UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

**Síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em processo batelada e
microrreator capilar**

MARCIO JOSÉ DE AGUIAR

SÃO PAULO – SP

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

Síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em
processo batelada e microrreator capilar

MARCIO JOSÉ DE AGUIAR

Versão Corrigida

Trabalho apresentado à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo como exigência para obtenção de título de Mestre em Ciências com ênfase em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma

São Paulo - SP

2018

MARCIO JOSÉ DE AGUIAR

Síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em
processo batelada e microrreator capilar.

Comissão Julgadora da
Dissertação para obtenção do Título de Mestre.

Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma
orientador/presidente

1o. examinador

2o. examinador

3o. examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de executar este trabalho, por ter fornecido a mim e minha família tudo o que foi necessário para a construção do caminho até este momento.

Agradeço ao Prof. Dr. Mauri Sérgio Alves Palma, responsável pelo Laboratório de Tecnologia de Microrreatores – MRT-Lab, pela oportunidade, orientação, conselhos, confiança em meu trabalho e ajuda na realização dessa dissertação e no meu crescimento profissional e intelectual.

Agradeço ao Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelo uso das instalações e infraestrutura para realização desta pesquisa.

À Prof.^a Dra. Juliana Neves Rodrigues Ract do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pela disponibilização do HPLC, sem o qual esse trabalho não seria realizado.

À Prof.^a Dra. Suzana Caetano da Silva Lannes do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pela disponibilização de equipamentos multiusuários utilizados neste trabalho bem como do auxílio do Técnico Alexandre Mariani Rodrigues.

Ao Prof. Dr. Roberto Parise Filho do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pelo grande auxílio a esta pesquisa através de sugestões de reações químicas para este estudo.

Ao Prof. Dr. Ardson dos Santos Vianna Jr. do Laboratório de Simulação e Controle de Processos e Centro de Estudos de Sistemas Químicos – LSCP/CESQ, do Departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP pelo apoio no início da pesquisa através da ajuda na implantação do sistema de microrreatores no laboratório e pela disponibilização de equipamentos.

Aos Profs. Dra. Carlota de Oliveira Rangel Yagui e Dr. João Carlos Monteiro de Carvalho do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP por todo apoio, tempo e atenção que contribuíram para realização deste trabalho e para o meu crescimento intelectual, bem como por todas sugestões que agregaram muito a pesquisa.

Ao Prof. Dr. Adalberto Pessoa Junior do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP que auxiliou este trabalho através da disponibilização de reagentes, equipamentos e do espectrofotômetro.

Ao Prof. Dr. Leoberto Costa Tavares e ao Técnico João Sussumo Murayama do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pelo apoio na realização de análises de ponto de fusão dos compostos sintetizados no laboratório.

Aos Profs. Dr. Reinaldo Giudici e Dr. Antônio Carlos Silva Costa Teixeira do Laboratório de Simulação e Controle de Processos e Centro de Estudos de Sistemas Químicos – LSCP/CESQ, do Departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP, que disponibilizaram seu tempo e conhecimento nas análises de DTR, tratamento de dados e planejamento experimental que contribuíram com a maior qualidade deste trabalho.

À Dra. Patricia Busko Di Vitta do Serviço de Gestão Ambiental e Resíduos do Instituto de Química da USP pelo fornecimento de reagentes que contribuíram para a realização deste trabalho, tempo e atenção disponibilizados que enriqueceram meus conhecimentos acerca de purificação cromatográfica e recuperação de solventes e sílica gel.

E agradeço imensamente aos meus colegas de laboratório, Danilo Pinheiro, Rodrigo Vieira, Gabriela Consolini, Edson Santos, Christian Merfels e Renan Silva pelo trabalho em conjunto, companheirismo, paciência, ensinamentos e por toda ajuda e dedicação do início ao fim deste trabalho.

Aos alunos de iniciação científica, Leandro Reche, Caroline Pessoa, Diego Santos, Daniel Saito, Paulo Calvo, Romeu Firmino, Gabriel Bressan, Valdomiro Conceição, Paula Almeida e André Marcondes por toda ajuda de dedicação ao longo do trabalho nesses 2 anos.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa concedida durante o mestrado, bem como à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo financiamento do projeto de pesquisa do laboratório.

Agradeço a minha querida esposa Cíntia Garcia por sempre me apoiar, orientar, cuidar, acreditar e por ter compartilhado todas as minhas dúvidas e angústias e também por estar ao meu lado em todos os momentos bons e ruins com seu amor e dedicação. Sem ela esse trabalho não teria acontecido.

Agradeço, minha mãe Zilda Aguiar, meu pai Belmiro Aguiar, minha irmão Marcelo Aguiar, pela inspiração, motivação e apoio durante esses 2 anos e em toda a minha vida.

Agradeço, a toda EQUIPE BLACK, Ribeiro, Dimmi, Garcia, Lourenço, Allan, Serra, Zago, Júlio MacMan, Doc, Kovai, Aílton, Sr. Tião Souza, Rafa, Luís, Alex, Rubão, Macedo, Eros, Du Silva, Rui Júlio, Eric Kubota, Crepaldi, Lucas, Crivelaro e Medici, por serem amigos, conselheiros e caminharem no mesmo azimuth.

RESUMO

Síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em processo batelada e microrreator capilar.

A utilização de microrreatores nas indústrias químico-farmacêuticas pode possibilitar uma série de vantagens devido ao seu tamanho reduzido comparado aos reatores batelada, sendo estes mais comumente utilizados por esse tipo de indústria. Essas vantagens podem ser associadas à redução dos tempos de reação da ordem de minutos e à redução da geração de resíduos e subprodutos. Existe um aumento de qualidade expressivo na transferência de massa e de calor, o que acarreta em um processo facilmente controlável e seguro, permitindo maior rendimento e seletividade. A indústria químico-farmacêutica beneficia-se desta tecnologia, pois os microrreatores podem gerar uma grande variedade de compostos, em alguns casos várias ordens de grandeza maior em comparação ao processo batelada tradicional e podem diminuir em anos o tempo para produção comercial de um novo fármaco devido à maior facilidade no aumento da escala de produção. O objetivo deste trabalho foi transpor a reação de síntese de um derivado da tiazolidina-2,4-diona, um intermediário utilizado na produção de fármacos no combate à *diabetes mellitus II*, do processo batelada para microrreator em fluxo contínuo. Por meio dos resultados foi determinado que não existe a necessidade de mais de 80 min. de reação para se atingir aproximadamente 98% de rendimento do produto em batelada, tendo o etanol como solvente e utilizando pirrolidina como base ideal na concentração de 0,040 M. Além disso, com o *Screening* de solventes foi possível entender melhor os aspectos da reação e determinar que tanto o metanol como o etanol são os mais adequados para a reação. Diferentes bases promotoras da reação foram testadas como substitutas da piperidina referenciada na literatura, que teve sua comercialização proibida no país. O processo em fluxo contínuo no microrreator a 140°C, proporcionou maior conversão e rendimento do que o processo batelada. Foi possível estudar os limites do microrreator em termos de temperatura e concentração de base promotora, sendo possível a aplicação dos princípios da intensificação de processos. Esses dados corroboram com os encontrados para o número equivalente de microrreatores (n°MR), onde para o etanol na mesma temperatura de ebulição do solvente (78°C) são necessários aproximadamente 9 microrreatores para ter a mesma produção de um batelada. Porém, com o aumento de temperatura para 140°C, são necessários 2 microrreatores para ter a mesma produção de um batelada.

Palavras-chaves: Microrreator. Tiazolidinadiona. Fármaco. Síntese. Fluxo contínuo.

ABSTRACT

Synthesis of (Z) -5- (4-chlorobenzylidene) thiazolidine-2,4-dione and capillary microreactor.

The use of microreactors in the chemical-pharmaceutical industries may provide a number of advantages due to their reduced size compared to batch reactors, these being more commonly used by this type of industry. These advantages can be associated with the reduction of reaction times and the reduction of generation of residues and byproducts. There is an expressive quality increase in the transfer of mass and heat, which results in an easily controllable and safe process, allowing greater yield and selectivity. The chemical-pharmaceutical industry benefits from this technology because microreactors can generate a wide variety of compounds, in some cases several orders of magnitude larger than the traditional batch process, and may decrease the time for commercial production of a new drug in years due to the possibility of increasing the production through numbering-up. The objective of this project was to transpose the synthesis reaction of a thiazolidine-2,4-dione derivative, an intermediate used in the production of drugs in the fight against diabetes *mellitus* II, from batch process to microreactor in continuous flow. Through the results it was determined that there is no need for more than 80 min. of reaction to achieve approximately 98% product yield in the batch process, with ethanol as the solvent and using pyrrolidine as the best base at the optimum concentration of 0.040 M. In addition, with the screening of solvents it was possible to better understand the aspects of the reaction and to determine that both methanol and ethanol are the most suitable for the reaction. Different base reaction promoters were tested as substitutes of the usual base used for this type of reaction, piperidine, often cited in the literature, that had its commercialization prohibited in Brazil. The continuous flow process in the microreactor at 140°C, provided higher conversion and yield than the batch process. It was possible to study the limits of the microreactor in terms of temperature and concentration of promoter base, being possible to apply the principles of process intensification. These data corroborate with those found for the equivalent number of microreactors ($n^{\circ}\text{MR}$), where for ethanol, at the same boiling temperature of the solvent (78°C), approximately 9 microreactors are required to have the same production of a batch operated for 8 h. However, for higher temperatures the yields are even higher, and for 140°C, 2 microreactors are required to have the same production of a batch.

Keywords: Microreactor. Thiazolidinedione. Drug. Synthesis. Continuous flow.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular da tiazolidina-2,4-diona.	25
Figura 2. Reatividade da TZD.	26
Figura 3 - Estrutura molecular da ciglitazona.	27
Figura 4. Estrutura das glitazonas comerciais.	29
Figura 5. Mecanismo geral da condensação de Knoevenagell.	30
Figura 6. Configuração dos possíveis isômeros <i>Z</i> ou <i>E</i> obtidos na síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.	30
Figura 7. Equipamentos: Frascos de alimentação de reagentes (A), Bomba de seringas de 2 canais (B), Microrreatores de vidro (C), Sistema de aquecimento (D), Chapa de aquecimento com agitação magnética (E), Sistema de resfriamento (F), regulador de pressão (G), Frasco para coleta (H).	37
Figura 8. Microrreator Asia com dimensões 90x28x2,3 mm. Volume de 1 mL, dimensão do canal de reação 1240 x 391nm comprimento total dos canos = 1844mm.	37
Figura 9 – Esquema dos equipamentos utilizados na síntese em batelada. Balão de fundo redondo de 3 bocas de 125 mL (A), condensador Allihn (B), termômetro (C) e agulha de amostragem (D).	39
Figura 10 – Fluxograma do procedimento de síntese do produto em processo batelada.	40
Figura 11 – <i>Back pressure regulator</i> Asia sistema para o processo no microrreator.	41
Figura 12 – Fluxograma do procedimento de síntese do produto em fluxo contínuo.	43
Figura 13. Influência da concentração de piperidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	48
Figura 14. Influência da concentração de piperidina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	48
Figura 15. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.	50
Figura 16. Influência dos solventes no rendimento do produto na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.	50
Figura 17. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	52
Figura 18. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	53

Figura 19. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	54
Figura 20. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	54
Figura 21. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	56
Figura 22. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	56
Figura 23. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.	58
Figura 24. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.	58
Figura 25. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.	59
Figura 26. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.	60
Figura 27. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,053 M.	61
Figura 28. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,053 M.	61
Figura 29. Influência da concentração de monoetilamina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	62
Figura 30. Influência da concentração de monoetilamina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	63
Figura 31. Influência da concentração de monoetilamina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	64
Figura 32. Influência da concentração de monoetilamina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	64
Figura 33. Influência da concentração de monoetilamina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	65
Figura 34. Influência da concentração de monoetilamina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	66
Figura 35. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,040 M.	67

Figura 36. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,040 M.....	67
Figura 37. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,053 M.....	68
Figura 38. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,053 M.....	68
Figura 39. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,067 M.....	69
Figura 40. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,067 M.....	69
Figura 41. Influência da concentração de diaminoetano na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	71
Figura 42. Influência da concentração de diaminoetano no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	71
Figura 43. Influência da concentração de diaminoetano na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	72
Figura 44. Influência da concentração de diaminoetano no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	73
Figura 45. Influência da concentração de diaminoetano na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	74
Figura 46. Influência da concentração de diaminoetano no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	74
Figura 47. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	76
Figura 48. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	76
Figura 49. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	77
Figura 50. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	78

Figura 51. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	79
Figura 52. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	79
Figura 53. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	80
Figura 54. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	81
Figura 55. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,067 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	82
Figura 56. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,067 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	82
Figura 57. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	84
Figura 58. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	84
Figura 59. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	85
Figura 60. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	86
Figura 61. Influência do solvente no rendimento do produto no processo batelada. Resultado do melhor rendimento obtido em casa solvente. Solvente: $T = 78^{\circ}\text{C}$ exceto para: acetato de etila (77°C); metanol (65°C); éter di-isopropílico (72°C); éter etílico (35°C); tetraidrofurano (66°C); cloreto de metileno (40°C); clorofórmio (61°C).	88

Figura 62. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,027 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	91
Figura 63. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,027 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	92
Figura 64. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	93
Figura 65. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	94
Figura 66. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	95
Figura 67. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	95
Figura 68. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$	97
Figura 69. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$	97
Figura 70. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$	98
Figura 71. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$	99
Figura 72. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 100^{\circ}\text{C}$	100
Figura 73. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 100^{\circ}\text{C}$	100
Figura 74. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 120^{\circ}\text{C}$	101
Figura 75. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 120^{\circ}\text{C}$	102
Figura 76. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 140^{\circ}\text{C}$	103
Figura 77. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 140^{\circ}\text{C}$	103
Figura 78. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 160^{\circ}\text{C}$	104

Figura 79. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 160^{\circ}\text{C}$	104
Figura 80. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: pirrolidina, 0,027 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	106
Figura 81. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: pirrolidina, 0,027 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	106
Figura 82. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	108
Figura 83. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	108
Figura 84. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	109
Figura 85. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	110
Figura 86. Rendimento do produto e produtividade para batelada e microrreator. Y Batch = rendimento no reator batelada à 78°C ; Y MR = rendimento no microrreator a 78°C e 140°C ; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 78°C ; Prod. MR = produtividade no microrreator a 78°C e 140°C . Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol.....	112
Figura 87. Produção e número de microrreatores. P MR = produção no microrreator a 78°C e 140°C ; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 78°C e 140°C . Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol.....	113
Figura 88. Número de microrreatores equivalentes. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol.	114
Figura 89 – Espectro de ^1H RMN do Z-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado no microrreator.	116
Figura 90 - Espectro de ^{13}C RMN do Z-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado no microrreator.....	117

Figura 91 - Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para o produto (Z)-5-(4clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades físicas e químicas da tiazolidina-2,4-diona.....	26
Tabela 2. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o metanol.	42
Tabela 3. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o etanol.	42
Tabela 4. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o n-propanol.....	42
Tabela 5. Tempos de descarte e de coleta das amostragens.	43
Tabela 6. Valores de pK_a e volume de <i>Van der Waals</i> para as bases testadas.....	87
Tabela 7. Propriedades físico-químicas dos solventes.	89
Tabela 8. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de τ	114

LISTA DE SIGLAS

ACN	Acetonitrila
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DpCl	(Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTR	Distribuição de Tempo de Residência
FT-IR	<i>Fourier transform infrared</i> ou Infravermelho com Transformada de Fourier
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> ou Vírus da Imunodeficiência Humana
HPLC-UV	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> ou Cromatografia Líquida de Alta Performance
p-Cl	p-clorobenzaldeído
MRT-Lab	Laboratório de Tecnologia de Microrreatores
NºMR	Número de microrreatores equivalentes
P.A.	Para análise
p-Cl	4-Clorobenzaldeído
PPAR γ	Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma gama
PVC	Policloreto de vinila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMR	Tecnologia de Microrreatores
TZD	Tiazolidina-2,4-diona

LISTA DE SÍMBOLOS

ppm	Parte por milhão
T	Temperatura
Re	Número de Reynolds
τ	Tempo médio de residência
μm	Micrometros
s	Singleto, Segundo
d	Dupleto

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Curvas de calibração.....	124
APÊNDICE B - Síntese e caracterização da tiazolidina-2,4-diona	125
APÊNDICE C - DTR	137
APÊNDICE D - Estágio na Universidade de Tecnologia de Kaiserslautern – Alemanha	140

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Artigos Publicados	141
ANEXO B - Ficha do aluno	142
ANEXO C - Certificado de estágio na Universidade de Tecnologia de Kaiserslautern - Alemanha.....	144
ANEXO D - Declaração à Comissão de Ética no uso de animais.....	146
ANEXO E - Currículo Lattes	148

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	15
LISTA DE SIGLAS.....	16
LISTA DE SÍMBOLOS	17
LISTA DE APÊNDICES	18
LISTA DE ANEXOS.....	19
1 INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1 INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS.....	23
2.2 MICRORREATORES	23
2.3 TIAZOLIDINA-2,4-DIONA (TZD)	25
2.4 CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	29
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	32
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	32
4 JUSTIFICATIVA	33
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
5.1 MATERIAIS.....	34
5.1.1 <i>Produtos químicos</i>	34
5.1.2 <i>Equipamentos</i>	35
5.2 MÉTODOS.....	38
5.2.1 <i>Procedimento experimental para síntese em batelada</i>	38
5.2.2 <i>Procedimento experimental para síntese no microrreator</i>	40
5.2.2 <i>Métodos analíticos</i>	44
5.3 TRATAMENTO DE DADOS	45
5.3.1 <i>Conversão dos reagentes e rendimento do produto</i>	45
5.3.2 <i>Produção e produtividade</i>	45
5.3.3 <i>Número de microrreatores equivalentes</i>	46
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	47
6.1 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA	47
6.1.1 <i>Ensaio em batelada com piperidina</i>	47
6.1.2 <i>Ensaio em batelada com pirrolidina</i>	52
6.1.3 <i>Ensaio em batelada com monoetilamina</i>	62
6.1.4 <i>Ensaio em batelada com diaminoetano</i>	70
6.1.5 <i>Estudo comparativo de bases</i>	75
6.1.6 <i>Estudo comparativo de solventes</i>	87
6.2 RESULTADOS DOS ENSAIOS NO MICRORREATOR.....	90
6.2.1 <i>Estudo de temperatura no microrreator</i>	91
6.2.2 <i>Estudo de concentração de pirrolidina no microrreator</i>	96

6.3 COMPARAÇÃO DE PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR.....	105
6.3.1 <i>Comparação de processos</i>	106
6.3.2 <i>Produção, produtividade e número de microrreatores equivalentes</i>	111
6.4 CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO.....	115
7 CONCLUSÃO.....	119
REFERÊNCIAS	121
APÊNDICE A - CURVAS DE CALIBRAÇÃO	124
APÊNDICE B - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA	125
APÊNDICE C - DTR.....	137
APÊNDICE D – ESTÁGIO NA UNIVERSIDADE DE TECNOLOGIA DE KAISERSLAUTERN – ALEMANHA	140
ANEXO A – ARTIGOS PUBLICADOS	141
ANEXO B – FICHA DO ALUNO.....	142
ANEXO C – CERTIFICADO DE ESTÁGIO NA UNIVERSIDADE DE TECNOLOGIA DE KAISERSLAUTERN - ALEMANHA	144
ANEXO D – DECLARAÇÃO À COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS....	146
ANEXO E – CURRÍCULO LATTES.....	148

1 INTRODUÇÃO

A evolução da indústria químico-farmacêutica e a necessidade mundial de processos com maiores rendimentos, menor custo, que ao mesmo tempo agredissem menos o meio ambiente, gerando menos resíduos e que utilizassem menos recursos naturais não renováveis, fez com que essa indústria buscasse cada vez mais novas tecnologias e intensificação de seus processos (SILVA, 2012).

A busca por desenvolvimento tecnológico atrelado a soluções sustentáveis é uma preocupação da comunidade científica. Temas como Química Verde (QV) vem sendo frequentemente discutidos com o propósito de melhorar os processos de manufatura, causando menor impacto e reduzindo perdas (JIMÉNEZ-GONZÉLEZ *et. al*, 2012).

Por isso, a busca por novos compostos químicos sintéticos vem ganhando espaço na química orgânica, ocorrendo uma evolução dos processos de síntese de compostos orgânicos. A QV se faz presente no cenário mundial, inclusive no Brasil. No sítio de busca “*Web of Science*” pode ser visto que a contribuição do Brasil está entre 2 a 3%, principalmente em pesquisas associadas a química orgânica (CUNHA e SANTANA, 2012).

Uma das formas de reduzir os impactos ambientais é a redução das quantidades de reagentes, solventes e efluentes provenientes das reações e processos de síntese. Para tal fim, os microrreatores se mostram uma opção interessante e com potencial para atender essas necessidades.

A utilização de microrreatores permite um melhor controle do processo, além de proporcionar maiores taxas de transferência de calor e massa, uma possível diminuição no uso de solventes e na frequência de limpeza, quando comparado com processos batelada (JIMÉNEZ-GONZÉLEZ *et al*, 2012). Destaca-se também a relação superfície/volume, facilitando a troca de calor no equipamento, diminuição do tempo de difusão das espécies químicas presentes, fazendo com que as reações ocorram mais rapidamente e haja menor geração de resíduos (XU *et al.*, 2015).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS

A intensificação de processo aborda o conceito de processos mais produtivos, flexíveis, simplificados e seguros e que ainda apresentem menor consumo de energia e menor geração de resíduos, englobam também a miniaturização de equipamentos e plantas industriais e a união de várias operações unitárias, o que simplifica a produção e com menor custo (LUTZE; GANI; WOODLEY, 2010; MOULIJN; MAKKEE; VAN DIEPEN, 2013; STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000).

Atualmente a intensificação de processos pode ser definida em quatro áreas sendo elas: integração de operações, integração de funções, integração de fenômenos e a melhoria de um fenômeno específico em uma determinada operação. Nas 3 primeiras áreas a força motriz é maximizada ou alguma limitação é superada, já com a quarta área há melhor utilização dos fenômenos e funções, favorecendo o processo todo (LUTZE; GANI; WOODLEY, 2010).

Uma maneira de intensificar o processo é a utilização de microrreatores de fluxo contínuo, que promove a miniaturização de plantas e pode trazer uma serie de vantagens ao processo, como, facilidade de homogeneização devido às pequenas distâncias para difusão, alta conversão e seletividade, alta relação superfície/volume, o que proporciona uma melhor troca de calor, a menor geração de resíduos que, por sua vez, gera menor impacto ao meio ambiente e menor custo de tratamento de efluentes para a indústria (YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013).

2.2 MICRORREACTORES

Um microrreator é, por definição, um reator em tamanho miniatura que apresenta microestruturas, ou seja, microcanais, que são gerados através da microtecnologia ou por junção de capilares, com dimensões que podem variar entre 10 e 100 μm . Essas microestruturas fornecem diferentes tipos de fluxo, de acordo com a geometria dos canais formados e sua pequena dimensão, com número de Reynolds (Re) usualmente baixos, da ordem de 1 a 10, o que garante um escoamento laminar do fluido (WATTS e WILES, 2012).

Estes microcanais são moldados em um suporte e podem ser construídos com vários tipos de materiais, entre eles, vidro, quartzo, cerâmica, teflon, aço inoxidável e materiais

poliméricos, podendo apresentar uma grande diversidade em sua utilização. O tipo certo de material varia com o processo em que o reator será utilizado (YOSHIDA *et al.*, 2013).

A utilização de microrreatores em processos químicos gera vantagens interessantes; sendo as principais: facilidade de homogeneização devido às pequenas distâncias para difusão, alta conversão e seletividade, alta relação superfície/volume, o que proporciona uma melhor troca de calor (XU *et al.*, 2015). Do ponto de vista ambiental um fator relevante é a maior eficiência do processo e o menor volume do meio reacional, resultando em menor geração de resíduos que, por sua vez, gera um menor impacto ambiental e menor custo no descarte e tratamento de efluentes para a indústria químico-farmacêutica (WATTS; WILES, 2012). Além disso a utilização de microrreatores de fluxo permite um melhor controle do processo e possibilita uma diminuição no uso de solventes e na frequência de limpeza, quando comparado com processos batelada (JIMÉNEZ-GONZÉLEZ *et al.*, 2012).

Microrreatores vem sendo aplicados em laboratórios de pesquisa em todo o mundo devido à maior eficiência na transformação química e são utilizados na intensificação de processo e (KOCKMANN; GOTTSPONER; ROBERGE, 2011; WIRTH, 2013).

Em um microrreator de fluxo contínuo o meio reacional flui por seus microcanais que têm volume total variando de 10 μ L a 100 μ L (MACHADO *et al.*, 2014). A reação química ocorre enquanto os reagentes fluem pelo microrreator, percorrendo os microcanais e se difundindo, portanto, o tempo de reação é determinado pelo tempo que o fluido leva para percorrer todo caminho dos microcanais, também denominado de tempo médio de residência. O tempo médio de residência é determinado pela relação entre o volume do meio reacional pela vazão do escoamento pelo reator. Desta forma, quanto maior a vazão e menor o volume do reator, menor será o tempo médio de residência. Nos microrreatores, os reagentes são bombeados, permitindo o controle da vazão e interrupção do fluxo caso seja necessário (DE SOUZA e MIRANDA, 2013; YOSHIDA *et al.*, 2013).

Os microrreatores de fluxo contínuo atuais são, em sua maioria, automatizados permitindo, assim, um maior controle e monitoramento, fato esse que não ocorre sempre com os reatores batelada (YOSHIDA *et al.*, 2013).

Nos reatores batelada, para aumentar a produção utiliza-se o processo de *scale-up*, que consiste do aumento do volume do reator, gerando assim, dificuldades de manter a troca térmica e agitação eficientes. Este fato não ocorre em microrreatores, uma vez que o aumento na escala de produção é feito com a adição de microrreatores em paralelo ao sistema (*numbering-up*), com as mesmas condições operacionais do processo, otimizadas para um único microrreator (DE SOUZA e MIRANDA, 2013).

Devido ao microrreator ser de fluxo contínuo e seus microcanais serem em escala micrométrica, sua principal desvantagem é a impossibilidade de trabalhar com reagentes insolúveis ou particulados, ou com reações que gerem produtos sólidos e insolúveis (WATTS e WILES, 2014).

Os primeiros microrreatores das indústrias químico-farmacêuticas surgiram a partir dos anos 2000, normalmente construídos de polímeros orgânicos ou silicone por serem materiais baratos e descartáveis. Porém, ainda que apresentem inúmeras vantagens em comparação ao reator batelada, o microrreator não está amplamente presente nos processos industriais no mundo, tendo aumentado a sua utilização somente nos últimos 5 anos.

O surgimento de medicamentos genéricos fez com que a concorrência na produção de fármacos se tornasse mais acirrada, desencadeando o desenvolvimento de pesquisas e a procura por meios de produção mais eficientes. Com isso, a TMR (tecnologia de microrreatores) foi favorecida em conjunto com a necessidade de obter um produto final mais eficiente, de maneira mais rápida e com menor custo de produção (GERNAEY *et al.*, 2012).

2.3 TIAZOLIDINA-2,4-DIONA (TZD)

A TZD (Figura 1) é um composto sintético heterocíclico, derivada da Tiazolidina e muitos de seus derivados apresentam atividade biológica e foram sintetizados no início da década de 1980 e nos anos seguintes muitos estudos a seu respeito foram publicados, ganhando grande importância na comunidade científica (MOHANTY *et al.*, 2015). Algumas de suas propriedades químicas e físicas são apresentadas na (Tabela 1).

Figura 1. Estrutura molecular da tiazolidina-2,4-diona.

Fonte: (MISHRA *et al.*, 2015).

Tabela 1. Propriedades físicas e químicas da tiazolidina-2,4-diona.

Peso Molecular	117,12 g/mol
Fórmula Molecular	C ₃ H ₃ NO ₂ S
Aparência	Pó
Estado físico	Sólido
Solubilidade	Solúvel em água (30 mg/mL a 3 °C), metanol, DMSO, etanol e éter etílico.
Armazenamento	Conservar à temperatura ambiente
Faixa de Fusão	125-127 °C
Faixa de Ebulição	178-179 °C a 19 mmHg
Densidade	~1,5 g/cm ³
pKa	6,5 (previsto)

Fonte: <https://www.scbt.com/scbt/product/2-4-thiazolidinedione-2295-31-0>

O uso da TZD proporciona diferentes rotas sintéticas. Lima (1998) afirmou que o anel da tiazolidina-2,4-diona quimicamente favorece reações, como:

- ✓ Oxidação nas posições 2 e 4
- ✓ Substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2) – (reações de N-alquilação) e reação de Mannich na posição 3;
- ✓ Tionação na posição 4;
- ✓ Condensação de Knoevenagel, adição de Michael e acoplamento diazo na posição 5.

Na Figura 2 é possível ver a reatividade da molécula.

Figura 2. Reatividade da TZD.

Singh *et al.* (1981) ressaltam a importância dos derivados da tiazolidina-2,4-diona (ou glitazonas), com especial interesse biológico. Estes compostos são importantes como hipoglicemiantes e foram desenvolvidos a partir da descoberta casual da ciglitazona cuja a

estrutura é mostrada na Figura 3. Ao sintetizarem vários derivados tiazolidínicos (SOHDA *et al.*, 1982) constataram uma redução dos níveis de glicose na corrente sanguínea. A forma ativa da série supre síndromes diabéticas, tais como hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, acompanhada de diminuição da resistência à insulina. A toxicidade apresentada pela substância, no entanto inviabilizou seu uso clínico.

Figura 3 - Estrutura molecular da ciglitazona.

A *Food and Drug Administration (FDA)*, aprovou entre 1997 e 1999 três fármacos da classe das glitazonas: a troglitazona (REZULIN®), rosiglitazona (AVANDIA®) e a pioglitazona (ACTOS®). Tanto a rosiglitazona quanto a pioglitazona reduzem a glicemia, sem causar hepatotoxicidade grave, sendo utilizados clinicamente (MOMOSE, 1991). Contudo foi constatado posteriormente que a troglitazona e rosiglitazona provocaram alguns efeitos adversos como insuficiência cardíaca, necrose hepática, anemia, entre outros. Por esses motivos, em 2000 elas foram descontinuadas e retiradas do mercado. Entretanto novos estudos foram feitos para a rosiglitazina e em 2014 ela voltou a ser comercializada em alguns países, incluindo os Estados Unidos (LUO *et al.*, 2010; MALIK; PRASAD, 2012; RANČIĆ *et al.*, 2013; ROY *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2017). Mais recentemente foi desenvolvida na Korea a lobeglitazona (DUVIE®), também com a finalidade de tratamento de diabetes tipo 2 (LEE *et al.*, 2017).

As atividades das TZDs devem-se ao fato de elas se ligarem ao PPAR gama (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama), um fator de transcrição que atua na regulação de genes associados ao metabolismo de lipídeos e regulação da glicemia. Além de serem responsáveis pela inibição de monócitos e macrófagos, foi comprovada a supressão, por parte do PPAR gama, de moléculas inflamatórias, como interleucinas (IL-1 e IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e óxido nítrico sintase induzida (iNOS) (MISHRA *et al.*, 2015).

Com relação ao mecanismo de ação da TZD na diabetes mellitus tipo 2, sabe-se que a aloxana (análogo tóxico da glicose) e os altos níveis de glicose no organismo por um período

prolongado causam formação de espécies reativas de oxigênio. Estas espécies, portanto, causam danos em proteínas e no DNA presente nas células, além de aumentar a taxa de glicoxidação não-enzimática de proteínas e lipídeos, levando à diabetes. Portanto, por se ligar ao receptor PPAR gama e, assim, apresentar atividade antioxidante, os derivados da TZD atuam neste tipo de doença (MISHRA *et al.*, 2015).

Houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações nesta molécula e utilizá-la para síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes (MOHANTY *et al.*, 2015), além de serem empregados ao controle da diabetes mellitus tipo 2, os derivados também foram estudados para o tratamento de doenças inflamatórias, também como agentes antioxidantes, antibacterianos, antifúngicos, anticonvulsivantes e anti-HIV (MISHRA *et al.*, 2015). Informações obtidas na base de dados THONSON REUTERS Integrity^{SM} em 21/07/2017, associam os derivados de TZD ao tratamento de Alzheimer, aterosclerose, câncer de bexiga, diabetes, doença de Crohn, colite ulcerativa e obesidade.

Outros trabalhos confirmam que as glitazonas apresentam uma atividade hipoglicemiante e hipolipidêmica em animais obesos e diabéticos, específica para o receptor PPAR γ (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama) (MISHRA *et al.*, 2015).

As estruturas moleculares da rosiglitazona, pioglitazona e lobeglitazona são apresentadas na Figura 3.

Figura 4. Estrutura das glitazonas comerciais.

Rosiglitazona
Avandia® Pioglitazona
Actos™ Troglitazona
Rezulin™ Lobeglitazona
Duvie®MOA

2.4 CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

Para a síntese de derivados da TZD, a reação mais empregada é a condensação de Knoevenagel, uma reação clássica de grande importância para formação de ligações C=C e muito utilizada para obtenção de fármacos, alcenos substituídos, nitrilo α , β insaturados, ésteres, ácidos, corantes e polímeros (PRATAP *et al.*, 2011).

Figura 5. Mecanismo geral da condensação de Knoevenagell.

Esta síntese consiste na reação entre um composto carbonílico e um composto que contenha grupo metileno ativado, em presença de uma base promotora, formando um aduto com uma ligação dupla carbono-carbono, C=C. Seu mecanismo acontece em duas etapas essenciais, sendo a primeira referente à adição nucleofílica à carbonila e a segunda à eliminação de uma molécula de água, ocorrendo a formação da ligação C=C (CUNHA e SANTANA, 2012).

Para a síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona primeiramente o grupo metileno se ioniza na presença de uma base, que ocorre com a retirada de um hidrogênio. Posteriormente o carbânion formado ataca a carbonila do aldeído, formando o aduto. O próton ligado à piperidina é sequestrado pelo oxigênio formando uma hidroxila. Finalmente ocorre uma substituição nucleofílica intramolecular, gerando a dupla ligação e a liberação de H₂O.

A reação proposta pode formar dois isômeros *Z* e *E*. Como citado por Xia et al. (2009), o isômero *Z* apresenta maior estabilidade termodinâmica, enquanto o isômero *E* é instável devido à carboxila na posição 9 estar muito próxima do anel aromático, ou seja, há uma proximidade maior entre o átomo 13 e 4 da estrutura molecular mostrada na Figura 6.

Figura 6. Configuração dos possíveis isômeros *Z* ou *E* obtidos na síntese do (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona.

Mohanty et al. (2014) indicaram que é possível distinguir as configurações *Z* e na análise de ¹H RMN. Se o singlete do próton do metileno aparecer entre 7,74 e 8,2 ppm a configuração da molécula é *Z*.

Bruno et al. (2002) nunca sintetizaram isômeros *E*, mesmo tendo feito vários procedimentos experimentais diferentes, como, por exemplo, condensação em temperatura

ambiente, adição de ácido acético ao meio reacional na presença de acetato de sódio, ou utilizando tolueno como solvente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho visou a transposição, do processo batelada para o processo em fluxo contínuo em microrreator capilar, da reação da tiazolidina-2,4-diona (TZD) com o 4-clorobenzaldeído (p-Cl), gerando o (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (DpCl) o qual é intermediário para a obtenção de fármacos com diferentes atividades biológicas.

Esta síntese foi realizada primeiramente em batelada. Determinadas as melhores condições reacionais, em relação à base promotora e catalisador, foi feita a transposição para o microrreator a fim de comparar os processos e verificar a viabilidade da utilização da TMR em indústrias químico-farmacêuticas.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Esse trabalho propôs a escolha do melhor solvente e da melhor base no reator batelada, de forma que seja atingida a maior conversão TZD (X_{TZD}) e o maior rendimento do produto (Y) em termos de tempo de reação (t) no reator batelada e o tempo médio de residência (t_m) no microrreator de fluxo contínuo.

Transpor a síntese para o processo em fluxo contínuo em microrreator, operando com as melhores condições operacionais determinadas no processo batelada. Foi determinada a melhor concentração de base, de forma a se obter a maior conversão de reagentes e rendimento de produto.

No microrreator determinar a temperatura ideal para se obter o maior rendimento do produto, da mesma forma determinar o melhor tempo médio de residência. Fazer a comparação entre os processos batelada e em fluxo, no microrreator, através da comparação de rendimentos, conversão de TZD, produção e produtividade. Definir o número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$) que é o número de microrreatores necessários para se obter a mesma produção que o processo batelada em cada uma das condições estudadas.

4 JUSTIFICATIVA

A TMR ainda não é utilizada na indústria químico-farmacêutica nacional, porém são inegáveis as vantagens e benefícios que ela possui ao ser comparada com reatores batelada. Os microrreatores de fluxo contínuo apresentam características que podem trazer grandes melhorias dos processos existentes, principalmente para as indústrias químico-farmacêuticas, pois eles são mais eficientes e podem atingir a mesma produção com o arranjo de vários microrreatores em paralelo (*numbering-up*). Outro fator importante a ser considerado é o fato de as análises serem realizadas com maior rapidez e precisão do que nos reatores batelada (WATTS e WILES, 2012)

Os microrreatores têm um importante papel também no âmbito ambiental pois, apresentam pequena geração de resíduos, além de deixar as reações mais seguras e eficazes. Esse tipo de equipamento exige pouco espaço físico para ser instalado, podendo haver plantas industriais em poucos metros quadrados, reduzindo custos e mão de obra (YOSHIDA *et al.*, 2013).

Tendo a TMR mostrado todas essas características e vantagens, esse trabalho visou sua utilização para síntese para a reação da TZD com 4-clorobenzaldeído, que gera um composto intermediário com potencial para se tornar um fármaco para tratamento da *diabetes mellitus* tipo 2 entre outras doenças (MISHRA *et al.*, 2015).

Sendo que os derivados da TZD possuem um grande potencial de gerar fármacos, o presente estudo é muito importante, e poderá contribuir, de modo significativo com a produção e seletividade dos fármacos produzidos atualmente no Brasil.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 MATERIAIS

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Tecnologia de Microrreatores (MRT-Lab), localizado no Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da FCF/USP.

5.1.1 Produtos químicos

Todos os reagentes e solventes, com exceção da TZD, foram adquiridos das empresas Sigma Aldrich / Merck e Synth, de grau P.A. e foram utilizados sem purificação prévia.

Com o objetivo de reduzir custos e verticalizar o processo a TZD utilizada nas reações foi produzida no próprio MRT-Lab, o procedimento para tal síntese, bem como a caracterização do produto gerado são apresentados no **Apêndice A**.

Reagentes utilizados para a síntese do DpCl:

- Tiazolidina-2,4-diona (TZD): sintetizada no laboratório MRT-Lab.
- 4-clorobenzaldeído (pCl).
- Solventes: metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, ciclohexanol, 1-octanol, fenilmetanol, acetonitrila, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4 dioxano tolueno, éter etílico, éter di-isopropílico, acetato de n-butila, acetato de isobutila, acetato de isoamila, acetato de cicloexila, acetato de etila, diclorometano, xileno, clorofórmio, etilenoglicol, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona (todas P.A).
- Bases: pirrolidina, piperidina, monoetilamina e diaminoetano (todas P.A).

Reagentes utilizados para solução de amostragem:

- Acetonitrila grau HPLC
- Água deionizada
- Ácido Acético Glacial, P.A.
- Reagentes utilizados para cristalização e recristalização: Ácido acético glacial P.A.; Etanol P.A.
- Água purificada.

A água utilizada nos processos de cristalização e recristalização foi purificada pelo sistema por osmose reversa OS10LXE da Gehaka. Foi utilizada água deionizada e Acetonitrila nas análises em HPLC-UV.

5.1.2 Equipamentos

Equipamentos utilizados para a síntese do DpCl no reator batelada:

- Balão de fundo redondo de 125 mL
- Termômetro
- Condensador Allihn
- Tampa para balão 24/40
- Proveta de 100 mL
- Seringa descartável
- Manta aquecedora (Quimis Q321A23)
- Micropipetas
- Vials
- Garra
- Agulhas para amostragem.

Equipamentos utilizados para cristalização e recristalização:

- Papéis de filtro (Vetec/modelo 3551)
- Bomba a vácuo (Quimis Q-355B)
- Kitassato
- Béqueres de 250 mL
- Funil de vidro
- Funil de Buchner
- Placa de Petri
- Agitador magnético
- Chapa com aquecimento.

Equipamentos utilizados para a síntese em fluxo no microrreator do DpCl:

- Microrreatores de 1000 μ L e 3 entradas
- Bomba Asia de 2 canais (Asia Syringe Pump)
- Regulador de pressão (Asia Pressure Controller)
- Chapa de aquecimento com agitação magnética Heidolph (Hei-Tec magnetic stirrer)

- Béquers de vidro de 1L com óleo de silicone
- Frascos reagentes de 100ml
- Kit de tubos para Asia 110
- Seringas para bomba Asia
- Sistema de resfriamento (artesanal)
- Vials

Os microrreatores, bomba de seringa e sistema de pressurização foram adquiridos da Syrris (Royston, Reino Unido). Ressalta-se que o *setup* utilizado não possui um aquecedor (“heater”), acessório fabricado pela empresa Syrris. Dessa forma, foi desenvolvido um sistema de aquecimento que contém uma chapa com agitação magnética, que fornece calor a um béquer de 1 L contendo óleo de silicone, no qual o microrreator foi imerso. O controle de temperatura foi realizado através de um termômetro calibrado e inserido dentro do banho de silicone. A Figura 7 mostra o sistema para síntese no microrreator capilar em fluxo contínuo e a Figura 8 mostra o microrreator capilar de fluxo.

Figura 7. Equipamentos: Frascos de alimentação de reagentes (A), Bomba de seringas de 2 canais (B), Microrreatores de vidro (C), Sistema de aquecimento (D), Chapa de aquecimento com agitação magnética (E), Sistema de resfriamento (F), regulador de pressão (G), Frasco para coleta (H).

Figura 8. Microrreator Asia com dimensões 90x28x2,3 mm. Volume de 1 mL, dimensão do canal de reação 1240 x 391nm comprimento total dos canos = 1844mm.

Equipamentos utilizados para caracterização dos compostos:

- “*High Performance Liquid Chromatography*” (HPLC-UV) modelo Prominence 20AD da Shimadzu, equipado com coluna Ascentis C18, 5 μ m, 25cm;
- Medidor de ponto de fusão modelo M - 560 da Buchi Brasil Ltda;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear – RMN modelo Bruker Avance 300 da Bruker Corp;
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) modelo DSC Q10 da TA Instruments.

Os equipamentos instalados no MRT-Lab foram adquiridos com auxílio financeiro da FAPESP, no. 2014/07757-2, com projeto intitulado “Microrreatores na Síntese de Fármacos”, o qual esteve em vigor no período 01/09/2014 a 28/02/2017. O HPLC-UV utilizado para determinação de rendimentos e conversões está instalado no Laboratório Instrumental Multiusuário do FBT/USP. Os aparelhos de RMN e FT-IV utilizados para caracterização do produto estão instalados na Central Analítica da FCF/USP.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Procedimento experimental para síntese em batelada

O procedimento experimental para síntese dos compostos DpCl em batelada foi adaptado da literatura (LUO *et al.*, 2010).

Em dois frascos tipo (BOECO®) de 50 mL foram preparadas as seguintes soluções: a) 468 mg de TZD (4 mmol; MM=117,1g/mol) em 30 mL de solvente; b) 562 mg de 4-clorobenzaldeído (4 mmol; MM=151,1 g/mol) em 30 mL de solvente. As soluções foram mantidas sob agitação por 20 min. entre 22-25°C para garantir a total dissolução da TZD e do aldeído. Em seguida, foram transferidos 30 µL de cada frasco reagente para *vials* contendo 1.500 µL de solução inibidora da reação [993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial] com objetivo de determinar as curvas de calibração.

Foi fixado um balão de fundo redondo de 125 mL na manta aquecedora, com um condensador na boca do meio do balão, termômetro em uma das bocas e na outra uma agulha (Marca Medax, mod. Chiba 18G x 200 mm) com septo de silicone para se fazer coletas do meio reacional em função do tempo (Figura 9).

Figura 9 – Esquema dos equipamentos utilizados na síntese em batelada. Balão de fundo redondo de 3 bocas de 125 mL (A), condensador Allihn (B), termômetro (C) e agulha de amostragem (D).

Em seguida a solução dos recipientes foram transferidas para o balão de 3 bocas para ser iniciado o aquecimento. Ao se atingir a ebulição foi adicionada a base. Foram realizadas amostragens em função do tempo para análise em HPLC-UV.

As amostras, de 30 μL , foram coletadas em vials contendo 1500 μL de solução inibidora. Para tal, retirou-se o êmbolo da agulha metálica, conectou-se a seringa com êmbolo (Polietileno, 1000 μL , êmbolo de borracha), coletou-se 100 μL em um frasco de vidro, desta, com a micropipeta foram coletados 30 μL do produto do frasco que foi transferido para um vial contendo 1500 μL de solução inibidora.

Após 8 horas de reação o aquecimento foi encerrado, elevando o balão reacional de forma que ele não tivesse mais contato com a manta de aquecimento. Deixou-se o balão com o produto atingir a temperatura ambiente, medido o volume final da reação, em seguida transferi-lo a um béquer. Em sequência foi adicionado 5 mL de ácido acético glacial e 60 mL da água gelada ao béquer contendo o produto para promover a cristalização e garantir que a reação seja interrompida. A mistura reacional foi mantida no freezer por pelo menos 12 hs.

Em seguida, para o processo de filtração do produto, foram utilizados 03 papéis de filtro: Nalgon (papel filtro quantitativo, mod. 3551, 7,5 μm , ϕ = 9cm), Synth (faixa preta, Vetec, 26-44 μm , ϕ = 15cm) e 1 filtro Sartorius (mod. 389, 8-12 μm , ϕ = 70mm). Os papéis de filtro foram pesados antes da filtração para a posterior determinação do rendimento de produto bruto da reação, onde foi feita a filtração em um sistema de filtração a vácuo. Com auxílio de uma bagueta de vidro o meio reacional foi despejado lentamente sobre o filtro para

ser filtrado. Para garantir maior remoção do produto aderido à parede do béquer, este foi lavado com água destilada gelada. Posteriormente, o filtrado contido no Kitassato foi resfriado a 0°C e filtrado novamente (o processo foi repetido mais uma vez, totalizando três filtrações a vácuo). O produto presente nos papéis de filtro foi levado para um dessecador contendo sílica e agente secante (P_2O_5), onde foi mantido para secagem por 24 h e posteriormente pesado para determinar sua massa bruta.

A Figura 10 mostra o fluxograma do procedimento de síntese do produto em processo batelada.

Figura 10 – Fluxograma do procedimento de síntese do produto em processo batelada.

5.2.2 Procedimento experimental para síntese no microrreator

Em dois frascos reagentes de 100 mL foram preparadas as seguintes soluções: 1) 936 mg de TZD (8 mmol; MM=117,1g/mol) em 60 mL de solvente; 2) 1.124 mg de 4-clorobenzaldeído (8 mmol; MM=151,1 g/mol) em 60 mL de solvente. As soluções foram mantidas sob agitação por 20 min. entre 22-25°C para garantir a total dissolução de TZD e aldeído. Por fim foi adicionado ao recipiente 1) a base promotora da reação. Os solventes empregados neste estudo foram metanol, etanol e n-propanol.

Em seguida foi preparado o sistema de aquecimento, colocando-se cerca de 800 mL de óleo de silicone em um béquer de 1 L, que foi mantido sobre uma chapa de aquecimento, com agitador magnético. Os microrreatores instalados foram submergidos no silicone para promover o aquecimento do meio reacional.

As mangueiras de sucção das bombas P1 e P2 foram colocadas em um recipiente contendo 50 mL de etanol, e após as bombas serem inicializadas, foram preenchidas com etanol. As vazões das bombas P1 e P2 foram ajustadas para 500 $\mu\text{L}/\text{min.}$ e mantidas até que a temperatura e pressão desejadas fossem atingidas.

Uma vez atingida a temperatura e a pressão desejadas, os recipientes foram trocados pelos frascos dos reagentes.

Nos ensaios no microrreator foram determinadas a influência da temperatura e do tempo médio de residência para cada um dos solventes (metanol, etanol e n-propanol). Para que fosse possível trabalhar com o etanol acima do seu ponto de ebulição a 1 atm, houve a necessidade de pressurizar o sistema com um *Back pressure regulator* (Figura 11), para garantir que não houvesse a vaporização dos solventes quando o mesmo estivesse dentro o microrreator.

Figura 11 – *Back pressure regulator* Asia sistema para o processo no microrreator.

Nas Tabelas 2, 3 e 4 estão discriminadas as condições de temperatura e pressão manométrica dos ensaios para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente. Os ensaios realizados a baixo das temperaturas de ebulição dos solventes foram realizados sem pressurização.

Tabela 2. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o metanol.

Temperatura (°C)	Pressão mínima (bar)	Pressão de operação (bar)
67	0,1	1,1
78	1,8	2,8
98	3,2	4,2
120	6,1	7,1
140	10,3	11,3
160	16,6	17,6

Tabela 3. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o etanol.

Temperatura (°C)	Pressão mínima (bar)	Pressão de operação (bar)
78	0,1	1,1
98	1,2	2,2
120	3,2	4,2
140	6,3	7,3
160	10,7	11,7

Tabela 4. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o n-propanol.

Temperatura (°C)	Pressão mínima (bar)	Pressão de operação (bar)
98	0,1	1,1
120	1,6	2,6
140	3,9	4,9
160	7,1	8,1

Vale destacar que a escolha desses álcoois foi feita a partir de uma lista de solventes preferíveis para as indústrias químico-farmacêuticas (BYRNE *et al.*, 2016).

Ao atingir a temperatura e a pressão desejadas, o recipiente contendo etanol foi trocado pelos frascos contendo as soluções 1) e 2). A vazão total foi ajustada para 1.000 $\mu\text{L}/\text{min.}$, aguardou-se 8 min. (tempo de descarte) para que o meio reacional contido nos frascos percorresse todo o sistema e garantisse que o solvente inicial não estivesse mais no sistema (cerca de 8 mL, desde os recipientes até a mangueira de coleta da amostra localizada na saída dos microrreatores).

Para as demais vazões, utilizaram-se os tempos de descarte discriminados na Tabela 5. O tempo de descarte é necessário para que, após o ajuste da nova vazão, tenha-se certeza de que todo o meio reacional contido na mangueira de saída do microrreator seja descartado e não interfira nos resultados das vazões seguintes. Para esse descarte pode-se ter um tempo menor, pois somente é necessário descartar o meio presente na mangueira de saída do microrreator, já que as bombas e a mangueira de entrada estão completas pelo meio reacional.

Tabela 5. Tempos de descarte e de coleta das amostragens.

Ensaio	Tempo médio de residência (min.)	Vazão solução a) e b) (μl/min.)	Vazão total (μl/min.)	Tempo de mínimo descarte (min.)
1	2	500	1000	2,5
2	4	250	500	5
3	8	125	250	10
4	12	83,5	167	15
5	16	62,5	125	20
6	20	50	100	25
7	30	33,3	66,6	55,5
8	50	20	40	93

As amostragens foram feitas em tubos de ensaio de vidro de 5 mL, onde foi coletada cerca de 10 gotas da solução que sai do MR. Assim, foram amostrados 30 μL das soluções dos tubos de ensaio e adicionados em *vials* contendo 1.500 μL de solução inibidora da reação (993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial), que foram levados para análise em HPLC-UV.

A Figura 12 mostra o fluxograma do procedimento de síntese do produto em fluxo contínuo.

Figura 12 – Fluxograma do procedimento de síntese do produto em fluxo contínuo.

Foi realizado no MR um estudo de Distribuição do Tempos de Residência (DTR) para verificar a idealidade do escoamento, caracterizado como laminar por apresentar um número de Reynolds muito baixo, devido ao pequeno diâmetro dos microcanais. O procedimento e resultados deste ensaio está no APENDICE C desse trabalho.

5.2.2 Métodos analíticos

A Cromatografia líquida de alta performance foi utilizada para determinar a concentração dos reagentes e produto em amostras coletadas nos instantes discriminados na seção 5.2.1. e 5.2.2 Para a TZD e produto, foram utilizadas as seguintes condições:

- TZD ($t_{\text{Retenção}} = 2,6$ min.): 225 nm, 60% ACN/H₂O (v/v), vazão = 1,0 mL/min., volume de injeção = 15 μ L.
- 5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona ($t_{\text{Retenção}} = 6,1$ min.): 325nm, 60%ACN/H₂O (v/v), vazão = 1,2mL/min., volume de injeção = 20 μ L (0 e 2 min.), 15 μ L (4 e 8 min.), 10 μ L (12 e 16 min.), 5 μ L (20, 50, 80, 330, 480min.).

A quantificação das amostras foi realizada correlacionando-se os resultados a uma curva de calibração previamente obtida com TZD e produtos puros, que está exposta no Apêndice A.

Para determinação da faixa de fusão, foram utilizados tubos capilares de diâmetro interno de 1 mm com uma das extremidades previamente fechada. A determinação do ponto de fusão de cada ensaio foi realizada em triplicata. O preparo da amostra consistiu em introduzir cerca de 5 mg de produto, equivalente a uma altura de cerca de 7 mm de produto dentro do tubo.

Foi ajustada uma taxa de aquecimento de 5°C/min. para que fosse possível visualizar com clareza o instante e a temperatura no início, meio e no final da fusão do produto.

Para a análise de RMN foi utilizado um tubo de quartzo de 300 Mhz. Para inserção do produto inicialmente foi colocado um béquer de 150 mL vazio em uma balança analítica e dentro dele o tubo para RMN. O peso do béquer com o tubo foi tarado.

Foi então adicionado ao tubo aproximadamente 30 mg do produto purificado. Essa quantidade garantiu que pudessem ser realizadas análises tanto de carbono como de próton. Foi então inserido 500 μ L de DMSO-d₆ no tubo o qual foi tampado e agitado até total solubilização do produto. Posteriormente o produto foi encaminhado para análise.

5.3 TRATAMENTO DE DADOS

5.3.1 Conversão dos reagentes e rendimento do produto

Os dados primários foram tratados segundo a metodologia descrita a seguir, consistem de resultados de concentração do produto e do reagente limitante em função do tempo de reação, no processo batelada, e do tempo médio de residência, no microrreator de fluxo contínuo.

A conversão, X_A , da reação $aA + bB \rightarrow pP + qQ$ é definida como a fração do reagente limitante (TZD) que é consumido na reação (HARRIOT, 2003; HILL e ROOT, 2014) e é determinada pela eq. (1):

$$X_A = \frac{C_{A0} - C_A}{C_{A0}} \quad (1)$$

Na eq. (1) N_{A0} e N_A são as quantidades inicial e final do reagente limitante, respectivamente.

O rendimento do produto desejado, Y_P , é determinado através da relação entre a quantidade de produto formado e a quantidade de produto que seria formado se não houvesse formação de subprodutos (HARRIOT, 2003; HILL e ROOT, 2014). A expressão matemática para a determinação do rendimento do produto está descrita pela eq. (2):

$$Y_P = \frac{a(C_P - C_{P0})}{pC_{A0}} \quad (2)$$

Na eq. (2) N_{P0} e N_P são as quantidades inicial e final do produto formado, respectivamente, N_{A0} = quantidade inicial do reagente limitante, a e p são os coeficientes estequiométricos do reagente limitante e do produto, respectivamente.

5.3.2 Produção e produtividade

A produtividade (*Prod.*) é definida como a relação entre a concentração de produto, em g/L, e o tempo, em min., para cada instante da reação, permitindo estimar a massa de produto produzida para cada tempo reacional para um reator de volume conhecido, ou seja, é

uma variável que pode ser empregada independente do volume do reator. Para o reator batelada a produtividade é definida pela eq. (3) e para o microrreator pela equação (4).

$$Prod. batch = \frac{C_P}{t} \quad (3)$$

$$Prod. MR = \frac{C_{P,S}}{\tau} \quad (4)$$

Onde: $C_{P,S}$ = concentração de produto na saída do microrreator (g/L)

C_P = concentração de produto em cada instante no processo batelada (g/L)

t = tempo de reação (batelada) (min.)

τ = tempo médio de residência (microrreator) (min.)

Produção é definida como a relação entre massa, em g de produto gerado, e o tempo médio de reação, em min., naquele instante. Para o reator batelada a produção é definida pela eq. (5) e para o microrreator pela equação (6).

$$pBatch = \frac{C_{Final} \times V_R}{t_{Batch}} \quad (5)$$

Onde: C_{Final} = Concentração de produto no final do batelada (g L⁻¹);

V_R = Volume do reator batelada (L);

t_{Batch} = Tempo da batelada (min.).

$$P^{MR} = Q_{Total} \times C_S \quad (6)$$

Onde: Q_{total} = Vazão total no microrreator (L min.⁻¹);

C_S = Concentração do produto na saída do microrreator (g L⁻¹).

5.3.3 Número de microrreatores equivalentes

O número de microrreatores equivalente (N^{oMR}) estima a quantidade de microrreatores de 2 mL operando em cada uma das temperaturas e tempo médio de residência necessários para se atingir a mesma produção de um reator batelada, operando por 8 hs, com o volume reacional de 60 mL. O N^{oMR} é definido pela eq. (7).

$$N^{\circ}MR = \frac{P^{Batch}}{P^{MR}} \quad (7)$$

onde: $N^{\circ}MR$ = Número de microrreatores equivalente;

P^{Batch} = Produção média no processo batelada para 8h de reação (mg min.^{-1});

P^{MR} = Produção no microrreator (mg min.^{-1}).

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA

6.1.1 Ensaios em batelada com piperidina

Os primeiros ensaios em batelada foram realizados com piperidina, como indicado pela literatura (BRUNO et al., 2002; KUMAR et al., 2011; SHYAM et al., 2013), seguindo o procedimento experimental apresentado na seção 6.2.1. Com os ensaios em batelada foi esperado determinar a melhor concentração de piperidina e o melhor solvente para a reação. Nas Figuras 13 e 14 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 13. Influência da concentração de piperidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 14. Influência da concentração de piperidina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 13 mostra que a maior conversão de TZD foi 75%, obtida aos 480 min. de reação para 0,053 M de piperidina e aos 2 min. para 0,067 M, resultados que podem ser considerados estatisticamente iguais considerando-se as barras de erro. A maior conversão para a concentração de 0,040 foi de 66,2% em 480 min. de reação. É possível observar um comportamento diferente nos resultados para 0,067 M quando comparados com os obtidos em 0,040 e 0,053 M. Enquanto que nestes é observado aumento gradual nos valores de

conversão, naquele em apenas 2 min. é alcançada a conversão máxima, que se mantém constante até o final do ensaio, os ensaios em 0,067 M teriam que ser repetidos para confirmação desses resultados, porém em decorrência na proibição da comercialização da piperidina não foi possível realizar esses ensaios.

A Figura 14 mostra que o maior rendimento foi de 62 % obtido aos 480 min. de reação com 0,040 e 0,053 M de piperidina. Para a concentração de 0,067 M o maior rendimento foi de 42,1% em 480 min. de reação. Estes resultados indicam haver alguma alteração na reação em função do excesso de base, pois mesmo apresentado altas conversões, com 0,067 M de piperidina, a reação apresenta baixos rendimentos, ou seja, a TZD é consumida, porém somente parte dela é convertida para a formação do produto. Como reação acontece em duas etapas, sendo a primeira a formação do aduto e a segunda a desidratação e subsequente condensação, é possível que o excesso de base prejudique a segunda etapa da reação, consequentemente o rendimento será menor que a conversão. Diante dos resultados adotou-se a concentração de 0,053 M como que apresentou os maiores valores em termos de rendimento da reação, por ser a concentração indicada pela literatura e pelos resultados de rendimento serem os mesmos de 0,040 M e superiores aos de 0,067 M.

Definida a concentração ideal de piperidina o próximo estudo realizado foi a determinação do melhor solvente para a reação. Nas Figuras 15 e 16 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, nos solventes metanol e etanol. O planejamento original previa também a realização de ensaios com n-propanol, no entanto a piperidina restante no laboratório não foi suficiente para esses ensaios. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 15. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.

Figura 16. Influência dos solventes no rendimento do produto na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.

A Figura 15 mostra que a maior conversão de TZD foi 78,9%, obtida em 20 min. de reação para metanol. A maior conversão para etanol foi 73,2%, obtida em 480 min.. É possível observar que em ambos os casos foi atingida a estabilidade da conversão com esse resultado, fica bastante evidenciado no metanol, onde após 20 min. de reação não é observada mais nenhuma variação nos valores de conversão, havendo até mesmo uma pequena queda na conversão, chegando a um valor de 75,8% em 330 min.. Desta forma fica

evidenciado não ser possível obter conversões maiores com o aumento do tempo da reação. Destaca-se também, a grande diferença entre as velocidades iniciais da reação o valor muito superior em metanol, como pode ser constatado pela inclinação das curvas nos instantes iniciais das reações, é interessante para sua aplicação no microrreator, onde as reações serão conduzidas em menores tempos. Esses resultados mostram que, entre os dois solventes estudados, no metanol há maior favorecimento de contato entre as moléculas de TZD e aldeído fazendo com que ocorra uma maior conversão de TZD em função do tempo.

A Figura 16 mostra que o maior rendimento foi de 61,9%, obtido em 480 min. de reação com o solvente etanol. O maior rendimento para metanol foi 43,4% obtido em 180 min.. É possível observar que no metanol foi atingido o máximo valor de rendimento nas condições estudadas, havendo até mesmo uma queda de 2,1% nominais entre 180 e 330 min.. O mesmo não foi observado em etanol onde é possível observar um crescimento de rendimento durante todo o tempo de reação estudado, provavelmente sendo possível atingir rendimentos maiores com o aumento do tempo de reação. Apesar disso nota-se que as barras de erro em etanol ficaram substancialmente maiores que as do metanol, colocando-se em dúvida os resultados e sua reprodutibilidade. Seria necessário a realização de mais ensaios para comprovar os resultados, ensaios estes que não puderam ser realizados pela impossibilidade da piperidina disponível. Também é possível observar que até 180 min. de reação os rendimentos em metanol são superiores aos do etanol, essa característica é interessante para os futuros ensaios em microrreator que serão realizados em tempos menores, como dito anteriormente. É necessário destacar que houve uma um distanciamento dos valores de conversão e rendimento. Por se tratar de uma reação 1:1 que não prevê a formação de subprodutos era esperado que os valores de conversão e rendimento fossem iguais, ou pelo menos, muito próximos, no entanto enquanto as conversões atingiram valores superiores a 75% os rendimentos atingiram valores entre 43 e 60%. A explicação pra essa variação deve ser que a TZD e o aldeído são consumidos na primeira etapa da condensação de Knoevenagel (como explicado no item 2,4) para a formação do aduto, no entanto o meio reacional não proporciona condições para que todo o aduto desidrate (com a formação da molécula de água) e forme o produto de interesse. Essa hipótese justificaria a diferença entre a conversão e o rendimento.

Com esses resultados em piperidina foi possível comprovar que não seriam necessárias várias horas de reação (20 horas em média) para obtenção do produto, como indicado na literatura (MOHANTY *et. al*, 2014; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

Além disso, foi possível dizer que de fato o etanol é um ótimo solvente para a síntese, tanto em termos de rendimento, custo e impacto ambiental.

6.1.2 Ensaios em batelada com pirrolidina

Com o esgotamento da piperidina iniciou-se uma busca por outras bases que pudessem substituí-la. A primeira base testada foi a pirrolidina. Por haver pouca literatura sobre a utilização dessa base neste tipo de reação, primeiramente foi realizado a determinação da melhor concentração de pirrolidina em etanol.

Nas Figuras 17 e 18 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente metanol. Os ensaios foram feitos em triplicata.

Figura 17. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 18. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 17 mostra que a maior conversão de TZD foi 98%, obtida aos 480 min. de reação para 0,033 M de pirrolidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,040 e 0,053 M foram respectivamente 97,4 e 94,5% ambas a 480 min. de tempo de reação. Nota-se que, nas três concentrações testadas foi possível atingir estabilidade da conversão em 180 min. de reação. Também é possível observar que não houve variação significativa nos resultados com a variação da concentração de pirrolidina, considerando-se as barras de erro é possível dizer que os resultados são estatisticamente iguais.

A Figura 18 mostra que o maior rendimento foi de 99% obtido aos 480 min. de reação com 0,033 e 0,040 M de pirrolidina. O maior rendimento para a concentração de 0,053 M foi de 97,8% a 480 min. de reação. Observando-se os resultados de conversão é possível verificar que após 180 min. de reação as curvas tendem a se estabilizar. No entanto é possível notar uma maior variação nos resultados de rendimento com a variação da concentração, especialmente antes 180 min. de reação, onde o rendimento empregando-se 0,053 M de pirrolidina é superior ao das outras duas concentrações. Apesar dessa diferença com o decorrer do ensaio os resultados convergem para 98%.

Os resultados mostrados na Figuras 17 e 18 indicam que com a mudança de base de piperidina para pirrolidina os tempos de reação podem ser reduzidos cerca de 4 vezes, uma vez que é possível se atingir quase 99,0% de rendimento em pouco mais de 2 horas de reação. Além disso, com pirrolidina a conversão e o rendimento tem valores praticamente iguais

ponto a ponto, o que é esperado de uma reação 1:1, indicando que a pirrolidina favorece mais a reação do que a piperidina, que apresentou resultados de conversão superiores aos de rendimento.

Nas Figuras 19 e 20 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente etanol. Os ensaios foram feitos em triplicata.

Figura 19. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 20. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Na Figura 19 podemos notar que a maior conversão de TZD foi 98,3%, obtida aos 330 min. de reação para 0,033 e 0,040 M de pirrolidina. A maior conversão para as concentrações de 0,026 e 0,040 M foi de 93,9% a 330 min. de tempo de reação. Tal qual observado nos resultados em metanol, as conversões em etanol começam a estabilizar após 180 min. de reação. Considerando-se as barras de erro, é possível afirmar que os resultados de conversão, nas 4 concentrações de pirrolidina testadas em etanol, são estatisticamente iguais e convergem a 99,0%. Desta forma fica evidente que não há necessidade de estudar maiores tempos de reação e outras concentrações de pirrolidina.

Na Figura 20 podemos notar que o maior rendimento foi de 99% obtido em 80 min. de reação com 0,026 M de pirrolidina, 330 min. com 0,040 M e 480 min. com 0,033 M. O maior rendimento para a concentração de 0,053 M foi de 95,9% em 330 min.. Como observado nos outros resultados, após 180 min. de reação os rendimentos convergem para 99,0% de forma estável, não são observadas variações significativas nos resultados. As barras de erros permitem concluir que os resultados são estatisticamente iguais, no entanto percebe-se que os rendimentos com 0,026 M tendem a ser ligeiramente superiores aos das demais concentrações, até 80 min. de reação. Isso indica a possibilidade de obter os mesmos rendimentos com concentrações ainda menores de pirrolidina. Para verificar esta possibilidade optou-se por fazer um estudo em microrreator, uma vez que esse fenômeno foi observado apenas nos instantes iniciais da reação e em microrreator os tempos de reação estudados serão menores. Neste estudo foram avaliadas outras concentrações de pirrolidina, os resultados serão apresentados posteriormente.

Nas Figuras 21 e 22 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente n-propanol. Os ensaios foram feitos em triplicata.

Figura 21. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 22. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Na Figura 21 mostra que a maior conversão de TZD foi 96,3%, obtida aos 480 min. de reação para 0,040 M de pirrolidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,033 e 0,053 M foram respectivamente 90,3 e 77,9% ambas a 480 min.. É possível observar que nos ensaios com 0,033 e 0,040 M foi atingida estabilidade da conversão, não sendo observadas variações significativas, no entanto os dados obtidos empregando 0,053 M de pirrolidina ainda tendem a aumentar, havendo possibilidade de se alcançar conversões maiores com

maiores tempos de reação. Nota-se que as barras de erros dos resultados com 0,053 M são maiores do que as obtidas nas outras duas concentrações, indicando uma maior variabilidade nos resultados. Além disso, não há uma relação diretamente proporcional entre conversão e concentração de pirrolidina, uma vez que a maior concentração apresentou os resultados mais baixos enquanto que a conversão mais alta foi atingida com a concentração intermediária. Isto indica que há uma concentração ideal de base. Base em excesso pode prejudicar a conversão de TZD, possivelmente por dificultar o contato entre o metileno ativado do anel tiazolidínico e a carbonila do aldeído. Analogamente concentrações muito baixas de base podem fazer com que nem toda a TZD seja efetivamente ativada, também diminuindo os valores de conversão.

A Figura 22 mostra que o maior rendimento foi de 78,0% obtido aos 480 min. de reação com 0,033 M de pirrolidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,040 e 0,053 M foram respectivamente 69,9 e 46,8%, obtidos em 480 min. para 0,040 M e 80 min. para 0,053 M. O aspecto que fica mais evidente, nos resultados de rendimento em n-propanol, quando vemos os tamanhos das barras de erro e os valores médios que ficam bastante abaixo dos obtidos nos outros solventes. Estes resultados indicam que dentre os 3 solventes testados inicialmente, o n-propanol é o que apresenta pior desempenho, ao mesmo tempo que é o que possui maior cadeia carbônica. Efeitos de solvatação e a menor polaridade pode afetar a força da base no n-propanol, devem ter contribuído para se obter resultados menores em comparação ao metanol e etanol. O meio em reacional em n-propanol não deve apresentar boas condições para o choque efetivo entre as moléculas de reagente. Além disso, após 50 min. de reação o rendimento, na concentração de 0,053 M, começou a cair, e essa queda no rendimento pode estar associada a uma possível degradação do produto, uma vez que a conversão, como visto na Figura 18, continua aumentando, ou seja, TZD e aldeído são consumidos para formação do complexo ativado, no entanto não há a formação do produto final.

Com os resultados obtidos para cada um dos solventes foi possível verificar que a reação apresenta comportamento semelhante em metanol e etanol, apresentando conversões e rendimentos bastante próximos e na ordem de 90%, além disso, fica evidenciada a existência de uma concentração ideal de pirrolidina. Também foi possível notar que o comportamento da reação em n-propanol é diferente, evidenciando que para a otimização do processo devem ser estudadas outras combinações de base e solvente, uma vez que a interação de cada base com cada solvente irá proporcionar resultados diferentes.

Para complementar o estudo em pirrolidina foi realizada uma comparação dos comportamentos de conversão e rendimento em cada um dos solventes por concentração de

pirrolidina. Nas Figuras 23 e 24 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto para a concentração de 0,033 M de pirrolidina nos 3 solventes estudados.

Figura 23. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Figura 24. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Os resultados apresentados nas Figuras 23 e 24 mostram que com 0,033 M de pirrolidina a maior conversão de TZD e o maior rendimento foram obtidos nos solventes metanol e etanol (99,0% em 480 min.). Além disso, o n-propanol fica evidenciado como o

pior solvente para a síntese em pirrolidina. Nesta concentração de pirrolidina o etanol apresenta rendimentos pouco superiores aos do metanol, até 180 min. de reação, após esse tempo os rendimentos são estatisticamente iguais e convergem para 99%. O mesmo comportamento é observado com os valores de conversão para tempos superiores a 80 min. de reação, onde a conversão em etanol é ligeiramente superior. Também é possível perceber que há uma maior uniformidade dos resultados de conversão quando comparados com os de rendimento, a variabilidade da conversão é inferior à do rendimento. O que poderia explicar esse fenômeno é uma maior acuidade nos métodos analíticos para quantificação de TZD e a possibilidade de parte da TZD convertida não ter sido transformada em produto.

Nas Figuras 25 e 26 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto para a concentração de 0,040 M de pirrolidina nos 3 solventes estudados.

Figura 25. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

Figura 26. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

Os resultados apresentados nas Figuras 25 e 26 mostram que com 0,040 M de pirrolidina o comportamento dos resultados é diferente. Na Figura 25 é observada grande uniformidade dos resultados de conversão de TZD, não sendo observadas diferenças significativas entre os solventes testados. Nesta concentração não foram atingidas conversões de 99,0%, no entanto elas ficaram bastante próximas, chegando a 96,0%. Com relação aos rendimentos o comportamento foi bastante diferente, em diversas características devem ser destacados. Com relação ao n-propanol é possível perceber uma tendência de diminuição de rendimento com o aumento da concentração de pirrolidina, dentre os 3 solventes testados ele continua sendo o que apresenta os menores valores de rendimento. Nesta concentração também é possível perceber uma maior variação entre os resultados de metanol e etanol, apesar de em 480 min. ambos os solventes proporcionarem o mesmo rendimento, durante o decorrer da reação o etanol apresenta rendimentos maiores. Essa diferença chega a ser de 16,2% nominais em 80 min. de reação. Pela inclinação da curva também é possível perceber que a velocidade de formação de produto em etanol é superior, confirmando as informações da literatura que indicam o etanol como melhor solvente da reação.

Nas Figuras 27 e 28 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto para a concentração de 0,053 M de pirrolidina nos 3 solventes estudados.

Figura 27. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,053 M.

Figura 28. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,053 M.

As Figuras 27 e 28 mostram que com 0,053 M de pirrolidina é possível concluir o mesmo que foi observado nas outras concentrações. O n-propanol continua apresentando conversões e rendimentos inferiores aos outros solventes e no caso do rendimento, ainda menores que os obtidos nas outras concentrações. Metanol e etanol tiveram comportamentos estaticamente iguais, chegando muito próximos de 99,0% de conversão e rendimento.

Com os resultados de pirrolidina foi possível definir que tanto metanol quanto etanol são bons solventes para a reação. Foi possível obter rendimentos superiores aos obtidos com piperidina em menor tempo de reação. Com 2 horas de reação é possível atingir quase 99,0% de conversão e rendimento. A escolha do melhor solvente dependerá de outros fatores como custo, impacto ambiental, disponibilidade e o tipo de operação unitária que será realizada para purificação do produto final, como o metanol tem ponto de ebulição menor ele é mais indicado para operações como cristalização por evaporação, destilação ou *spray dryer*. Percebe-se também que de forma geral a reação apresenta maiores rendimentos com solventes de moléculas menores, este ponto será abordado posteriormente em uma varredura de solventes.

6.1.3 Ensaios em batelada com monoetilamina

Com o objetivo de procurar novas bases para a substituição da piperidina, foi testada também a base monoetilamina que tem propriedades físico-químicas próximas as da apresentada pela piperidina, por se tratar de uma amina.

As Figuras 29 e 30 mostram a influência da concentração de monoetilamina, no meio reacional, para conversão de TZD e rendimento da reação respectivamente, para o solvente metanol.

Figura 30. Influência da concentração de monoetilamina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

As Figuras 29 e 30 mostram que para o solvente metanol, essa base não apresentou resultados satisfatório de conversão de TZD nem mesmo de rendimento da reação. Onde na Figura 29 a maior conversão obtida foi 58,7% para a concentração de 0,053 M em 130 min. de reação. Mostrando que concentrações menores ou maiores que esta, não influenciam positivamente a reação, pois tanto a concentração de 0,040 quanto 0,067 apresentaram resultados de conversão de TZD inferiores, sendo de 34,6 e 42,7% respectivamente para 130 min de reação.

A Figura 30 mostra que para o solvente metanol os rendimentos apresentados para as três concentrações estudadas de monoetilamina não apresentam diferenças significativas, a partir de observação das barras de erro pode-se concluir que os resultados são estatisticamente iguais. A maior diferença obtida foi para a concentração de 0,067 M em 130 min. de reação, obtendo valor de rendimento de 35,2 %, enquanto que para as concentrações de 0,040 e 0,053 M os resultados de rendimento para 130 min. de reação foram de 44,1 e 45,3%. A Figura 30 assim como a Figura 29 mostra que os resultados apresentados para essa base em termos de conversão de TZD e rendimento da reação não foram satisfatórios.

As Figuras 31 e 32 a seguir, mostram os resultados de conversão de TZD e rendimento da reação, respectivamente, para três concentrações da base monoetilamina, para reações conduzidas utilizando etanol como solvente.

Figura 31. Influência da concentração de monoetilamina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 32. Influência da concentração de monoetilamina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 31 mostra que para o solvente etanol, as três concentrações estudadas não apresentam valores de conversão de TZD satisfatórios para esse tipo de reação, assim como apresentado para o solvente metanol. Sendo que o maior valor encontrado para esse parâmetro foi de 41,3% em 100 min. de reação para a concentração de 0,067 M de monoetilamina. Porém pode-se observar que houve uma oscilação entre os pontos amostrados para as 3 concentrações e diferente do observado para o solvente metanol, a concentração de 0,053 M

foi a que apresentou os menores valores nesse parâmetro, sendo que em 130 min. de reação a conversão para essa concentração foi de 23,5%.

A Figura 32 mostra que, assim como no solvente metanol, os resultados de rendimento da reação obtidos para o etanol nas 3 concentrações estudadas da base monoetilamina, não apresentaram diferenças significativas, sendo que as curvas estão praticamente sobrepostas e considerando-se o erro experimental fica evidente que os rendimentos obtidos apresentados são estatisticamente iguais. No entanto pode-se observar que a concentração de 0,067 M apresentou valor de 23,7% de rendimento em 100 min. de reação, o que mostra que a TZD convertida para essa concentração de base não gerou somente o produto de interesse, evidenciando que a reação não é seletiva. O maior rendimento encontrado foi de 37,8% para concentração de 0,053 M em 130 min. de reação.

As Figuras 33 e 34 a seguir, mostram também a influência da concentração da base monoetilamina, na conversão de TZD e rendimento da reação, respectivamente, para reações conduzidas utilizando *n*-propanol como solvente.

Figura 33. Influência da concentração de monoetilamina na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: *n*-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 34. Influência da concentração de monoetilamina no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: *n*-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 33 mostra que para o solvente *n*-propanol a conversão máxima de TZD foi de 57%, para a concentração de 0,067 M de monoetilamina em 130 min. de reação, seguido de 47,2 e 43,3% para concentração de 0,053 e 0,040 M respectivamente, em 130 min. de reação. A Figura 33 também mostra que para a concentração de 0,067 M a curva de conversão de TZD é mais linear, enquanto que para as concentrações de 0,053 e 0,040 M houve maior oscilação.

A Figura 34 mostra que para o solvente *n*-propanol, as curvas de rendimento para as concentrações 0,067 M e 0,053 M são semelhantes, considerando as barras de erro é possível dizer que os resultados apresentados são estatisticamente iguais. Já para a concentração de 0,040 M os resultados obtidos são menores que os obtidos nas demais concentrações estudadas em todos os tempos de amostragem.

A Figura 34 também mostra que os máximos rendimentos obtidos foram de 59,8, 60,6 e 48,4% para as concentrações de 0,067, 0,053 e 0,040 M respectivamente. Mostrando que para o solvente *n*-propanol, a concentração de 0,053 M pode ser considerada a ideal, já que a concentração de 0,067 M apresenta resultados semelhantes e a concentração de 0,040 M apresenta resultados inferiores no rendimento da reação.

As Figuras 35 a 40 a seguir mostram de maneira mais evidente a influência dos solventes metanol, etanol e *n*-propanol, na conversão de TZD e no rendimento da reação, para cada concentração de monoetilamina estudada.

Figura 35. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,040 M.

Figura 36. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,040 M.

Figura 37. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,053 M.

Figura 38. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,053 M.

Figura 39. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,067 M.

Figura 40. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: monoetilamina, 0,067 M.

As Figuras 35 a 40 mostram que o solvente *n*-propanol foi o melhor solvente para as reações conduzidas com monoetilamina como base. Em todas as concentrações estudadas o rendimento da reação foi maior com esse solvente, como podemos observar, nas Figuras 36, 38 e 40.

Na Figura 36 os máximos rendimentos alcançados foram de 48,4, 44,1 e 36,2 % para *n*-propanol, metanol e etanol respectivamente. Na Figura 38 os valores máximos de

rendimento obtidos foram de 60,6, 45,3 e 37,8 % respectivamente também para *n*-propanol, metanol e etanol. Para a Figura 40 o padrão se mantém, onde os máximos rendimentos obtidos foram de 59,8, 35,2 e 33,2 % também para *n*-propanol, metanol e etanol. Com esses resultados é possível concluir que o rendimento da reação aumenta significativamente para o *n*-propanol da reação conduzida com 0,040 M de monoetilamina para a reação conduzida com 0,053 M de monoetilamina, porém quando foi utilizado 0,067 M de monoetilamina o valor máximo obtido de rendimento para esse solvente foi semelhante ao obtido com 0,053 M da base, sugerindo assim, que a concentração de 0,053 M é a melhor para esse parâmetro.

Contudo para conversão de TZD como é mostrado nas Figuras 35, 37 e 39, pode-se observar uma grande oscilação entre os pontos amostrados, e o *n*-propanol não apresenta maior valor nesse parâmetro para todos os casos estudados, na Figura 37 pode-se notar que o maior valor de conversão encontrado foi de 58,7% para o solvente metanol em 130 min. de reação. Enquanto que para o *n*-propanol e o etanol nesse mesmo tempo o valor de rendimento foi de 47,2 e 23,5% respectivamente. Vale ressaltar que para o etanol o máximo valor obtido nesse mesmo parâmetro foi de 32,8 % em 8 min. de reação, isso provavelmente se deve a erros ocorridos durante a amostragem do ensaio.

As Figuras 35 e 39 mostram que o *n*-propanol, assim como para o rendimento da reação, apresenta os maiores valores de conversão de TZD. Na Figura 35 os máximos valores obtidos são de 43,3, 37,7 e 34,3 % para *n*-propanol, etanol e metanol respectivamente em 130 min. de reação. Já para a Figura 39 os valores são de 57,0 e 42,7% para *n*-propanol e metanol respectivamente em 130 min. de reação, e 41,3% para o etanol em 100 min. de reação.

6.1.4 Ensaios em batelada com diaminoetano

Com pesquisas realizadas e levantamentos bibliográficos surgiu a base diaminoetano, como uma possível base para a reação estudada. Sendo assim, foi realizado um estudo da influência da concentração do diaminoetano no meio reacional, na conversão de TZD e no rendimento da reação, para os solventes, metanol, etanol e *n*-propanol, esses resultados são mostrados nas Figuras 41 a 46.

Para as reações utilizando metanol e *n*-propanol como solvente, foram testadas as concentrações de 0,030, 0,040 e 0,050 M de diaminoetano. Já para as reações utilizando etanol como solvente foram testadas as concentrações de 0,030, 0,040, 0,050, 0,053 e 0,067 M.

Figura 41. Influência da concentração de diaminoetano na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 42. Influência da concentração de diaminoetano no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 41 mostra que a reação conduzida em metanol utilizando diaminoetano como base apresenta uma velocidade inicial de consumo de TZD significativamente alta para as 3 concentrações estudadas. Também é possível observar para esse parâmetro que foi atingida a estabilidade em apenas 2 min. de reação em todas as concentrações, onde os resultados obtidos foram de 72,7, 81,7 e 69,2% para as concentrações de 0,030, 0,040 e 0,050 M, respectivamente. Também fica evidente que as 3 curvas apresentam resultados semelhantes,

levando em consideração a barra de erros, é possível dizer que os resultados são estatisticamente iguais. E o valor máximo de conversão de TZD é de aproximadamente 78%.

A Figura 42 mostra que, diferente do ocorrido para conversão de TZD, o rendimento da reação apresenta uma velocidade inicial mais lenta, e tem uma tendência mais crescente até o último ponto amostrado. Uma provável explicação para esse fato, pode ser dada através do mecanismo da reação, onde há uma etapa rápida que é a protonação da TZD pela base, e uma etapa mais lenta até a formação do produto, fazendo assim a TZD ser consumida rapidamente, mas não gerando o produto final com a mesma velocidade. No entanto também é possível observar que as 3 curvas apresentam resultados semelhantes, com valores que podem ser considerados estatisticamente iguais, levando em consideração a barra de erros. Os valores máximos de rendimento foram de 23,5, 20,9 e 20,5% para as concentrações de 0,030, 0,040 e 0,050 M, em 130 min. de reação. As Figuras 41 e 42 mostram que as concentrações de diaminoetano estudadas não influenciam significativamente a reação efetuada empregando metanol.

As Figuras 43 e 44 a seguir mostram a influência da concentração de diaminoetano, na conversão de TZD e no rendimento da reação, para as reações conduzidas no solvente etanol.

Figura 43. Influência da concentração de diaminoetano na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 44. Influência da concentração de diaminoetano no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 43 mostra que para as reações conduzidas utilizando etanol como solvente empregado nas concentrações da base diaminoetano de 0,030, 0,040 e 0,050 M, e como estudadas no solvente o metanol, não apresentaram resultados satisfatórios, onde a velocidade inicial de consumo de TZD para essas 3 curvas são significativamente menores do que no metanol e atingem valores máximos de conversão de 31,5, 36,5 e 56,6% respectivamente, em 130 min. de reação. No entanto, foram estudadas outras duas concentrações, com o objetivo de otimizar a reação, de 0,053 e 0,067 M. As duas novas concentrações estudadas, resultaram em velocidade inicial de consumo de TZD significativamente maior do que as demais, atingindo 72,2 e 79,8% de conversão de TZD em apenas 2 min. de reação para 0,067 e 0,053M respectivamente. Também é possível observar na Figura 43 que tempos maiores que 20 min. de reação ocasionam queda na conversão de TZD, o que sugere que a reação é de equilíbrio e após esse tempo é favorecido o sentido de formação dos reagentes.

A Figura 44 mostra que para o rendimento da reação, os valores apresentados até 70 min., são semelhantes, sendo estatisticamente iguais levando em consideração a barra de erros. No entanto com tempos maiores que 70 min. há uma oscilação nas curvas apresentadas. Contudo é nítido que esse parâmetro não apresentou resultados satisfatórios, sendo que, o máximo valor de rendimento obtido foi de 27,9% para a concentração de 0,030 M da base. As novas concentrações de base estudadas para esse solvente, 0,053 e 0,067 M, resultaram rendimento máximo de aproximadamente 20%. Uma explicação para esse fato se da de

acordo com o observado nos resultados da Figura 43, onde provavelmente, prevaleceu o sentido de formação de reagentes no equilíbrio químico da reação apresentada.

As Figuras 45 e 46 a seguir mostram a influência da concentração de diaminoetano, na conversão de TZD e no rendimento da reação, para as reações conduzidas em *n*-propanol.

Figura 45. Influência da concentração de diaminoetano na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: *n*-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 46. Influência da concentração de diaminoetano no rendimento da reação no processo batelada. Solvente: *n*-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 45 mostra que assim como para o solvente metanol, os resultados de velocidade inicial de consumo de TZD, são significativamente altos, para as 3 concentrações estudadas, atingindo aproximadamente 78% em 2 min. de reação nos 3 casos. Porém é possível observar também que há uma queda na conversão de TZD nos 3 casos, onde em 130 min. de reação os valores apresentados são de 56,9, 42,9 e 21,1% para as concentrações de base 0,030, 0,040 e 0,050M respectivamente. Esse comportamento sugere assim como, apresentado anteriormente para o solvente etanol, que a reação é de equilíbrio e tempos longos acima de 20 min. de reação, favorecem a reação no sentido de formação de reagentes.

A Figura 46 mostra que os valores de rendimento da reação estão de acordo com essa explicação, pois o máximo rendimento obtido foi de 38,4% para 0,030 M da base e 130 min. de reação, resultado muito inferior ao esperado. É possível observar também que até 16 min. de reação os resultados apresentados para esse parâmetro são semelhantes, após 20 min. de reação há uma oscilação nos valores, onde a concentração de base de 0,050 M apresenta resultados de rendimento significativamente menores que 0,030 e 0,040 M. onde o máximo rendimento atingido com 0,050 M de diaminoetano, foi de 30,6% em 130 min., já para 0,040 M foi de 35,3%.

6.1.5 Estudo comparativo de bases

A reação estudada nesse trabalho é denominada condensação de Knoevenagel, para que ela ocorra é necessário utilizar uma base que promova a reação. Como citado anteriormente, a base mais utilizada para essa reação segundo a literatura, é a piperidina, entretanto a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) controlou o comércio de piperidina e seus derivados, dificultando assim, a obtenção dessa base. Sendo assim, foi realizada uma vasta pesquisa de outras bases que pudessem promover a reação de interesse, que tivessem características físico-químicas semelhantes à da piperidina, principalmente em termos de pKa do ácido conjugado e Volume de *van der waals* (A^3). Com isso em mente, foram testadas 3 bases além da piperidina, sendo elas: pirrolidina, diaminoetano e monoetilamina, em concentrações diferentes com o objetivo de encontrar a que apresentou os maiores valores em termos de rendimento da reação concentração de cada base no meio reacional.

Os resultados desse estudo em termos de conversão de TZD e rendimento do produto, para cada solvente, metanol, etanol e *n*-propanol, são mostrados nas Figuras 47 a 60.

Figura 47. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 48. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 47 mostra que para a concentração de 0,040 M nas reações conduzidas com metanol como solvente, a base que apresentou o maior resultado de conversão de TZD foi a pirrolidina, atingindo a estabilidade em 70 min., com aproximadamente 96% de conversão de TZD. A base diaminoetano, foi a que apresentou maior velocidade inicial, atingindo 81,7% em 2 min. de reação, porém esse valor de conversão foi praticamente mantido até 130 min.. Já

a base monoetilamina, apresenta os menores valores de conversão de TZD comparado as demais bases utilizadas, atingindo o máximo de 34,6% em 130 min. de reação.

A Figura 48 mostra que os valores de rendimento obtidos utilizando a pirrolidina como base com concentração de 0,040 M, em reações com metanol como solvente, são significativamente maiores que as demais bases utilizadas nessas condições. Onde em 130 min. de reação atingiu-se 98,7% de rendimento da reação. Enquanto que para monoetilamina e diaminoetano os valores em 130 min. foram de 44,1 e 20,9% respectivamente. Mostrando que a pirrolidina de fato é a base mais indicada para a reação.

Para a concentração de 0,053 M, conduzidas em metanol como solvente, foram testadas as bases pirrolidina, piperidina e monoetilamina. Os resultados em termos de conversão de TZD e rendimento da reação são mostrados nas Figuras 49 e 50 respectivamente.

Figura 49. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 50. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: metanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 49 mostra que a reação utilizando piperidina como base, apresenta maior velocidade inicial de consumo de TZD, de acordo com a inclinação da reta, atingindo 76,8% de conversão de TZD em 2 min. de reação. Porém esse valor praticamente se mantém para todos os tempos até 180 min. de reação, mostrando que a estabilidade foi alcançada. Já para a reação utilizando pirrolidina como base, obteve-se uma maior conversão de TZD, atingindo 94,5% em 130 min. de reação. No entanto para monoetilamina, o máximo valor alcançado foi de 58,7% em 130 min. de reação.

A Figura 50 mostra que em termos de rendimento da reação, a reação utilizando pirrolidina como base apresenta evidentemente maiores resultados, comparados a piperidina e monoetilamina, atingindo um rendimento máximo de 97,8% em apenas 100 min. de reação. Enquanto a reação com monoetilamina, apresenta rendimento de 45,3 em 130 min. de reação e para reação com piperidina o rendimento máximo foi de 45,0% em 180 min.. Mostrando a superioridade da pirrolidina em termos de rendimento da reação.

Para as reações conduzidas utilizando etanol como solvente, foram utilizadas as bases pirrolidina, piperidina, diaminoetano e monoetilamina para concentrações de 0,040 e 0,053 M. Para as reações com 0,067 M de base foram utilizadas as bases piperidina, diaminoetano e monoetilamina.

As Figuras 51 e 52 a seguir, mostram os resultados em termos de conversão de TZD e rendimento da reação, respectivamente, para reações com 0,040 M de base e etanol como solvente.

Figura 51. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 52. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 51 mostra que a base pirrolidina proporciona os maiores valores de conversão de TZD em todos os tempos amostrados, atingindo máximo de 94,8% em 130 min. de reação, enquanto as demais bases estudadas atingem 49,9, 36,5 e 35,7% de conversão de TZD, para piperidina, diaminoetano e monoetilamina respectivamente, para piperidina em

180 min. de reação e para diaminoetano e monoetilamina em 130 min. de reação. Ao observar a inclinação das retas, é evidente que a velocidade inicial de consumo de TZD é maior para reação utilizando pirrolidina como base, alcançando 38,2% em 2 min. de reação.

A Figura 52 mostra que para os rendimentos de reação a pirrolidina também proporciona os maiores resultados, em todos os tempos amostrados, atingindo rendimento máximo de 98,9% em 100 min. de reação. Enquanto que o maior rendimento encontrado para as demais bases foi de 45,1% para reações utilizando piperidina como base em 180 min. de reação. Já para diaminoetano e monoetilamina, os máximos rendimento encontrados foram de 24,6 e 36,2%, respectivamente, em 130 min. de reação. Fica evidente também que a velocidade inicial de formação do produto é maior para as reações utilizando pirrolidina como base, de acordo com a inclinação da reta observada na Figura 52, atingindo 41,0% em 2 min. de reação.

As Figuras 53 e 54 a seguir mostram a influência, em termos de conversão de TZD e rendimento da reação respectivamente, com concentração de 0,053 M, de pirrolidina, diaminoetano, monoetilamina e piperidina. Em reações conduzidas utilizando etanol como solvente.

Figura 53. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 54. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 53 mostra que novamente, a reação utilizando pirrolidina como base apresenta maior resultado de conversão de TZD, 98,3% em 130 min. de reação, enquanto que para as reações utilizando piperidina o resultado máximo para esse parâmetro foi de 49,3% em 180 min. de reação. Para as reações com monoetilamina, em 130 min., obteve-se apenas 23,5% de conversão de TZD. Já para as reações utilizando diaminoetano, foi notada uma velocidade inicial de consumo de TZD alta, atingindo 79,8% em 2 min. de reação, no entanto houve uma queda nesse parâmetro nos tempos superiores a 2 min., sugerindo que a reação entrou em equilíbrio e foi favorecido o sentido de formação de reagentes, restaurando a TZD no meio reacional.

A Figura 54 mostra que as reações com pirrolidina como base obtiveram maior rendimento em todos os tempos amostrados, atingindo um rendimento máximo de 96,5% em apenas 70 min. de reação. Enquanto que para piperidina o máximo rendimento foi de 43,4% em 180 min. de reação, e para reações utilizando monoetilamina, que apresenta resultados semelhantes aos da piperidina, o máximo rendimento foi de 37,8% em 130 min.. Já para reações utilizando diaminoetano como base, o máximo rendimento foi de 20,6% em 130 min. de reação. Mais uma vez fica evidente a superioridade da utilizando da base pirrolidina para essa reação.

As Figuras 55 e 56 a seguir mostram a influência das bases diaminoetano, monoetilamina e piperidina na concentração de 0,067 M, em reações conduzidas utilizando etanol como solvente.

Figura 55. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,067 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 56. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,067 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 55 mostra que os resultados de conversão de TZD para as rações utilizando piperidina e diaminoetano, são semelhantes, lavando em consideração a barra de erro, pode-se dizer que os resultados são estatisticamente iguais, onde as duas bases atingem a estabilidade em aproximadamente 75,0%. Outra característica em comum é que essas duas bases apresentaram alta velocidade inicial de consumo de TZD, de acordo com a reta mostrada na Figura 55. Já a base monoetilamina apresenta resultados menos desse parâmetro, atingindo valor máximo de 41,3% em 100 min. de reação.

A Figura 56 mostra que as 3 bases testadas nessa concentração apresentaram resultados semelhantes, porém não satisfatórios, com rendimentos baixos para uma reação desse tipo. Os máximos rendimentos encontrados foram de 33,2, 28,0 e 20,1% para monoetilamina, diaminoetano e piperidina respectivamente, onde para monoetilamina e diaminoetano esse resultado foi obtido em 130 min. de reação, já para piperidina em 180 min. de reação.

As Figuras 57 e 58 a seguir, mostram a influência das bases pirrolidina, diaminoetano e monoetilamina, na concentração de 0,040 M, para reações conduzidas utilizando *n*-propanol como solvente, em termos de conversão de TZD e rendimento da reação respectivamente.

Figura 57. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 58. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 57 mostra que as reações utilizando pirrolidina como base, apresentaram os maiores valores de conversão de TZD, atingindo 96,3% em 130 min. de reação. Já as reações utilizando diaminoetano apresentaram maior velocidade inicial de consumo de TZD, de acordo com a inclinação da reta observada no gráfico, atingindo 76,6% em 2 min. de reação. Porém houve uma queda em conversão de TZD para as reações com diaminoetano, chegando

em 42,9% em 130 min. de reação. Uma provável explicação para essa queda é que a reação entrou em equilíbrio e foi para o sentido de formação de reagentes.

A Figura 58 mostra que as reações que utilizaram pirrolidina como base, obtiveram os maiores valores de rendimento, atingindo 69,9% em 130 min. de reação. Já as bases diaminoetano e monoetilamina, apresentam resultados de rendimento semelhantes, estando estatisticamente iguais de acordo com a barra de erros, somente no ultimo ponto, 130 min., houve uma diferença maior, onde o valor foi de 48,4 e 35,3 para monoetilamina e diaminoetano respectivamente.

As Figuras 59 e 60 a seguir, mostram a influência das bases pirrolidina e monoetilamina na concentração de 0,053 M, para reações utilizando *n*-propanol como solvente, em termos de conversão de TZD e rendimento da reação, respectivamente.

Figura 59. Influência da base na conversão de TZD no processo batelada. Solvente: *n*-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 60. Influência da base no rendimento do produto no processo batelada. Solvente: n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Todas as bases em concentração de 0,053 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 59 mostra que as reações utilizando pirrolidina como base, apresentam maiores conversões de TZD em todos os tempos amostrados, atingindo 77,9% em 130 min. de reação. Enquanto para reações que utilizaram monoetilamina como base, atingiu-se o valor de 47,2% em 130 min. de reação. Ao observar a inclinação da reta, das duas bases apresentadas, pode-se concluir que a pirrolidina promove uma velocidade inicial maior do que a monoetilamina, atingindo um valor de 15,7% em 2 min. de reação, enquanto que para a monoetilamina esse valor foi de 2,5%.

A Figura 60 mostra que as reações com pirrolidina apresentaram melhores resultados de rendimento da reação, até 50 min., onde os valores são de 46,8 e 32,8% para pirrolidina e monoetilamina respectivamente. No entanto após esse tempo houve uma queda no rendimento para pirrolidina e uma crescente para monoetilamina, onde em 130 min. de reação, os valores foram de 60,6 e 26,4% para monoetilamina e pirrolidina respectivamente.

Para compreender melhor os resultados obtidos, foi feito um levantamento das propriedades das bases que são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Valores de pK_a e volume de *Van der Waals* para as bases testadas.

Base	pK_a do ácido conjugado	Volume de <i>van der waals</i> (Å ³)
Piperidina	11,22	97,32
Pirrolidina	11,31	79,97
Monoetilamina	10,23	57,08
Diaminoetano	10,71	69,02

Fonte: <https://chemicalize.com>

Dentre as bases testadas é possível perceber que a pirrolidina é aquela que apresenta maior valor de pK_a , o que justifica ela ter sido a base com os melhores resultados, seguida pela piperidina, que apresenta o segundo maior pK_a . Além disso a pirrolidina apresenta um volume de van der waals menor que a piperidina, o que facilita a colisão efetiva entre as moléculas de reagentes, aumentando o rendimento da reação. Apesar da monoetilamina apresentar menor volume de van der Waals seu pK_a é o mais baixo dentre as bases testadas o que justifica seu baixo desempenho.

6.1.6 Estudo comparativo de solventes

Foi realizado um estudo exploratório de solventes com o intuito de se verificar a influência de outros solventes na reação e a possibilidade de se encontrar um solvente melhor que etanol ou metanol. No estudo foram utilizados 31 solventes distintos, dentro das três características básicas dos solventes, apolar, polar prótico e polar aprótico. Embora os solventes apresentem diferentes pontos de ebulição, todos os ensaios foram realizados em uma única temperatura (78°C), com a exceção dos solventes que possuem ponto de ebulição inferior a 78°C. Para estes solventes a síntese foi realizada no ponto de ebulição característico.

Desta forma eliminou-se a influência da temperatura na conversão da TZD e no rendimento do produto. A Figura 61 apresenta os valores de rendimento do produto ao final de 130 min. de reação e a Tabela 7 apresentas as propriedades físico-químicas que foram consideradas na análise dos resultados.

Figura 61. Influência do solvente no rendimento do produto no processo batelada. Resultado do melhor rendimento obtido em cada solvente. Solvente: $T = 78^{\circ}\text{C}$ exceto para: acetato de etila (77°C); metanol (65°C); éter di-isopropílico (72°C); éter etílico (35°C); tetraidrofurano (66°C); cloreto de metileno (40°C); clorofórmio (61°C).

Tabela 7. Propriedades físico-químicas dos solventes.

Substância	Ponto de ebulição (°C)	Momento dipolar (μ)	Constante dielétrica (ϵ)	Polarizabilidade Å ³
Acetato de cicloexila	177	1,90	5,08	15,4
Acetato de etila	77	1,78	6	8,86
Acetato de isoamila	150	1,4	5,6	14,4
Acetato de isobutila	118	1,87	5,6	12,5
Acetato de n-butila	126	1,84	5,01	12,5
Álcool benzílico	205	1,71	13	13
Ciclohexanol	162	1,46	15	11,6
Álcool n-octílico	194	1,68	10,30	16,1
1-hexanol	157	1,6	13,3	12,4
n-Pentanol	138	1,70	13,90	10,6
n-Propanol	97	1,68	20,1	6,93
1-butanol	118	1,66	17,8	8,77
2-butanol	99	1,41	16,56	8,75
Álcool isoamílico	131	1,70	15,3	10,6
Isopropanol	83	1,59	18,3	6,91
Dimetilformamida	153	3,86	36,7	7,87
Metanol	65	1,70	33	3,26
Etanol	98	1,69	30	5,09
Metil isobutil cetona	116	2,69	13,11	11,8
Etilenoglicol	197	2,36	37	5,7
Éter di-isopropílico	72	1,13	4,04	12,5
Éter etílico	35	1,15	4,3	8,85
1,4-dioxano	101	0,46	2,27	8,59
Tolueno	111	0,36	2,4	12,3
p-xileno	138	0	2,27	14,2
Acetonitrila	82	3,45	37,5	4,45
Tetraidrofurano	66	1,75	7,58	7,95
Dimetilsulfóxido	189	3,9	46,7	8
Cloreto de metileno	40	1,6	8,93	6,49
Clorofórmio	61	1,15	4,81	8,4

Fonte: <https://comptox.epa.gov>

Os resultados mostram inicialmente que embora se tenha trabalhado com uma vasta gama de solventes, os solventes inicialmente estudados metanol e etanol ainda são os mais indicados para a síntese em processo batelada.

Percebe-se que os 4 maiores rendimentos foram obtidos em álcoois, mostrando que esse tipo de síntese realmente é favorecida com o uso desse tipo de solvente. Além disso analisando-se os dados da Tabela 7 é possível perceber que os solventes que apresentam maiores rendimentos (metanol e etanol) apresentam elevada constante dielétrica, sendo

inferiores apenas a acetonitrila e a dimetilformamida. Portanto é possível afirmar que a reação é favorecida por solventes com alta constante dielétrica. Neste caso seria esperado altos rendimentos com acetonitrila e a dimetilformamida, no entanto esses solventes também apresentam alto momento dipolar, cerca de 2 vezes maior do que o momento dipolar do metanol e etanol, o que justifica seus rendimentos serem menores. Portanto também é possível inferir que quando maior o momento dipolar dos solventes menores serão os rendimentos para este tipo de síntese.

A despeito desta relação entre momento dipolar e constante dielétrica também é possível perceber que essas propriedades influenciam no rendimento da reação com pesos diferentes. O emprego de um solvente com alta constante dielétrica e alto momento dipolar, como o caso da acetonitrila e a dimetilformamida não resultará em altos rendimentos como os observados nos álcoois, mas terão rendimentos expressivos, superiores a 40,0%. Por outro lado, solventes com baixo momento dipolar e ao mesmo tempo com baixa constante dielétrica, como o caso do 1,4-dioxano, metilisobutilcetona e acetato de cicloexila não resultaram em rendimentos expressivos, inferiores a 5,0%. Desta forma é possível perceber que a alta constante dielétrica do solvente influencia mais no rendimento do produto do que o baixo momento dipolar, mas ambos são propriedades que devem ser levadas em consideração na escolha do solvente para este tipo de síntese.

Com relação ao ponto de ebulição não foi observada nenhuma tendência clara de sua influência no rendimento do produto. Neste caso o ponto de ebulição estaria mais relacionado com os parâmetros de processo, de forma que solventes com ponto de ebulição elevado permitem a operação do processo em temperaturas maiores com menos pressurização. Em contrapartida serão mais difíceis de serem removidos em processos como evaporação e destilação e irão requisitar maior energia.

Também não foi observada uma tendência clara na influência da polarizabilidade no rendimento, no entanto é possível perceber que os solventes que apresentaram os melhores resultados têm valores de polarizabilidades intermediários, entre, aproximadamente, 3 e 6.

6.2 RESULTADOS DOS ENSAIOS NO MICRORREATOR

Definido o etanol como solvente ideal para reação e a pirrolidina como base, foram conduzidos os ensaios em microrreator, onde foi possível o estudo da temperatura em valores

superiores ao do batelada devido a possibilidade de se pressurizar o microrreator. Os ensaios foram realizados até 160°C com repetições e variações de tempos médios de residência.

6.2.1 Estudo de temperatura no microrreator

As Figuras 62 e 63 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com 0,027 M de pirrolidina em etanol para diversas temperaturas. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 62. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,027 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 63. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,027 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 62 mostra que a conversão cresce com a temperatura. A maior conversão foi 74,6%, obtida em $\tau = 30$ min. e $T = 120^\circ\text{C}$. As maiores conversões para 78, 100, 140 e 160°C foram 33,9, 65,5, 66,7 e 69,1%, respectivamente, obtidas em $\tau = 20$ min., exceto para $T = 160^\circ\text{C}$ onde a maior conversão foi obtida em 16 min. de tempo médio de residência. É possível observar que em todas as temperaturas estudadas se chegou muito perto da estabilidade da conversão, isto fica muito bem evidenciado nos resultados de $T = 78$, 140 e 160°C onde praticamente não há variação de conversão entre $\tau = 16$ min. e $\tau = 20$ min.. Desta forma fica evidenciado não ser necessário prolongar os ensaios para tempos médio de residência superiores a 20 min., uma vez que seria uma grande aumento no tempo de reação para se obter aumentos poucos expressivos na conversão de TZD. Além disso também fica evidenciado que o processo chegou ao seu limite em relação ao aumento de temperatura, nota-se que para as temperaturas de 120, 140 e 160°C há pouca variação da conversão e após 12 min. de tempo médio de residência os valores convergem para um mesmo ponto, ao mesmo tempo que a conversão a 160°C começa a cair, indicando que não será possível atingir valores maiores com o aumento da temperatura.

A Figura 63 mostra que o maior rendimento foi de 83,3%, obtido em $T = 140^\circ\text{C}$ e $\tau = 16$ min.. Os maiores rendimentos para $T = 78$, 100, 120 e 160°C foram 51,3, 81,0, 78,3, 71,4% respectivamente, todos obtidos em 20 min. de tempo de residência. É possível perceber que até 140°C quanto maior a temperatura maior a velocidade de formação de produto e

maiores os rendimentos, no entanto os resultados a 160°C ficaram a baixo dos rendimentos a 140°C e após 12 min. de tempo residência ficaram a baixo até mesmo dos rendimentos a 100 e 120°C isso indica que, com relação à temperatura, foi atingido o limite para esta reação, temperatura ainda maiores que 160°C apresentariam rendimentos ainda menores. Isso ocorre pois com a alta quantidade de energia fornecida ao meio reacional, nesta temperatura, moléculas do produto começa a degradar. O produto formado é uma molécula orgânica, esse tipo de estrutura normalmente é sensível a altas temperaturas e sucessível à degradação. A combinação de altas temperaturas com longos tempos de residência por fim acaba diminuindo o rendimento. Nota-se também que a reação atingiu sua estabilidade aos 12 min. de tempo de residência aos 140°C, desse ponto em diante não são mais observadas variações significativas nos valores de rendimento. Com isso é possível determinar que para cada temperatura haverá um ponto onde o rendimento não irá mais aumentar com o crescimento do tempo de residência, de forma que quanto maior a temperatura, menor o tempo necessário para se chegar a esse ponto.

As Figuras 64 e 65 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com 0,033 M de pirrolidina em etanol para diversas temperaturas. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 64. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 65. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 64 mostra que a conversão da TZD cresce com a temperatura no microrreator, sendo a única exceção a esse comportamento os resultados obtidos a 160°C que apresentaram conversão inferior a 140°C e decrescem em tempos de residência superiores a 8 min., indicando, que foi atingida a estabilidade do processo em termos de temperatura. A maior conversão foi 84,1%, obtida em 20 min. de tempo de residência a 140°C . As maiores conversões para 65, 78, 100, 120 e 160°C foram 49,1, 35,4, 57,5, 63,7 e 67,4%, todas obtidas em 20 min. de tempo de residência. É possível notar que as curvas apresentam uma baixa inclinação entre os tempos de residência de 16 e 20 min., indicando que as reações estão chegando próximo da estabilidade não sendo necessário aumentar o tempo da reação.

A Figura 65 mostra que o maior rendimento foi de 85,5 % obtido em 16 min. de tempo de residência a 120°C . Os maiores rendimentos para 65, 78, 100, 140 e 160°C foram 43,6, 37,0, 74,5, 85,5 e 69,7%, respectivamente, obtidos em 20 min., exceto em 160°C , onde o maior rendimento foi obtido em 12 min. de tempo de residência. Como foi observado na conversão, o aumento da temperatura e do tempo de residência, aumentam o rendimento, mas há um limite para este aumento, nota-se que os rendimentos em 160°C são inferiores aos obtidos a 120 e 140°C e que após 12 min. começa a decair, esse comportamento pode ser associado a degradação da molécula por conta da alta temperatura e maior tempo de residência. Dentre as condições testadas é possível perceber que a 140°C a reação apresenta maior velocidade de formação de produto, em função da maior inclinação da reta.

As Figuras 66 e 67 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com 0,040 M de pirrolidina em etanol para diversas temperaturas. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 66. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 67. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,040 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 66 mostra comportamento semelhante ao observado para as outras concentrações de pirrolidina. A maior conversão foi 77,2%, obtida em 20 min. e 120°C . As

maiores conversões para 65, 78, 100, 140 e 160°C foram 52,1, 50,8, 66,5, 74,4 e 74,4%, respectivamente, todas obtidas em 20 min.. Diferentemente dos os ensaios com 0,027 e 0,033M as conversões a 160°C até 4 min. de tempo de residência superaram as demais. No entanto a partir de 8 min. a conversão começa a diminuir, chegando a ficar a baixo das conversões em 120 e 140°C. Com esta concentração de pirrolidina fica bastante evidenciado o aumento de conversão consequente do aumento da temperatura e do tempo de residência. Também é possível perceber a tendência das conversões, em todas as temperaturas, de convergir para o mesmo ponto, as curvas chegam em 20 min. ainda inclinadas, indicando que o aumento do tempo de residência pode ainda proporcionar maiores conversões.

A Figura 67 mostra que o maior rendimento foi de 93,8%, obtido em 140°C e 20 min. de tempo de residência. Para 65, 78, 100, 120 e 160°C, os maiores rendimentos foram 51,4, 44,5, 83,6, 83,6 e 64,0%, respectivamente, obtidos em 20 min., exceto para 160°C que foi obtido em 8 min.. Até 2 min. de tempo de residência os rendimentos a 160°C são os maiores, no entanto, após a 4 min., os rendimentos nesta temperatura ficam, praticamente, estáveis, por conta disso, a partir de 12 min. são inferiores aos rendimentos a 100, 120 e 140°C. Também é possível perceber que para as temperaturas de 65 e 78°C ainda é possível, atingir rendimentos maiores, em função da inclinação das curvas, já para 120 e 140°C é possível perceber que foi atingida a estabilidade do processo.

Com o estudo da temperatura fica evidente que, a síntese conduzida em fluxo no microrreator atingiu seu limite de processo em termos de temperatura e tempo de residência. Uma vez que temperaturas superiores a 160°C degradam a molécula do produto, o que fica evidenciado com as quedas de rendimento, nesta temperatura. Dentre as condições estudadas os maiores rendimentos foram atingidos em 20 min., o melhor resultado foi com 0,040 M de pirrolidina a 140°C.

6.2.2 Estudo de concentração de pirrolidina no microrreator

Com a definição de temperatura ideal empregado no microrreator em foi testada a concentração ideal de pirrolidina. Para tanto, os valores de conversão de rendimento foram analisados variando-se a concentração de pirrolidina em cada uma das temperaturas estudadas.

As Figuras 68 e 69 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios com 0,033, 0,040, 0,047 M de pirrolidina a 65°C. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 68. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$.

Figura 69. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 65^{\circ}\text{C}$.

As Figuras 68 e 69 mostram que não houve variação significativa nos valores de conversão e rendimento com a variação de concentração de pirrolidina. Com siderando-se as barras erros é possível dizer que os resultados são estatisticamente iguais. Além disso é possível notar uma uniformidade dos resultados, com o rendimento e conversão crescendo proporcionalmente com o aumento do tempo de residência. Também é possível perceber que

os valores de conversão e rendimento são praticamente iguais, o que é esperado de uma reação 1:1, enquanto a conversão em 30 min. foi em média de 63,0% o rendimento em 30 min. foi em média de 62,0%. Também fica evidenciado que nesta temperatura ainda há possibilidade de se atingir maiores rendimentos e conversões aumentando-se o tempo de residência, evidenciado que em temperaturas mais baixas, mesmo com 30 min. de tempo de residência não há degradação da molécula do produto.

As Figuras 70 e 71 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios com 0,027, 0,033, 0,040, 0,047, 0,053 e 0,060 M de pirrolidina a 78°C. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Nesta temperatura, a de ebulição do solvente e a mesma onde os ensaios em batelada são conduzidos, optou-se por estudar uma variação maior de concentrações de pirrolidina, afim de validar se as concentrações testadas realmente são as melhores e a possibilidade de se obter rendimentos maiores em outras conversões, considerando-se que a 65°C não foi obtida variação significativa.

Figura 70. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$.

Figura 71. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$.

As Figuras 70 e 71 mostram uma maior variabilidade dos resultados, tanto em conversão quanto em rendimento. É possível perceber uma diferença de 26,1% nominais entre a conversão mais baixa (0,027 M) e a conversão mais alta (0,047 M) em 20 min. de tempo médio de residência. No rendimento é possível perceber uma diferença de 38,9% entre o rendimento mais baixo (0,027 M) e o rendimento mais alto (0,053 M). Outro ponto que deve ser notado é que o aumento da concentração de pirrolidina não necessariamente acarretará num aumento de conversão e rendimento. Como pode ser observado, os maiores valores não foram obtidos com 0,060 M, portanto, da mesma forma com observado com a temperatura, a um limite para a concentração de pirrolidina.

Esse estudo permitiu observar que tratando-se da síntese em microrreator, com a possibilidade do aumento de temperatura de forma simples, é mais vantajoso trabalhar com uma quantidade menor de pirrolidina e aumentar a temperatura do processo para se atingir maiores rendimentos do que aumentar a concentração de base no meio reacional. Por conta disso para as outras temperaturas, foram realizados experimentos apenas com 0,027, 0,033 e 0,040 M.

As Figuras 72 e 73 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios com 0,027, 0,033, 0,040 M de pirrolidina a 100°C . Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 72. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 100^{\circ}\text{C}$.

Figura 73. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 100^{\circ}\text{C}$.

As Figuras 72 e 73 mostram que não houve variação significativa nos valores de conversão e rendimento com a variação de concentração de pirrolidina, como observado nos resultados a 65°C . Com siderando-se as barras erros é possível afirmar que os resultados são estatisticamente iguais. Também há uniformidade dos resultados, com o rendimento e

conversão crescendo proporcionalmente com o aumento do tempo de residência. Também fica evidenciado que nesta temperatura ainda há possibilidade de se atingir maiores rendimentos e conversões aumentando-se o tempo de residência. Os resultados com 0,033M ficaram pouco abaixo dos obtidos com 0,027 e 0,040M, no entanto essa diferença só é acentuada no final do ensaio.

As Figuras 74 e 75 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios com 0,027, 0,033, 0,040 M de pirrolidina a 120°C. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 74. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 120^{\circ}\text{C}$.

Figura 75. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 120^{\circ}\text{C}$.

As Figuras 74 e 75 mostram que a 120°C a concentração de pirrolidina tem maior influência nos resultados obtidos. Tanto para conversão quanto para o rendimento é possível perceber que os resultados já não podem ser considerados estatisticamente iguais. Os melhores resultados foram obtidos com 0,040M de pirrolidina. Para as conversões a diferença entre as concentrações fica bastante evidenciada, com mais uma vez os resultados de 0,033 M sendo os mais baixos, no entanto para os valores de rendimento os resultados mais baixos foram obtidos com 0,027 M.

As Figuras 76 e 77 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios com 0,027, 0,033, 0,040 M de pirrolidina a 140°C . Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 76. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 140^{\circ}\text{C}$.

Figura 77. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 140^{\circ}\text{C}$.

As Figuras 76 e 77 mostram que a 140°C a concentração de pirrolidina também apresenta influência na conversão e no rendimento obtidos. Mais uma vez os resultados não podem ser considerados estatisticamente iguais. Os maiores rendimentos foram obtidos com 0,040 M, praticamente durante todo o ensaio, tal qual como observado nas outras temperaturas. Com relação a conversão os maiores resultados foram obtidos com 0,033 M, que ficaram pouco a cima dos obtidos com 0,040 M. Mais uma vez não fica definida uma

relação clara entre concentração de pirrolidina e a conversão de TZD, no entanto os resultados até aqui indicam 0,040 M como a concentração onde é atingido o maior rendimento.

As Figuras 78 e 79 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios com 0,027, 0,033, 0,040 M de pirrolidina a 160°C. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 78. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 160^{\circ}\text{C}$.

Figura 79. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol, $T = 160^{\circ}\text{C}$.

As Figuras 78 e 79 mostram que a 160°C os resultados de conversão e rendimento ficam irregulares. Aparentemente a reação chega próxima a uma estabilidade, onde a partir de 12 min. as conversões e rendimentos ficam quase estáveis. Além disso há várias inversões nos valores de rendimento, antes de 8 min. os maiores rendimentos são obtidos com 0,040 M, já em tempos de residência superiores, os maiores rendimentos são obtidos com 0,033 M. Além disso foram observadas quedas, tanto na conversão quanto no rendimento, o que pode denotar duas situações, a degradação do produto e deslocamento do equilíbrio da reação para o lado de formação de TZD.

Esse estudo demonstrou que aumentar a concentração da base promotora não é a melhor forma de se obter maiores rendimentos, ainda mais quando há possibilidade de se operar em fluxo no microrreator a temperaturas maiores. Além disso, o uso de concentrações mais elevadas de pirrolidina é prejudicial do ponto de vista do resíduo gerado. Por ser apenas promotora da reação a pirrolidina utilizada é totalmente descartada com os demais reagentes não reagidos no efluentes do processo, de forma que, quanto menor a quantidade empregada na reação melhor para o processo, em termos econômicos e ambientais. Portanto optou-se por manter a concentração de pirrolidina nos ensaios com o valor máximo de em 0,040 M e buscar aumentar o rendimento através do aumento da temperatura e do tempo médio de residência.

6.3 COMPARAÇÕES DE PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR

Com os resultados de ambos os processos foi possível realizar comparações, com o objetivo de entender melhor as características de cada processo e verificar a viabilidade da transposição do reator batelada para o microrreator em termos de conversão, rendimento, produção e produtividade. Para tanto são apresentados dois estudos; 1) comparação das reações em batelada com as em microrreator na mesma temperatura e na temperatura ideal do microrreator. 2) comparação entre produção e a produtividade dos dois processos e determinação do número de microrreatores equivalente, N°MR.

6.3.1 Comparação de processos

As Figuras 80 e 81 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento de produto em etanol e 0,027 M de pirrolidina, para batelada, a 78°C, e microrreator a 78°C e 140°C.

Figura 80. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: pirrolidina, 0,027 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 81. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: pirrolidina, 0,027 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 80 mostra que quando comparado o processo batelada com o microrreator na mesma temperatura ($T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$) com 0,027 M de pirrolidina, o microrreator apresenta conversões consideravelmente menores, chegando a ser, nominalmente, 36,6% menor em 8 min. de reação, instante esse onde a conversão em batelada é de 52,7% enquanto que em microrreator é de 16,1%. Já com o microrreator operando a 140°C é possível observar que a sua conversão é superior as obtidas no reator batelada, chegando a uma diferença nominal de 2,5% em 12 min. de reação. A conversão do microrreator a 140°C é superior a do batelada entre 4 e 20 min., mas fica evidente que os valores convergem para o mesmo ponto, em 20 min. de reação ambas as conversões são de 68,2%.

A Figura 81 mostra que os valores de rendimento do produto apresentaram comportamento similar ao observado no gráfico de conversão, ou seja, os rendimentos no reator batelada são superiores aos do microrreator quando a temperatura nos dois reatores é a mesma. Neste caso a diferença entre os rendimentos chegar a ser de 30,9% em 16 min. de reação, onde o rendimento do reator batelada é de 79,7% enquanto que no microrreator o rendimento é de 48,8%. Porém, assim como a conversão da TZD, quando comparado os resultados do batelada com o microrreator a 140°C é possível notar um aumento significativo do rendimento do produto. A maior diferença pode ser observada para 4 min. de reação, onde o rendimento do microrreator a 140°C é de 70,9%, enquanto que o do reator batelada é de 46,3%, uma diferença nominal de 24,6%. Além disso, é possível perceber que a velocidade de formação de produto também é superior no microrreator, que apresenta uma curva mais inclinada do que a do reator batelada. No entanto tal qual foi observado para conversão, os valores de rendimento convergem para um mesmo valor, em 20 min. de reação, em ambos os reatores o rendimento é de 81,0%.

As Figuras 82 e 83 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento de produto em etanol e 0,033 M de pirrolidina, para batelada a 78°C e microrreator, a 78°C e 120°C .

Figura 82. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 83. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 82 mostra que quando comparado o processo batelada com o microrreator na mesma temperatura ($T = 78^\circ\text{C}$), o microrreator apresenta conversões inferiores. Neste caso a diferença de conversões é praticamente constante durante todo o ensaio. Na média esta diferença é de 28,0%. Com o aumento de temperatura no microrreator, são atingidas maiores

conversões. Neste caso é possível dizer que a conversão em batelada e em microrreator a 140°C são estatisticamente iguais.

A Figura 83 mostra que os valores de rendimento do produto são maiores em batelada quando comparados com o microrreator na mesma temperatura. Como observado com os resultados de conversão essa diferença se mantém praticamente constante no decorrer do ensaio, sendo de 37,8% nominal. Como observado nos gráficos anteriores, o aumento da temperatura no microrreator para 120°C proporcionou maiores rendimentos e quando comparado com os resultados do reator batelada também apresenta maior velocidade inicial. A diferença entre os rendimentos chegou a ser de 15,6% nominais, em 8 min. de reação. Neste caso os rendimentos em 20 min. não foram iguais, mas pela inclinação da curva é possível notar que os valores tendem a convergir para o mesmo ponto.

As Figuras 84 e 85 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento do produto em etanol e 0,040 M, para o batelada a 78°C e microrreator, a 98°C e 140°C.

Figura 84. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 85. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 84 mostra que a 78°C e com 0,040 M de pirrolidina os resultados de conversão de TZD são maiores no reator batelada, como observado para as demais concentrações. Neste caso a diferença foi, em média, de 20,6% nominais. Elevando-se a temperatura do microrreator a um grande aumento nos valores de rendimento, superando os do reator em batelada, com uma diferença máxima de 14,9% em 8 min. de reação.

A Figura 85 apresenta a mesma característica das demais com os resultados em microrreator sendo inferiores quando avaliados na mesma temperatura do reator batelada e superiores a 140°C , sendo possível atingir rendimentos 21,4% maiores do que os obtidos no batelada a temperatura de ebulição.

Com esse estudo foi possível observar diversas características dos processos. A primeira delas é que o aumento de temperatura do sistema, no processo em microrreator, favorece a reação. Trabalhando com temperaturas superiores à de ebulição do etanol, na faixa de 120 e 140°C , foi possível, mais do que dobrar os valores de conversão e rendimento. Em termos de produção e produtividade está é a principal vantagem do microrreator, uma vez que este aumento de temperatura pode ser feito de forma muito simples e segura. Com relação a comparação entre conversões e rendimentos no reator batelada e no microrreator na mesma temperatura, em todos os casos os resultados em batelada foram superiores. Isso ocorreu pois

o microrreator favorece reações rápidas, com tempo de meia vida na ordem de segundos, o que não é o caso da reação estudada, que tem tempo de meia vida por volta de 8 min., o reator na temperatura de ebulição apresenta maiores conversões e rendimentos em função de ter uma maior quantidade de moléculas de reagentes, em seu meio reacional, disponíveis para síntese. Mesmo a concentração dos meios em microrreator e em batelada sendo iguais, esse aumento na quantidade de moléculas faz com que o rendimento e conversão em batelada seja superior.

Outra característica que deve ser mencionada é a convergência dos resultados para o mesmo ponto, o que fica mais evidenciado quando comparado os resultados do reator batelada com o do microrreator a 120 e 140°C. Isso indica que há um limite de processo para conversão e rendimento e quanto mais próximo desse limite, mais próximos se tornam os valores de conversão e rendimento, independentemente do tipo de reator. Ou seja, para esta reação o emprego de microrreatores só pode ser justificado para reações com tempos de residência inferiores a 20 min., pois nestes casos é possível atingir maiores rendimentos com menos tempo de processo.

6.3.2 Produção, produtividade e número de microrreatores equivalentes

Para complementar a comparação dos processos foi realizado o estudo da produção, produtividade e número de microrreatores. Esses valores são importantes pois geram informações relevantes para uma possível implantação industrial.

A Figura 86 mostra o rendimento e produtividade em função do tempo de reação, para o processo batelada e no microrreator, na temperatura do reator batelada e na melhor condição no microrreator. O solvente utilizado foi o etanol e 0,040 M de pirrolidina.

Figura 86. Rendimento do produto e produtividade para batelada e microrreator. Y Batch = rendimento no reator batelada à 78°C; Y MR = rendimento no microrreator a 78°C e 140°C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 78°C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 78°C e 140°C. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol.

A Figura 86 mostra que as maiores produtividades para cada condição estudadas. Os resultados foram: 0,719 e 2,947 g/min./L respectivamente para o microrreator e o reator batelada, ambos a 78°C e 2,762 g/min./L para o microrreator a 140°C. Com esses resultados é possível notar alguns pontos importantes. O primeiro ponto a ser observado é que existe uma relação inversa entre rendimento e produtividade. Enquanto o rendimento cresce a produtividade decresce com o tempo. Isso ocorre porque a produtividade é uma relação entre concentração de produto e tempo de reação e o aumento da concentração não é diretamente proporcional ao aumento do tempo de reação. A reação tende à estabilização, de forma que o aumento do rendimento por unidade de tempo tende a diminuir, chegando a 0 quando é atingido a estabilidade ou 99,0% de rendimento. Isso também justifica o porquê a maior produtividade é atingida em 2 min. de reação, onde em um curto período tempo a concentração do produto aumenta expressivamente. Também observa-se que na temperatura de ebulição dos solventes a produtividade do batelada é superior à do microrreator para todos os tempos de reação, indicando que nesta temperatura o batelada gera uma maior massa de produto para cada minuto de reação por unidade de volume. No entanto o microrreator supera a produtividade do reator batelada com o aumento da temperatura para 140°C. Isso se deve ao fato de no microrreator ser possível atingir uma maior taxa de reação, em função da temperatura elevada.

Na Figura 87 é apresentado o resultado de produção e número de microrreatores em função do tempo de residência, para 78 e 140°C. O número de microrreatores equivalentes indica a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a produção máxima alcançada no reator batelada para cada tempo de residência.

Figura 87. Produção e número de microrreatores. P MR = produção no microrreator a 78°C e 140°C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 78°C e 140°C. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol.

Com os resultados mostrados na Figura 87 é possível notar que quanto maior a temperatura de operação do microrreator menor a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada operando por 8 horas. Da mesma forma quanto menor o tempo de residência, e consequentemente, maior a vazão, também será menor o N°MR. Vale destacar que não necessariamente a condição ideal será aquela com o menor N°MR, pois nesta condição, apesar de se ter uma alta produção a concentração de produto no meio reacional será inferior, dificultando seu processo de extração ou recuperação do meio. Também é possível perceber o impacto da variação de temperatura nesses resultados. O aumento da temperatura, de 78 para 140°C diminuí, em média, o número de microrreatores necessário para se atingir produção do batelada em 2,5 vezes. Esse impacto também é percebido nos valores de produção, onde em 2 min. de reação, o aumento da temperatura proporciona um aumento de 3,6 vezes de produção, de 1,51 g/min. para 5,52 g/min.. É possível notar que essa diferença entre as produções tende a diminuir com o aumento do tempo médio de residência, tal qual foi observado para os resultados de produtividade. Além

disso os valores de produção convergem para o mesmo ponto, de forma que quanto maior o tempo médio de residência mais próximas serão as produções. Esse comportamento do microrreator confirma a característica de ele ser indicado para reações rápidas, pois quanto menor o tempo de residência maior será a vantagem obtida em termos de produção, produtividade e $N^{\circ}MR$. Para reações a transposição de processo não apresentara tantas vantagens com relação essas variáveis, mas é claro ainda será vantajoso em relação as outras características do reator, como segurança, escalonamento por *numbering-up*, entre as outras vantagens que foram apresentadas na sessão 2.2.

Também foi estimado o número de microrreatores equivalentes para as demais temperaturas, os resultados estão mostrados na Figura 88 e na Tabela 8.

Figura 88. Número de microrreatores equivalentes. Base: pirrolidina, 0,040 M. Solvente: etanol.

Tabela 8. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de τ .

$N^{\circ}MR$ – Etanol

$T (^{\circ}C)$	τ (min.)					
	2	4	8	12	16	20
65	5,33	4,02	3,92	4,09	4,32	4,74
78	2,24	2,96	3,82	4,16	5,30	5,30
100	1,18	1,32	1,67	2,20	2,44	2,79
120	0,59	0,87	1,28	1,77	2,30	2,82
140	0,61	0,68	1,17	1,63	2,05	2,51
160	0,55	0,82	1,48	2,24	3,51	3,80

Na Figura 88 e na Tabela 8 é possível perceber que para uma mesma temperatura quanto maior o tempo de residência maior também o $N^{\circ}MR$. Analogamente para um mesmo tempo de residência, quanto maior a temperatura seja menor será o $N^{\circ}MR$. Com 2 min. de tempo médio de residência e 160°C é atingido o menor número de microrreatores, que é de 0,55, ou seja: 0,55 microrreatores de 2 ml, operando a 160°C com 2 min. de tempo médio de residência tem produção igual a um batelada de 60 ml, operando por 8 horas a 78°C.

Estes resultados confirmam a possibilidade de se transferir um processo tradicionalmente feito em batelada, para um processo em fluxo contínuo em microrreator.

6.4 CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO

Para a identificação do produto foram realizadas análises da faixa de fusão, RMN e determinação de pureza por DSC.

Drawanz *et al.*, (2014) determinaram a faixa de fusão do produto entre 228 a 230°C. A faixa de fusão do (Z)-5-(4clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado no processo batelada e em microrreator obtida manteve-se entre 225 a 227°C. Esta diferença pode estar atribuída a alguma impureza que pode ter restado após a purificação. Além disto, por falta de um padrão, não foi determinado o fator de correção.

As análises de ^1H RMN e ^{13}C RMN serviram para elucidar se de fato houve a formação do produto desejado. Os deslocamentos químicos característicos informados pela literatura (MOHANTY *et al.*, 2014) para ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) são: δ 12,66 (s, 1H), 7,78 (s, 1H) e 7,63-7,56 (m, 4H) ppm. Os deslocamentos encontrados para o produto estão de acordo com a literatura uma vez que foram obtidos os seguintes valores em ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H) e 7,60-7,57 (m, 4H) ppm (Figura 89).

Figura 89 – Espectro de ^1H RMN do Z-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado no microrreator.

Para o ^{13}C RMN, Mohanty *et al.*, (2014) informam os sinais (400 MHz, DMSO-d_6): δ 172,11, 170,10, 134,11, 131,27, 129,17, 128,27, 127,52 e 127,46 ppm. Os deslocamentos encontrados para o produto estão de acordo com a literatura uma vez que foram obtidos os seguintes valores em ^{13}C RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 167,51, 167,12, 134,96, 131,90, 131,54, 130,38, 129,30, 124,29 ppm (Figura 90).

Figura 90 - Espectro de ^{13}C RMN do Z-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado no microrreator.

Além da caracterização do produto, foi feita a análise utilizando a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), que calcula a pureza do produto a partir da depreciação do ponto de fusão do composto puro relacionado à presença de impurezas (MOREIRA et al., 2010). A curva em verde representa a curva do ponto de fusão do produto, enquanto a curva azul representa os pontos utilizados pelo *software* para determinação da pureza através do método dos mínimos quadrados. Observando a curva em verde, nota-se uma banda pra baixo e bem definida, que indica uma transformação endotérmica e estável, além da linha base próxima do zero, indicando que a capacidade térmica do material não se alterou durante o processo. O produto da reação apresentou um alto grau pureza de 99,12% e pode ser observado um pico na curva verde com base estreita o que confirma a elevada pureza do composto. A Figura 91 apresenta o resultado da análise de DSC.

Figura 91 - Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para o produto (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

7 CONCLUSÃO

Os ensaios em batelada permitiram concluir que em aproximadamente 2 horas, não são mais observadas variações que justifiquem prolongar os ensaios por mais tempo. Além disso, com o estudo do emprego de diferentes bases orgânicas foi possível encontrar uma base substituta para a piperidina. No caso a pirrolidina apresentou os melhores resultados, com conversões e rendimentos de 99% em metanol e etanol. Com a pirrolidina foi possível atingir maiores rendimentos, em menos tempo e com uma concentração menor de base.

Dentre os três principais solventes testados, metanol, etanol e n-propanol concluiu-se que o etanol é o que proporciona maior rendimento para a reação, adicionando isso ao fato de ser um solvente muito abundante do Brasil e o seu baixo impacto ambiental é possível afirmar que é o solvente ideal para esta síntese. Em contrapartida o n-propanol apresentou os piores os resultados com pirrolidina. Os maiores rendimentos foram obtidos com 0,040 M de pirrolidina, concentração essa definida como ideal.

O estudo exploratório de solventes confirmou a superioridade do metanol e etanol para a síntese e ainda forneceu informações importantes para a melhor compreensão do papel do solvente na reação e as propriedades que mais influenciam no rendimento deste tipo de síntese, no caso a constante dielétrica e o momento dipolar.

Foi possível realizar a transposição do processo batelada para o microrreator. Para tanto foram realizadas reações com o melhor solvente e a melhor base (etanol / pirrolidina). O estudo de concentração de pirrolidina confirmou o resultado de 0,040 M como a melhor concentração de pirrolidina e com o estudo de temperatura foi possível definir 140°C como a temperatura ideal. Em todos os estudos realizados o aumento da temperatura proporcionou condições para se atingir maiores rendimentos em menor tempo, no entanto há um limite para este incremento de temperatura, este limite é de 160°C, nesta temperatura o produto começa a ser degradado e os rendimentos diminuem, especialmente para tempos de residência superiores a 8 min..

A comparação entre o processo batelada e o processo em fluxo no microrreator foi feita em termos de rendimento, produção, produtividade e a determinação do N°MR. Com essa comparação foi possível concluir que os rendimentos no microrreator só ultrapassam os do reator batelada com o aumento de temperatura. Quando os dois processos operam na mesma temperatura o reator batelada leva vantagem, com rendimentos até 30% superiores quando comparado aos obtidos em microrreator.

O estudo do N^oMR, possibilitou concluir que é possível transpor o processo para o microrreator em fluxo contínuo. Com um microrreator de volume 30 vezes menor é possível atingir a mesma produção de um reator batelada em um tempo de reação mais do que 60 vezes menor.

Os resultados analíticos comprovaram que a molécula sintetizada foi a proposta no início do trabalho e validam os processos de cristalização e recristalização.

Com os resultados obtidos foi possível concluir que o microrreator apresenta vantagens frente ao processo batelada que podem beneficiar a indústria, em especial a indústria químico-farmacêutica, por essa fabricar produtos de alto valor agregado que justificam a utilização desse tipo de tecnologia. Os microrreatores podem trazer benefícios relacionados a segurança do processo, rendimento do produto desejado, seletividade da reação, produção e produtividade, permitindo a operação em temperaturas elevadas, que favorecem a conversão dos reagentes.

REFERÊNCIAS

- BAHARE, R. S.; GANGULY, SWASTIKA; CHOOWONGKOMON, KIATTAWEE; SEETAHA, SUPAPORN. Synthesis, HIV-1 RT inhibitory, antibacterial, antifungal and binding mode studies of some novel N-substituted 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.23, n. 6, p. 4-15, 2015.
- BRUNO, G.; COSTANTINO, L.; CURINGA, C.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; NICOLO, F.; OTTANA, R.; VIGORITA, F. Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 1077-1084, 2002.
- BYRNE, F. P.; JIN, S.; PAGGIOLA, G.; PETCHEY, T. H. M.; CLARK, J. H.; FARMER, T. J.; HUNT, A. J.; MCELROY, C. R.; SHERWOOD, J. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. **Sustainable Chemical Processes**, v.4, n. 7, p. 1-24, 2016.
- CUNHA, S.; SANTANA, L.L.B. Condensação de knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de meldrum em água: uma aula experimental de química orgânica verde. **Química Nova**, v.35, n. 3, p. 642-647, 2012.
- DARWISH, K. M.; SALAMA, I.; MOSTAFA, S.; GOMMA, M. S.; HELAL, M. A. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR γ /FFAR1 dual agonists. **European journal of medicinal chemistry**, v 109, p 157 - 172, 2016.
- DE SOUZA, R.O.M.A.; MIRANDA, L.S.M. Reações Sob Fluxo Contínuo: da Química Verde a um Processo Verde. **Revista Virtual de Química**, v.6, n.1, 2013.
- DRAWANZ, B. B. *et al.* Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 21, n. 5, p. 1615–1617, 2014.
- GERNAEY, K.V.; CERVERA-PADRELL, A.E.; WOODLEY, J.M. A perspective on PSE in pharmaceutical process development and innovation. **Computers and Chemical Engineering**, v.42, p.15-29, 2012.
- GUTIERREZ, C.G.C.C.; DIAS, E.F.T.S.; GUT, J.A.W. Residence time distribution in holding tubes using generalized convection model and numerical convolution for non-ideal tracer detection. **Journal of Food Engineering**, v.98, p.248-256, 2010.
- HARRIOT, P. **Chemical Reactor Design**, 1st. Ed., Marcel Dekker AG, Basel, 2003, 431p.
- HILL, G.; ROOT, T.W. **Introduction to Chemical Engineering Kinetics & Reactor Design**, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2014, 575p.

- JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C.; CONSTABLE, D.J.C.; PONDER, C.S. Evaluating the “Greenness” of chemical processes and products in the pharmaceutical industry—a green metrics primer. **Chemical Society Reviews**, v.41, p.1485-1498, 2012.
- KOCKMANN, N.; GOTTSPONER, M.; ROBERGE, D. M. Scale-up concept of single-channel microreactors from process development to industrial production. **Chemical Engineering Journal**, v. 167, p. 718–726. 2011.
- KUMAR, B. R. P.; SONI, M.; KUMAR, S. S.; SINGH, K.; PATIL, M.; BAIG, R. B. N.; ADHIKARY, L. Synthesis, glucose uptake activity and structure-activity relationships of some novel glitazones incorporated with glycine, aromatic and alicyclic amine moieties via two carbon acyl linker. *European journal of medicinal chemistry*, v 46, p 835 - 844, 2011.
- LEE, Y. KIM, J. H.; KIM, S. R.; JIN, H. Y.; RHEE, E. J.; CHO, Y. M.; LEE, B. W. Lobeglitazone, a Novel Thiazolidinedione, Improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes: Its Efficacy and Predictive Factors Related to Responsiveness Study patients. **Journal of Korean Medical Science**. n. 4, p. 60–69, 2017.
- LIMA, J.G. Alguns Aspectos Químicos do Anel Tiazolidina-2,4-diona. **Revista Universidade Rural, Série Ciências Exatas da Terra**, v. 18/20, p. 1-8, 1998.
- LUO, Y.; MA, L.; ZHENG, H.; CHEN, L.; LI, R.; HE, C.; YANG, S.; YE, X.; CHEN, Z.; LI, Z.; GAO, Y.; HAN, J.; HE, G.; YANG, L.; WEI Y. Discovery of (Z)-5-(4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione, a readily available and orally active glitazone for the treatment of concanavalin A-induced acute liver injury of BALB/c mice. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 1, p. 273–281, 2010.
- LUTZE, P.; GANI, R.; WOODLEY, J. M. Process intensification: A perspective on process synthesis. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 49, n. 6, p. 547–558, 2010.
- MACHADO, A. H. L. et al. **Micro reatores: Novas oportunidades em síntese química. Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 4, p. 1076–1085, 2014.
- MALIK, N.; PRASAD, D. N. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of N-Substituted-5-Benzylidene-2,4-Thiazolidinedione Derivatives. **Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 8, n. 3, p. 209–214, 2012.
- MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. **Letters in Organic Chemistry**, v.12, p.429-445, 2015.
- MOHANTY, S.; ROY, A.K.; KUMAR, V.K.P.; REDDY, S.G.; KARMAKAR, A.C. Acetic anhydride-promoted one-pot condensation of 2,4-thiazolidinedione with bisulfite adducts of aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v.55, p.4585–4589, 2014.
- MOHANTY, S.; REDDY, S.G.; RAMADEVI, B.; KARMAKAR, A.C. An assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-

- thiazolidinedione and studies of their biological activity. **Medicinal Chemistry Research**, v.24, p.4037–4049, 2015.
- MOULIJN, J. A.; MAKKEE, M.; VAN DIEPEN, A. E. **Chemical process technology**. 2th ed, John Wiley & Son: Chichester, UK, 2011, p 568.
- PAREKH, N. M.; JUDDHAWALA, K. V.; RAWAL, B. M. Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives. **Medicinal chemistry research**, v 22 p 2737 – 2745, 2013.
- PRATAP, U.R.; JAWALE, D.V.; WAGHMARE, R.A.; LINGAMPALLE, D.L.; MANE, R.A. Synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones by Knoevenagel condensation catalyzed by baker's yeast. **New Journal of Chemistry**, v.35, p.49–51, 2011.
- ROY, A.; DUMBARE, M. R.; PATIL, T. D.; BHANWASE, A. S.; DESHMUKH, R. D. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of 5-[4-(substituted)benzylidene or benzyl] thiazolidine-2,4-dione with Oral Antihyperglycemic Activity. **International Journal of PharmTech Research**. v. 5, n. 4, p. 1882–1895, 2013.
- STANKIEWICZ, A. J.; MOULIJN, J. A. Process Intensification: Transforming Chemical Engineering. **Chemical Engineering Process**, v. 96, i. 1, p. 22-33, 2000.
- WATTS, P.; WILES, C. Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis. **Journal of Chemical Research**, v.4, p.181-193, 2012.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. **Green Chemistry**, v. 16, p.55-62, 2014.
- XU, L.; PENG, J.; SRINIVASAKANNANC, C.; CHENA, G.; SHEN, A.Q. Synthesis of copper nanocolloids using a continuous flow based microreactor. **Applied Surface Science**, v.355, p.1-6, 2015.
- YOSHIDA, J.I.; TAKAHASHI, Y.; NAGAKI, A. Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch. **Chemical Communications**, v.49, p.9896-9904, 2013.

APÊNDICE A - Curvas de calibração

Figura A.1 - Curva de calibração da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina.

Figura A.2 - Curva de calibração da TZD.

APÊNDICE B - Síntese e caracterização da tiazolidina-2,4-diona

Há muitos protocolos para a síntese da TZD (LIMA, 1998), porém, a rota mais utilizada é a reação da tiouréia com ácido cloroacético, método este descrito por Pattan et al. (2005).

O mecanismo reacional para a obtenção da 2,4-tiazolidinadiona, Figura B.1, se dá através do ataque ao carbono 2 do ácido cloroacético pelo par de elétrons livres do enxofre da tiouréia, permitindo uma substituição nucleofílica de 2ª ordem e subsequente eliminação de HCl. A partir deste instante acontece uma clivagem, por ataque nucleofílico intramolecular, do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio sobre o carbono carboxílico, gerando H₂O. Por fim, a hidrólise na posição 2 do grupo imino catalisada pela consequente formação de HCl durante a reação, leva à formação da 2,4-tiazolidinadiona.

Figura B.1 - Mecanismo reacional da síntese da TZD.

Reagentes utilizados para síntese da TZD:

- Ácido Cloroacético
- Ácido Clorídrico
- Etanol 99,8%
- Tiouréia

Equipamentos utilizados para a síntese da TZD:

- Balão de fundo redondo de 250 mL
- Termômetro
- Condensador de refluxo
- Tampa para balão 24/40
- Chapa com agitação
- Agitador magnético
- Funil de decantação
- Proveta de 100 mL

- Manta aquecedora
- Espátula
- Béquer
- Funil
- Garras.

Equipamentos utilizados para cristalização e recristalização:

- Papéis de filtro
- Bomba a vácuo
- Baqueta de vidro
- Kitassato
- Béqueres
- Funil de vidro
- Funil de Buchner
- Placa de Petri
- Vidro de relógio
- Agitador magnético
- Chapa com aquecimento.

Procedimento experimental para síntese da TZD

O seguinte procedimento foi adaptado de Pattan et al. (2005). Um balão de fundo redondo de três bocas de 250 mL foi fixado a uma manta aquecedora. Em uma das bocas foi fixado um termômetro, enquanto na outra, utilizada para inserção de reagentes, foi fixada uma rolha. Na boca do meio do balão foi acoplado um condensador para promover refluxo.

Foram preparadas duas soluções: a) em um béquer de 250 mL foi solubilizado, com agitação, 0,6 mol de ácido cloroacético em 60 mL, por ser uma solução endotérmica foi observado o resfriamento da solução; b) foram adicionados 0,6 mol de tiouréia em 60 mL de água. A solução de ácido cloroacético foi adicionada, sob agitação, à mistura de tiouréia com água. Após esse procedimento, a mistura foi agitada por mais 15 min. para garantir maior contato entre as fases. À mistura foi adicionado lentamente 40 mL de ácido clorídrico concentrado, com auxílio de um funil de separação, para solubilizar o meio, que após

solubilizado foi transferido para o balão de 3 bocas de 1 L, fixado ao condensador Allhin, a reação foi mantida em refluxo por 10 hs a uma temperatura de 110°C.

Após as 10 hs de reação, o balão foi resfriado a temperatura ambiente, houve a formação de produto cristalizado em forma de agulhas. O balão foi mantido em repouso a temperatura ambiente para favorecer a formação de cristais, e então o conteúdo do balão foi filtrado e lavado com água para a eliminação dos traços de ácido clorídrico e ácido cloroacético. O sólido retido no filtro foi seco em estufa a 60°C e posteriormente, deixados em dessecador.

Para a purificação da TZD, foi feita recristalização com 60 mL de álcool etílico 99,8%, e após filtragem, obteve-se o produto puro.

A TZD sintetizada foi denominada de “TZD MRT-Lab” e para sua caracterização foram utilizadas as técnicas de ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para ^1H e ^{13}C . Todas as análises tiveram como objetivo a comparação da TZD comercial (Sigma-Aldrich) com a “TZD MRT-Lab”.

Identificação e caracterização da TZD

- Ponto de fusão:

A comparação entre os pontos de fusão das TZD's foi realizada com um medidor de ponto de fusão modelo M - 560 da Buchi Brasil Ltda. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela B.1.

Tabela B.1 - Faixas de temperaturas de fusão para TZD.

Faixa de fusão		
Literatura ((Darwish et al., 2006)	“TZD MRT-Lab”	TZD comercial
125 - 127 °C	125,6 - 127,1 °C	125,3 - 127,5 °C

Os resultados evidenciaram a semelhança com os valores da literatura, permitindo que se seguissem com as análises de FT-IR e RMN.

- Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR):

A análise de FT-IR foi utilizada para identificação das ligações químicas da TZD. Os valores indicados na literatura para os alargamentos da análise de FT-IR são 3132 à 3387 cm^{-1} para a ligação N-H, 1681 à 1739 cm^{-1} para ligação C=O e 622 cm^{-1} para ligação C-S (Bahare *et al.*, 2015; Kumar *et al.*, 2011; Parekh, 2013). As análises foram realizadas em um espectrômetro de Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) modelo IRAffinity-1 da Shimadzu (Tokio, JP), os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela B.2 e nas Figuras B.2 e B.3.

Tabela B.2 - Alargamentos das bandas no FT-IR.

	Alargamentos das bandas no FT-IR		
	N-H	C=O	C-S
Literatura (Bahare et al., 2015; Kumar et al., 2011; Parekh, 2013)	3132 a 3387 cm^{-1}	1681 a 1739 cm^{-1}	622 cm^{-1}
“TZD MRT-Lab”	3469 cm^{-1}	1230 cm^{-1}	889 cm^{-1}
TZD comercial	3469 cm^{-1}	1230 cm^{-1}	889 cm^{-1}

Figura B.2 - Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da “TZD MRT-Lab”.

Figura B.3 - Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da TZD comercial.

Os resultados da TZD comercial e a produzida no laboratório foram idênticos, e próximos aos valores indicados na literatura, o que se mostrou mais um indicativo de que a “TZD MRT-Lab” é equivalente a TZD comercial.

- Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para ^1H e ^{13}C :

A literatura indica que para análise de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), para TZD há picos de δ 12,02 (s, NH) e 4,14 (s, CH_2) (Darwish *et al.*, 2016). Para análise de RMN ^1H para a “TZD MRT-Lab” foram obtidos valores de δ 11,97 (s, NH) para o hidrogênio presente na amina secundária do anel tiazolidínico, saindo em campo baixo (desblindado) como característica da presença de um átomo sacador de elétrons como o nitrogênio e um pico δ 4,13 (s, CH_2), em campo alto (blindado) integrando os dois hidrogênios do único metileno presente na molécula (Figura B.4).

Figura B.4 - Espectro de ^1H RMN “TZD MRT-Lab”.

A análise da TZD comercial (Sigma-Aldrich) apresentou os seguintes resultados para RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,98 (s, NH) e 4,13 (s, CH_2) (Figura B.5).

Figura B.5 - Espectro de ^1H RMN tiazolidina-2,4-diona comercial.

Tal qual os resultados do ponto de fusão e do FT-IR os resultados de ^1H RMN demonstraram que as TZD's estão de acordo com os resultados apresentados na literatura.

Referente às análises de RMN ^{13}C para a TZD, até o momento não foram encontrados resultados na literatura. Os resultados de RMN ^{13}C para a “TZD MRT-Lab” apresentaram picos em δ 173,016 e 173,786 representando as carbonilas, por estarem em campo baixo (desblindado), e o pico δ 35,759 em campo alto (blindado), representando o único metileno do anel (Figura B.6).

Figura B.6 - Espectro de ^{13}C RMN para TZD MRT-Lab.

A análise de RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO-d_6) para a TZD comercial demonstra a equivalência das TZDs, apresentando valores de δ 173,0182 e 173,7860 (C=O) e δ 35,7593 (CH_2) (Figura B.7).

Figura B.7 -. Espectro de ^{13}C RMN tiazolidina-2,4-diona comercial.

- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC):

A análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) foi utilizada para a determinação da pureza da “TZD MRT-Lab”. O resultado mostrou 99,60% de pureza, sendo este observado na Figura B.8.

A TZD comercial (Sigma-Aldrich) apresentou resultado similar à TZD citada anteriormente, com pureza de 99,58%, observada na Figura B.9.

Figura B.9 - Determinação de pureza da TZD comercial através de análise de DSC.

Esses resultados proveram a confiança necessária para utilizar a TZD sintetizada no laboratório.

Custos da TZD

Para verificar a vantagem econômica de sintetizar TZD no próprio laboratório ao invés de adquirir a comercial foi feito um levantamento de custos.

O custo da TZD comercial foi consultado no site da Sigma-Aldrich (atual Merck) no dia 25/07/2017 (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/375004?lang=pt&region=BR>), tendo um valor de R\$ 1792,00 para 100g de TZD, resultando em um valor de R\$ 17,92/g.

Os custos dos reagentes para a síntese da TZD foram cotados com a empresa Labsynth, os valores e datas das cotações podem ser observados na Tabela B.3.

Tabela B.3 - Cotação Labsynth dos reagentes para síntese de TZD.

	Cotação Labsynth - Reagentes TZD		
	Preço (R\$)	Quantidade	Data da cotação
ALCOOL ETILICO ANIDRO 99,8% P.A.	358,2	20L	20/12/2016
ACIDO CLOROACETICO MONO P.A.	67,67	500g	22/06/2017
TIOUREIA P.A.	37,29	500g	22/06/2017
ACIDO CLORIDRICO 37% P.A.	23,63	1L	22/06/2017

Para se determinar os custos para a realização de uma batelada foram consideradas as quantidades de reagentes descritas no Procedimento experimental. Os cálculos do custo de cada reagente por batelada são apresentados abaixo:

$$\text{Custo de ácido clorídrico} = \frac{R\$ 23,63}{1000 \text{ mL}} \cdot 40 \text{ mL} = R\$ 0,94$$

$$\text{Custo de tioureia} = \frac{R\$ 37,29}{500 \text{ g}} \cdot 0,6 \text{ mol} \cdot \frac{76,12 \text{ g}}{1 \text{ mol}} = R\$ 3,40$$

$$\text{Custo de ácido cloroacético} = \frac{R\$ 67,67}{500 \text{ g}} \cdot 0,6 \text{ mol} \cdot \frac{94,5 \text{ g}}{1 \text{ mol}} = R\$ 7,67$$

$$\text{Custo de álcool etílico} = \frac{R\$ 358,20}{20000 \text{ mL}} \cdot 60 \text{ mL} = R\$ 1,07$$

O rendimento médio das reações realizadas no laboratório é de 47% após a recristalização, obtendo-se em média 30 g de TZD purificada por batelada, sendo portanto o custo médio por grama para síntese da TZD no laboratório de R\$ 0,44/g.

A comparação com o preço por grama da TZD comercial (R\$ 17,92/g) com o custo médio por grama da “TZD MRT-Lab” justifica a realização desta síntese no laboratório.

APÊNDICE C - DTR

Para se verificar a idealidade do escoamento no microrreator capilar foi realizada uma análise da distribuição do tempo de residência (DTR). Em função do microrreator apresentar um valor muito pequeno de número de Reynolds partiu-se do pressuposto que o escoamento seria pistonado, no entanto houve-se a necessidade de verificar tal hipótese. Além disso com esse estudo foi possível avaliar a dispersão axial no microrreator, variável está que poderia causar desvios significativos no tempo de residência do microrreator (GUTIERREZ *et al.*, 2010).

Um entendimento mais profundo do comportamento do fluido se mostra importante para melhor compreensão do processo e de suas características.

Procedimento experimental

Foram preparados dois frascos: Frasco 1 - etanol (99,8%); Frasco 2 - 8mmol de TZD (pureza 90%, Sigma) em 60mL de etanol 99,8%.

O Frasco 1 foi então conectado à bomba 1 e o Frasco 2 conectado à bomba 2, garantindo que as soluções fossem misturadas somente dentro do microrreator. As seringas foram completadas e esvaziadas com o conteúdo do Frasco 1 para garantir que não houvessem bolhas tanto dentro das seringas bem como ao longo das mangueiras do sistema, para tanto a vazão foi ajustada em 1000 μ L/min. para a bomba 1. Passados aproximadamente 6 min., tempo necessário (tempo espacial do sistema) para garantir que todo o sistema estivesse preenchido somente com álcool, a vazão foi ajustada em 100 μ L/min. e após alguns instantes foi desligada a bomba 1 e ligada a bomba 2 (solução de TZD).

Após 15 minutos foram iniciadas coletas de amostras conforme Tabela C.1. Foram feitas amostragens de cerca de 10 μ L (1 gota), coletados em eppendorfs de 1mL, do qual rapidamente foi coletado 5 μ L de amostra e transferido para vials de HPLC contendo solução de 50%ACN/50%Água. As amostras foram analisadas em HPLC-UV com eluente composto por 60%ACN/40%Água, vazão de 1,2mL/min. e comprimento de onda 225nm. O tempo de retenção da TZD na coluna cromatográfica é de 2,2 min..

Tabela C.1 - Tempo de amostras

Amostra	t (min.)	Amostra	t (min.)	Amostra	t (min.)	Amostra	t (min.)
DTR#01_1	15	DTR#01_11	20,8	DTR#01_21	55	DTR#01_31	60,8
DTR#01_2	16	DTR#01_12	21,2	DTR#01_22	56	DTR#01_32	61,2
DTR#01_3	17	DTR#01_13	21,6	DTR#01_23	57	DTR#01_33	61,6
DTR#01_4	18	DTR#01_14	22	DTR#01_24	58	DTR#01_34	62
DTR#01_5	18,4	DTR#01_15	23	DTR#01_25	58,4	DTR#01_35	63
DTR#01_6	18,8	DTR#01_16	24	DTR#01_26	58,8	DTR#01_36	64
DTR#01_7	19,2	DTR#01_17	25	DTR#01_27	59,2	DTR#01_37	65
DTR#01_8	19,6	DTR#01_18	30	DTR#01_28	59,6	DTR#01_38	70
DTR#01_9	20	DTR#01_19	35	DTR#01_29	60	DTR#01_39	75
DTR#01_10	20,4	DTR#01_20	40	DTR#01_30	60,4	DTR#01_40	80

Após a coleta da mostra DTR#01_20 foi desligada a bomba 2 (solução de TZD) e religada a bomba 1 (Álcool), então se aguardou 15 min. e se iniciou a bateria de amostragens até o instante 80 min., no qual foi coletada a última amostra.

Tratamento de dados

A partir dos resultados obtidos em HPLC foi possível construir uma curva de Concentração de TZD por tempo, Figura C.1.

Figura C.1 – Ensaio de DTR com perturbação em degrau. Curva da função rampa em vermelho.

Pode-se observar que não houve espalhamento dos valores experimentais quando comparados com a curva teórica do modelo matemático, o que sugere uma baixa dispersão do traçador no sistema. O modelo de dispersão axial apresentou bons resultados e pode ser aplicado devido à mistura provocada pelas curvas presentes no microrreator. Observa-se uma dispersão axial no início e no final do degrau, o que sugere que o escoamento é quase pistonado e não há a formação de caminhos preferenciais e pontos mortos ao longo dos canais do microrreator.

. Para o tratamento de dados de DTR foi adotado o modelo de tanques de mistura completa em série, que representa o número de reatores de mesmo volume, igualmente agitados, em série, pelo qual o fluido escoar. O ajuste do modelo de tanques agitados resultou em número de tanques em série de 140, comprovando que o escoamento é praticamente pistonado.

APÊNDICE D – Estágio na Universidade de Tecnologia de Kaiserslautern – Alemanha

Universidade de Tecnologia de Kaiserslautern Alemanha
Departamento de Engenharia de Processos Térmicos - TVT
PROF. DIPL.-ING. DR. TECHN. HANS-JÖRG BART

Período de estágio: 12/03/2018 à 24/04/2018

Projeto de pesquisa: ERNA: Separação de alta eficiência por gotículas em sistema líquido-líquido em tecidos de malha. DN100.

Supervisor: Doutorando JAN SCHÄFER
M.Sc. em Processo de Engenharia Industrial e Engenharia Ambiental.

Objetivo: Auxiliar na construção do equipamento de separação de alta eficiência por gotículas no sistema líquido-líquido.

Principais tarefas: Instalação de componentes mecânicos e elétricos, usinagem, CNC, torno, fresa e serralheria de peças, componentes e acessórios, coleta de dados e resultados.

Conclusão: Equipamento foi construído conforme planejado, sua funcionalidade foi atingida, solucionamos vazamentos, obtemos a formação da gotícula de óleo no tamanho e formato desejado e foram gerados os resultados para posterior interpretação.

Imagem do equipamento, gotas formadas e a mecânica dos fluidos.

ANEXO A – Artigos Publicados

PINHEIRO, D. S.; SANTOS JUNIOR, E. N.; CONSOLINI, G.; AGUIAR, M. J.; SILVA, R. R. O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M.S.A. Optimized synthesis and characterization of thiazolidine-2,4-dione for pharmaceutical application. **MOJ Bioorganic & Organic Chemistry**, v. 1, n. 4, p. 1-5, 2017.

<http://medcraveonline.com/MOJBOC/MOJBOC-01-00022.php>

ANEXO B – Ficha do aluno

**ANEXO C – Certificado de estágio na Universidade de Tecnologia de Kaiserslautern -
Alemanha**

ANEXO D – Declaração à Comissão de Ética no uso de animais

ANEXO E – Currículo Lattes