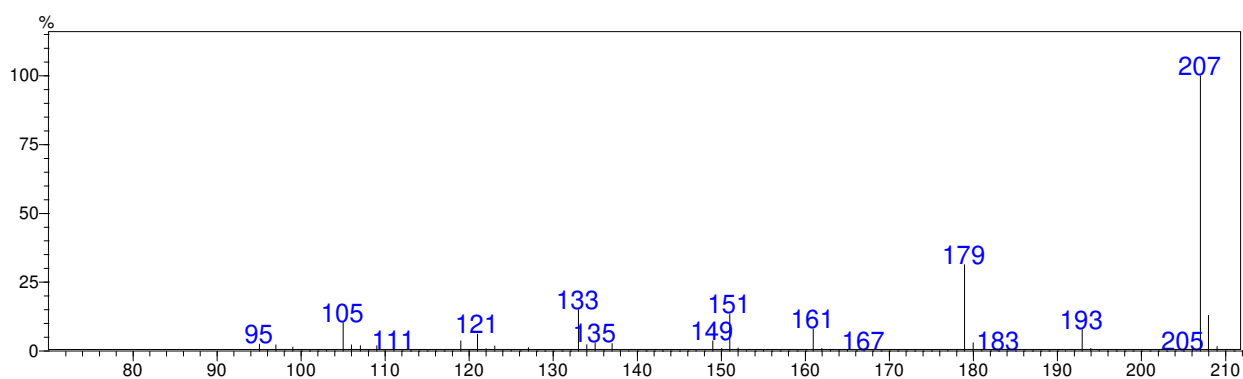


Figura 64: Espectro de massas (IE 70 eV) do outro isômero da imina.

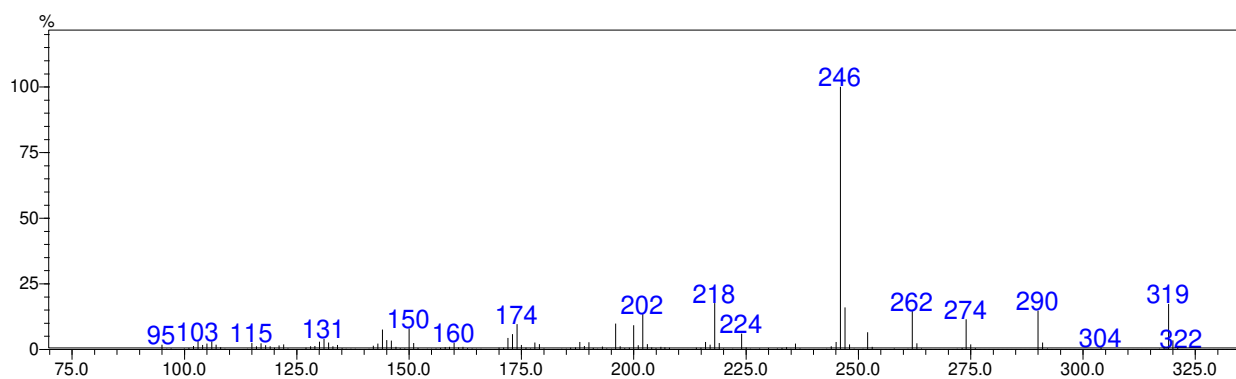


Figura 65: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D1**.

8.5. Espectros das diidropiridinas D2-D21

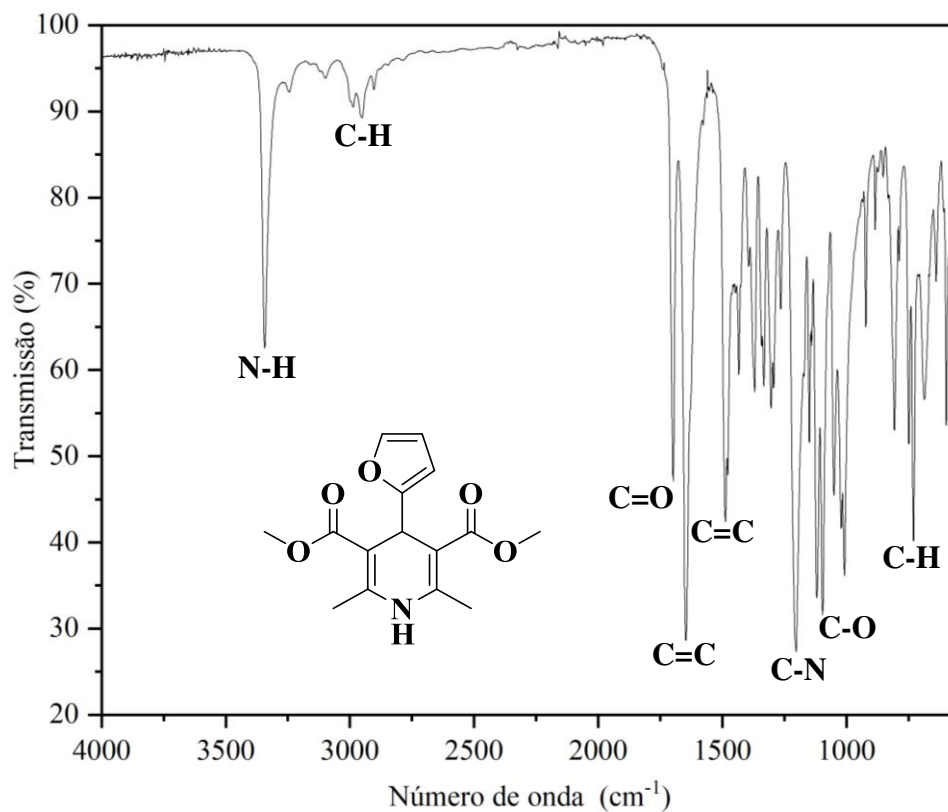


Figura 66: Espectro de infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D2**.

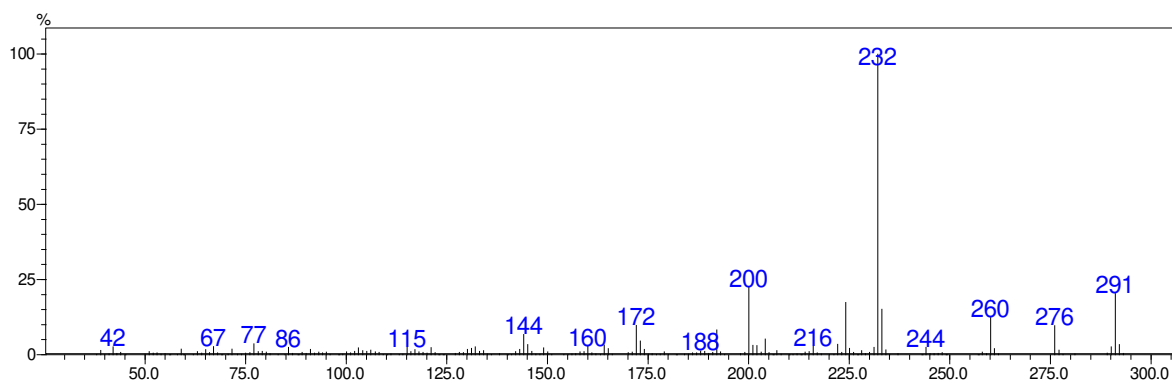


Figura 67: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D2**.

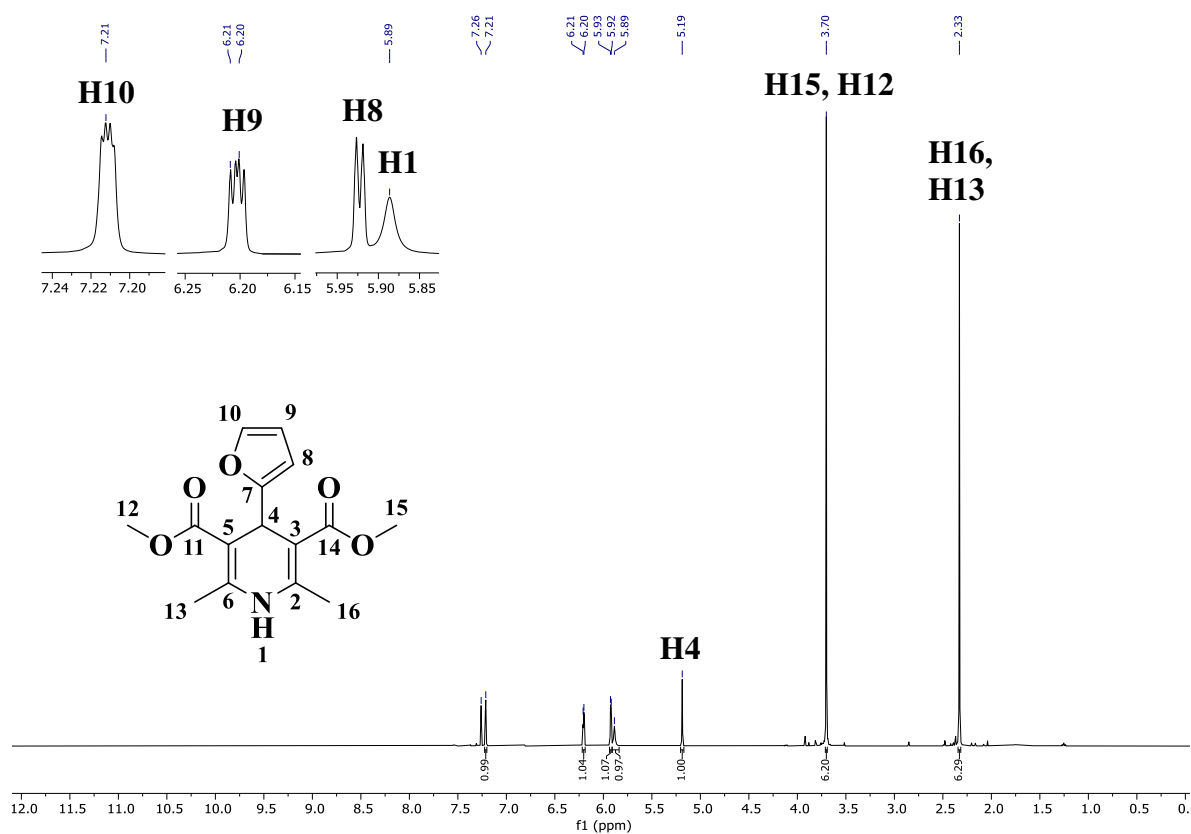


Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D2**.

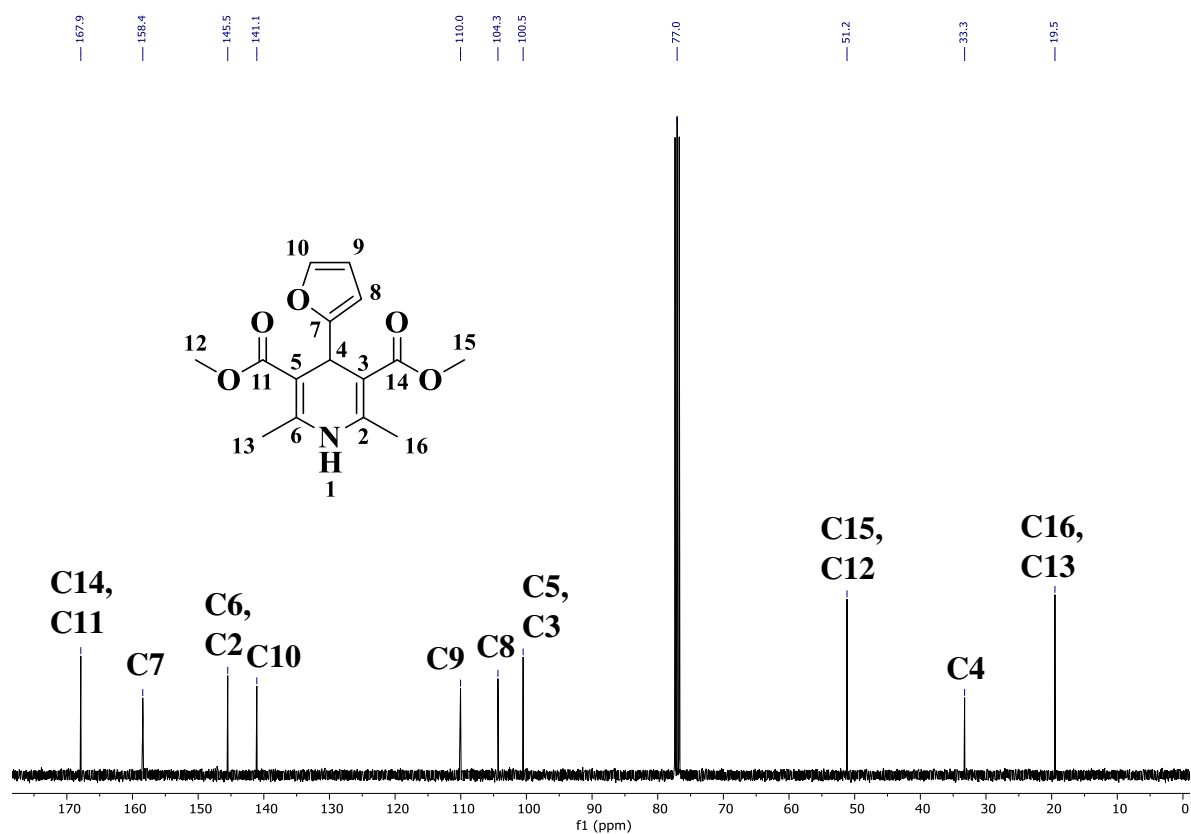


Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D2**.

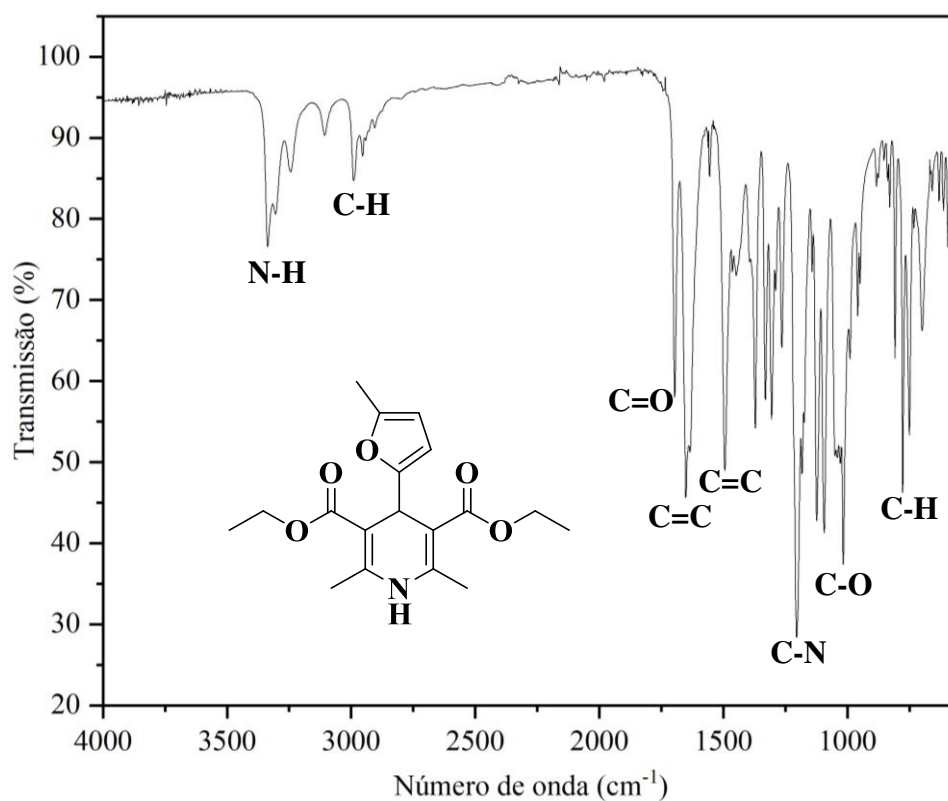


Figura 70: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D3**.

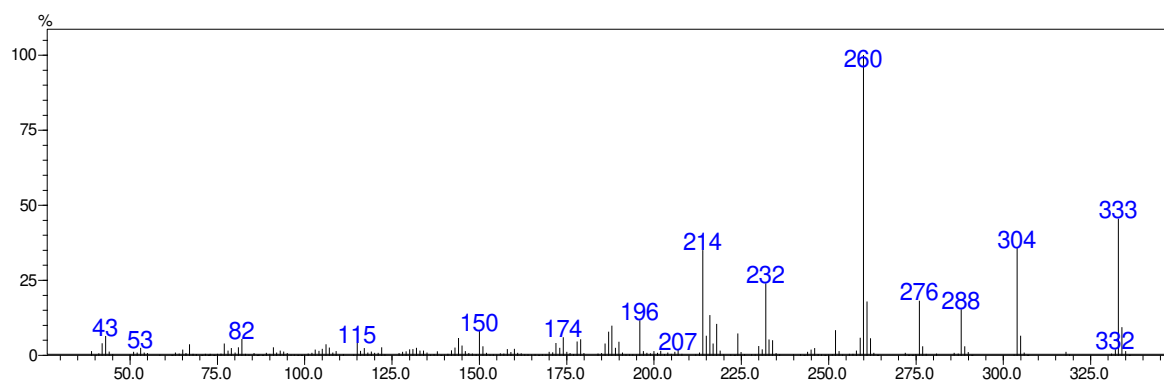


Figura 71: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D3**.

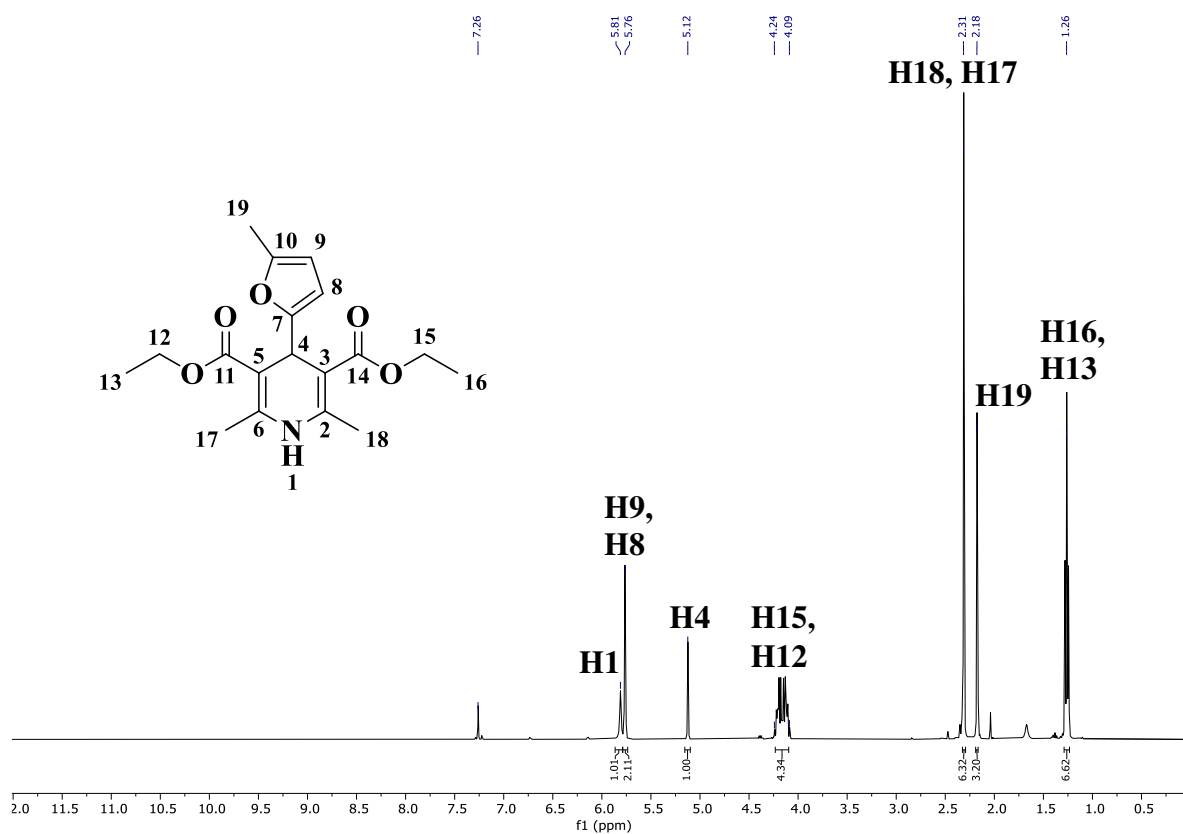


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina D3.

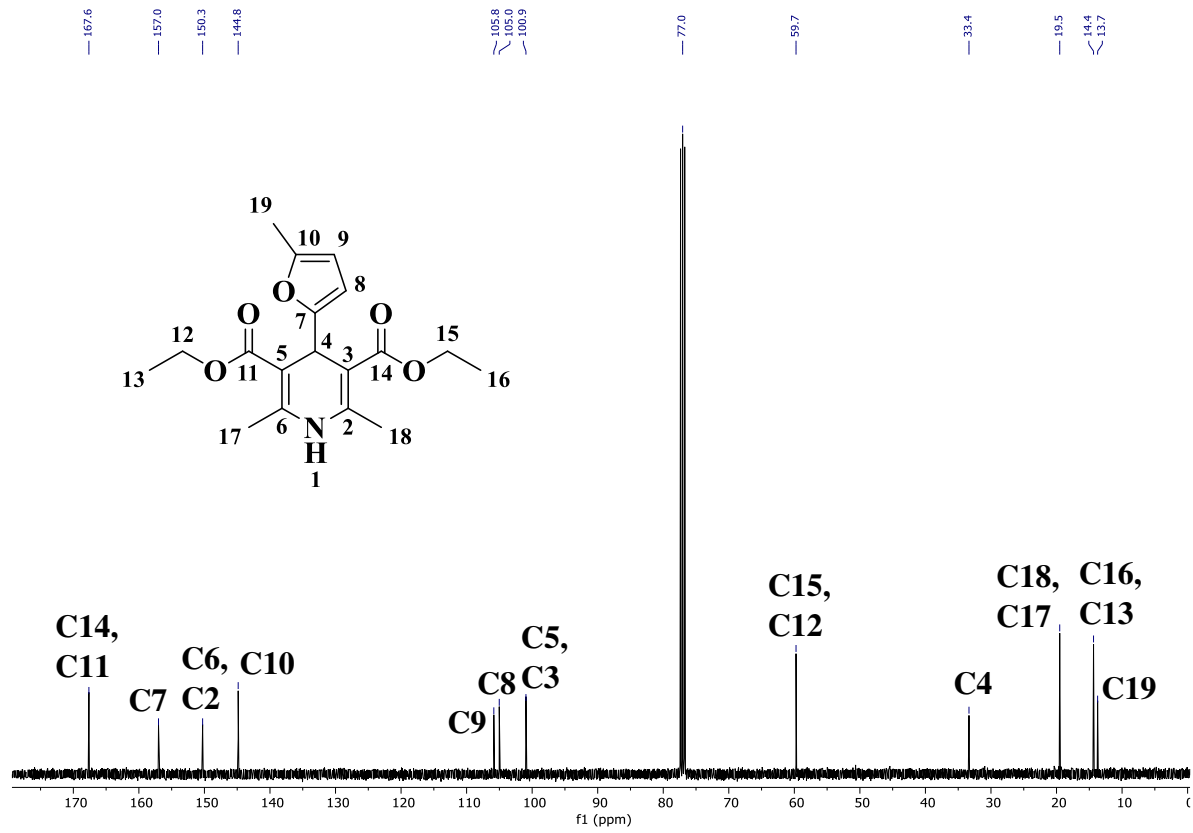


Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D3**.

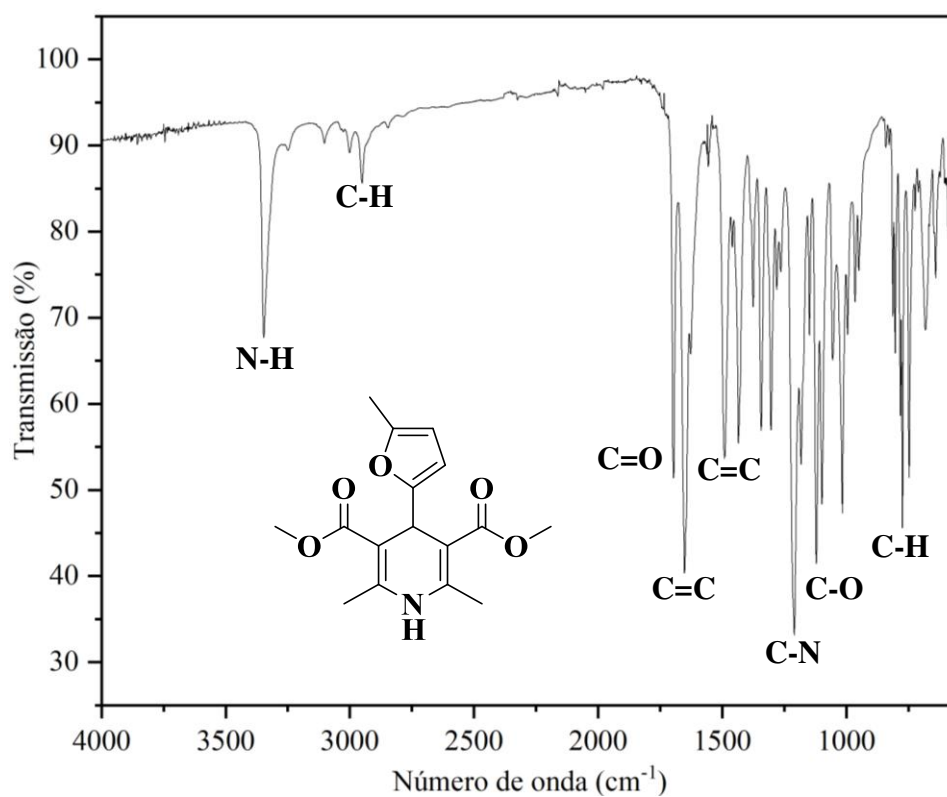


Figura 74: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D4**.

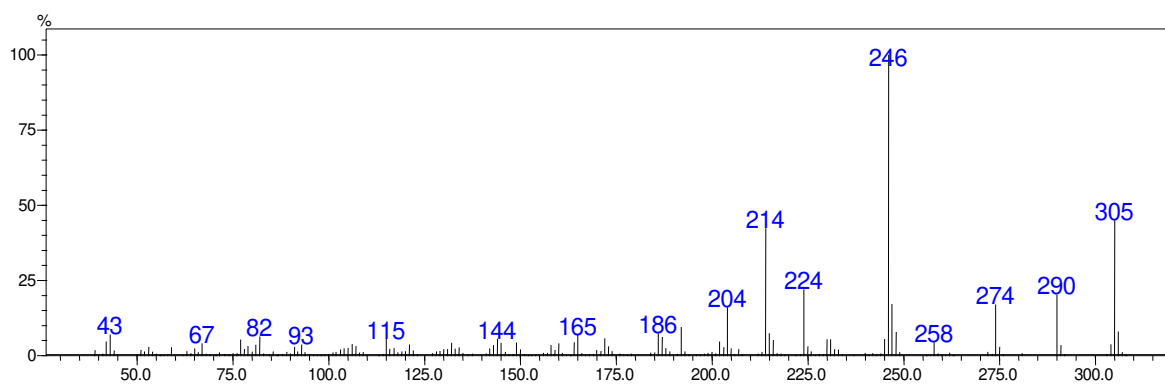


Figura 75: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D4**.

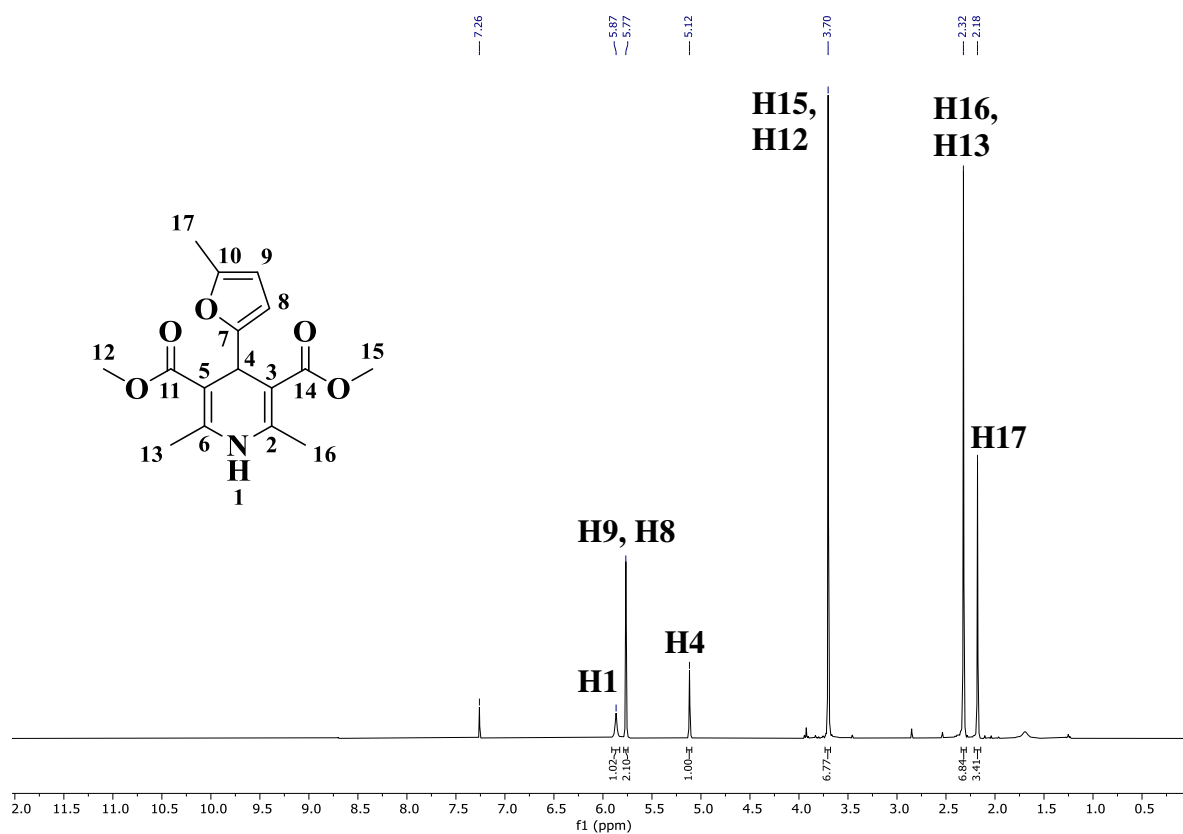


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D4**.

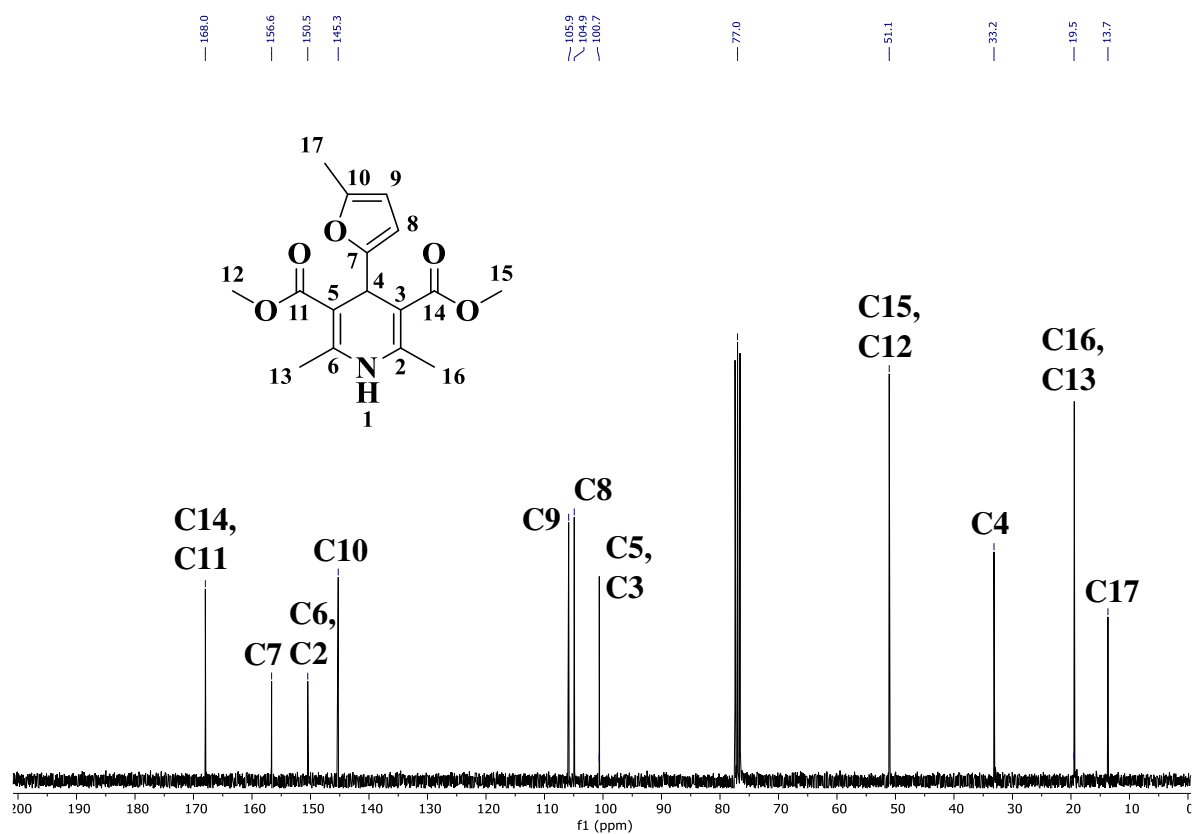


Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D4**.

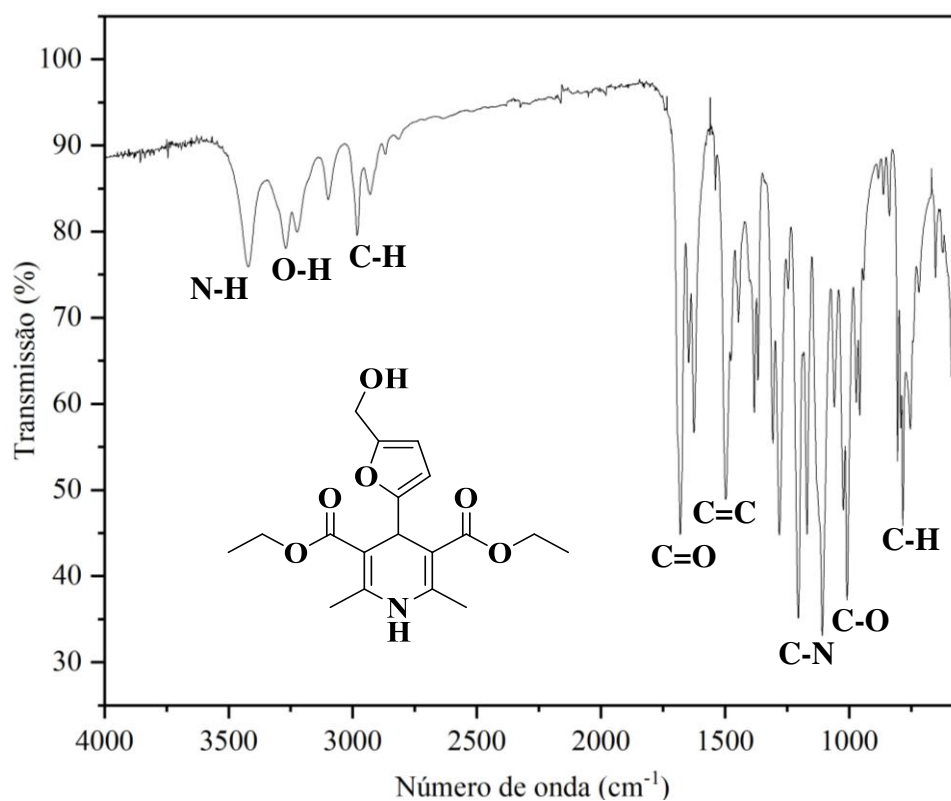


Figura 78: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D5**.

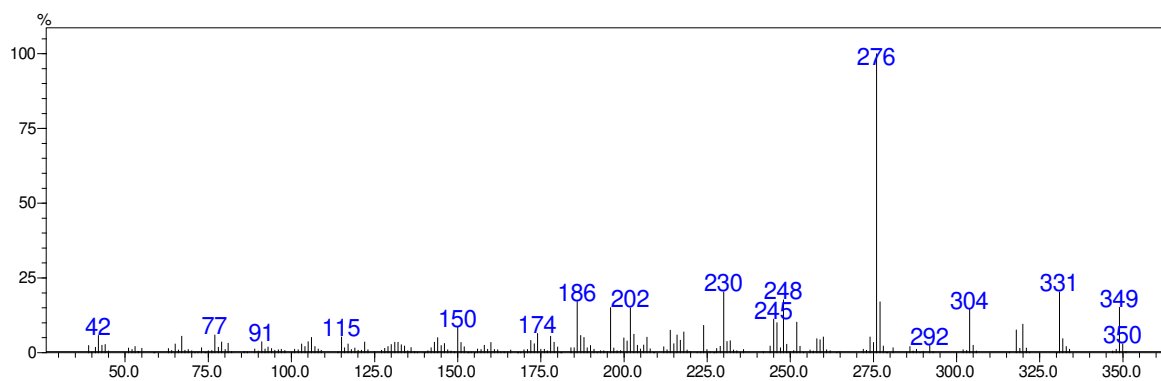


Figura 79: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D5**.

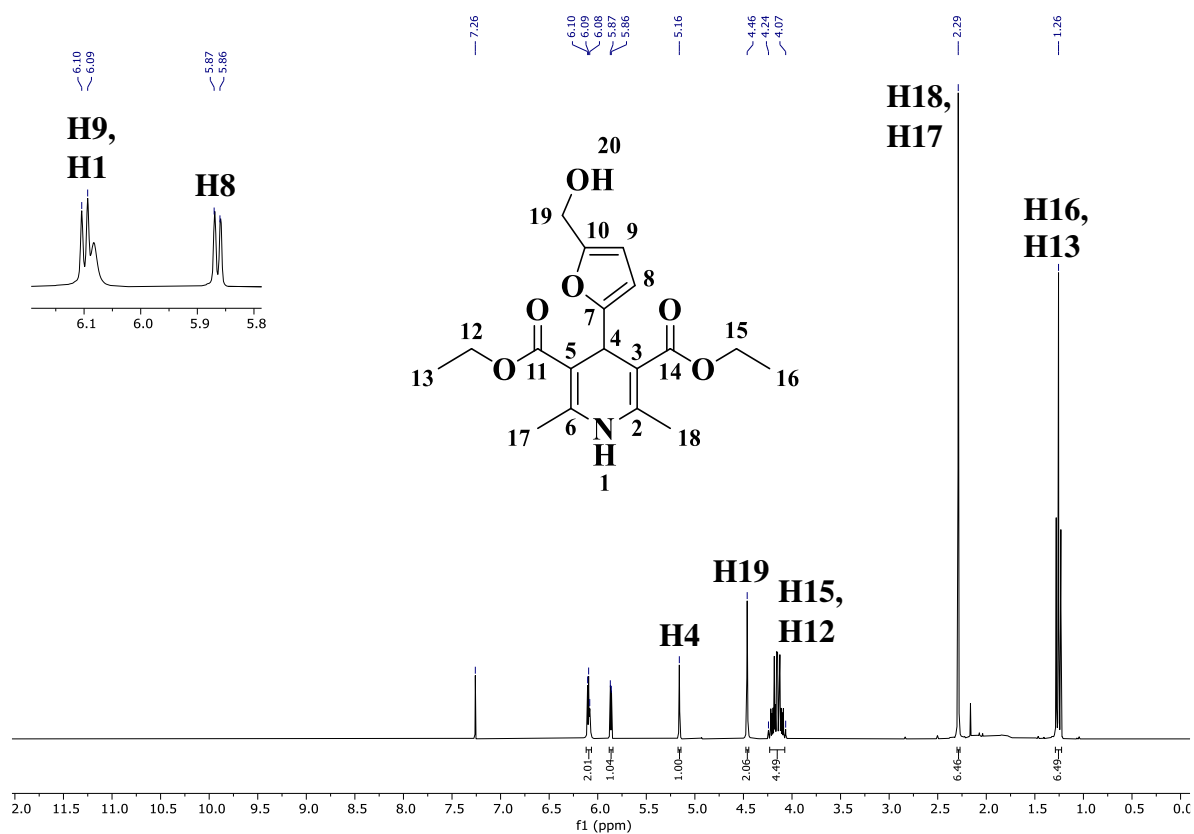


Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D5**.

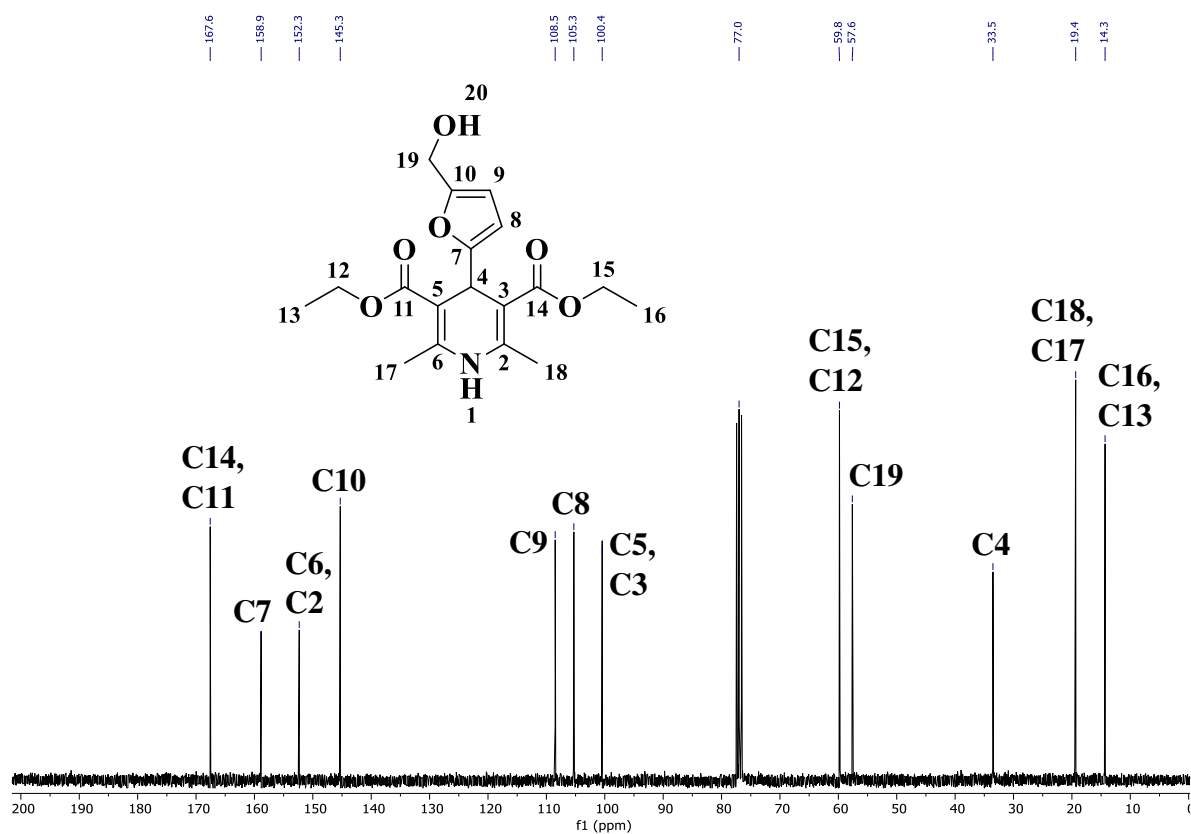


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D5**.

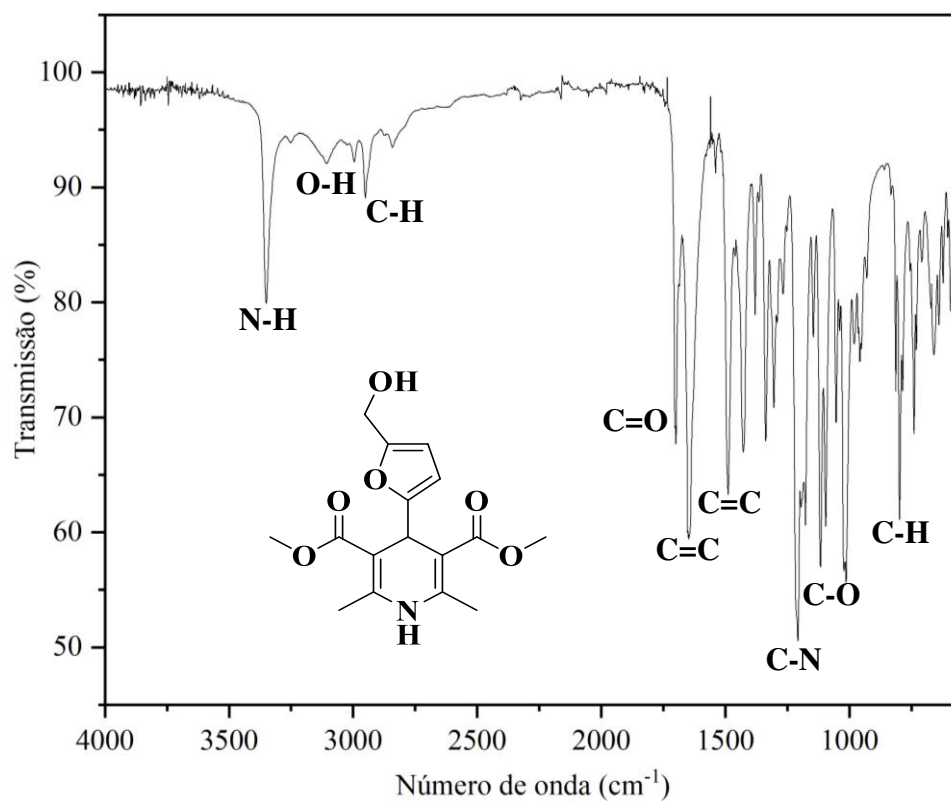


Figura 82: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D6**.

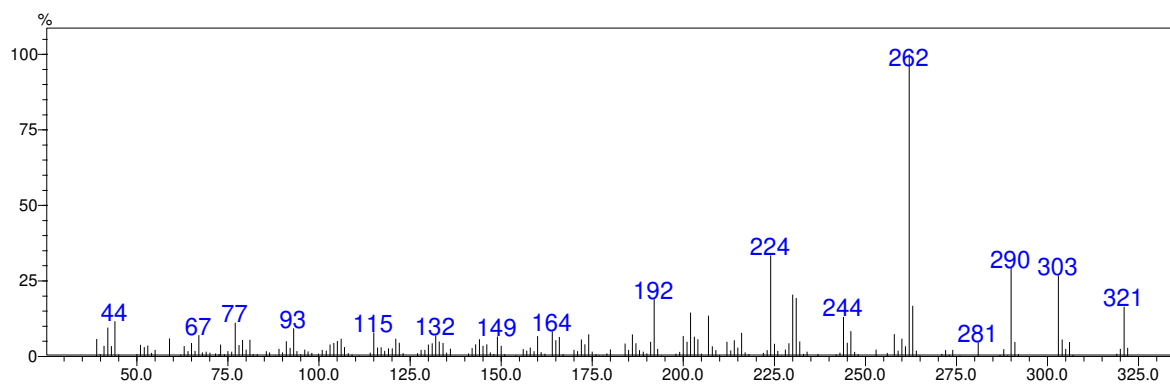


Figura 83: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D6**.

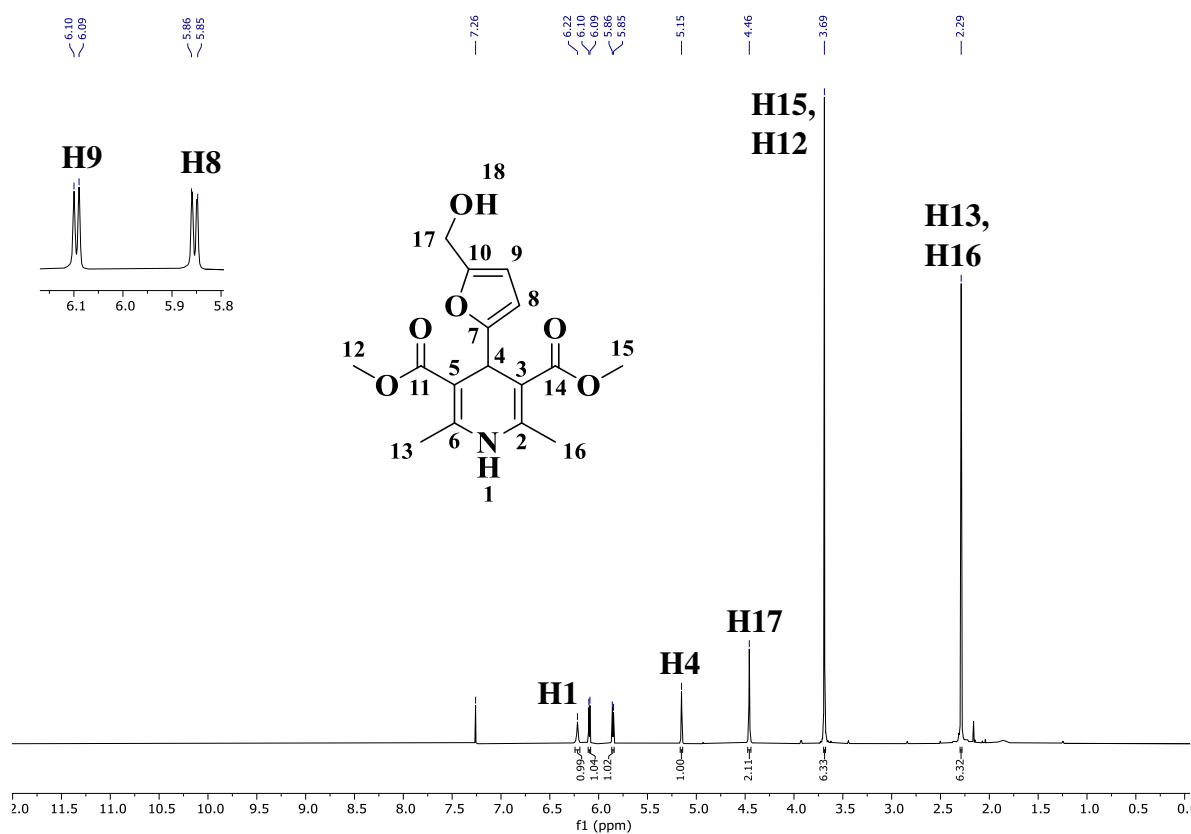


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D6**.

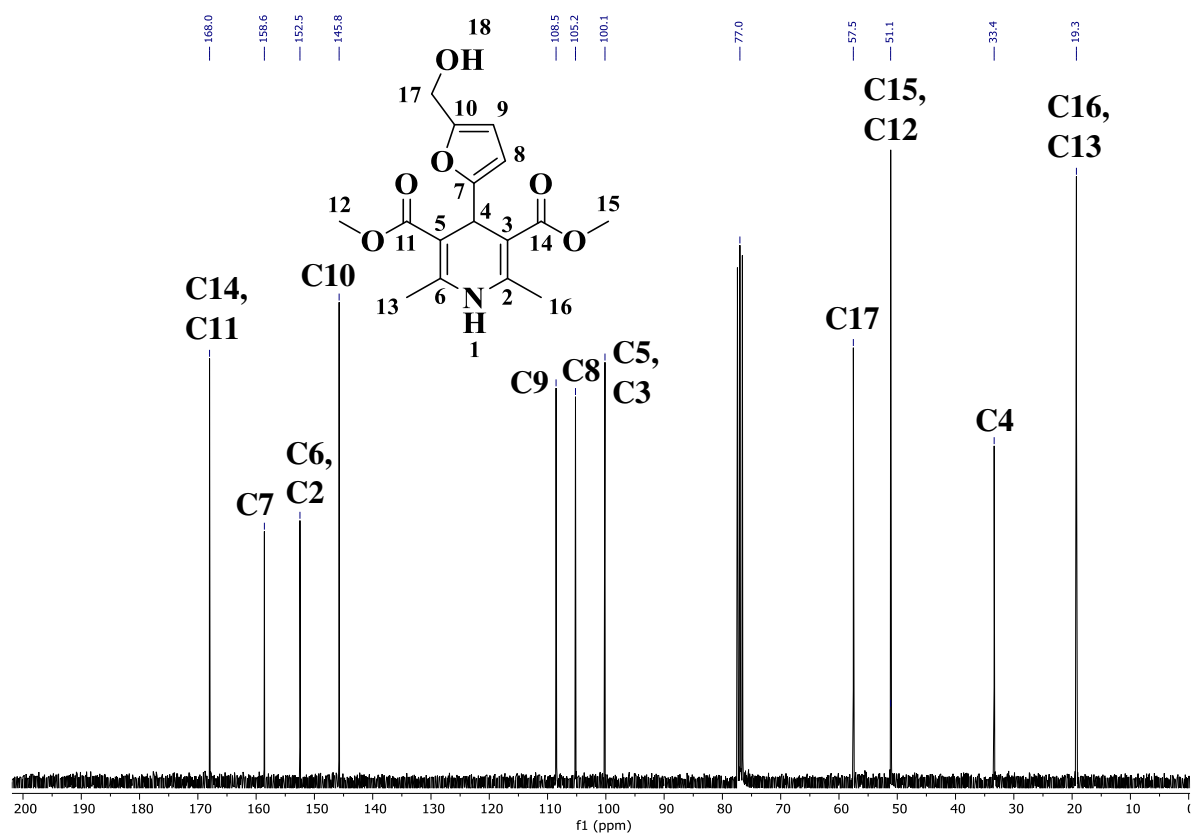


Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D6**.

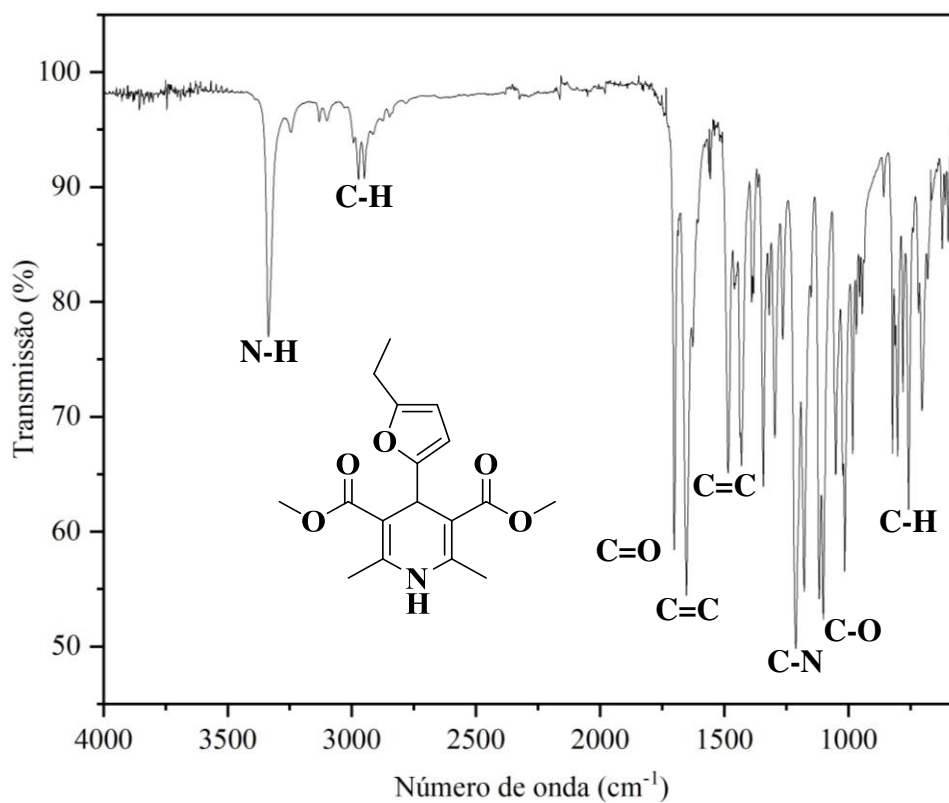


Figura 86: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D7**.

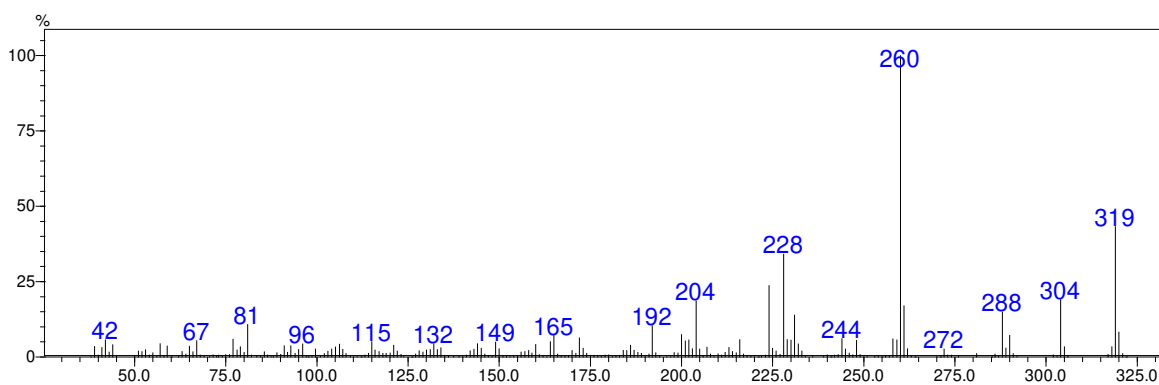


Figura 87: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D7**.

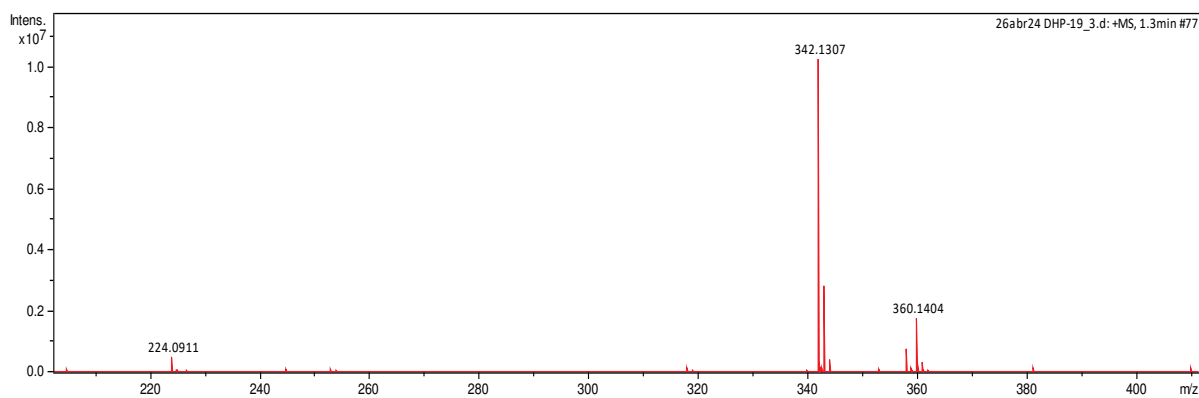


Figura 88: Espectro de massas de alta resolução (ESI) da diidropiridina **D7**.

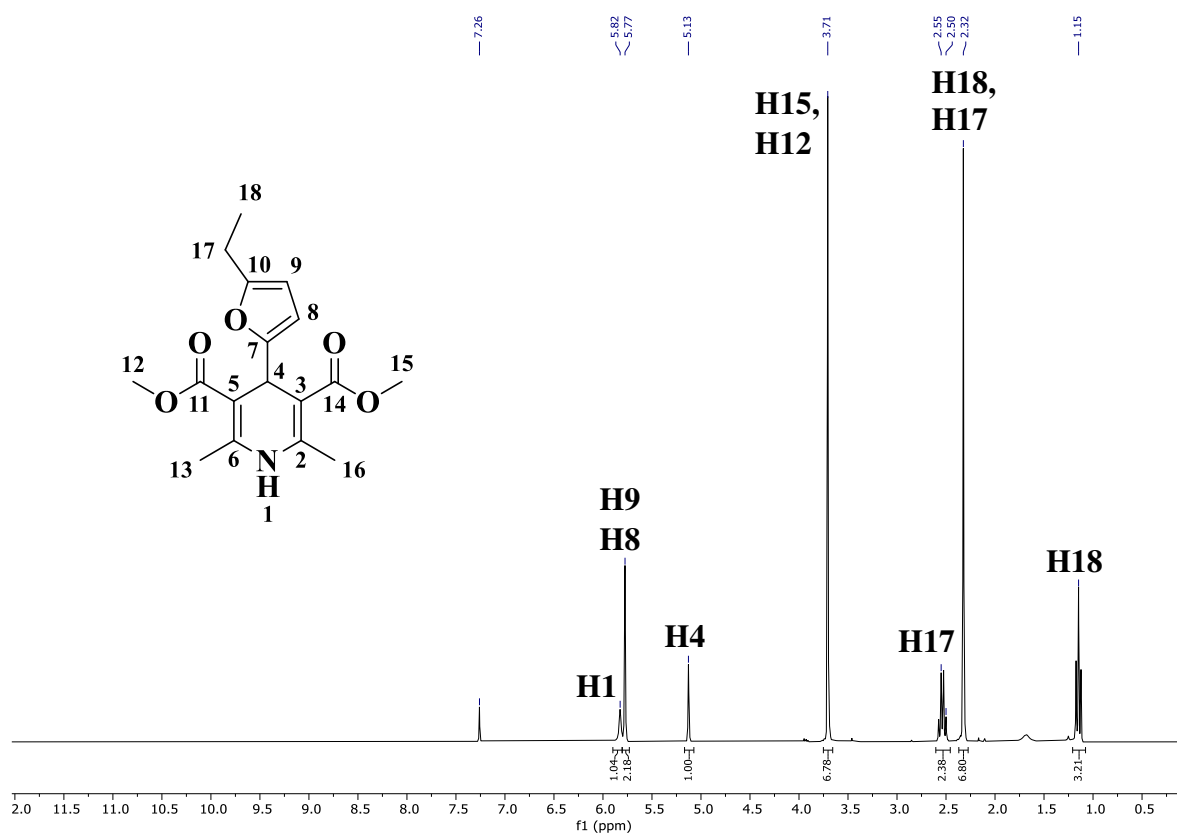


Figura 89: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃) da diidropiridina **D7**.

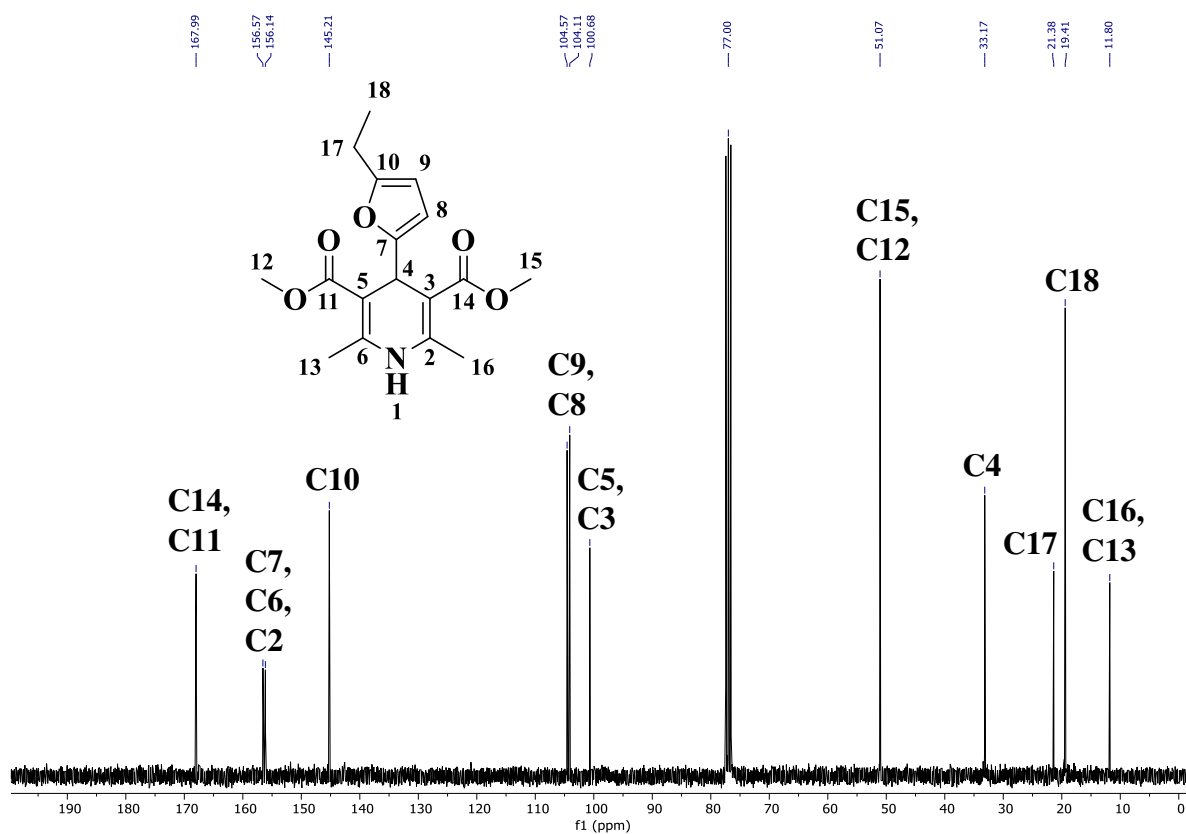


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D7**.

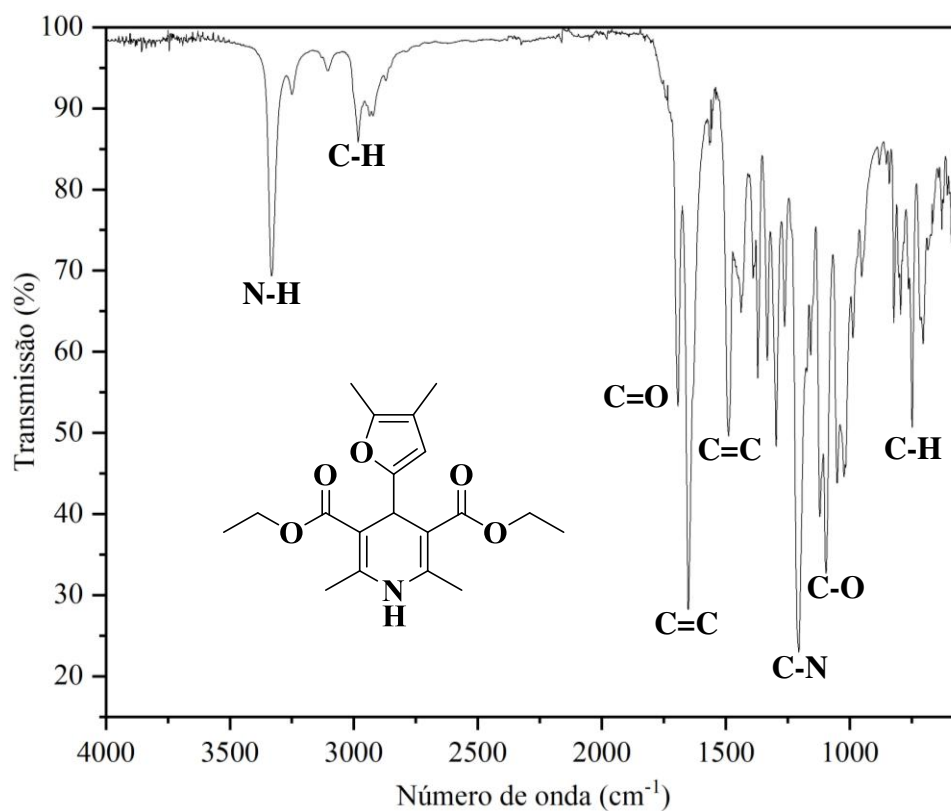


Figura 91: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D8**.

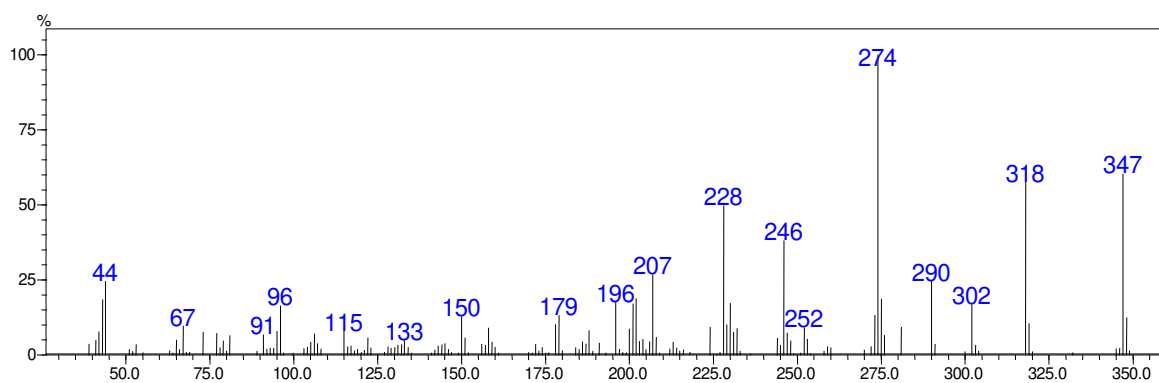


Figura 92: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D8**.

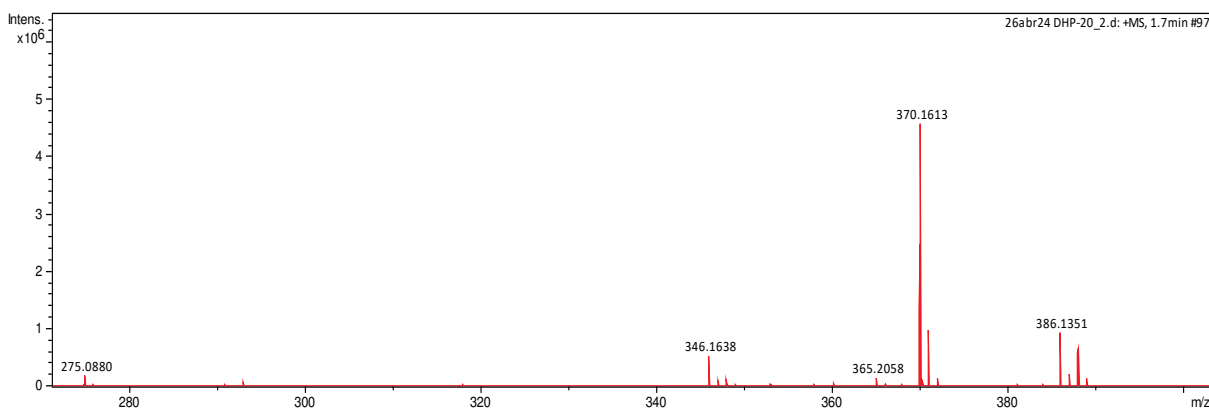


Figura 93: Espectro de massas de alta resolução (ESI) da diidropiridina **D8**.

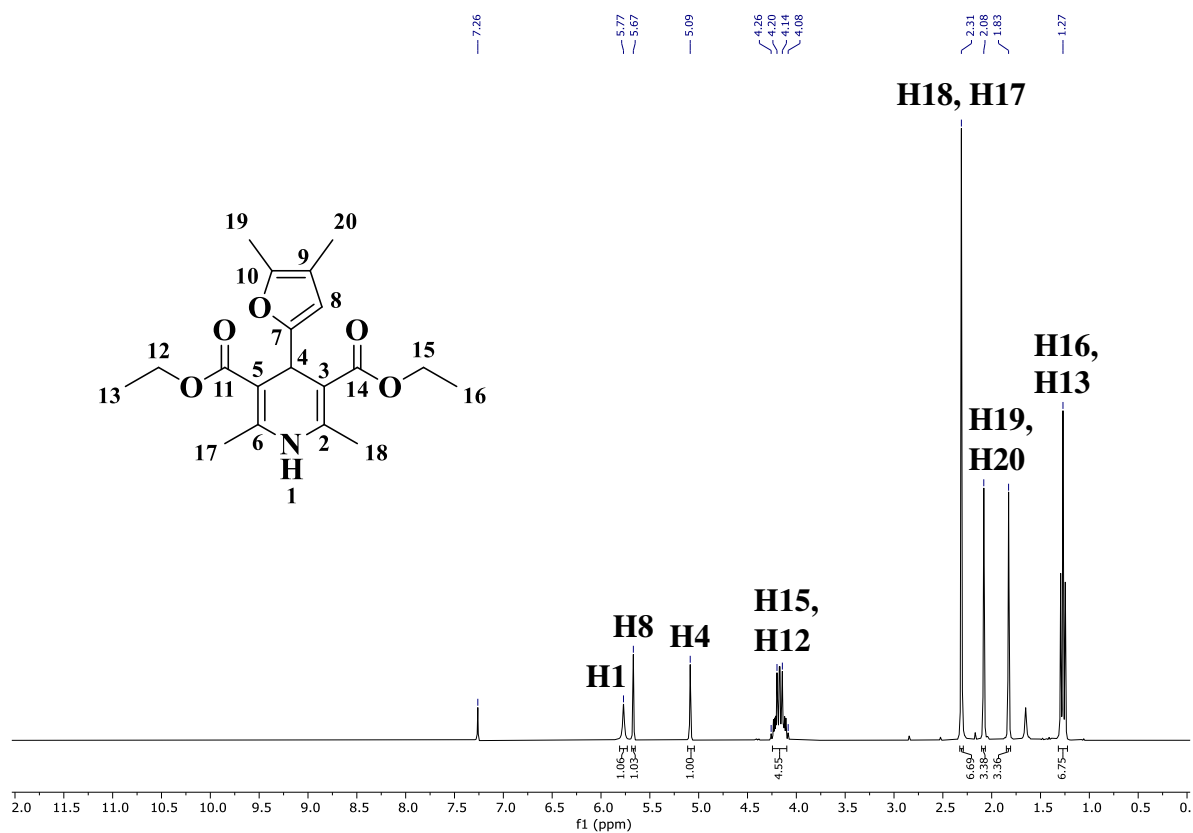


Figura 94: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃) da diidropiridina **D8**.

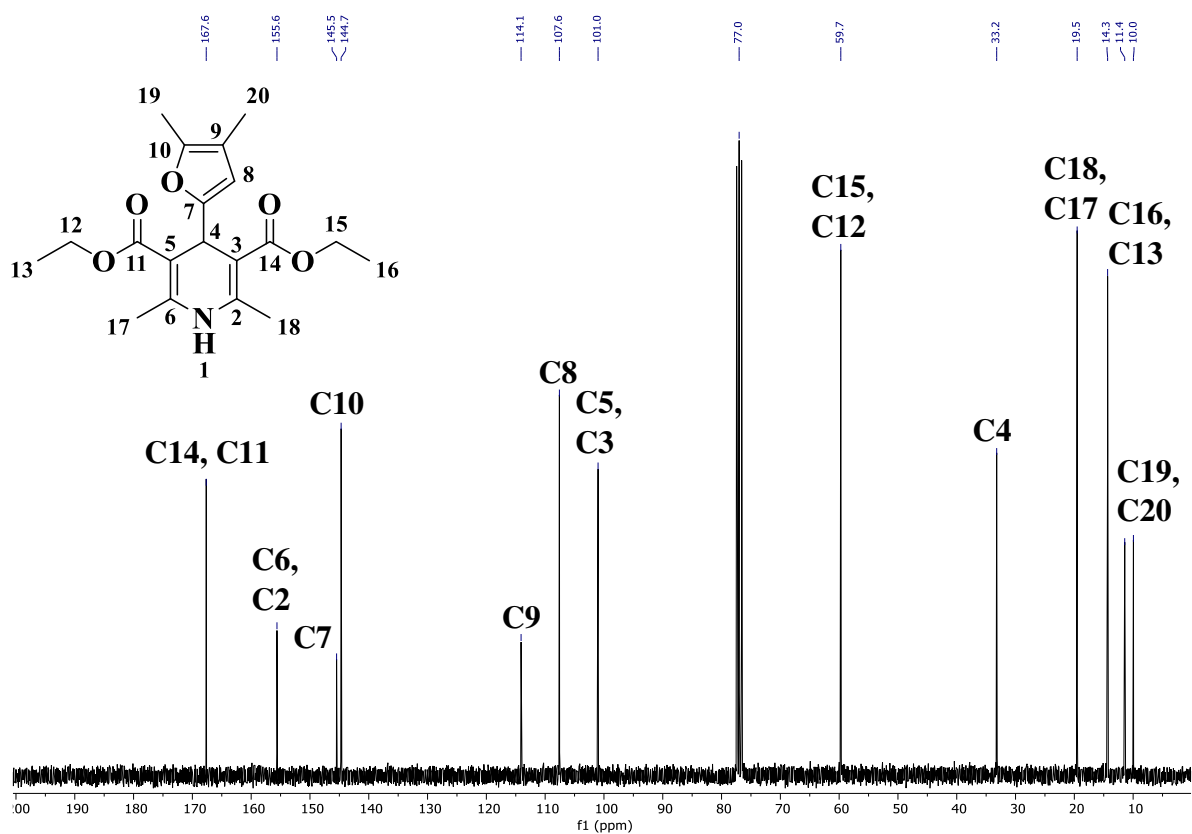


Figura 95: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D8**.

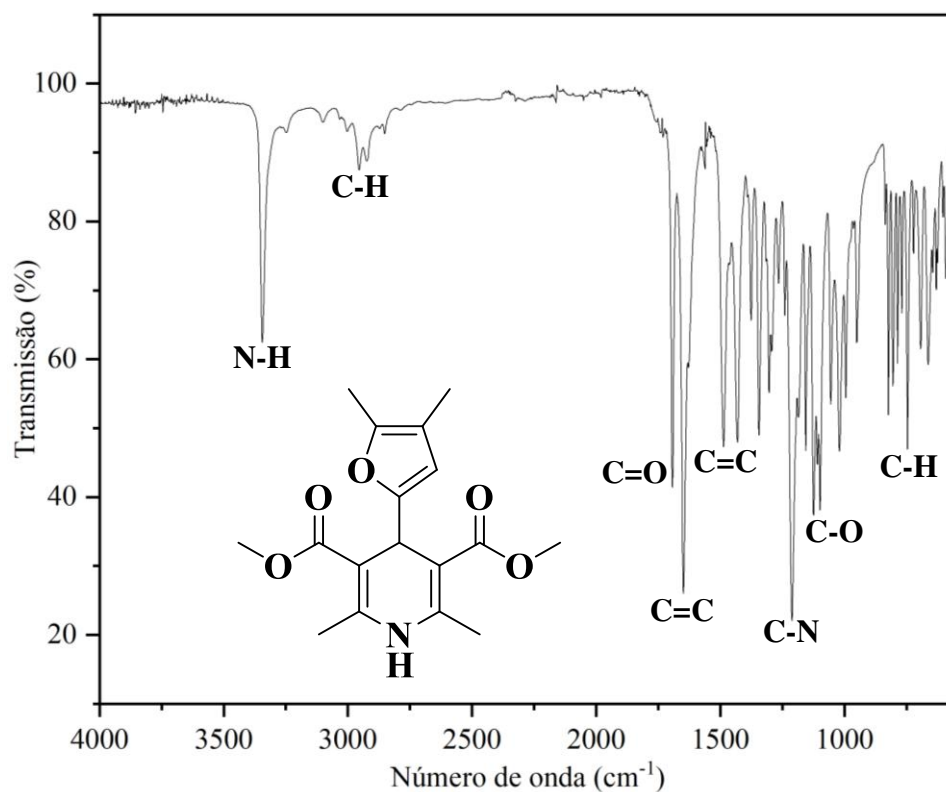


Figura 96: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D9**.

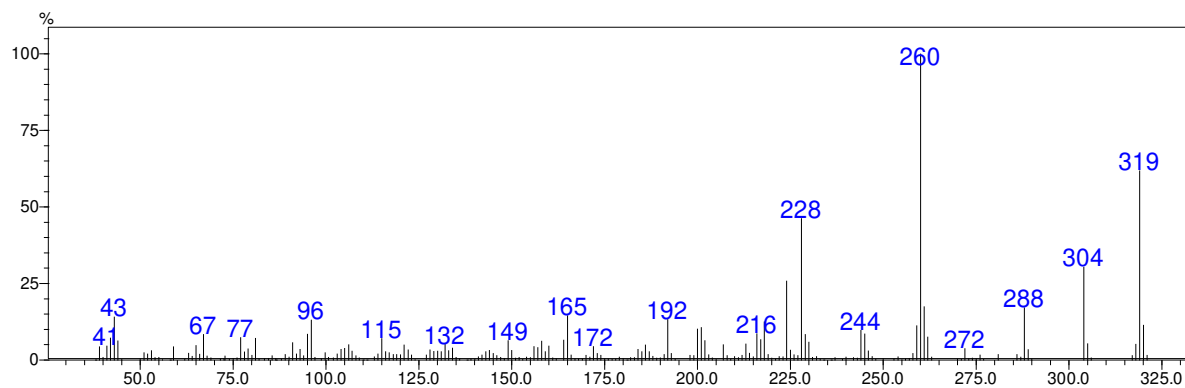


Figura 97: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D9**.

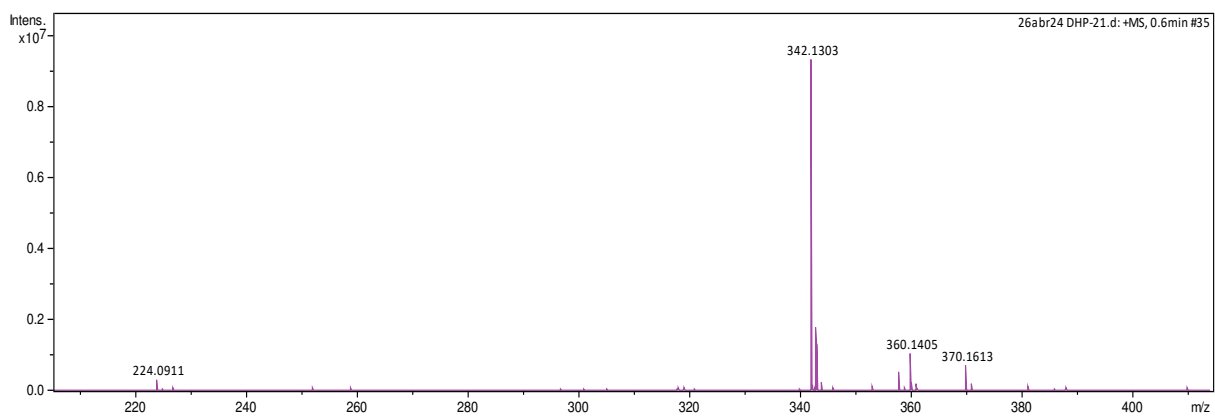


Figura 98: Espectro de massas de alta resolução (ESI) da diidropiridina **D9**.

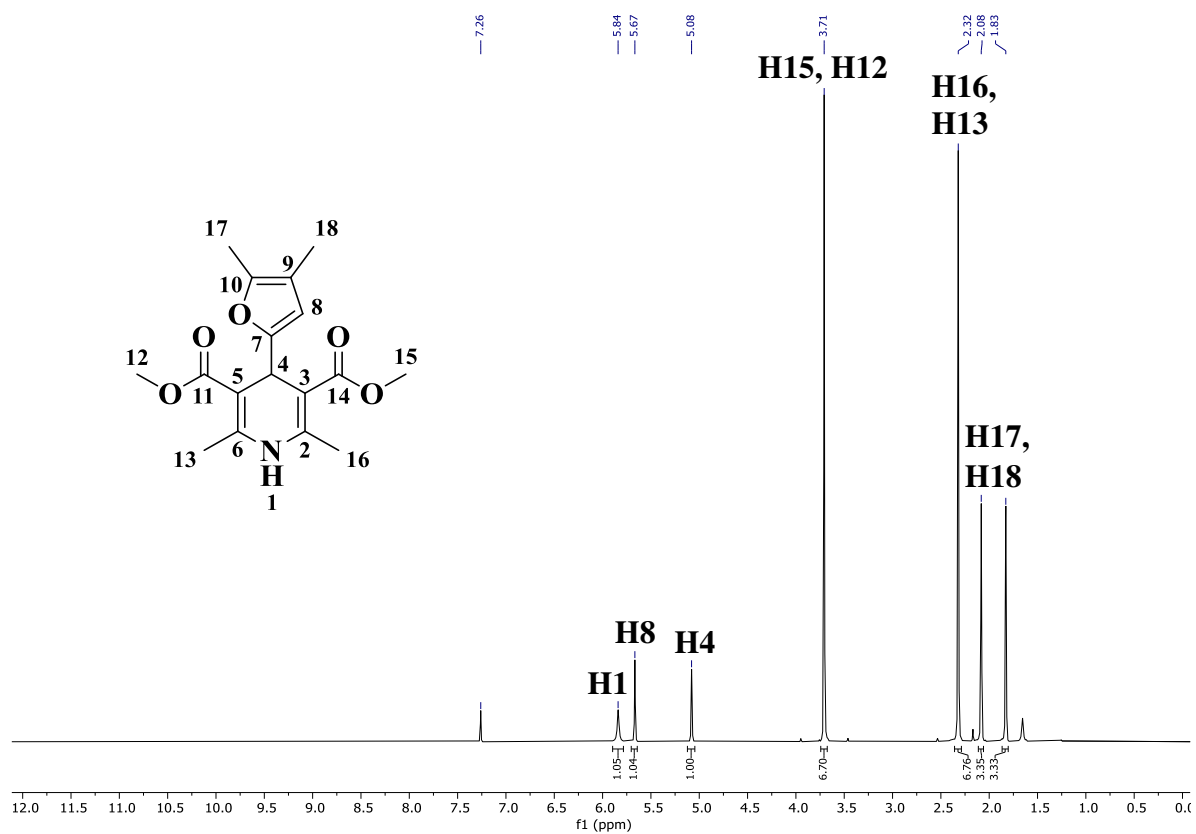


Figura 99: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃) da diidropiridina **D9**.

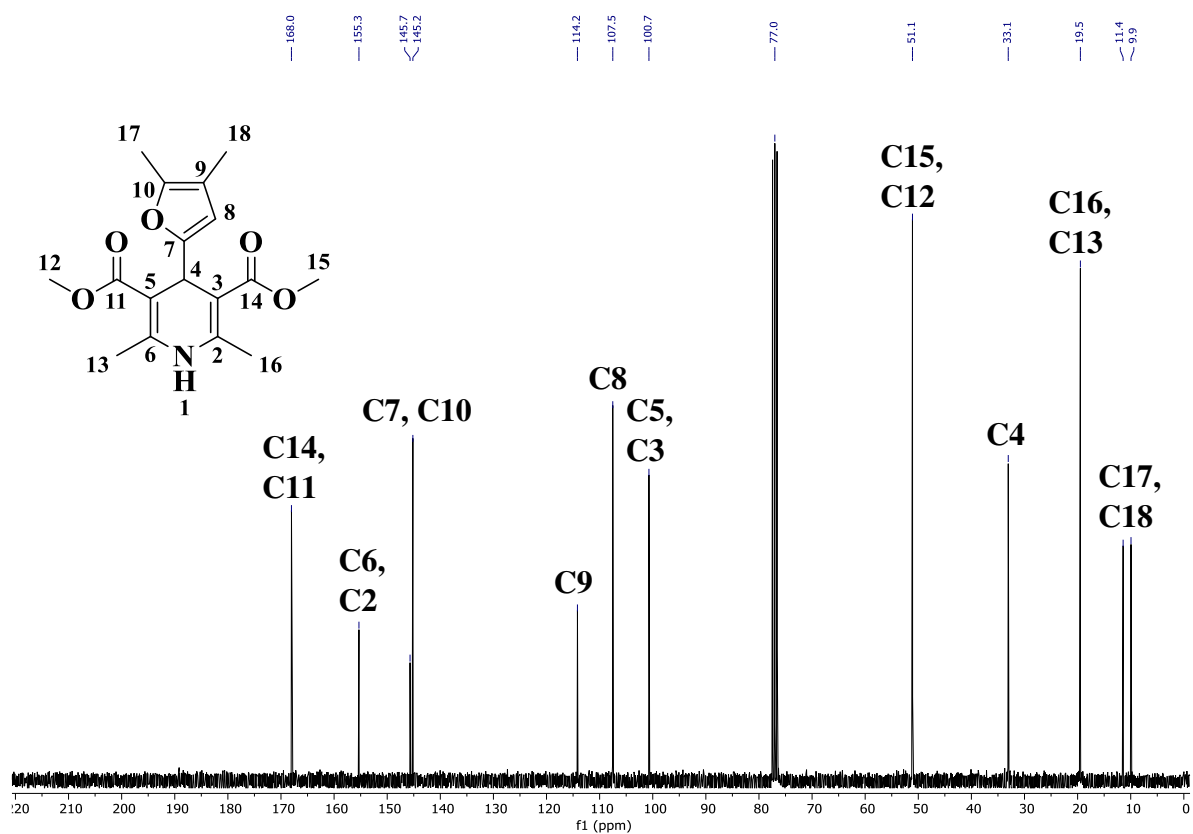


Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D9**.

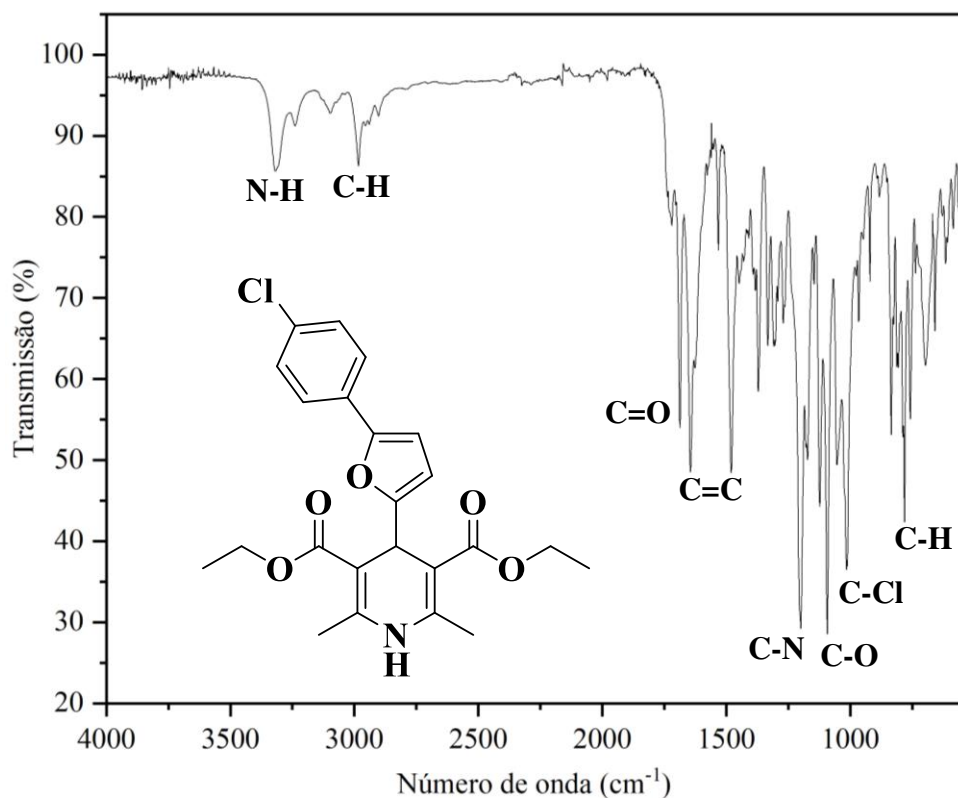


Figura 101: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D10**.

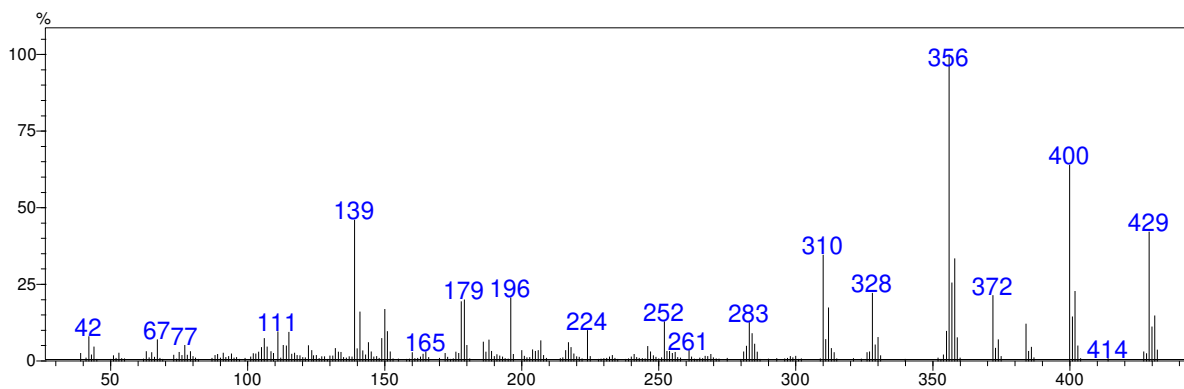


Figura 102: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D10**.

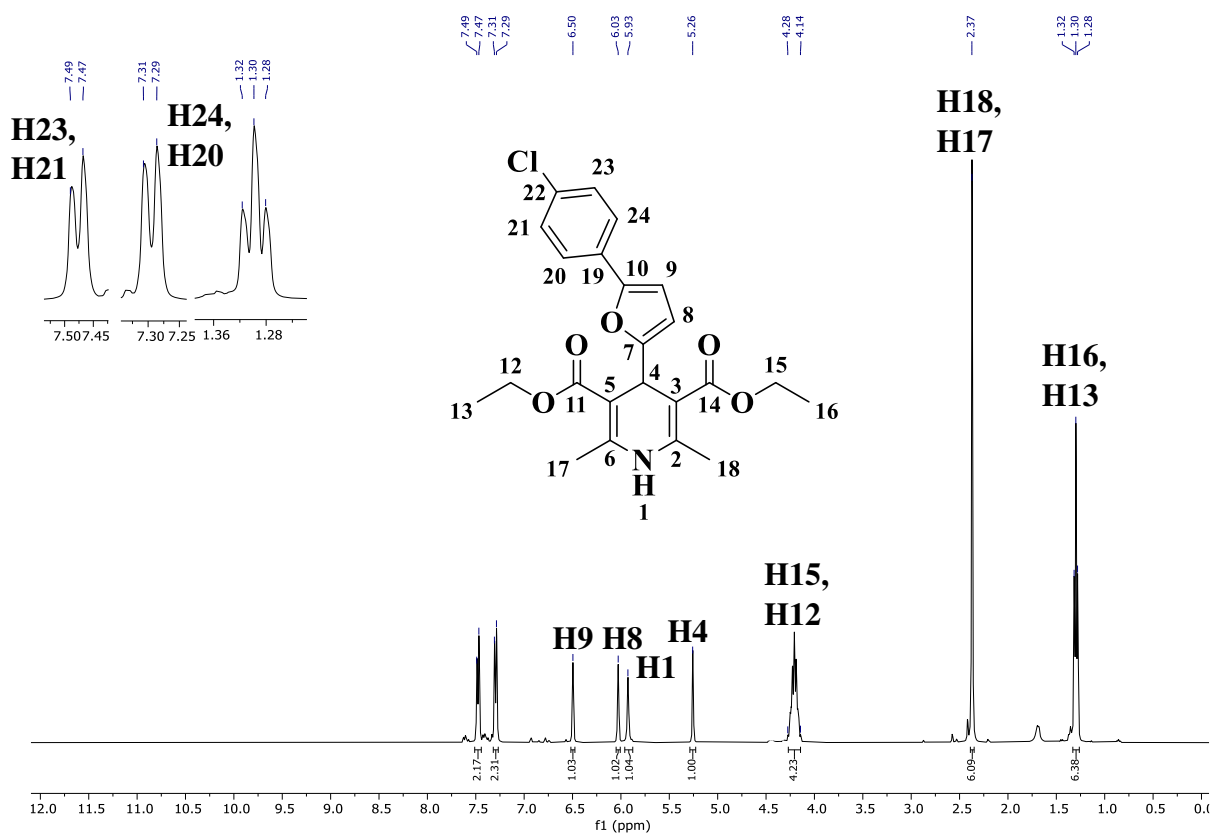


Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D10**.

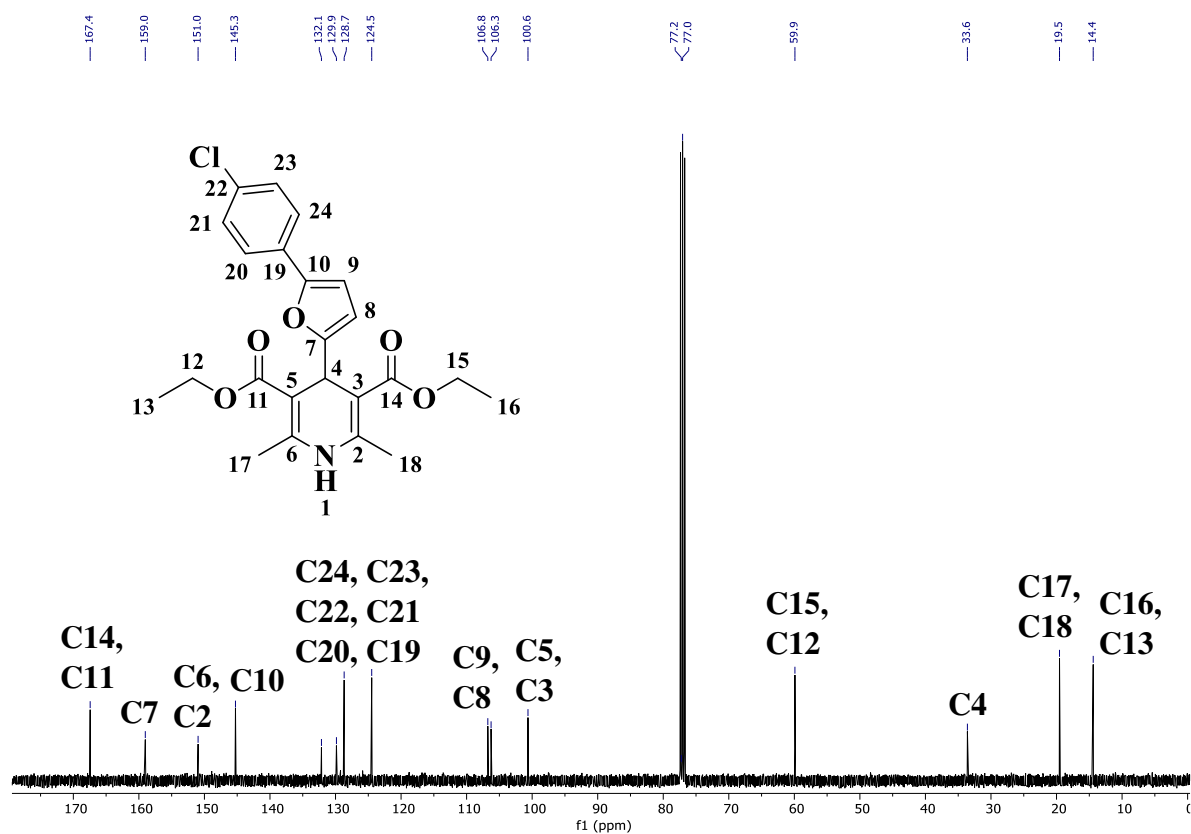


Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D10**.

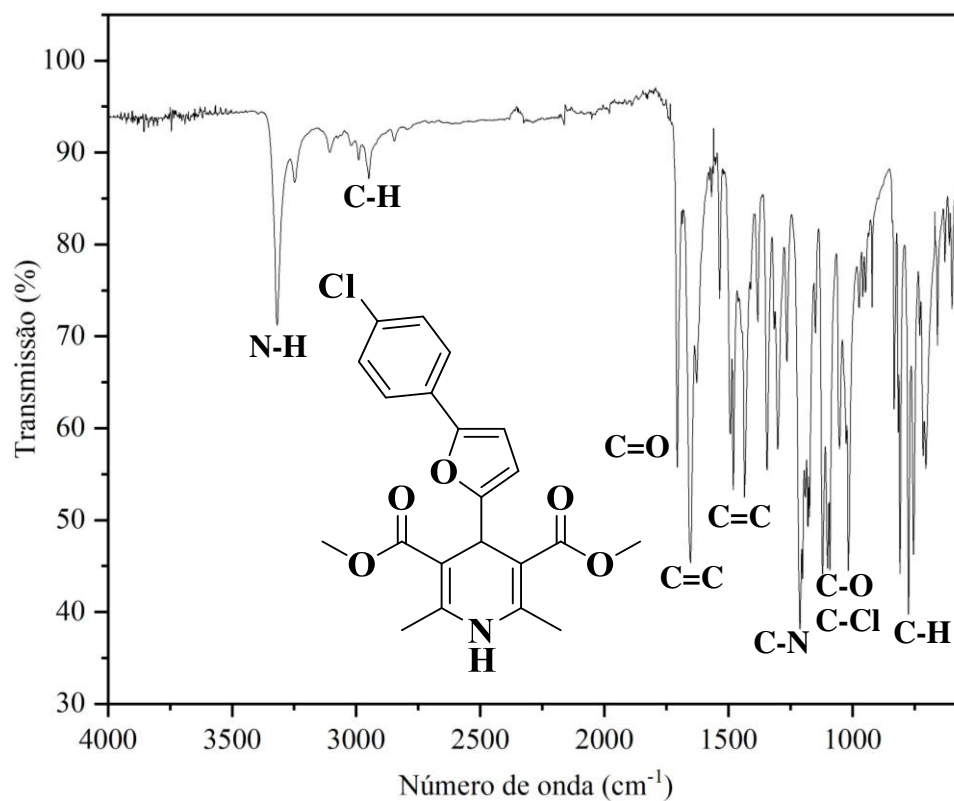


Figura 105: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D11**.

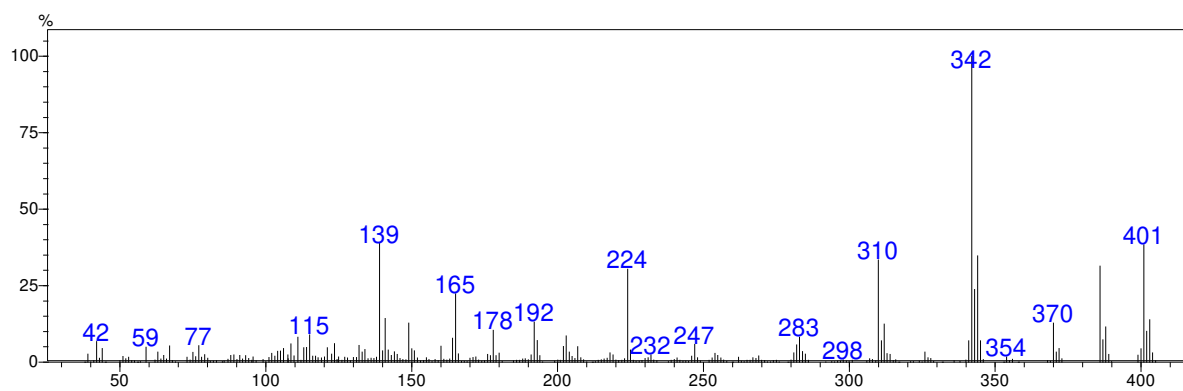


Figura 106: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D11**.

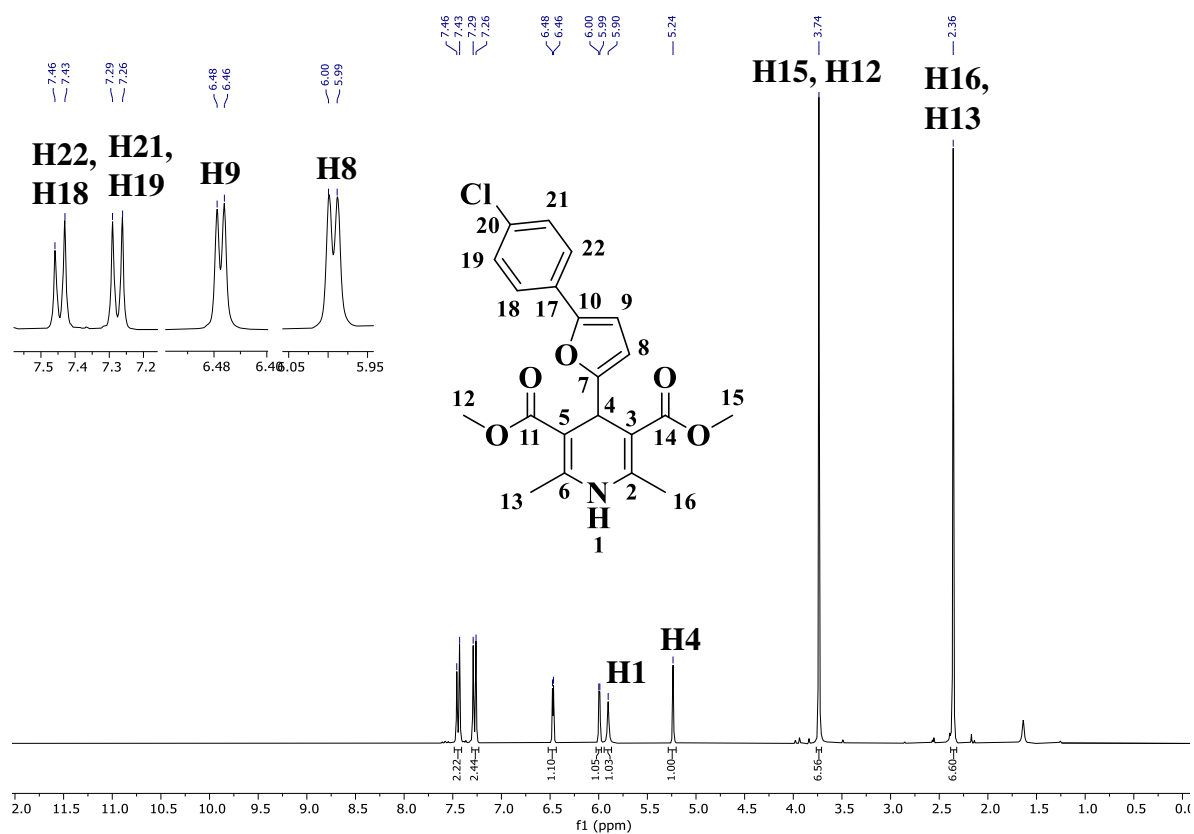


Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D11**.

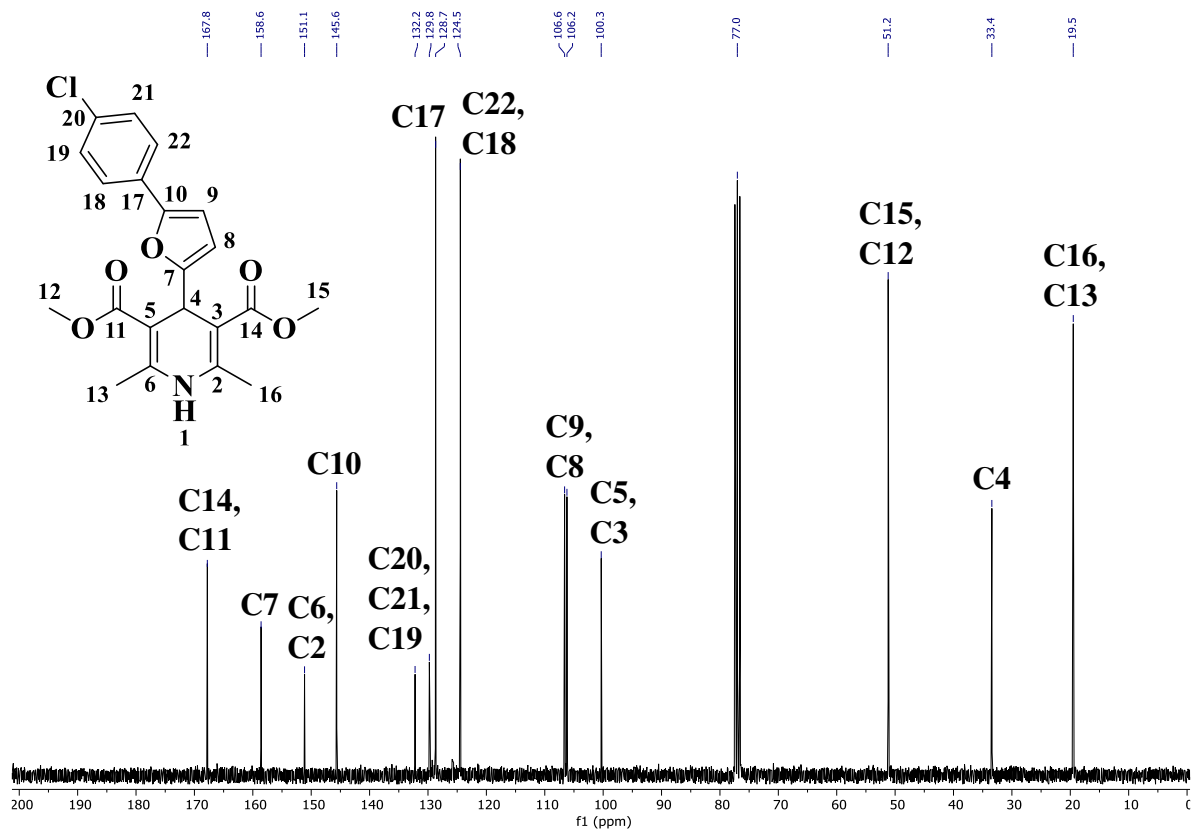


Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D11**.

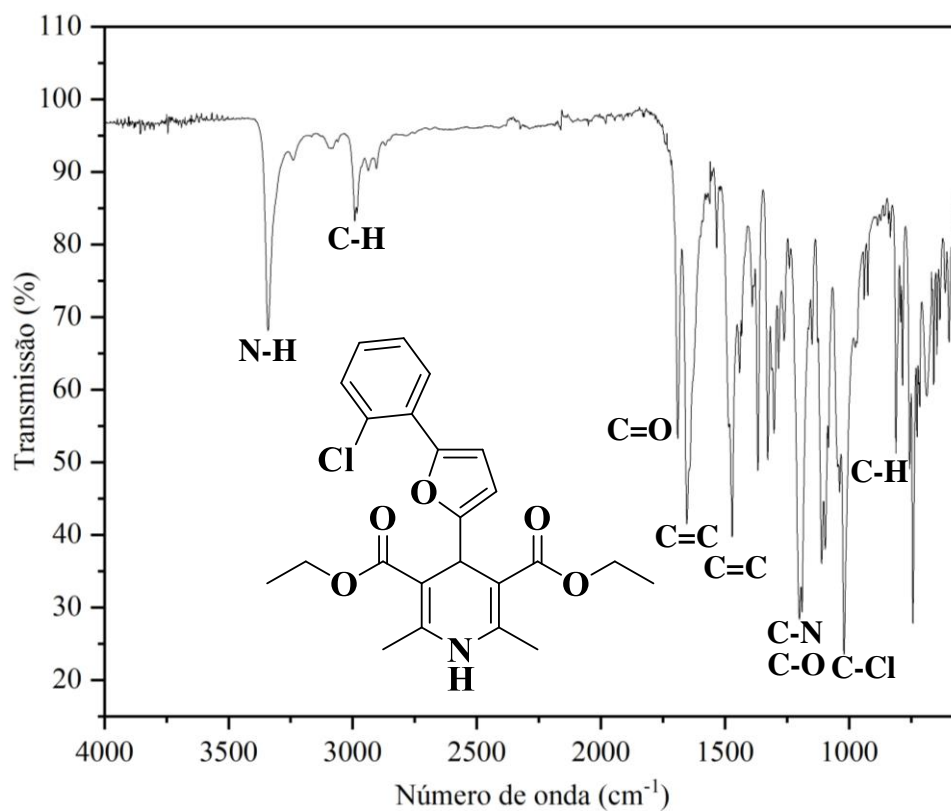


Figura 109: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D12**.

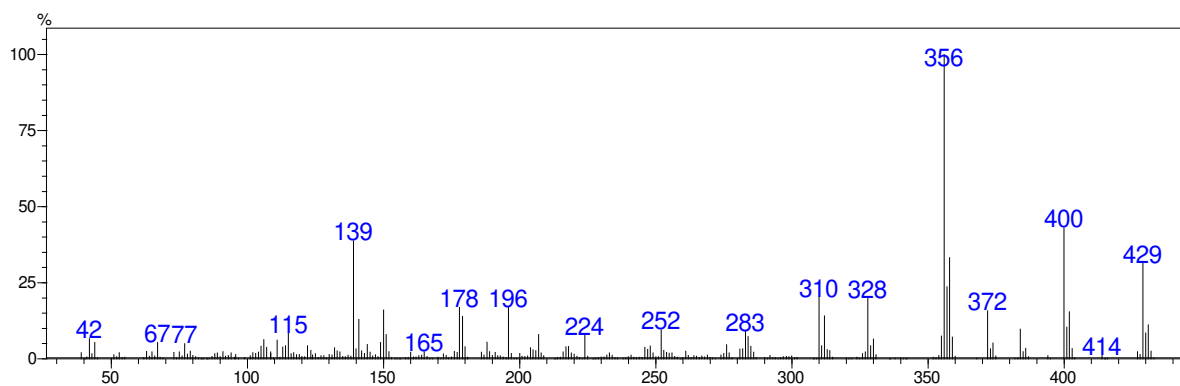


Figura 110: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D12**.

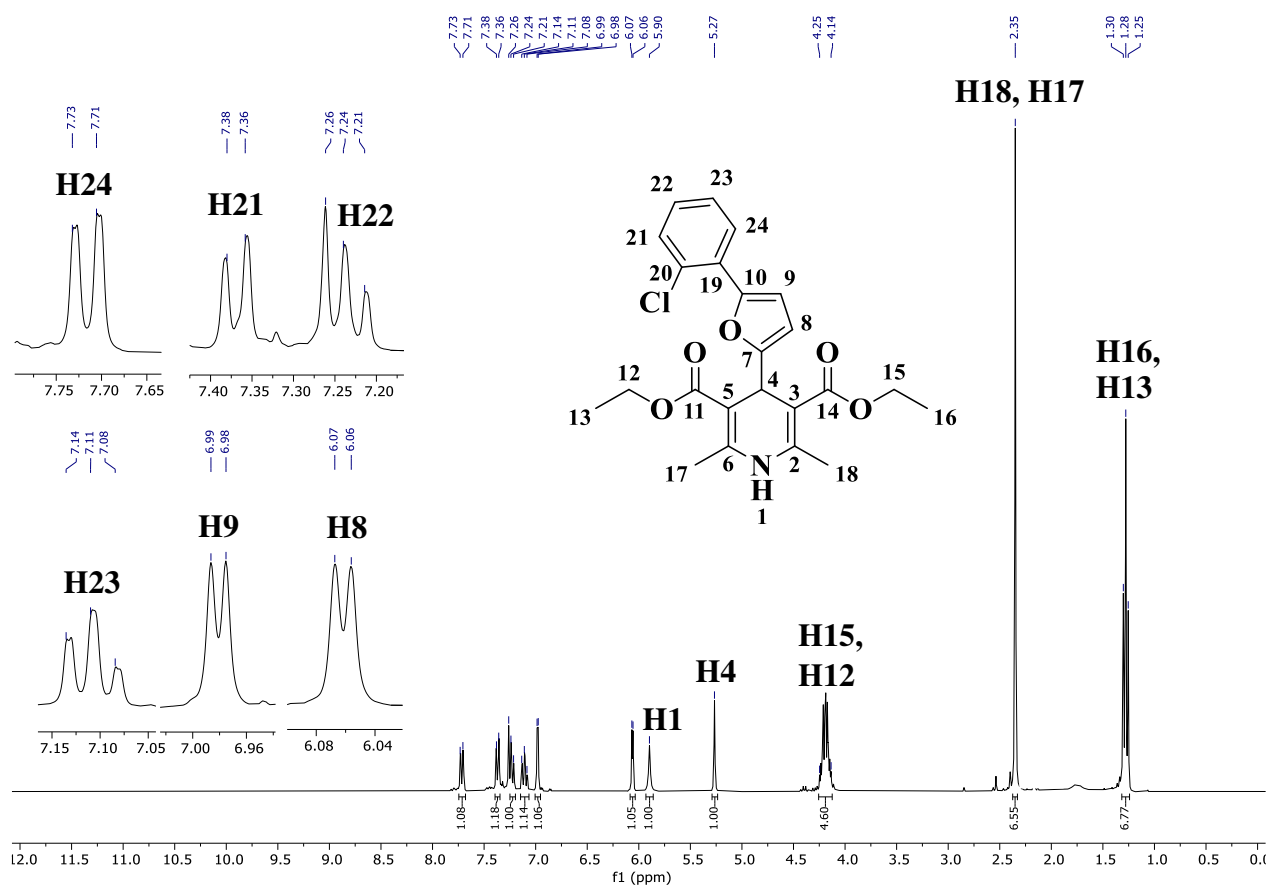


Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D12**.

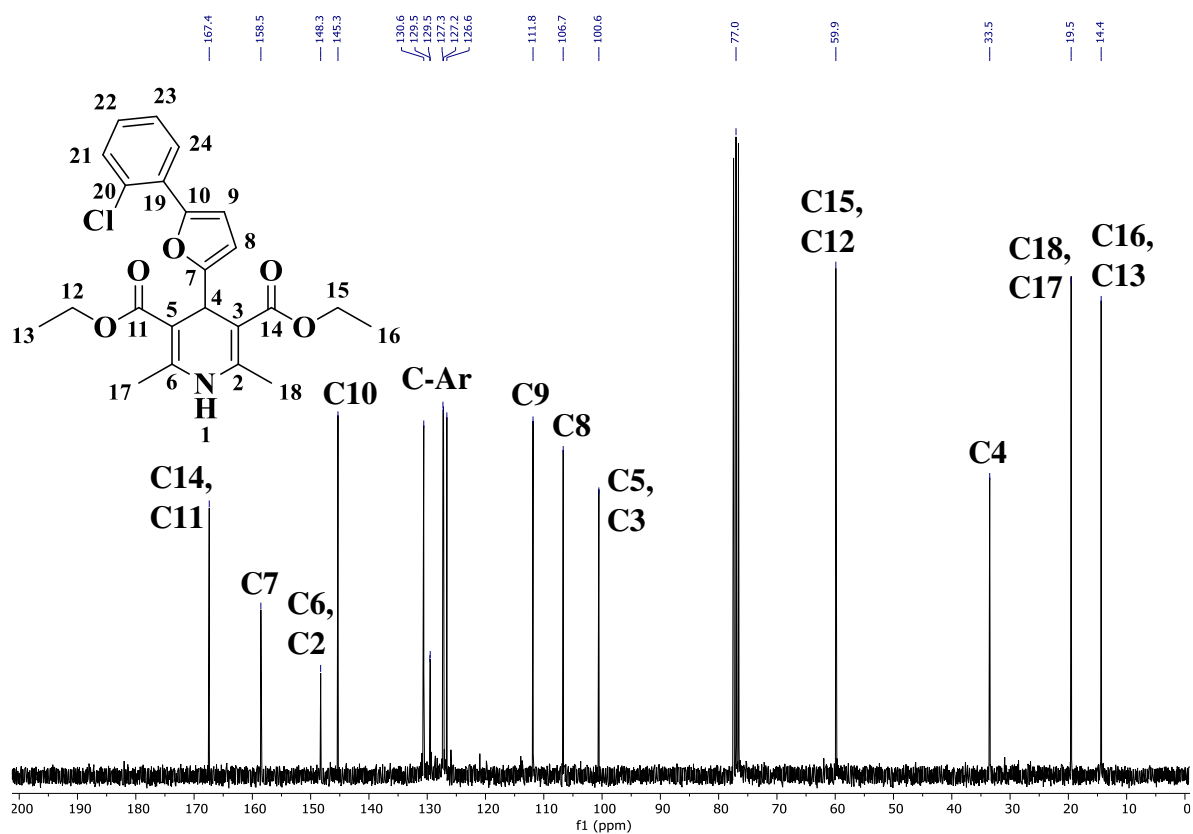


Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D12**.

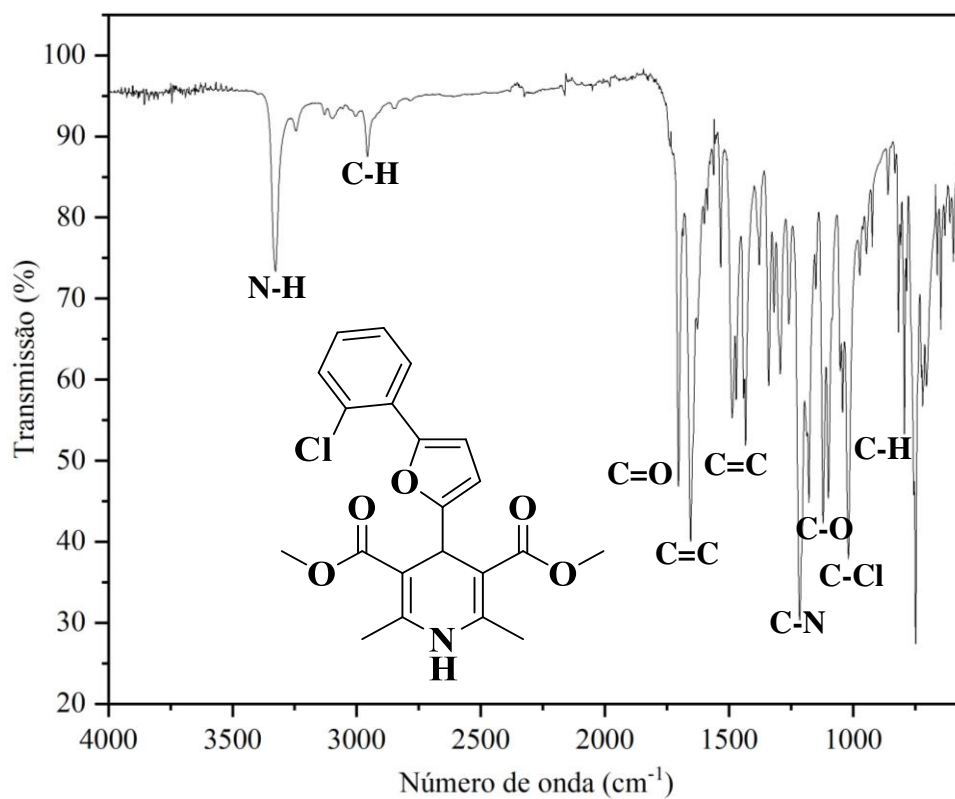


Figura 113: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D13**.

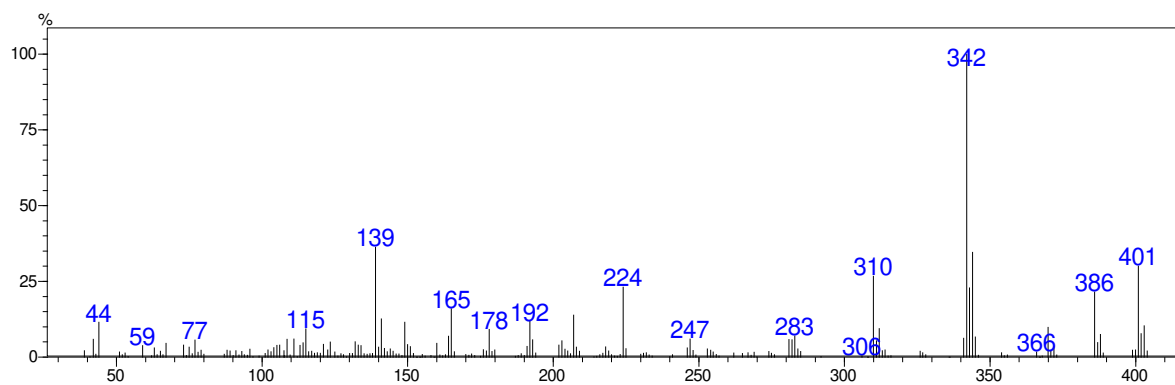


Figura 114: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D13**.

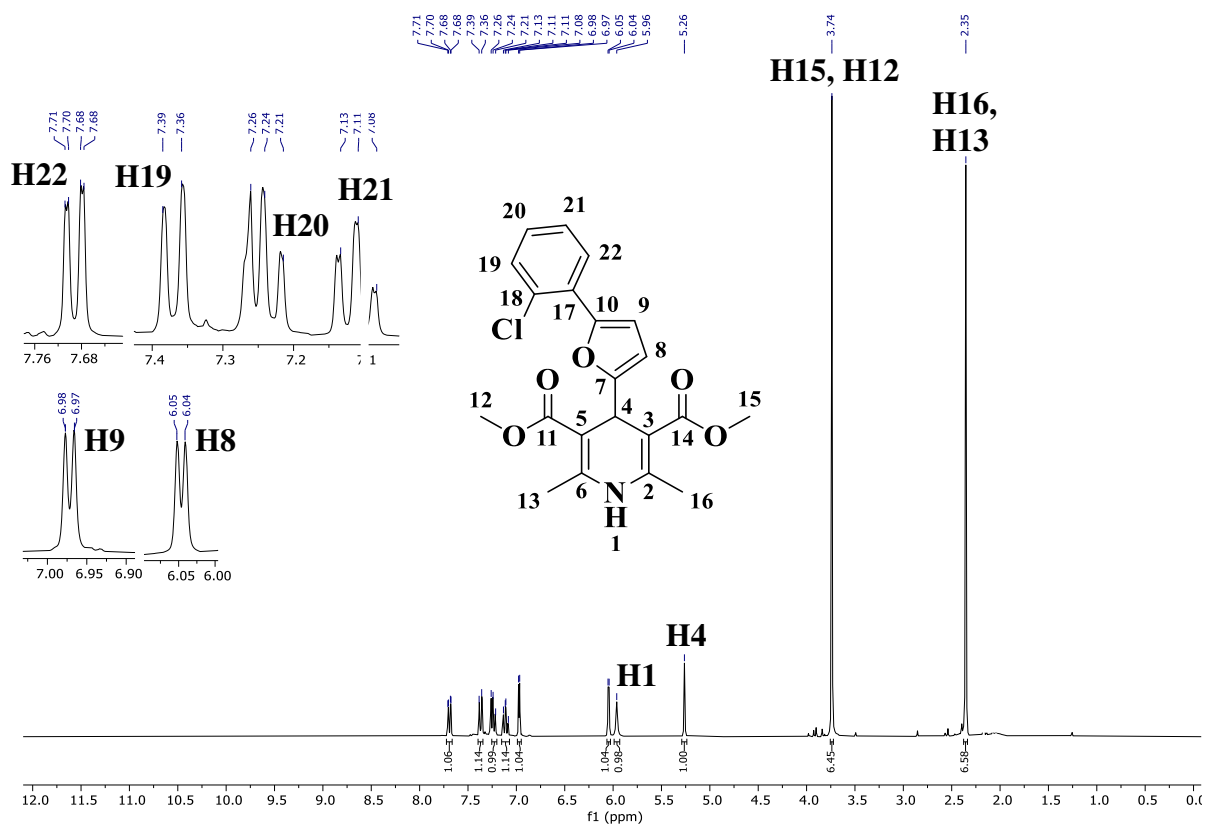


Figura 115: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D13**.

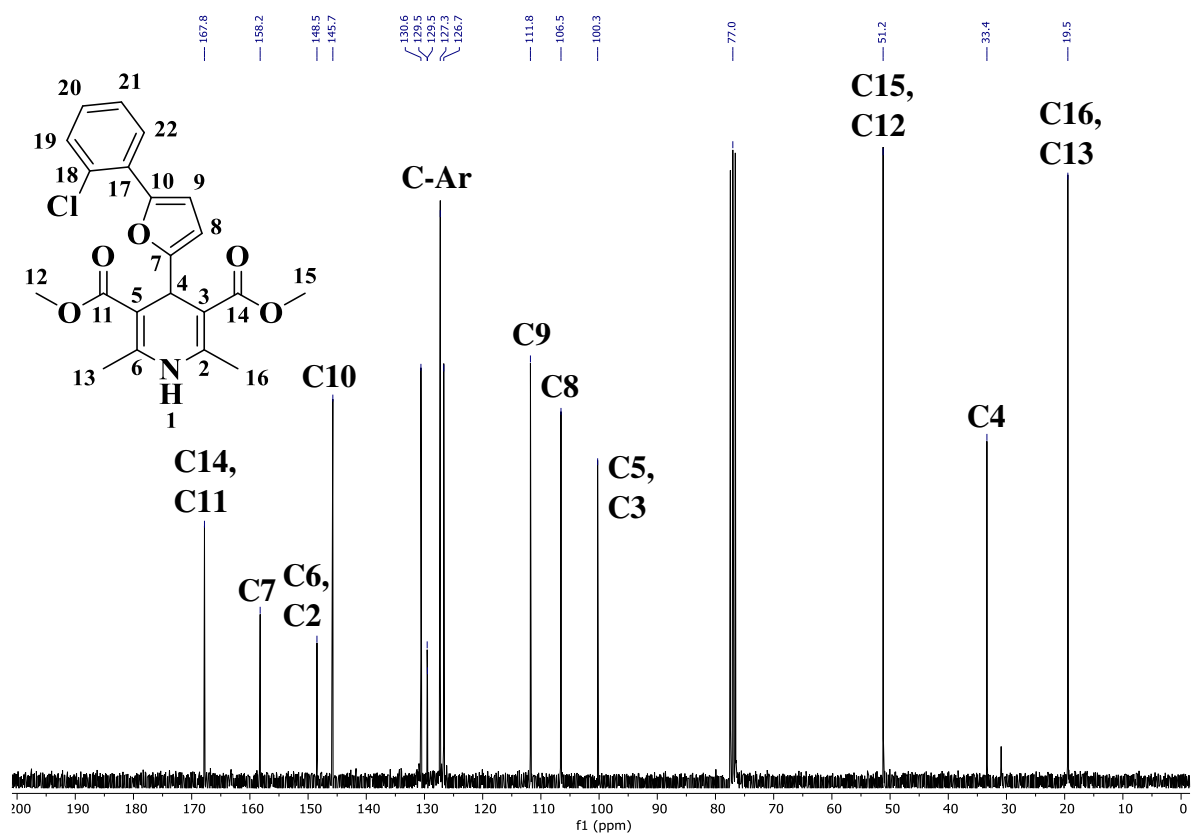


Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D13**.

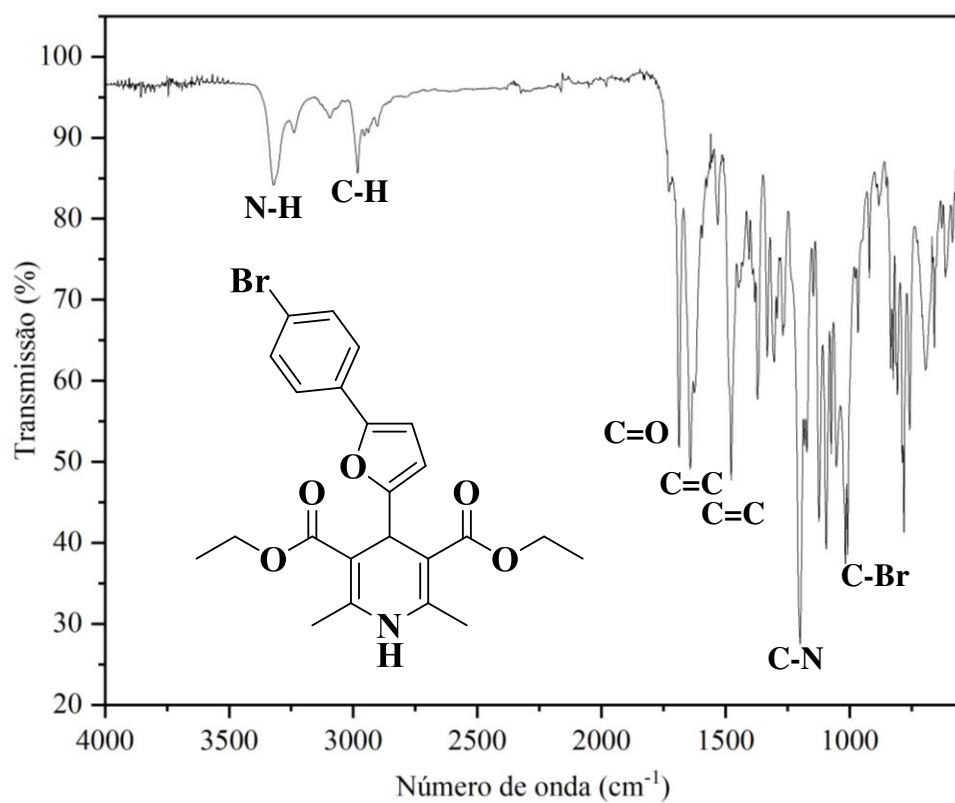


Figura 117: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D14**.

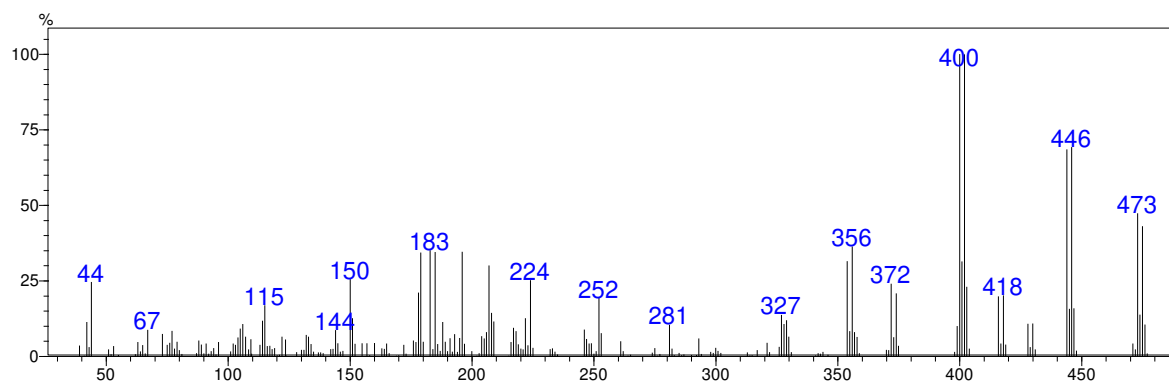


Figura 118: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D14**.

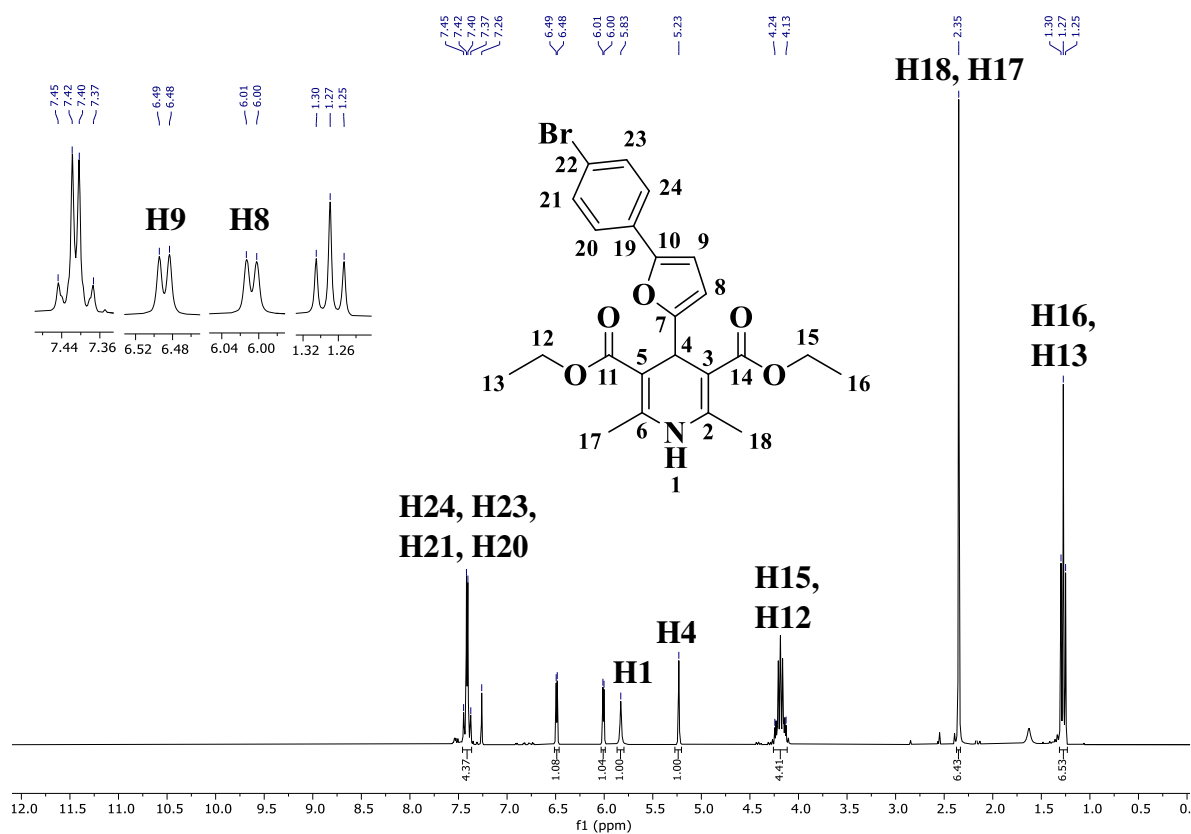


Figura 119: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D14**.

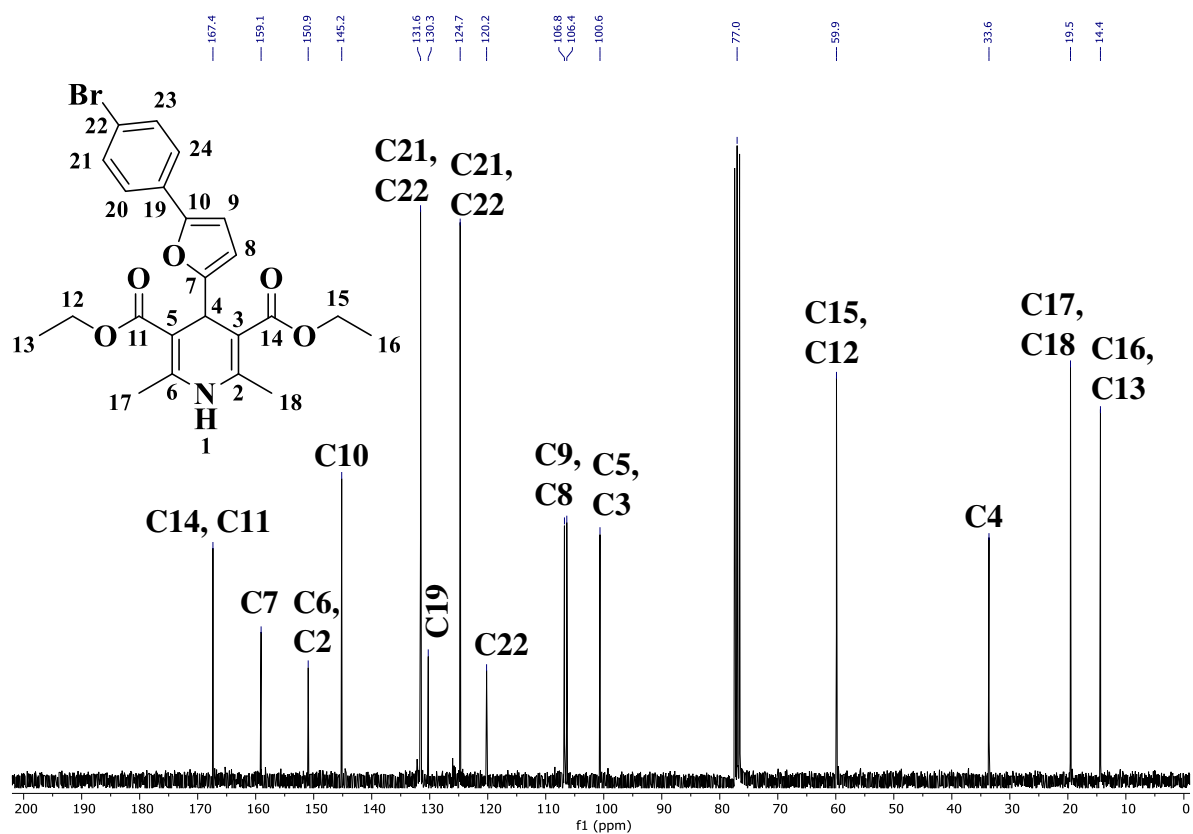


Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D14**.

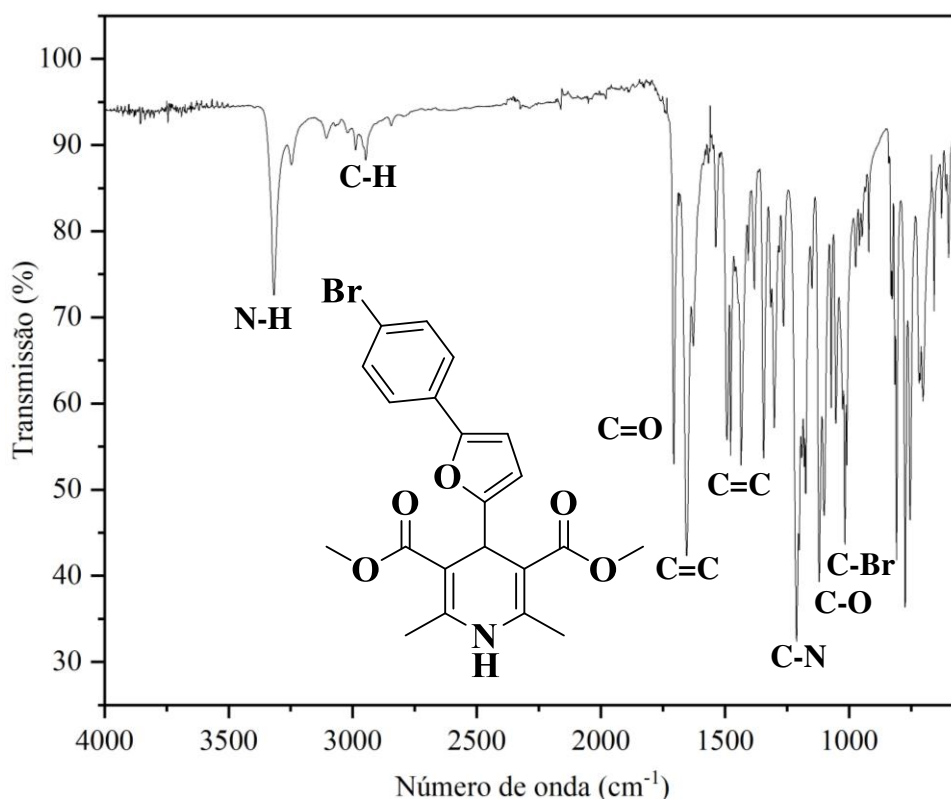


Figura 121: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D15**.

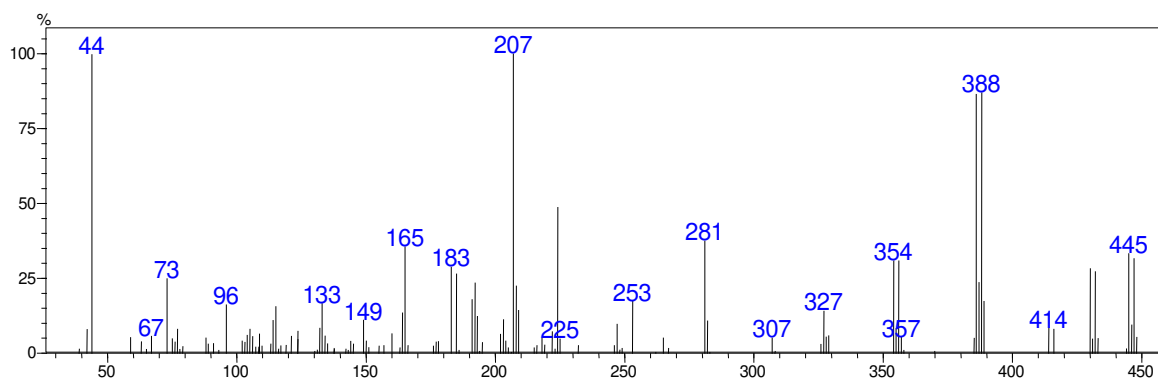


Figura 122: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D15**.

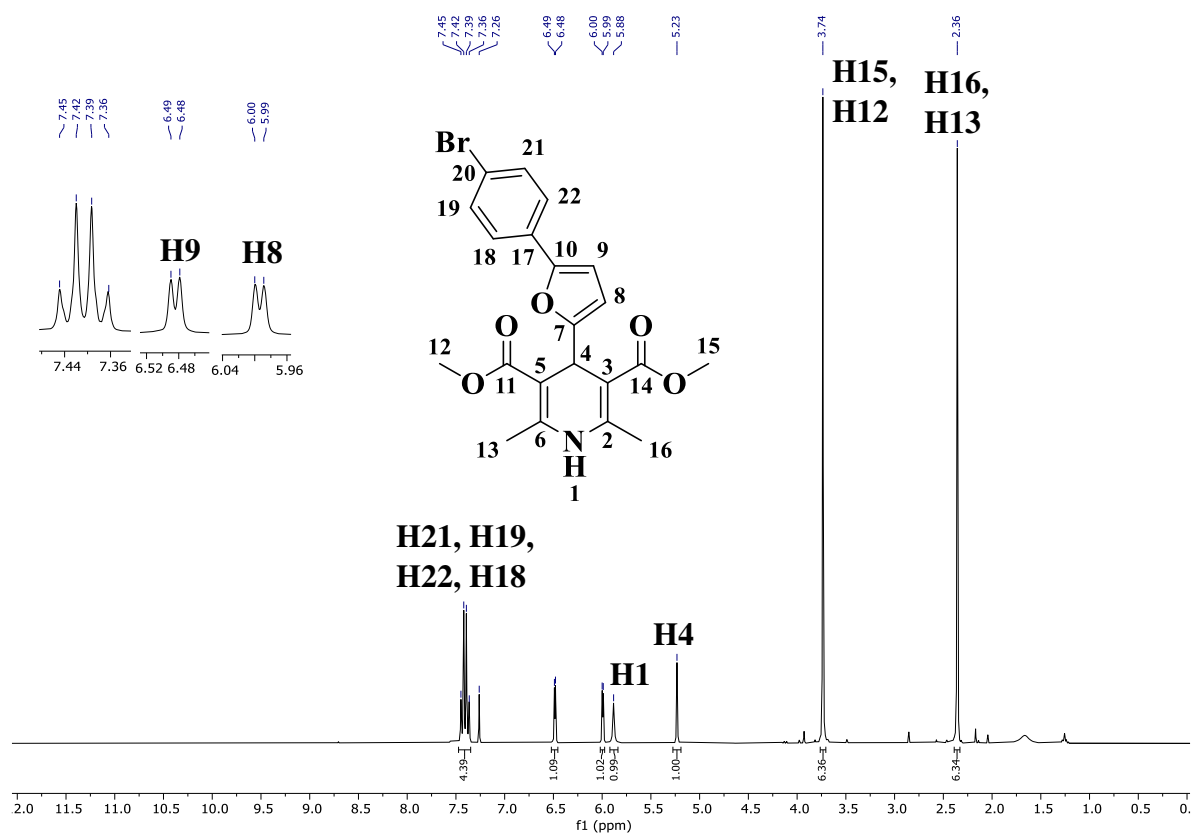


Figura 123: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D15**.

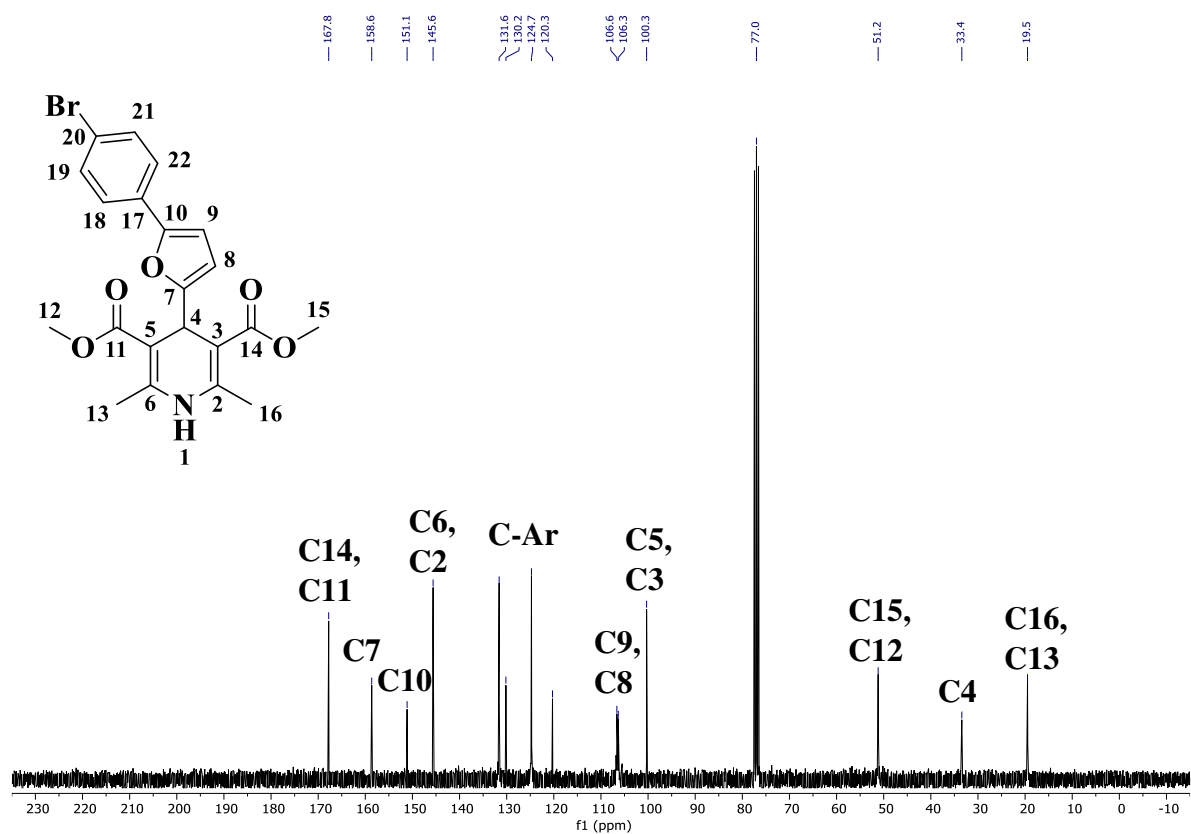


Figura 124: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D15**.

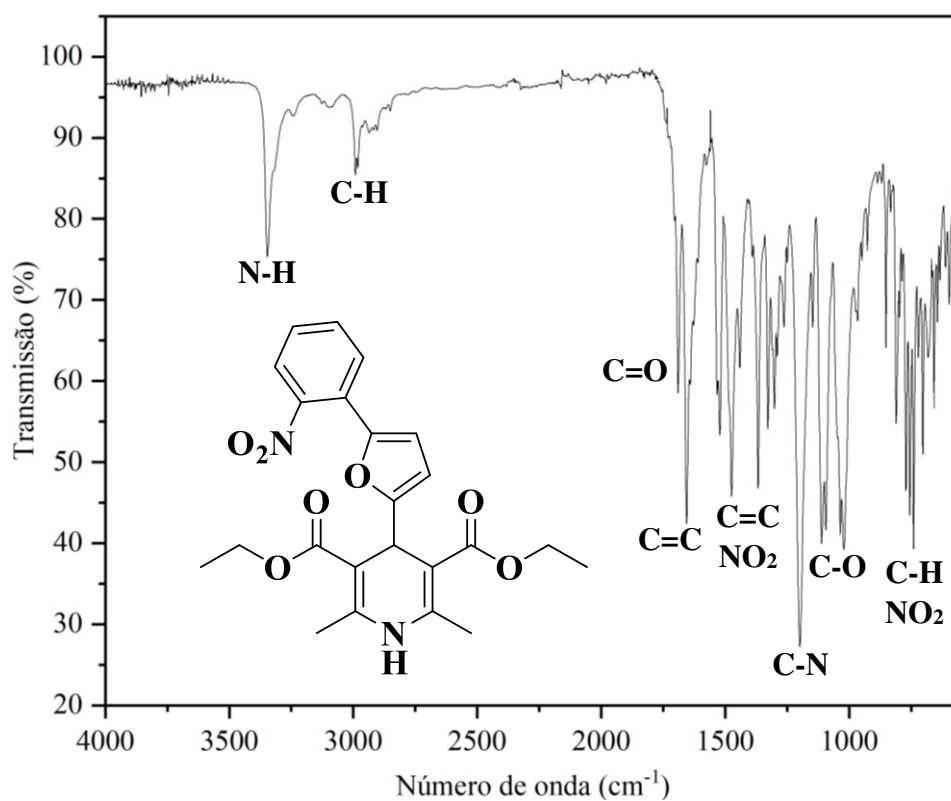


Figura 125: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D16**.

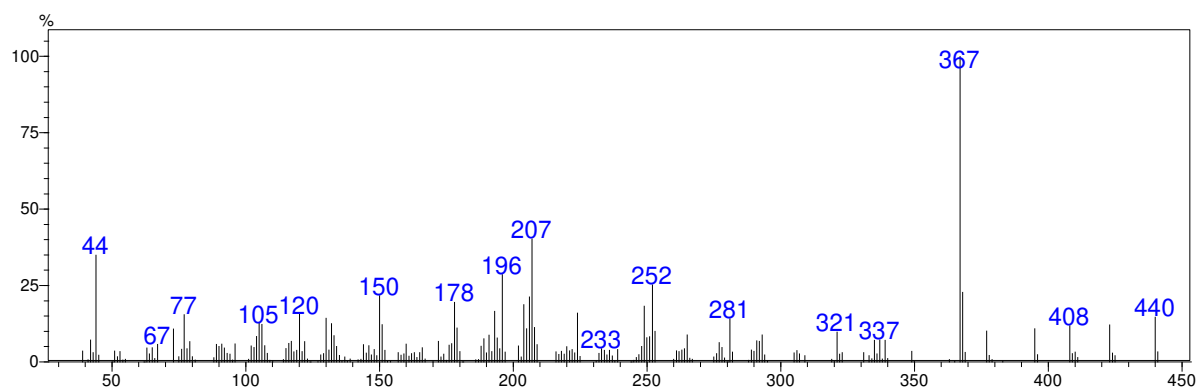


Figura 126: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D16**.

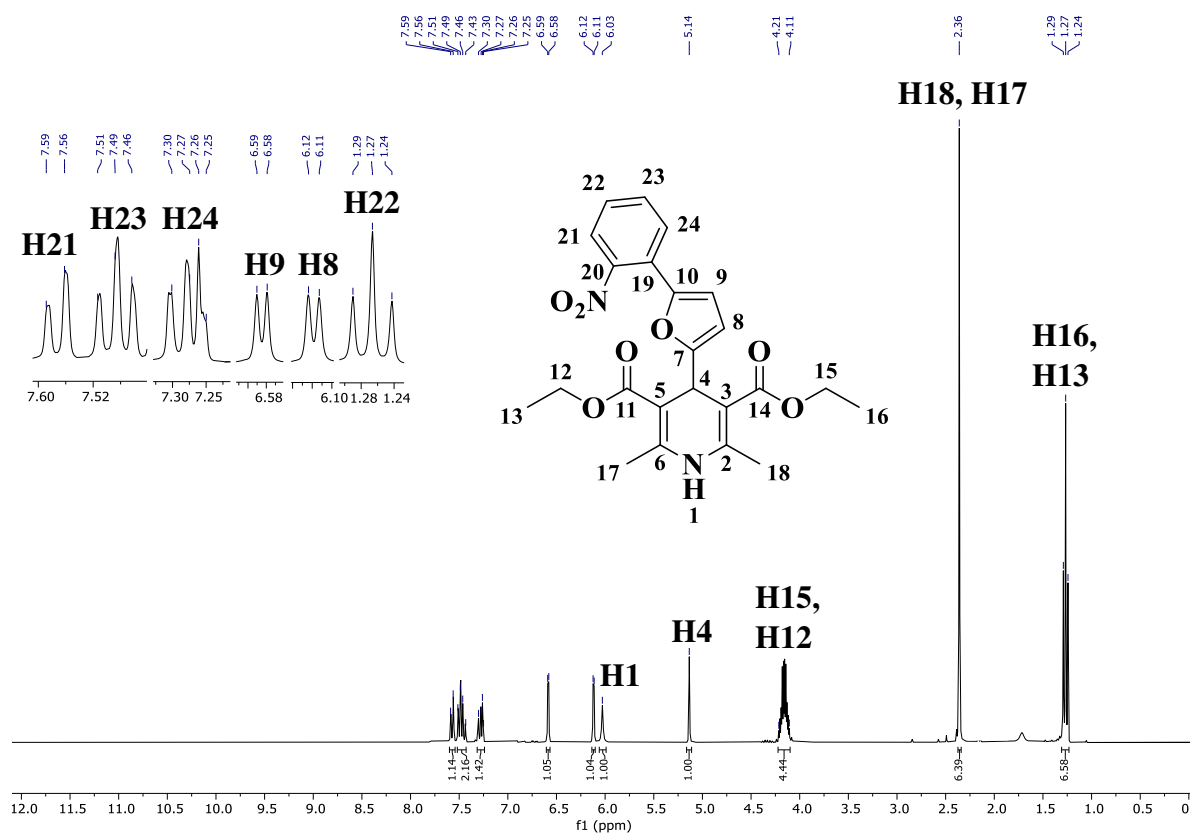


Figura 127: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D16**.

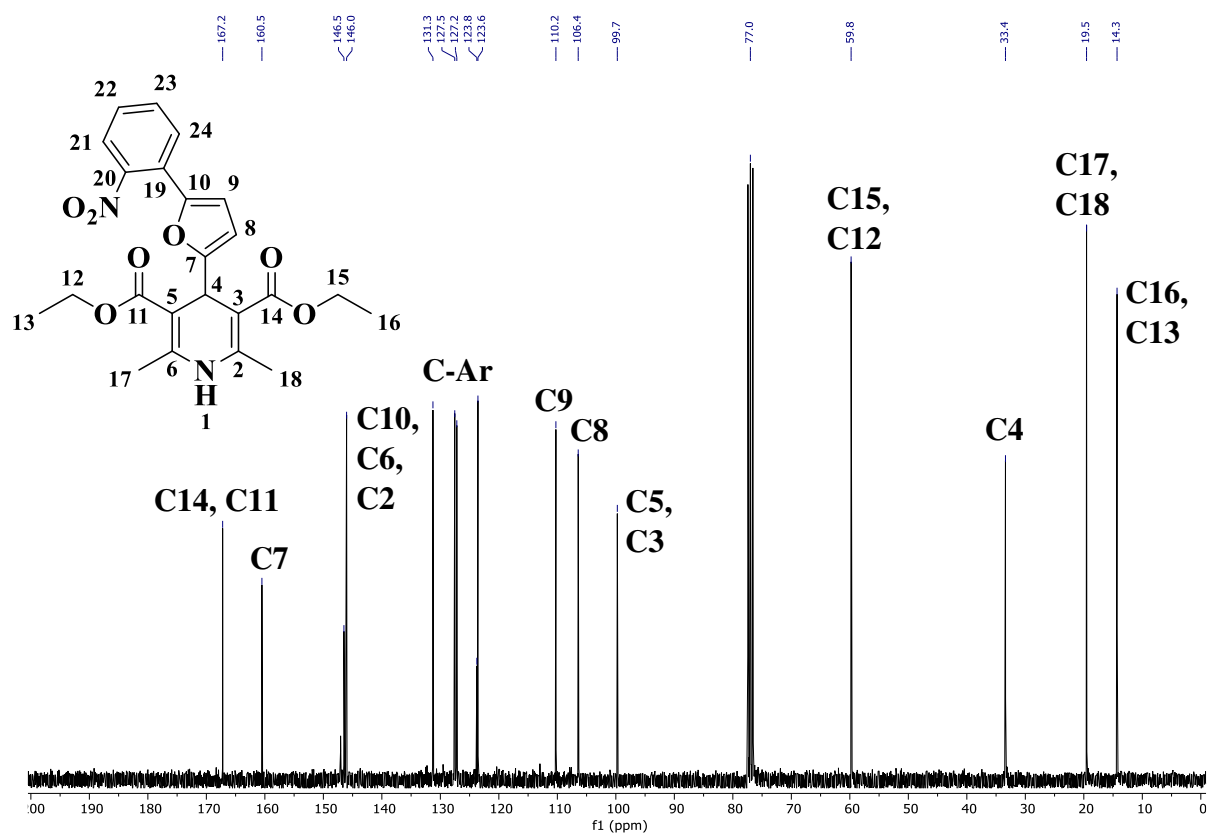


Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D16**.

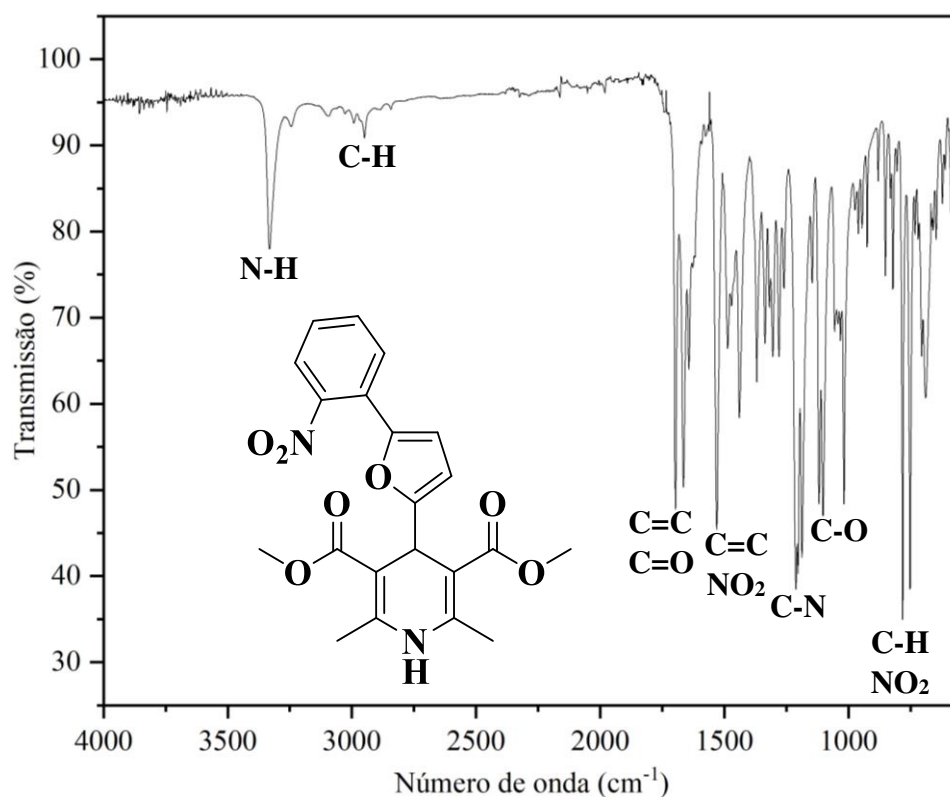


Figura 129: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D17**.

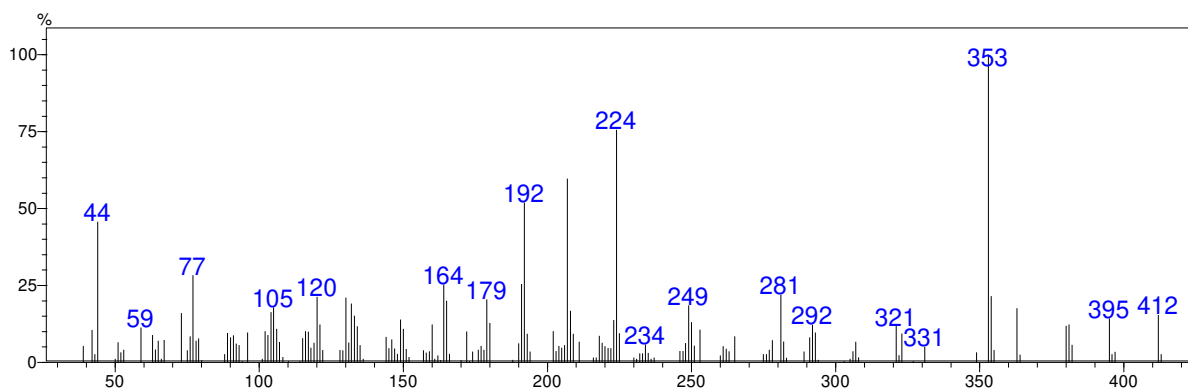


Figura 130: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D17**.

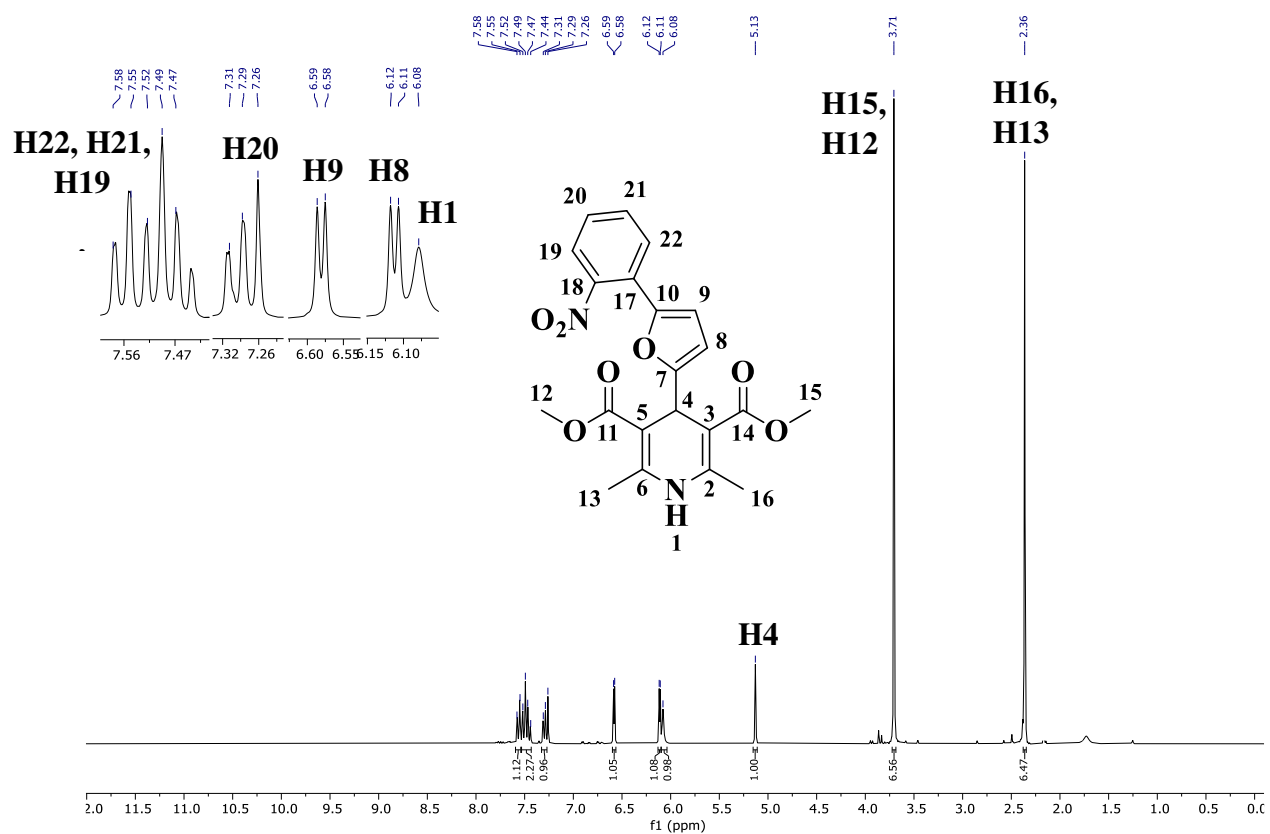


Figura 131: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D17**.

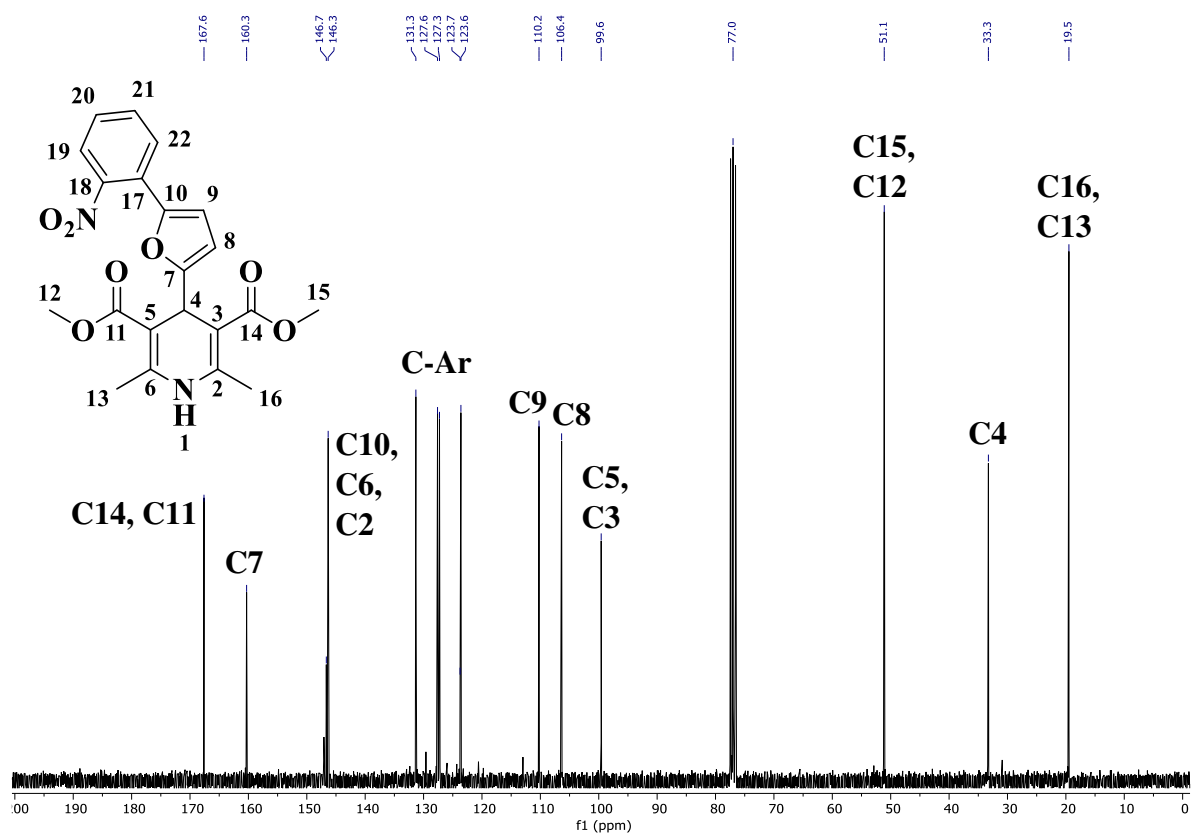


Figura 132: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃) da diidropiridina **D17**.

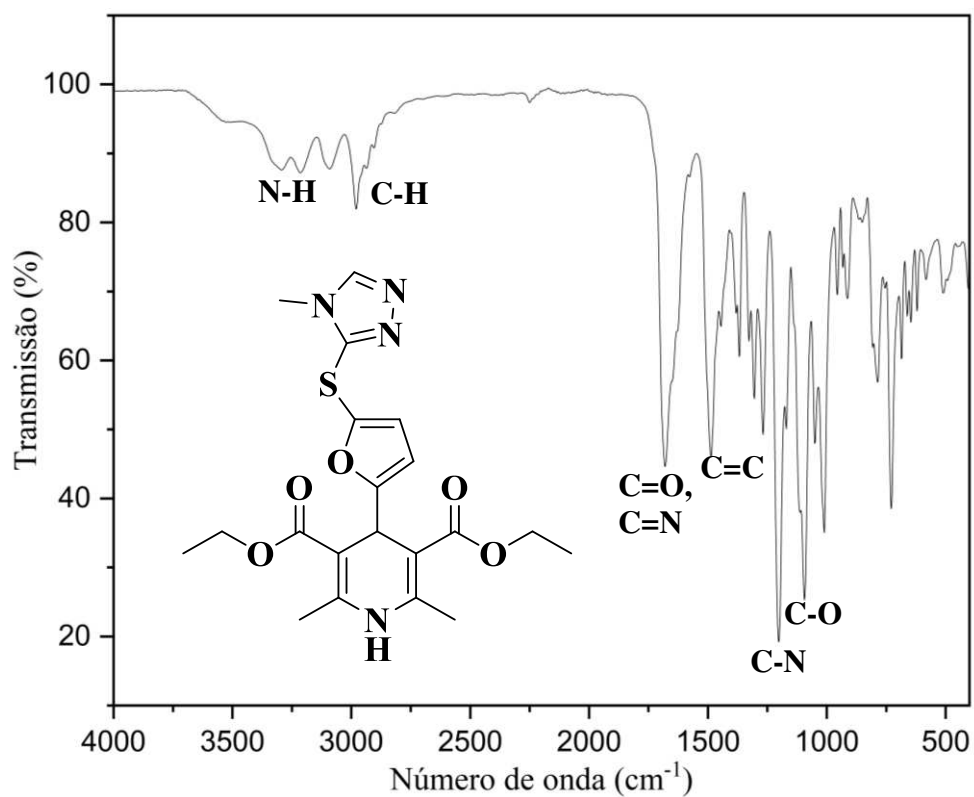


Figura 133: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D18**.

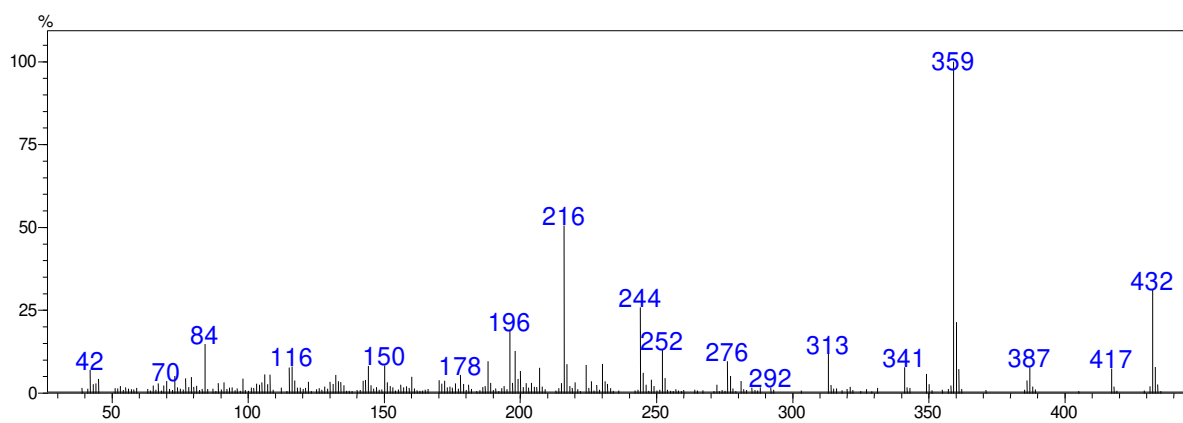


Figura 134: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D18**.

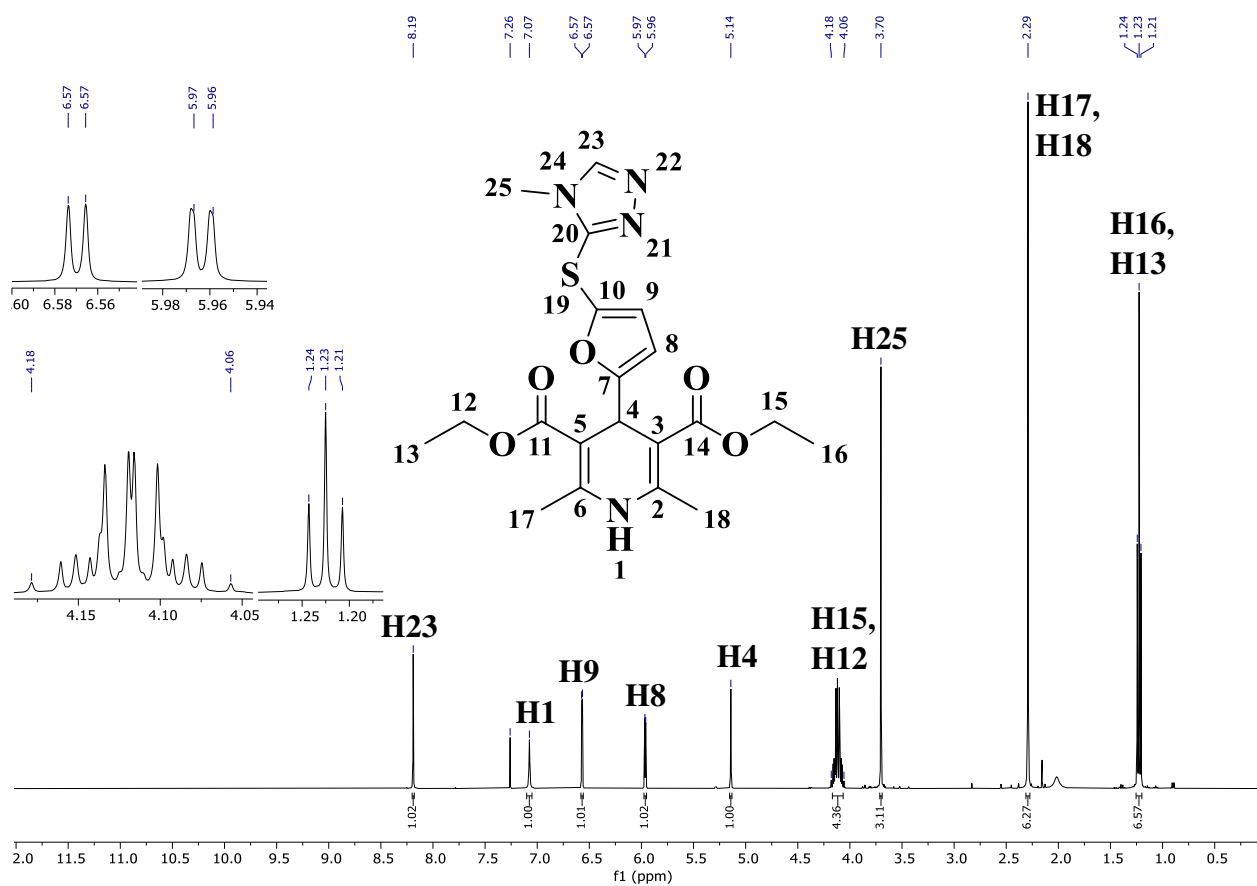


Figura 135: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D18**.

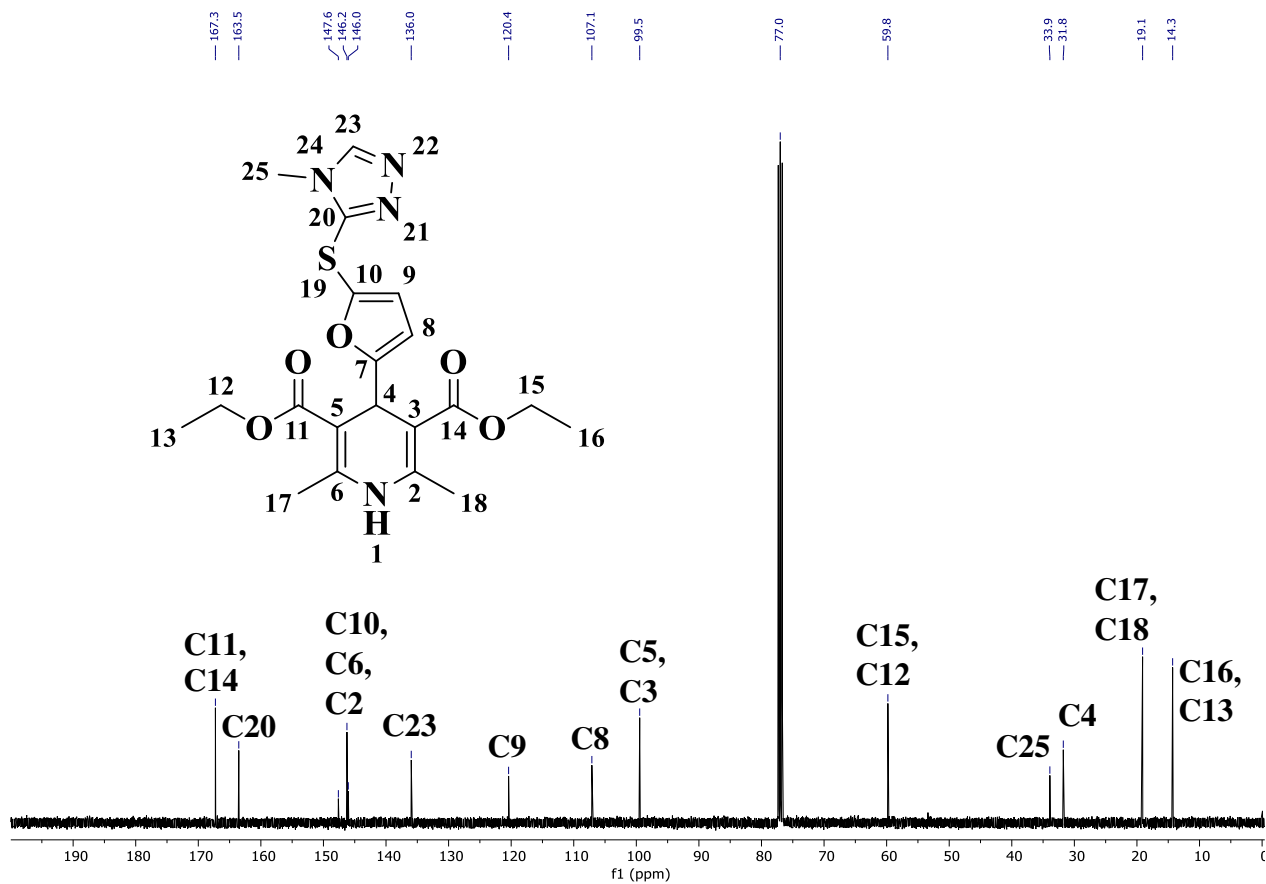


Figura 136: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D18**.

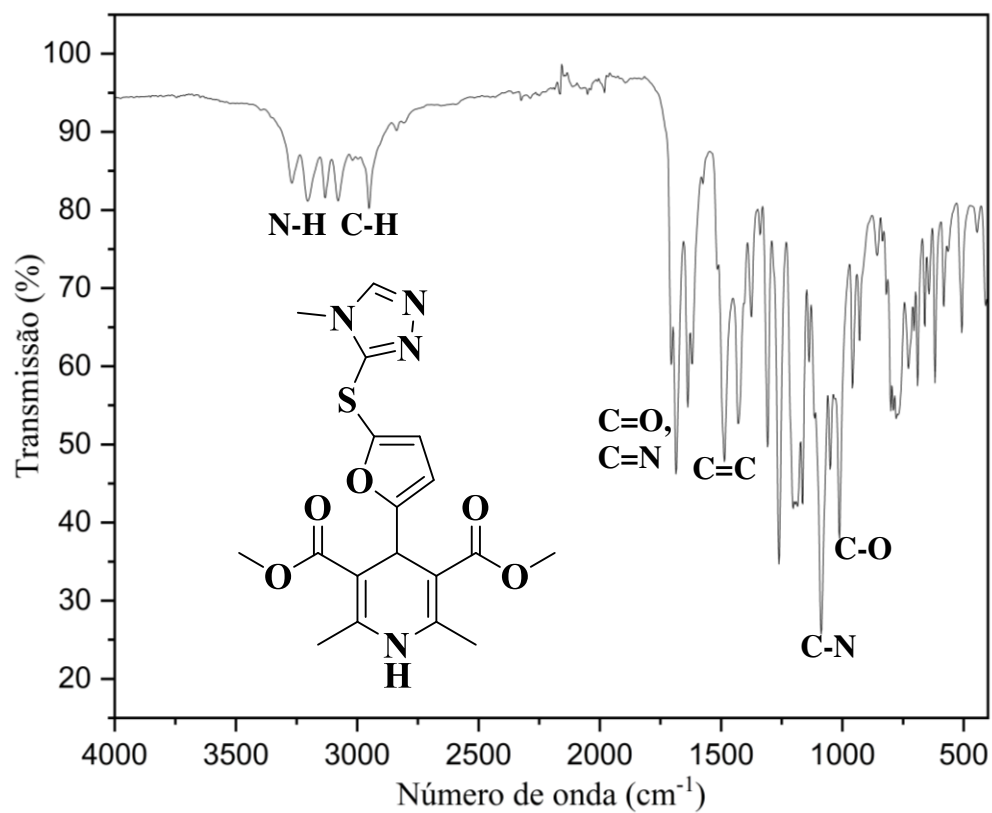


Figura 137: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D19**.

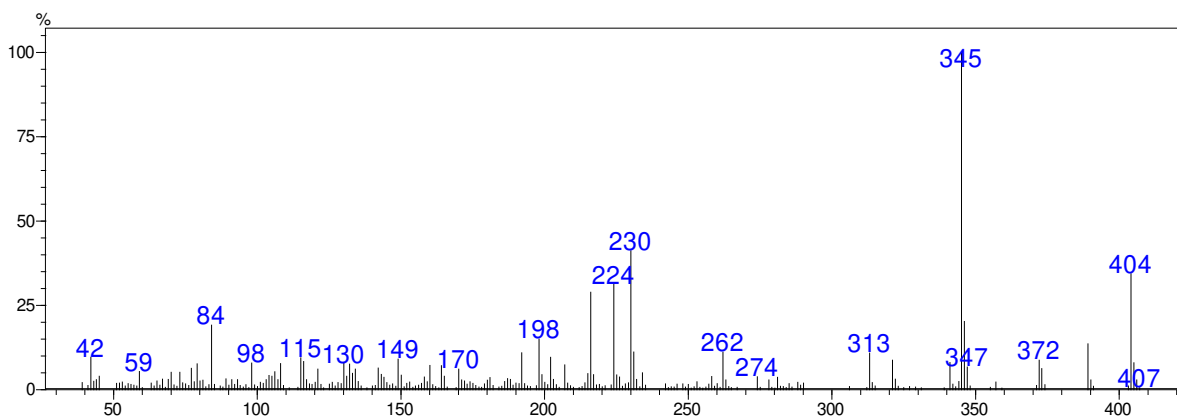


Figura 138: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D19**.

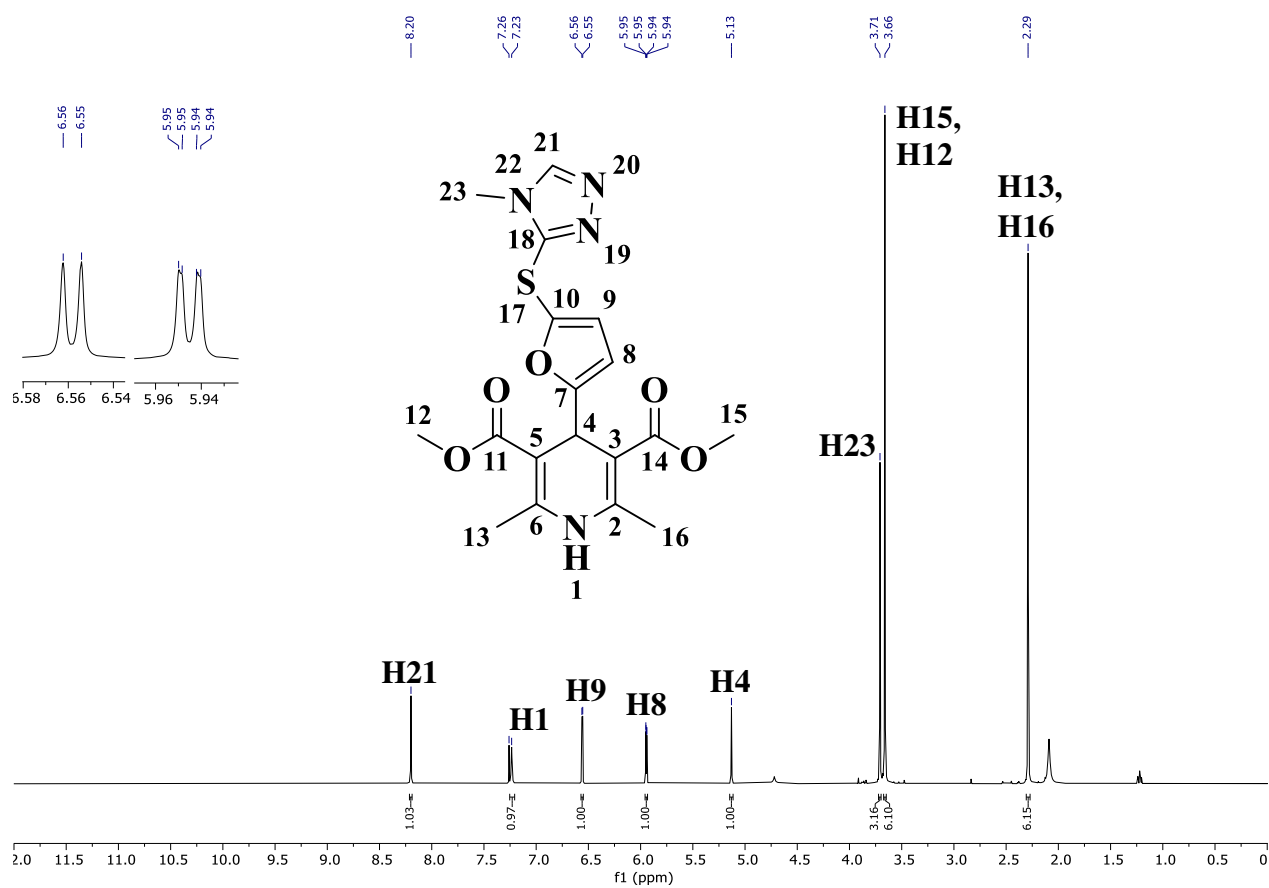


Figura 139: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D19**.

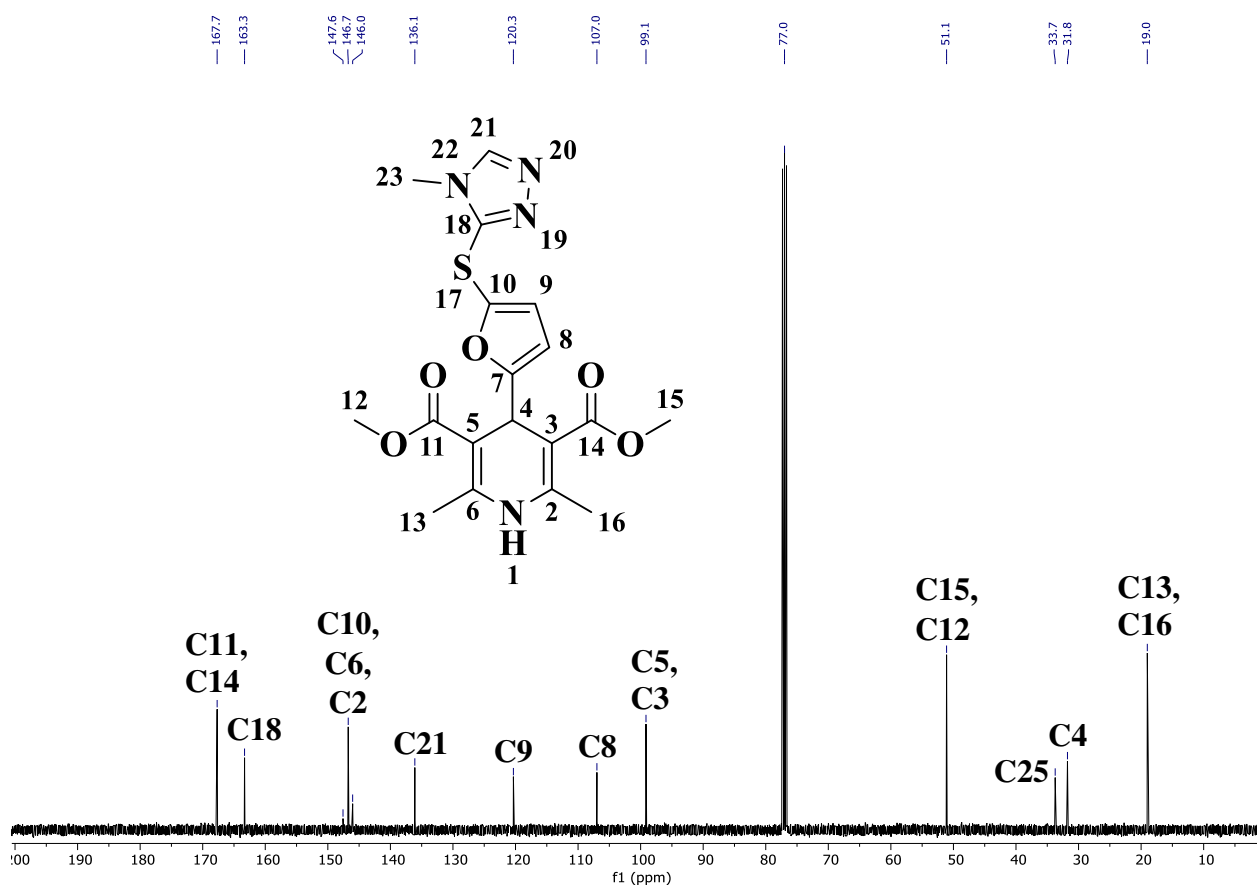


Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D19**.

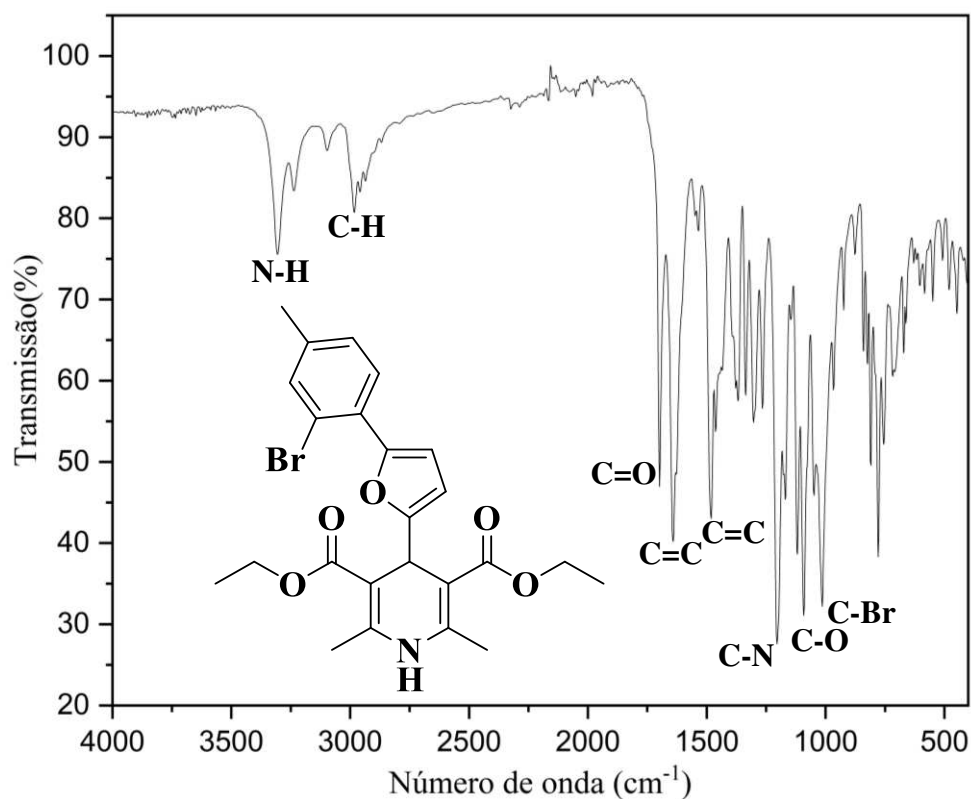


Figura 141: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D20**.

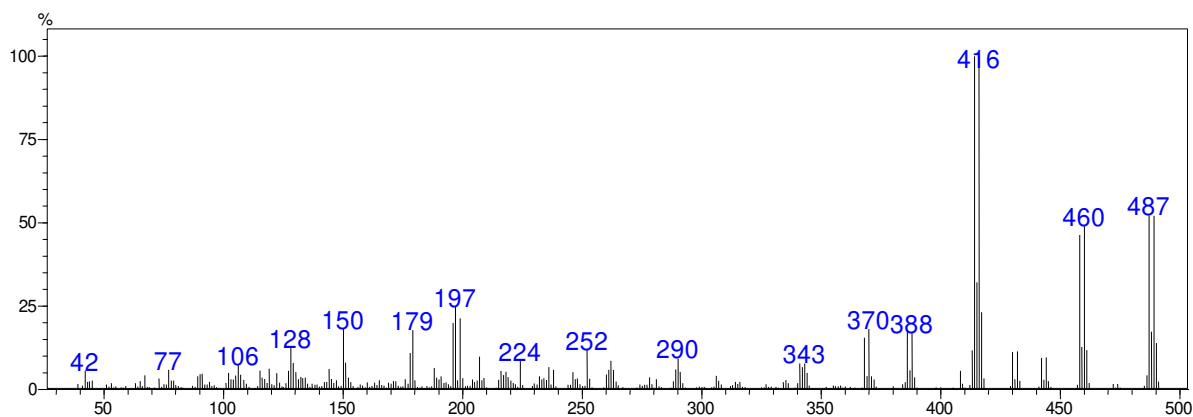


Figura 142: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D20**.

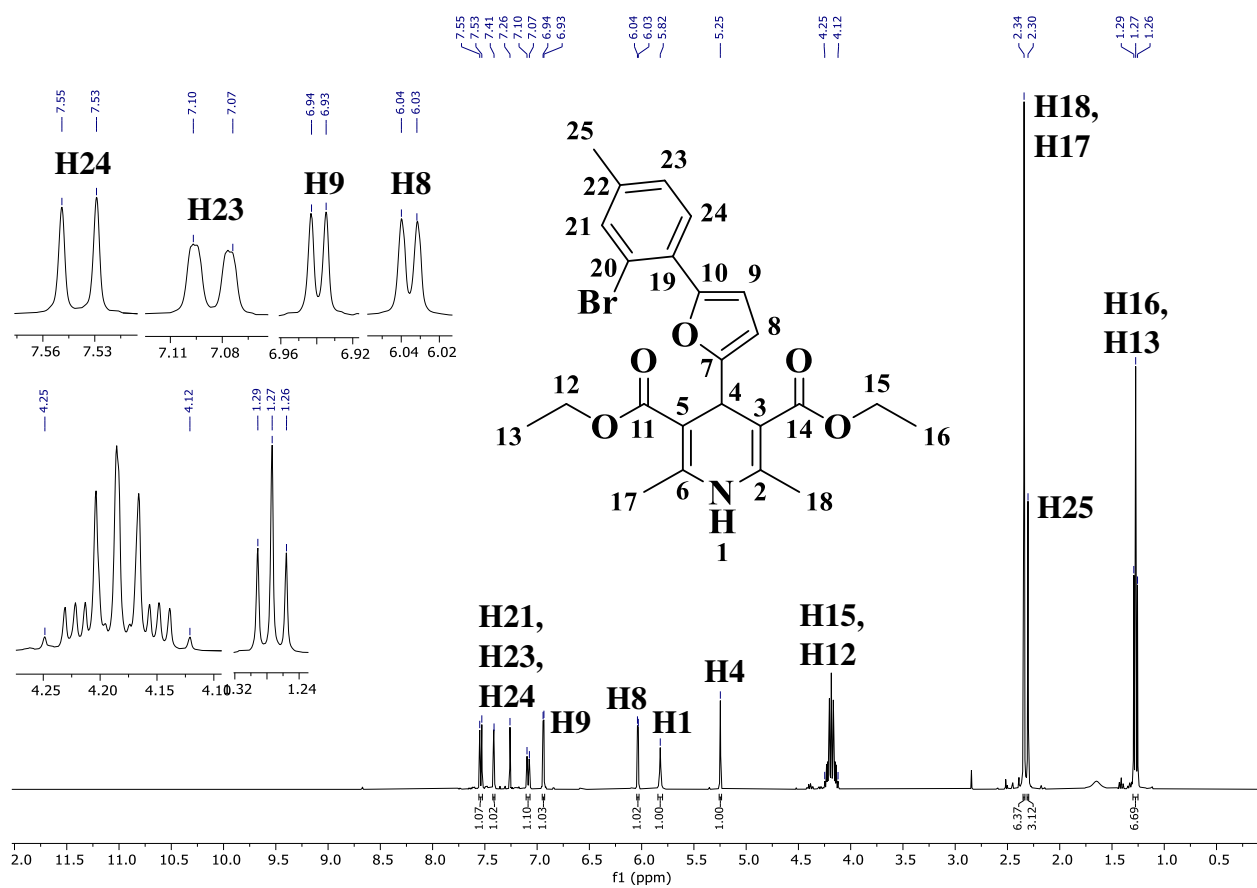


Figura 143: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D20**.

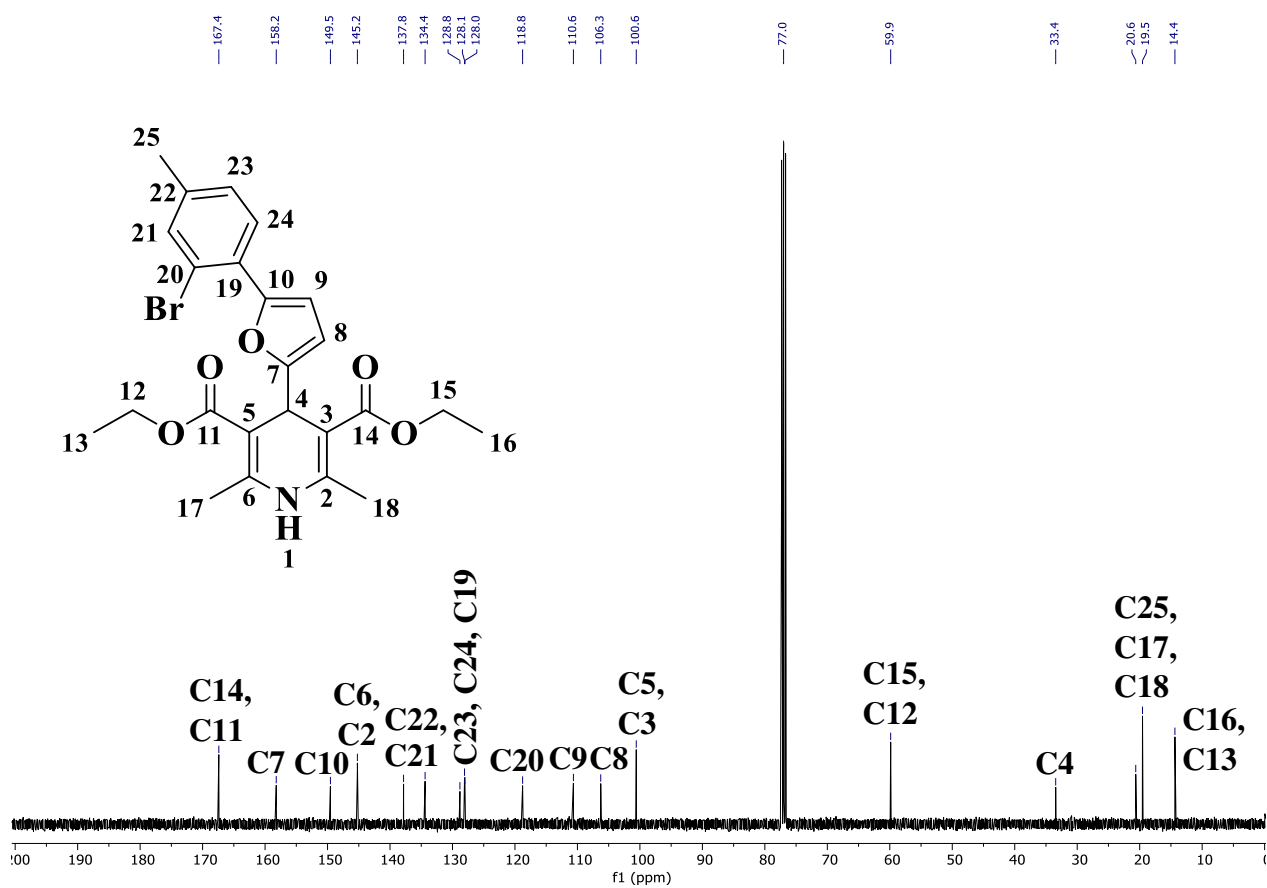


Figura 144: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃) da diidropiridina **D20**.

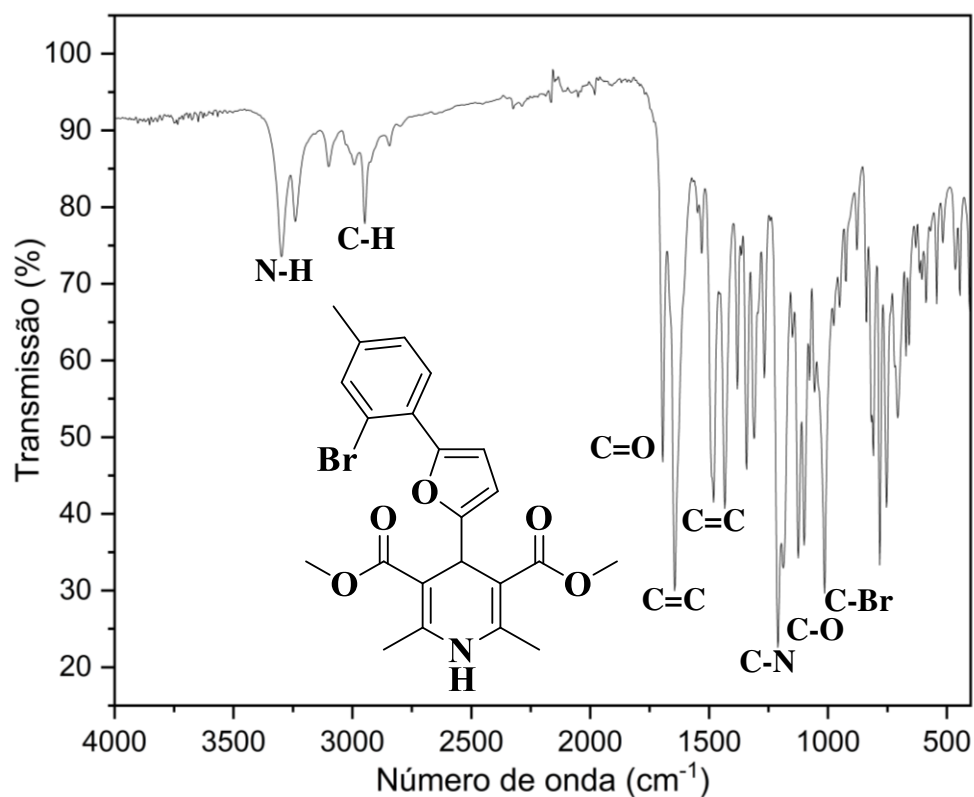


Figura 145: Espectro na região do infravermelho (FTIR-ATR) da diidropiridina **D21**.

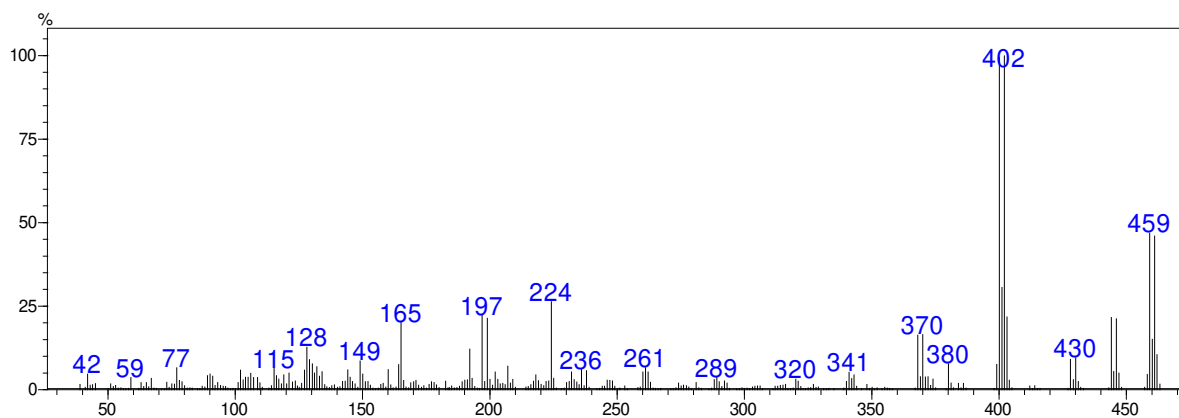


Figura 146: Espectro de massas (IE 70 eV) da diidropiridina **D21**.

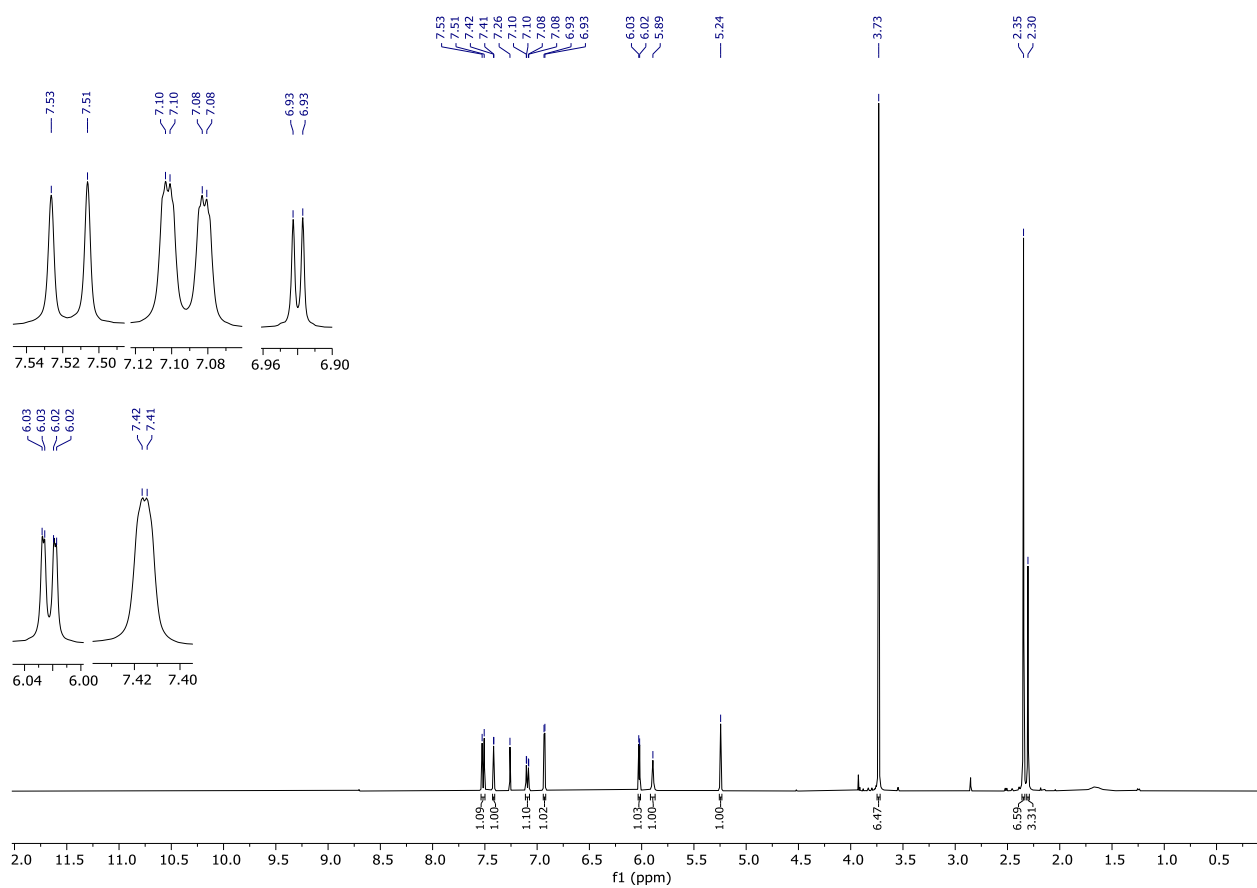


Figura 147: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D21**.

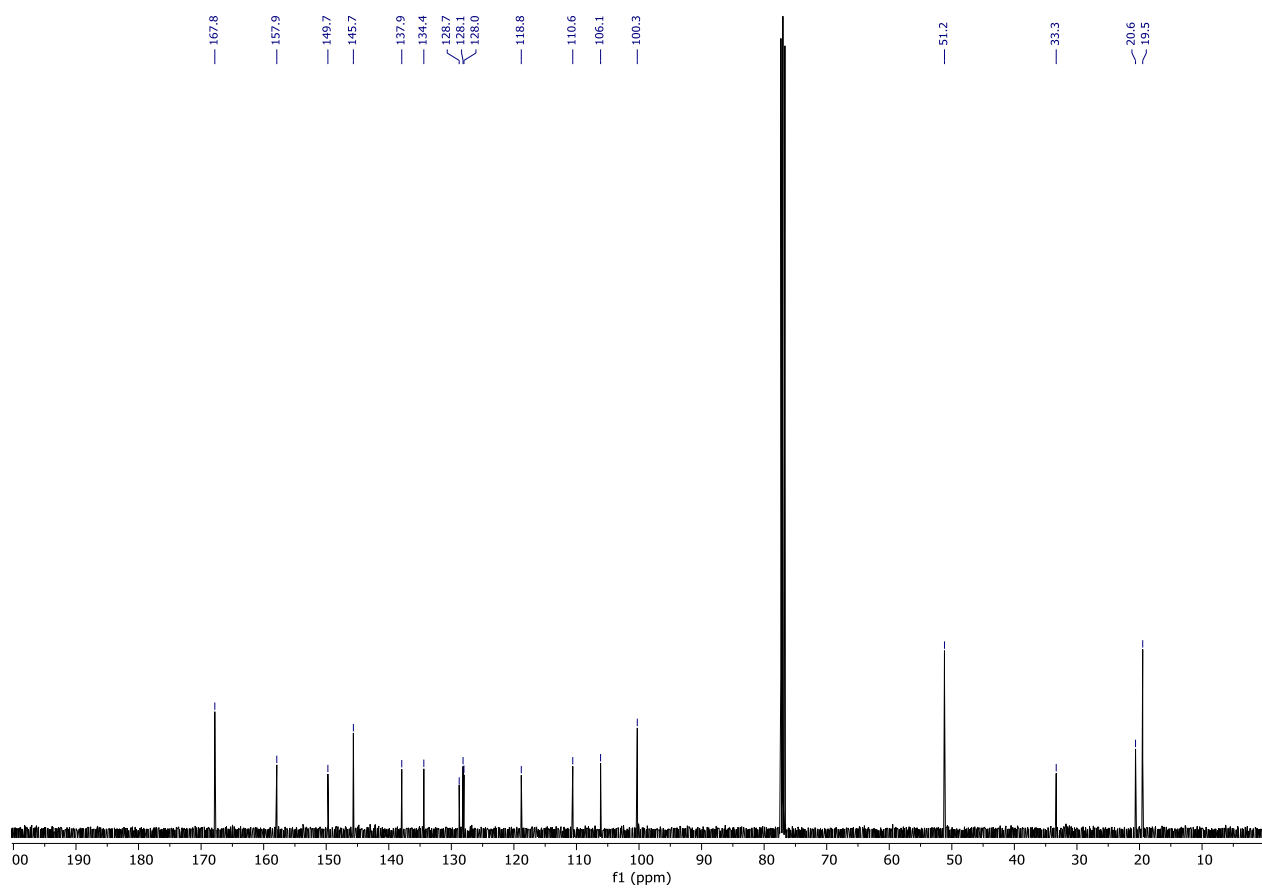


Figura 148: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) da diidropiridina **D21**.