UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

Química em Fluxo como Alternativa ao Processo Batelada na Reação
da 2,4-Tiazolidinadiona com *p*-Metoxibenzaldeído

Rodrigo de Oliveira Vieira

São Paulo

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

**Química em Fluxo como Alternativa ao Processo Batelada na Reação
da 2,4-Tiazolidinadiona com *p*-Metoxibenzaldeído**

Rodrigo de Oliveira Vieira

Versão Original

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

2018

Rodrigo de Oliveira Vieira

Química em Fluxo como Alternativa ao Processo Batelada na Reação
da 2,4-Tiazolidinadiona com *p*-Metoxibenzaldeído

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 2018.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre ter me amparado e me dado forças para superar os obstáculos e por sempre abençoar minhas escolhas e minha vida.

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 deste dessa 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 e 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.

Ao Prof. Sênior Dr. Omar Abdel Moneim Abou El Seoud e ao Técnico César Guizzo do Grupo de Tensoativos e Polímeros do Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da USP, por todo conhecimento passado.

Ao Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho do Instituto de Química da UNICAMP pela contribuição intelectual, que fizeram esse trabalho melhor.

Ao Mestre Adelson Lopes da Silva Neto por toda ajuda no início da pesquisa, por todo conhecimento e experiência compartilhados, principalmente nas análises de RMN.

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, Edson, Gabriela, Márcio e Renan pelo trabalho em conjunto, companheirismo, paciência e por toda ajuda e dedicação do início ao fim deste trabalho.

Aos alunos de iniciação científica, André, Cássia, Leandro, Lucas Caetano e Paulo pela ajuda ao longo do trabalho nesses 2 anos.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela bolsa concedida a mim durante o mestrado, bem como à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo financiamento do projeto de pesquisa do laboratório.

Agradeço profundamente à minha família, minha mãe Solange, meu pai Nilton, meus avós, João e Joanna, pela paciência, carinho, suporte e por terem compartilhado comigo cada conquista e serem os primeiros a torcerem pelo meu sucesso.

Por fim agradeço imensamente a minha namorada, Aline, pela paciência, compreensão, por toda ajuda e tempo que dedicou a mim, bem como todo o auxílio para realização deste trabalho, onde passamos várias horas escrevendo, corrigindo e aperfeiçoando essa dissertação. Obrigado por todo carinho e amor que tem demonstrado por mim ao longo desses 11 anos.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

VIEIRA, Rodrigo de Oliveira. Química em fluxo como alternativa ao processo batelada na reação da 2,4-tiazolidinadiona com *p*-metoxibenzaldeído. 2018. 150 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica). – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

A utilização de microrreatores nas indústrias químico-farmacêuticas possibilita uma série de vantagens devido a seu tamanho reduzido comparado aos reatores batelada. Neste trabalho foi feita a transposição da reação da 2,4-tiazolidinadiona com *p*-metoxibenzaldeído do batelada para o processo em fluxo em microrreator capilar. Adicionalmente, são apresentados estudos de solventes com metanol, etanol e *n*-propanol, que são mais utilizados por essas indústrias. O etanol apresentou os melhores resultados em termos de rendimento da reação. No processo batelada foi obtido um rendimento de 100% em 480 min utilizando piperidina (0,053 M) como base e concentração equimolar dos reagentes (0,066 M), enquanto que para a reação com pirrolidina o rendimento foi de 100% em 50 min. Com a transposição para o processo em fluxo, o etanol também foi o melhor solvente, alcançando 100% de rendimento ($T = 140^{\circ}\text{C}$, tempo médio de residência: 12 min, base pirrolidina). Também foi feito um estudo de bases que promovessem a reação, sendo estas a morfolina, feniletilamina, propargilamina, piperidina, diaminoetano, piperazina e pirrolidina. No processo em fluxo, a pirrolidina (0,033 M) teve os melhores resultados em termos de conversão, rendimento e velocidade inicial para todas as temperaturas (65, 78, 98, 120, 140 e 160°C) e tempos médios de residência (2, 4, 8, 16, 20, 30, 50 e 70 min) estudados nos três solventes mencionados. O mesmo foi observado no processo batelada, com a qual foi obtido conversão e rendimentos máximos para cada solvente em tempos menores do que na reação com a piperidina. Foram também estimados quantos microrreatores associados em paralelo são necessários para equivaler à produção no processo batelada e constatou-se que um único microrreator produz mais que 1 reator em batelada operando por 8h com o mesmo meio reacional, ao se utilizar etanol (tempo médio de residência 2 min, $T = 140^{\circ}\text{C}$) mostrando assim, que o microrreator pode ser utilizado como alternativa de processo para essa síntese e que a Tecnologia de Microrreatores (TMR) pode ser melhor difundida na indústria.

Palavras-chave: Fármaco. Transposição. Microrreator. Intensificação de processo.

ABSTRACT

VIEIRA, Rodrigo de Oliveira. Flow chemistry as an alternative to the batch process in the reaction of 2,4-thiazolidinedione with *p*-methoxybenzaldehyde. 2018. 150 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica). – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

The use of microreactors in the chemical-pharmaceutical industries offers several advantages due to their reduced size compared to batch reactors. In this work, the reaction of the 2,4-thiazolidinedione with *p*-methoxybenzaldehyde from the batch was transposed to the flow process in a capillary microreactor. In addition, solvent studies are presented with methanol, ethanol and *n*-propanol, which are most used by these industries. Ethanol had the best results in terms of reaction yield. In the batch process a yield of 100% in 480 min was obtained using piperidine (0.053 M) as base and equimolar concentration of the reactants (0.066 M), while for the reaction with pyrrolidine the yield was 100% in 50 min. With the transposition to the flow process, ethanol was also the best solvent, achieving 100% yield ($T = 140^{\circ}\text{C}$, mean residence time: 12 min, pyrrolidine base). A base study was also carried out to promote the reaction, being morpholine, phenylethylamine, propargylamine, piperidine, diaminoethane, piperazine and pyrrolidine. In the flow-through process, pyrrolidine (0.033 M) had the best results in terms of conversion, yield and initial velocity at all temperatures (65, 78, 98, 120, 140 and 160°C) and average residence times (2, 4, 8, 16, 20, 30, 50 and 70 min) studied in the three solvents mentioned. The same was observed in the batch process, with which conversion and maximum yields were obtained for each solvent at times shorter than in the reaction with piperidine. It was also estimated how many microreactors associated in parallel are required to match the production in the batch process and it was found that a single micro-reactor produces more than 1 batch reactor operating for 8h with the same reaction medium, when using ethanol (mean residence time 2 min, $T = 140^{\circ}\text{C}$) thus showing that the micro-reactor can be used as a process alternative for this synthesis and that Microreactor Technology (TMR) may be better disseminated in the industry.

Keywords: Drug. Transposition. Microreactor. Process intensification

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular da 2,4-tiazolidinadiona (TZD).	26
Figura 2 - Estrutura das glitazonas comerciais, (A) Rosiglitazona (AVANDIA®), (B) Pioglitazona (ACTOS®) e (C) Lobeglitazona (DUVIE®).	28
Figura 3 - Mecanismo reacional da síntese da TZD.	29
Figura 4 -Reatividade da TZD.	30
Figura 5 - Mecanismo geral da condensação de <i>Knoevenagel</i>	31
Figura 6 - Mecanismo reacional para síntese do MBT.	32
Figura 7 - Configuração dos possíveis isômeros Z ou E obtidos na síntese do MBT.	32
Figura 8 - Equipamentos: Bombas de seringa (A), sistema de aquecimento (B), microrreator de vidro (C), sistema de resfriamento (D), regulador de pressão (E), saída do produto (F). ...	37
Figura 9 – Microrreatores capilares da marca Asia de volume interno de 1000 uL.	38
Figura 10 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do MBT para o processo em batelada.	39
Figura 11 – Esquema dos equipamentos utilizados na síntese em batelada do MBT. Balão de fundo redondo de 3 bocas de 125 mL (A), condensador Allihn (B), termômetro (C) e agulha de amostragem (D).	40
Figura 12 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do MBT no microrreator capilar	43
Figura 13 - Conversão de TZD para várias bases promotoras da reação no processo batelada. Solvente: etanol. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo).	54
Figura 14 - Rendimento da reação para várias bases promotoras da reação no processo batelada. Solvente: etanol. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo).	54
Figura 15 - Estrutura molecular da piperidina e da pirrolidina.	56
Figura 16 - Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada respectivo solvente. Ensaios em triplicata. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.	58
Figura 17 - Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada respectivo solvente. Ensaios em triplicata. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.	58
Figura 18 - Influência dos solventes na conversão de TZD. Ensaios realizados na temperatura de ebulição de cada solvente com pirrolidina (0,033 M) como base. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	60
Figura 19 - Influência dos solventes no rendimento da reação. Ensaios realizados na temperatura de ebulição de cada solvente com pirrolidina (0,033 M) como base. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	60
Figura 20 - Rendimento do MBT e conversão da TZD em função do tempo para o processo batelada. Solvente: etanol. Base promotora da reação: piperidina, 0,053 M. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	62
Figura 21 - Rendimento do MBT e conversão da TZD em função do tempo para o processo batelada. Solvente: etanol. Base promotora da reação: pirrolidina, 0,033 M. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	63

Figura 22 – 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.	64
Figura 23 - 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.	64
Figura 24 - Estudo de concentração de pirrolidina na conversão de TZD. Solvente: etanol. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (refluxo) Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	65
Figura 25 - Estudo de concentração de pirrolidina para rendimento da reação. Solvente: etanol. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (refluxo).	66
Figura 26 - Ensaio de DTR com perturbação em degrau. O gráfico apresenta a curva da função rampa (vermelha), a curva do modelo de DTR (azul) e os pontos experimentais de concentração.	68
Figura 27 - Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.	69
Figura 28 - Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.	69
Figura 29 - Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: metanol. Base: piperidina 0,053 M.	71
Figura 30 – Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: metanol. Base: piperidina 0,053 M.	71
Figura 31 - Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: <i>n</i> -propanol. Base: piperidina 0,053 M.	73
Figura 32 - Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: <i>n</i> -propanol. Base: piperidina 0,053 M.	73
Figura 33 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=98^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	75
Figura 34 – Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=98^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	75
Figura 35 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=120^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	76
Figura 36 - Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=120^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	77
Figura 37 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=140^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	78
Figura 38 - Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=140^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	78
Figura 39 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=160^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	79
Figura 40 - Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol no processo em fluxo $T=160^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	80
Figura 41 – Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	81

Figura 42 - Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão	82
Figura 43 - Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão	83
Figura 44 - Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão	83
Figura 45 – Produção (Prod) e número de microrreatores, para o etanol. Prod. MR 78°C = produção do MR a 78°C; Prod. MR 140°C = produção do MR a 140°C; n°MR. 78°C = número de MR necessários para se atingir a mesma produção do batelada a 78°C; n°MR. 140°C = número de MR necessários para se atingir a mesma produção do batelada a 140°C.	85
Figura 46 - Conversão da TZD, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.....	86
Figura 47 – Rendimento da reação, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.....	87
Figura 48 - Conversão da TZD, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.....	88
Figura 49 - Rendimento da reação, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.	88
Figura 50 - Conversão da TZD, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: <i>n</i> -propanol.	90
Figura 51 - Rendimento da reação, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: <i>n</i> -propanol.	90
Figura 52 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=98^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	92
Figura 53 – Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=98^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	92
Figura 54 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=120^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	93
Figura 55 - Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=120^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	94
Figura 56 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=140^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	95
Figura 57 - Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=140^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	95
Figura 58 - Conversão da TZD em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=160^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	96
Figura 59 - Rendimento da reação em metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=160^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.	97

Figura 60 - Resultados de conversão da TZD com etanol, até 130 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.	98
Figura 61 - Resultados de conversão da TZD com etanol, até 70 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.	99
Figura 62 - Resultados do rendimento do produto com etanol, até 130 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.	99
Figura 63 - Resultados do rendimento do produto com etanol, até 70 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.	100
Figura 64 – Verificação da estabilidade de operação do processo em fluxo no microrreator. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. $Q_{total}=100\mu L\ min^{-1}$. $t_m=20\ min$	101
Figura 65 – Determinação da ordem da reação em relação à TZD. Cinética de primeira ordem com excesso de aldeído. Ensaio realizado com 60 mL de <i>p</i> -metoxibenzaldeído e 4 mmol de TZD. Base: pirrolidina, 0,033M. Sem solvente.....	102
Figura 66 - Determinação da ordem da reação em relação ao aldeído. Cinética de primeira ordem com excesso de TZD. Ensaio realizado com 4mmol de TZD e 0,2 mmol de <i>p</i> -metoxibenzaldeído. Base: pirrolidina, 0,033M. Solvente: etanol.....	103
Figura 67 - Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do MBT.....	106
Figura 68 - Espectro de ^{13}C RMN do MBT.	107
Figura 69 - Espectro de 1H RMN do MBT sintetizado em microrreator.	108
Figura 70 - Determinação da pureza do MBT, através da análise de DSC.	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Propriedades físicas e químicas da 2,4-tiazolidinadiona.....	27
Tabela 2 – Lista de produtos químicos utilizados.	36
Tabela 3 – Lista de equipamentos e acessórios utilizados no reator batelada.....	37
Tabela 4 - Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional em estado líquido.....	44
Tabela 5 - Planejamento de amostragem no microrreator.	45
Tabela 6 - Parâmetros para caracterização do desempenho das bases.	55
Tabela 7 - Valores de pK_a e volume de <i>Van der Waals</i> para cada base estudada.	57
Tabela 8 - Constante da taxa da reação de segunda ordem, k ($L\ mol^{-1}\ s^{-1}$), em diferentes temperaturas para metanol, etanol e <i>n</i> -propanol em piperidina (0,053 M) e pirrolidina (0,033 M) como base.	103
Tabela 9 - Grandezas termodinâmicas, E_a , ΔH e ΔS no metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, para piperidina (0,053 M) e pirrolidina (0,033 M) como bases.	104
Tabela 10 - Valores de ΔG para diferentes temperaturas no metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, utilizando piperidina (0,053 M) como base.....	105
Tabela 11 - Valores de ΔG para diferentes temperaturas no metanol, etanol e <i>n</i> -propanol, utilizando pirrolidina (0,033 M) como base.	105

LISTA DE SIGLAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACN	Acetonitrila
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DTR	Distribuição de Tempo de Residência
<i>E</i>	<i>Entgegen</i> (palavra em alemão que significa “posição contrária”)
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
<i>FDA</i>	<i>Food and Drugs Administration</i>
<i>HIV</i>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<i>HPLC-UV</i>	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
Ltda	Limitada
Mod.	Modelo
MRT-Lab	Laboratório de tecnologia de Microrreatores
N ^o MR	Número de microrreatores equivalente
OMS	Organização Mundial de Saúde
P.A.	Para análise
PPAR γ	Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma gama
PVC	Policloreto de vinila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TMR	Tecnologia de Microrreatores
T _{ref}	Temperatura de referência
TZD	2,4-tiazolidinadiona
<i>Z</i>	<i>Zusammen</i> (palavra em alemão que significa “junto”)

LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg	Milímetros de mercúrio
Mmol	Milimol
Φ	Diâmetro
μm	Micrometro
t_m	Tempo média de residência
Ppm	Parte por milhão
Nm	Nanômetro
MHz	Megahertz
Mol	Mol
T	Temperatura
S	Singleto
M	Multipleto
Δ	Delta
M	Molar
Q	Vazão
H	Hidrogênio

LISTA DE EQUAÇÕES

Eq. 1 – Tempo médio de residência

Eq. 2 – Tempo de descarte

Eq. 3 – Conversão dos reagentes

Eq. 4 – Rendimento do produto

Eq. 5 – Velocidade inicial

Eq. 6 – Produção em batelada

Eq. 7 – Produção no microrreator

Eq. 8 – Número de microrreatores equivalente

Eq. 9 – Modelo matemático de primeira ordem de reação

Eq. 10 – Modelo matemático de segunda ordem global da reação para alimentação em quantidade não estequiométrica

Eq. 11 – Modelo matemático de segunda ordem global da reação para alimentação em quantidade estequiométrica

Eq. 12 – Equação de Arrhenius

Eq. 13 – Equação de Eyring

Eq. 14 – Cálculo da energia livre de Gibbs

Eq. 15 – Tempo espacial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1	INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSO	21
2.2	MICRORREATOR	22
2.3	DIABETES <i>MELLITUS</i>	25
2.4	2,4-TIAZOLIDINADIONA (TZD)	26
2.4.1	<i>Síntese e reatividade da TZD</i>	28
2.4.1.1	Atividade biológica das glitazonas	30
2.4.2	<i>Condensação de Knoevenagel</i>	31
3	JUSTIFICATIVA.....	34
4	OBJETIVOS.....	35
4.1	OBJETIVOS GERAIS.....	35
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
5.1	MATERIAIS	36
5.1.1	<i>Produtos químicos</i>	36
5.1.2	<i>Equipamentos e acessórios utilizados</i>	36
5.2	PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DO MBT NO PROCESSO EM BATELADA	39
5.3	PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DO MBT NO MICRORREATOR CAPILAR	42
5.4	MÉTODOS ANALÍTICOS.....	46
5.4.1	<i>Quantificação e caracterização do MBT</i>	46
5.4.1.1	Curva de calibração para análise em <i>HPLC-UV</i>	47
5.4.1.2	Determinação do ponto de fusão	47
5.4.1.3	Caracterização do Produto por Ressonância Magnética Nuclear	47
5.5	TRATAMENTO DE DADOS	48
5.5.1	<i>Conversão dos reagentes</i>	48
5.5.2	<i>Rendimento do produto</i>	48
5.5.3	<i>Velocidade Inicial</i>	49
5.5.4	<i>Produção</i>	49
5.5.5	<i>Número equivalente de microrreatores (N°MR)</i>	50
5.5.6	<i>Determinação da cinética da reação e parâmetros termodinâmicos.</i>	50
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
6.1	ESTUDOS NO REATOR DE BATELADA	53
6.1.1	<i>Estudo de bases</i>	53
6.1.2	<i>Estudo de solventes</i>	57
6.1.2.1	Reações utilizando piperidina como base	57
6.1.2.2	Reações utilizando pirrolidina como base	59
6.1.3	<i>Estudo do tempo de reação</i>	61
6.1.3.1	Reações utilizando piperidina como base	61

6.1.3.2	Reações utilizando pirrolidina como base	62
6.1.4	Estudo da concentração de piperidina.....	63
6.1.5	Estudo da concentração da pirrolidina	65
6.2	SÍNTESE EM FLUXO NO MICRORREATOR CAPILAR UTILIZANDO PIPERIDINA COMO BASE.....	67
6.2.1	Determinação da distribuição do tempo de residência no MR.....	67
6.2.2	Síntese do MBT em etanol.....	68
6.2.3	Síntese do MBT em metanol.....	70
6.2.4	Síntese do MBT em n-propanol.....	72
6.2.5	Comparação dos solventes metanol, etanol e n-propanol no microrreator	74
6.3	COMPARAÇÃO DOS PROCESSOS: FLUXO E BATELADA UTILIZANDO PIPERIDINA COMO BASE	81
6.3.1	Produção e número de microrreatores (n°MR)	84
6.4	SÍNTESE EM FLUXO NO MICRORREATOR CAPILAR UTILIZANDO PIRROLIDINA COMO BASE	86
6.4.1	Síntese do MBT em etanol.....	86
6.4.2	Síntese do MBT em metanol.....	87
6.4.3	Síntese do MBT em n-propanol.....	89
6.4.4	Comparação dos solventes metanol, etanol e n-propanol no microrreator	91
6.5	COMPARAÇÃO DOS PROCESSOS: FLUXO E BATELADA UTILIZANDO PIRROLIDINA COMO BASE	98
6.6	ENSAIO DE LONGA DURAÇÃO	101
6.7	CINÉTICA E PARÂMETROS TERMODINÂMICOS.....	102
6.8	CARACTERIZAÇÃO DO MBT	106
7	CONCLUSÃO	110
	REFERÊNCIAS	112
	APÊNDICE A – SÍNTESE OTIMIZADA E CARACTERIZAÇÃO DA -2,4-TIAZOLIDINADIONA	118
	APÊNDICE B – ENSAIO DE DISTRIBUIÇÃO DO TEMPO DE RESIDÊNCIA (DTR)	130
	APÊNDICE C – CURVAS DE CALIBRAÇÃO.....	133
	APÊNDICE D – PROCEDIMENTO PARA O ENSAIO DE LONGA DURAÇÃO NO MICRORREATOR CAPILAR.....	134
	ANEXO A – ASPECTOS GERAIS DE CINÉTICA.....	136
	ANEXO B – ARTIGOS PUBLICADOS	139
	ANEXO C – FICHA DO ALUNO	140
	ANEXO D – CURRÍCULO LATTES	143
	ANEXO E - DECLARAÇÃO À COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	149

1 INTRODUÇÃO

A evolução das práticas industriais químico-farmacêuticas e a necessidade mundial de processos mais sustentáveis e que agredissem menos o meio ambiente fizeram com que se tornasse cada vez mais presentes a redução da utilização de recursos naturais não renováveis, bem como, a diminuição dos resíduos gerados (SILVA, 2012).

Nas indústrias químico-farmacêuticas, uma das maiores dificuldades para se lançar um novo medicamento é produzi-lo em escala comercial, uma vez que o aumento da escala de produção gera dificuldades de mistura e homogeneização dos reagentes, bem como dificuldades na troca de calor e massa (GEARNEY; CEVERA-PADRELL; WOODLEY, 2012).

Tendo isso em mente, surgem os microrreatores (MRs) aliados à tecnologia de microrreatores como alternativa de processo possível para os fatos mencionados, uma vez que os MRs possuem vantagens, 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. Também pode ser citada como vantagem, em função do seu tamanho, 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).

Outra vantagem apresentada por esse tipo de equipamento é a capacidade de produção, visto que os MRs operam em fluxo contínuo, não há paradas para carga e descarga ou mesmo para limpezas em cada alimentação. Além disso, sua produção pode superar a dos reatores batelada, e há possibilidade de aumento de produção de forma muito mais simples que os reatores batelada, onde o aumento de produção é geralmente realizado com o aumento do volume do vaso reacional (*scaling-up*), gerando assim, dificuldades de manter a troca térmica e agitação eficientes. Este fato não ocorre em MRs, pois o aumento na escala de produção se dá ao adicionar outros MRs em paralelo ao sistema (*numbering-up*), com as mesmas características de otimização do processo de cada MR individual (WILES; WATTS, 2014). Sendo assim, processos industriais que seriam muitas vezes impossíveis se tornam factíveis com a Tecnologia de Microrreatores (TMR). Além disso, a utilização da TMR possibilita maior segurança e facilidade no controle e automação do processo. Por ser de tamanho reduzido, há maior facilidade no controle de parâmetros do meio reacional como vazão, temperatura e pressão. Por trabalhar sempre com volumes pequenos, há maior segurança ao

operar com reações explosivas ou que liberem muito calor, as quais não seriam possíveis de realizar utilizando reator de batelada (WILES; WATTS, 2012).

A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) vem sendo muito estudada e aplicada devido à sua característica de afetar genes. Este fato faz com que esta molécula apresente diferentes atividades biológicas. Até o momento, a relação de efeitos biológicos induzidos pelos derivados da TZD está longe de ser completa, sendo algumas atividades já relatadas e que possuem grande influência na área médica. Algumas destas atividades incluem atuação contra diabetes *mellitus* tipo II, antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica, anticonvulsivante, anti-isquêmica e anti-HIV (AMMAR et al., 2014; MOHANTY et al., 2015; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

Sendo assim, houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações moleculares e utilizarem a TZD para a síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes (MOHANTY et al., 2015).

A aplicação de MRs na pesquisa e síntese de derivados da TZD se faz importante devido à possibilidade de produção de maneira mais eficaz, rápida e que utilize menos insumos de um fármaco para tratamento da diabetes *mellitus* tipo II, doença que é uma das maiores preocupações na área da saúde (BAUMANN; BAXENDALE 2015; DE SOUZA; MIRANDA, 2013).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSO

A Intensificação de Processos aborda o conceito de processos mais produtivos, flexíveis, simplificados e seguros e que ainda apresentem menor consumo de energia e menor geração de resíduos. Atualmente o termo intensificação de processo se faz mais abrangente, além de todas as características citadas, englobam também a miniaturização de equipamentos e plantas industriais e a união de várias operações unitárias, o que simplifica a produção e gera menor custo (LUTZE; GANI; WOODLEY, 2010; MOULIJN; MAKKEE; VAN DIEPEN, 2013; STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000).

Primeiramente Stankiewicz; Mouljin (2000), classificaram a intensificação de processos em duas áreas, sendo a primeira relacionada aos equipamentos com elevada eficiência de mistura e transferência de calor e massa. A segunda área relacionada a métodos

com novas ou híbridas operações unitárias, integração de reação, reatores multifuncionais, técnicas que utilizam fontes de energia alternativa e novos métodos de controle.

Porém 10 anos depois Lutze; Gani; Woodley (2010) definiram quatro áreas para caracterização de intensificação de processos, sendo elas: integração de operações, integração de funções, integração de fenômenos e a melhoria de um fenômeno específico em uma determinada operação, como, por exemplo, melhoria na difusão e convecção de uma reação química, maior eficiência na transferência de massa e calor. Através da utilização das três primeiras áreas, é possível aprimorar o fenômeno (por exemplo, melhoria de mistura aumentando a difusão) dentro de uma função ou operação para o projeto. Onde operação é toda etapa básica de um processo no qual não há uma reação química; função é a atividade realizada por determinado equipamento; fenômeno são alterações sofridas pela matéria que não provocam nenhuma modificação na sua composição. Assim, a força motriz é maximizada ou alguma limitação é superada, alcançando assim, a intensificação de processos. Com a quarta área a intensificação de processos se dá pela melhor utilização dos fenômenos e funções que fazem com que limitações de uma operação convencional sejam superadas (LUTZE; GANI; WOODLEY, 2010).

Hoje em dia muito se é estudado sobre intensificação de processos por se tratar de um tema multidisciplinar que abrange áreas da engenharia, química, física e biologia, ficando evidente a importância de sua aplicação nas indústrias, principalmente nas indústrias químico-farmacêuticas que necessitam cada vez mais que os produtos cheguem mais rápido ao mercado com menor custo e de maneira mais eficaz, além disso esse tipo de indústria é a que gera maior quantidade de resíduos, sendo assim, a aplicação da intensificação de processos neste ramo industrial pode melhorar significativamente os processos utilizados (SILVA, 2012; SINDHU et al., 2015).

2.2 MICRORREATOR

Um microrreator (MR) é, por definição, qualquer reator em tamanho miniatura e os microrreatores de fluxo contínuo possuem microcanais, os quais são microestruturas geradas através da microtecnologia, 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 podem fornecer mais ou menos locais de mistura de acordo com a necessidade do processo, devido à sua pequena dimensão. O escoamento pelos microcanais apresenta número

de *Reynolds* (Re) inferior a 10, o que garante que o escoamento do fluido tenha um perfil laminar (WILES; WATTS, 2012).

Os microrreatores podem ser construídos de vidro, metal, teflon, quartzo, cerâmica ou qualquer material com resistência química. Existem também alguns microrreatores de materiais poliméricos que são descartáveis (KOCKMANN; GOTTSPONER; ROBERGE, 2011; WIRTH, 2013). As principais vantagens desse tipo de equipamento são: facilidade de mistura 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).

Em microrreatores que operam em fluxo contínuo, o meio reacional flui por seus microcanais ininterruptamente e a reação ocorre no escoamento, enquanto os reagentes se difundem (YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013). Esse modelo de fluxo vem substituindo os processos batelada devido a, dentre outras já citadas vantagens, melhor adequação para automação. Devido ao seu tamanho pode-se controlar facilmente a temperatura, pressão e vazão do sistema com equipamentos de fácil operação (YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013). A capacidade de produção dos MR de fluxo contínuo pode ser maior do que nos processos de batelada, uma vez que, não necessitam de paradas para carga e descarga ou mesmo para limpezas em cada alimentação e podem operar por muitas horas sem interrupção. Porém a grande vantagem desse equipamento é a possibilidade de aumento de produção de forma mais simples que os reatores batelada onde o aumento de produção é geralmente realizado com o aumentando do volume do vaso reacional (*scaling-up*), gerando assim, dificuldades de manter a troca térmica e agitação eficientes. Este fato não ocorre em microrreatores, pois o aumento na escala de produção ocorre ao adicionar outros microrreatores em paralelo (*numbering-up*), operando nas mesmas condições de vazões e temperaturas. Sendo assim, processos industriais que seriam muitas vezes impossíveis se tornam factíveis com esse modelo de fluxo aliado à tecnologia de microrreatores (TMR) (NAGAKI et al, 2016).

Por outro lado, devido ao fato dos MRs de fluxo contínuo possuírem microcanais em escala micrométrica, sua principal desvantagem trata-se da impossibilidade de trabalhar com reagentes insolúveis ou particulados, ou com reações que gerem produtos sólidos e insolúveis, pois partículas sólidas obstruiriam os canais e causariam dano a todo o sistema. E como se trata de uma tecnologia relativamente nova, ainda é principalmente indicado para processos de produção de produtos com alto valor agregado, uma vez que, o custo desse equipamento e dos equipamentos que compõe todo o sistema de produção é elevado, sendo assim, somente indicado para produção de especialidades não para commodities (WILES; WATTS, 2014).

Os MRs são o grande exemplo de intensificação de processos, uma vez que miniaturizam linhas inteiras de produção e fazem com que muitas etapas de purificação não sejam mais necessárias, já que proporcionam reações mais seletivas gerando somente o produto de interesse. Com os MRs pode-se reduzir de 1 a 2 vezes em ordem de grandeza o tamanho de uma unidade de produção sem alterar a produtividade da indústria ou muitas vezes aumentar a produção e a qualidade dos produtos finais com a possibilidade de análises feitas *in line* e rápida atuação para modificação de parâmetros do sistema caso necessário (KOCKMANN; GOTTSPONER; ROBERGE, 2011; WIRTH, 2013).

A pesquisa e desenvolvimento de produtos também se beneficiam dessa tecnologia, por isso, os MRs vêm sendo utilizados dentro de universidades e grandes centros de pesquisa por permitirem realização de reações acima do ponto de ebulição de solventes voláteis ainda em estado líquido devido à possibilidade de pressurização do sistema, à facilidade de realização de ensaios, e possibilidade de operar com pouca quantidade de reagentes, o que permite trabalhar com substâncias tóxicas, explosivas, corrosivas de maneira segura com componentes facilmente controlados, gerando maior reprodutibilidade dos ensaios realizados. Também é um equipamento muito utilizado para gerar bibliotecas químicas, já que os ensaios podem ser realizados na ordem de minutos (WILES; WATTS, 2010).

A indústria químico-farmacêutica pode ser a principal beneficiada com a aplicação dos MRs, pois muitas vezes produzem especialidades químicas com alto valor agregado utilizando reagentes perigosos, e investem muitos anos em pesquisa para gerar um novo composto com atividade biológica e têm somente 20 anos de patente para recuperar o que foi investido e gerar lucro (GRUNDEMANN; SCHOENITZ; SCHOLL, 2012). Com os microrreatores o tempo de comercialização seria reduzido, principalmente devido à possibilidade de aumento de escala por *numbering-up*, não desperdiçando assim, anos de pesquisa para conseguir passar a produção da bancada para o processo industrial. Com isso esse tipo de indústria necessita de reações cada vez mais rápidas, limpas e com altos rendimentos, geralmente de produtos que tenham baixa demanda no mercado, sendo assim, ideal para aplicação de MRs que são seguros e proporcionam as vantagens que essa indústria precisa (GUTMANN; CANTILLO; KAPPE, 2015; PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016; FANELLI et al., 2017).

Com a aplicação da TMR nos anos 2000 surgiram os primeiros artigos acadêmicos sobre utilização de MRs para produção de medicamentos, são citados a produção de Ciprofloxacino (antibiótico), Prisano (produção de anticorpos monoclonais), Rimonabanto e o

Efaproxiral (antagonistas dos receptores CB1) (SCHWALBE; KADZIMIRSZ; JAS, 2005; TANAKA et al., 2007; GUSTAFSSON; PONTÉN; SEEBERGER, 2008).

Como destaque se dá a produção industrial de ibuprofeno utilizando MRs, a reação é feita em três etapas e ocorre em 10 min, onde foram descartadas algumas etapas de purificação do modelo original utilizando reatores batelada, pois com MRs o produto foi sintetizado com maior pureza. (BOGDAN et al., 2009).

2.3 DIABETES *MELLITUS*

A diabetes está entre as doenças que mais matam no mundo, portanto é uma das maiores preocupações na área da saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 180 milhões de pessoas possuam a doença e este número pode chegar a 366 milhões em 2030 (DARWISH et al., 2016).

A diabetes *mellitus* é uma doença crônica através da qual não se produz insulina ou o corpo tem impossibilidade de empregar adequadamente a insulina que secreta. A insulina é um hormônio transportador de glicose do sangue para o interior da célula, portanto tem o papel fundamental de controlar a quantidade deste carboidrato no sangue. Portanto, o mau funcionamento da insulina causa falhas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (ROY et al., 2013; AKHTAR et al., 2014; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015) e, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), caso o quadro permaneça por grandes períodos, poderá ocorrer danos no organismo (em órgãos, vasos sanguíneos e nervos).

Há dois tipos de diabetes *mellitus*. Na tipo I, o sistema imunológico ataca erroneamente as células do corpo que produzem a insulina, sendo assim, a quantidade deste hormônio liberada ao corpo é insuficiente ou nula. Este tipo de diabetes ocorre principalmente em crianças e adolescentes, mas pode também ser diagnosticada tardiamente, em adultos. O tratamento é realizado através de administração de insulina, medicamentos, dietas alimentares e exercícios físicos. Sabe-se que este tipo de doença é causado por uma influência genética, porém são poucos os estudos conclusivos sobre este tema.

A diabetes *mellitus* tipo II ocorre quando o organismo não produz insulina suficiente para controlar a taxa glicêmica ou não a usa adequadamente (AKHTAR et al., 2014). Este tipo de diabetes se manifesta principalmente em adultos, porém ela também pode ocorrer em crianças. Dentre os diversos fatores de risco, pode-se citar pressão alta, colesterol alto, alterações na taxa de triglicérides no sangue, estilo de vida sedentário, alimentação

inadequada (DARWISH et al. 2016; MAJI; SAMANTA, 2017). Pode-se considerar que não há cura para esta doença, porém para mantê-la sob controle, é importante diminuir a resistência à insulina e melhorar a função da célula produtora deste hormônio, combinando exercícios físicos regulares, dieta e medicamentos que reduzem o índice de glicose no sangue (ROY et al., 2013; AKHTAR et al., 2014).

A *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* e *American Gastroenterological Association (AGA)* indicam o uso de derivados da tiazolidinadiona (ou glitazonas) no tratamento de doenças hepáticas gordurosas não alcóolicas (acúmulo de gordura no fígado) e diabetes *mellitus* tipo 2 (LEE et al., 2017).

2.4 2,4-TIAZOLIDINADIONA (TZD)

A TZD (Figura 1) foi sintetizada no século XIX por Libermann et al. (1881), porém sua classe de drogas começou a ser sintetizada a partir de 1975 (MOHANTY et al., 2015). Após sofrerem modificação estrutural, os derivados da TZD levaram a fármacos com atividade biológica comprovada, como é o caso da pioglitazona (Actos®), rosiglitazona (Avandia®) e lobeglitazona (Duvie®), medicamentos que são comercializados até hoje. Esta classe de substâncias, portanto, é classificada como moléculas orgânicas heterocíclicas e são compostos sintéticos, sendo algumas de suas propriedades químicas e físicas citadas a seguir (Tabela 1).

Figura 1 - Estrutura molecular da 2,4-tiazolidinadiona (TZD).

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

Peso Molecular	117,12 g mol ⁻¹
Fórmula Molecular	C ₃ H ₃ NO ₂ S
Aparência	Pó
Estado físico	Sólido
Solubilidade	Solúvel em água (30 mg mL ⁻¹ a 3°C), metanol, DMSO, etanol e éter etílico.
Ponto de Fusão	125-127 °C
Densidade	~1,5 g/cm ³
<i>pKa</i>	6,5 (previsto)

Na década de 80, vários análogos da TZD condensada a aldeídos aromáticos foram sintetizados e suas respectivas atividades biológicas ligadas à sua estrutura específica foram elucidadas, demonstrando uma vasta e eficiente aplicação no controle de doenças (MOHANTY et al., 2015). Até o momento, a relação de efeitos biológicos induzidos pelos derivados da TZD está longe de ser completa (MOHANTY et al., 2015), sendo algumas atividades já relatadas e que possuem grande influência na área médica. Algumas destas atividades terapêuticas incluem atuação contra diabetes *mellitus* tipo II, antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica, anticonvulsivante, anti-isquêmica e anti-HIV (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015; MOHANTY et al., 2015). Sendo assim, houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações moleculares e utilizarem a TZD para síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes (MOHANTY et al., 2015). Como é o caso das glitazonas, principal classe de fármacos que possuem o anel da TZD. Essas moléculas apresentam principalmente efeitos biológicos contra a Diabetes *mellitus* tipo II e tem mostrado bons resultados no tratamento dessa doença (ROY et al., 2013).

As publicações sobre glitazonas e seus efeitos biológicos começaram a surgir a partir de 1990, sendo algumas moléculas dessa classe sintetizadas, mas não chegaram a ser comercializadas por apresentarem alta toxicidade em testes realizados, como foi o caso da ciglitazona, englitazona e do protótipo KRP-297 que nem chegou a receber um nome específico.

Porém entre 1997 e 1999 a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a comercialização de 3 glitazonas, a troglitazona (REZULIN®), rosiglitazona e pioglitazona, já citadas anteriormente. 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).

As estruturas moleculares da rosiglitazona, pioglitazona e lobeglitazona são apresentadas na Figura 2.

Figura 2 - Estrutura das glitazonas comerciais, (A) Rosiglitazona (AVANDIA®), (B) Pioglitazona (ACTOS®) e (C) Lobeglitazona (DUVIE®).

2.4.1 Síntese e reatividade da TZD

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

O mecanismo reacional para a obtenção da 2,4-tiazolidinadiona, Figura 3, se dá através do ataque ao carbono 2 do ácido cloroacético pelo par de elétrons livres do enxofre da tioréia, 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 3 - Mecanismo reacional da síntese da TZD.

As reações mais importantes da TZD ocorrem nas posições 3 e 5 de sua molécula. Segundo Lima (1998), a maioria dos artigos científicos citam reações com a TZD nestas posições. Na Figura 4, pode-se verificar que as reações comumente utilizadas na síntese de derivados da TZD são n-alkilação e reação de Mannich, na posição 3, e condensação de *Knoevenagel*, na posição 5, utilizando aldeídos aromáticos (LIMA, 1998). Devido a todas essas possibilidades de reação se dá a importância no estudo e pesquisa dessa molécula.

Figura 4 -Reatividade da TZD.

2.4.1.1 Atividade biológica das glitazonas

Algumas das atividades biológicas já citadas (diabetes *mellitus* tipo II, antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica, anticonvulsivante, anti-isquêmica e anti-HIV) devem-se ao fato de as TZDs se ligarem ao PPAR γ (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 (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

Além de serem responsáveis pela inibição de monócitos e macrófagos, foi comprovada a supressão, por parte do PPAR γ , de moléculas inflamatórias, como interleucinas (IL-1 e IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e óxido nítrico sintase induzida (iNOS) (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

Com relação ao mecanismo de ação da TZD na diabetes *mellitus* tipo II, 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 γ e, assim, apresentar atividade antioxidante, os derivados da TZD atuam neste tipo de doença (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

Visto que a TZD afeta genes e a indução destes genes apresenta diferentes atividades biológicas, houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações nesta molécula e utilizá-la para a síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes. Quanto às suas atividades farmacológicas, as TZDs são conhecidas por apresentarem atividade anticancerígena, anti-HIV, anti-convulsivante, antimicrobiana,

anti-histamínica, anti-hipoglicêmica (diabetes mellitus) (MOHANTY et al., 2015), antifúngica, amebicida, anti-inflamatória, entre outros (LIMA, 1998; BAHARE et al., 2015). Porém vale ressaltar que até o momento, a lista de efeitos biológicos induzidos pelos derivados da TZD está longe de ser completa (MOHANTY et al., 2015).

2.4.2 Condensação de Knoevenagel

Para a síntese de derivados da TZD, a reação mais empregada é denominada condensação de *Knoevenagel* (Figura 5), uma reação clássica de grande importância para formação de ligações C-C, e muito utilizada para obtenção, além de fármacos, de alcenos substituídos, nitrilos α , β - insaturados, ésteres, ácidos, corantes e polímeros (PRATAP et al., 2011).

Esta síntese consiste na reação entre um composto carbonílico e um composto que contenha grupo metileno ativado, formando um aduto com uma ligação dupla carbono-carbono (C=C) (CUNHA; SANTANA, 2012).

O mecanismo da reação se dá por duas etapas. A primeira consiste na adição nucleofílica à carbonila e a segunda na eliminação de uma molécula de água, ocorrendo a formação de ligação C=C (CUNHA; SANTANA, 2012).

Figura 5 - Mecanismo geral da condensação de *Knoevenagel*.

Para obtenção do (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)-2,4-tiazolidinadiona (MBT), o mecanismo esquematizado na Figura 6, ocorre em duas etapas seguindo a condensação de *Knoevenagel*. 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 a ligação. O próton ligado à piperidina é sequestrado pelo oxigênio formando uma hidroxila na posição 6. Finalmente ocorre uma substituição nucleofílica intramolecular, gerando a dupla ligação, a qual libera H₂O.

Figura 6 - Mecanismo reacional para síntese do MBT.

Na síntese de derivados tiazolidínicos existe a possibilidade de formação de isômeros *Z* e *E* (Figura 7). 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 7.

Figura 7 - Configuração dos possíveis isômeros *Z* ou *E* obtidos na síntese do MBT.

Mohanty et al. (2014) indicaram que é possível distinguir as configurações *Z* e *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.

É válido ressaltar que a reação descrita anteriormente normalmente está relacionada à necessidade do aumento ou da funcionalização da cadeia carbônica. Mishra; Sachan; Chawla (2015), por exemplo, utilizaram essa reação para a síntese dos derivados tiazolidínicos e para a síntese da coumarina, composto no qual esta reação também é utilizada.

3 JUSTIFICATIVA

A Tecnologia de Microrreatores (TMR) juntamente com a química de fluxo vem ganhando espaço nas indústrias químico-farmacêuticas mundiais, porém ainda não está totalmente difundida nesse tipo de indústria. Muitos ainda são céticos quanto às vantagens trazidas com a aplicação da TMR, não permitindo que os processos tradicionais cedam espaço para novas tecnologias. No ambiente nacional a situação também não é satisfatória, onde pouco se conhece ou se pesquisa sobre a TMR em processos industriais e não há nenhuma aplicação. Porém as vantagens e benefícios que ela possui ao ser comparada com reatores batelada são indiscutíveis. Os microrreatores de fluxo contínuo podem suprir a produção de reatores batelada ocupando menos espaço e com mais segurança. Esses reatores têm característica de aumento de produção por *numbering-up* onde vários microrreatores são associados em paralelo obtendo assim uma alta produção de maneira direta, economizando tempo e dinheiro investidos somente em aumento de escala. Nas indústrias químico-farmacêuticas esse processo pode demandar anos para o produto sair da bancada para um processo industrial. Outro fator importante a ser considerado é o fato de as análises de controle das reações e de qualidade do produto serem realizadas *in line* com maior rapidez e precisão do que nos reatores tipo batelada (WILES; WATTS, 2012).

Esse trabalho visa a transposição da reação da TZD com *p*-metoxibenzaldeído do processo batelada para o processo em fluxo em MRs, a fim de comprovar as vantagens apresentadas com a aplicação da TMR, gerando um produto intermediário para obtenção de um fármaco com eficácia comprovada contra diabetes *mellitus* tipo II. Com a utilização de MRs foi possível estudar novas condições de processo, aumento de temperatura e pressão com o intuito de aumentar o rendimento da reação e produzir o produto de interesse de maneira mais limpa e eficaz.

Os estudos e resultados desse trabalho poderão ajudar no desenvolvimento da TMR em indústrias nacionais, no desenvolvimento de plantas cada vez menores que ocupem menos espaço com a mesma eficiência das plantas tradicionais, trazendo inovação e otimização para os processos industriais.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho visa à transposição do processo batelada para o processo em fluxo contínuo em microrreator capilar, onde são feitas as comparações da reação da TZD com *p*-metoxibenzaldeído, a qual gera um composto com potencial biológico. Assim, será possível comparar e demonstrar a eficiência e viabilidade da utilização da TMR em indústrias químico-farmacêuticas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Esse trabalho visa determinar as melhores condições operacionais em termos de tempo de reação, para o batelada e tempo médio de residência para o microrreator, bem como, solvente (metanol, etanol e *n*-propanol) e bases que promovam a reação, como também a concentração da base que maximize a conversão dos reagentes e rendimento da reação.

A comparação do microrreator com o reator em batelada também é feita em termos de produção e número de microrreatores necessários para gerar a mesma massa de produto gerada em uma batelada padrão.

Adicionalmente, determinar a constante da taxa da reação, a energia de ativação e as grandezas termodinâmicas, entalpia, entropia e energia livre de Gibbs, ΔH , ΔS e ΔG , respectivamente.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado com os equipamentos disponíveis no “Laboratório de Tecnologia de Microrreatores – MRT-Lab”, localizado no Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FBT/FCF/USP).

5.1 MATERIAIS

5.1.1 Produtos químicos

Os produtos químicos utilizados em cada procedimento realizado nesse trabalho estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Lista de produtos químicos utilizados.

Síntese da 2,4-tiazolidinadiona	Síntese do MBT	Solventes	Cristalização e recristalização	Solução de amostragem
Tiouréia, 99,0% P.A.	2,4-tiazolidinadiona (TZD) (sintetizada)	Metanol 99,9% P.A.	Água purificada	Água Milli-Q
Ácido Cloroacético, 99,0% P.A.	<i>p</i> -metoxibenzaldeído 99,8% P.A.	Etanol 99,8%, P.A.	Ácido Acético Glacial, 99,7% P.A.	Acetonitrila, grau HPLC – 99,93%.
Ácido Clorídrico, 36,5% a 38,0% P.A.	Piperidina P.A.	<i>n</i> -Propanol 99,5% P.A.	Etanol 99,5% P.A.	Ácido Acético Glacial, 99,7% P.A.
Etanol 99,8%, P.A.	Pirrolidina > 99,0% P.A.			
Água purificada				

Todos os produtos químicos foram adquiridos das empresas Sigma-Aldrich e Synth e não foram previamente purificados. Somente a TZD foi sintetizada no laboratório, com metodologia adaptada descrita em PATTAN et al., (2005) e PINHEIRO et al., (2017). O método de síntese, caracterização e comparação com a TZD comercial da empresa Sigma-Aldrich então descritos no Apêndice A.

5.1.2 Equipamentos e acessórios utilizados

Para a síntese, obtenção e purificação do MBT no processo em batelada foram utilizados os seguintes equipamentos e acessórios descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Lista de equipamentos e acessórios utilizados no reator batelada.

Síntese do MBT	Cristalização e recristalização
Balão de fundo redondo de 125 mL	Bomba de vácuo (Quimis Q-355B)
Termômetro / termostato com rolha	Espátula
Condensador Allihn	Funil de vidro
Tampa para balão 24/40	Béqueres de 250 mL
Agulhas para amostragem	Pipetador
Seringas descartáveis	Kitassato
Manta aquecedora (Quimis Q321A23)	Papel de filtro (Vetec/modelo 3551)
Garras	
Micropipetas (Finnpipette de 20 – 1000 µL)	

Para a síntese do MBT em microrreator capilar, foram utilizados os seguintes equipamentos: 1 bomba Ásia de 2 canais, cabeçote de *chip* para microrreatores, seringas para bomba Ásia, kit de tubos para Ásia 110, 2 microrreatores capilares de 3 entradas e volume interno de 1000 µL, regulador de pressão (*back pressure*) para o sistema Ásia, e sistema de aquecimento desenvolvido no laboratório que consiste de uma chapa aquecedora com agitação magnética e um béquer de vidro de 1L com óleo de silicone, onde a temperatura é ajustada com ajuda de um termômetro imerso no silicone. Esses equipamentos são mostrados na Figura 8.

Figura 8 - Equipamentos: Bombas de seringa (A), sistema de aquecimento (B), microrreator de vidro (C), sistema de resfriamento (D), regulador de pressão (E), saída do produto (F).

Na Figura 9 a seguir são mostrados dois microrreatores da empresa Asia associados em série, sendo estes os próprios microrreatores utilizados neste trabalho.

Figura 9 – Microrreatores capilares da marca Asia de volume interno de 1000 uL.

O equipamento instalado foi adquirido com auxílio financeiro da FAPESP, n°. 2014/07757-2, intitulado “Microrreatores na Síntese de Fármacos”, o qual esteve em vigência no período de 01/09/2014 a 28/02/2017.

5.2 PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DO MBT NO PROCESSO EM BATELADA

O procedimento de síntese em batelada adaptado de BRUNO et al., (2002) e sua purificação é apresentado na Figura 10.

Figura 10 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do MBT para o processo em batelada.

Preparo dos Padrões:

Para preparo dos padrões, foram adicionados 4 mmol de TZD e 30 mL de solvente em um frasco reagente de 100 mL (Solução 1). Em outro frasco reagente (Solução 2) foram adicionados 4 mmol de *p*-metoxibenzaldeído e 30 mL de solvente.

A solução 1 foi mantida sob agitação por 20 min a 30°C para garantir a total dissolução da TZD. Em seguida, foi amostrado 30 µL da solução para um *vial* contendo 1.500 µL de solução inibidora da reação (993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial). A solução 2 foi mantida sob agitação em temperatura ambiente para garantir a total dissolução do *p*-metoxibenzaldeído. Em seguida, foi amostrado 30 µL da solução para um *vial* contendo 1.500 µL de solução inibidora da reação.

Os vials foram analisados em HPLC-UV para gerar uma curva de calibração para tratamento dos dados.

Procedimento de Síntese:

Para procedimento de síntese, um balão de fundo redondo de 3 bocas de 125 mL foi fixado sobre uma manta aquecedora e a ele foi fixado um condensador Allihn, nas bocas laterais foram inseridos um termômetro e uma agulha (Marca Medax, mod. Chiba 18G x 200 mm) com rolha (Figura 11).

Figura 11 – Esquema dos equipamentos utilizados na síntese em batelada do MBT. Balão de fundo redondo de 3 bocas de 125 mL (A), condensador Allihn (B), termômetro (C) e agulha de amostragem (D).

Posteriormente, foi transferida para o balão a solução 1 e 2 e foi iniciado aquecimento. Assim que foi atingida a temperatura de ebulição da solução, foi adicionada a base da reação. Em seguida foram realizadas amostragens em função do tempo nos instantes 2, 4, 8, 12, 16, 20, 50, 80, 180, 330, 480 min, para as reações realizadas com piperidina, para reações com pirrolidina foram realizadas amostragens nos instantes 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 50, 70, 100, 130 min. Todas as amostras foram analisadas em HPLC-UV.

Para as amostragens foram coletados 30 μ L de meio reacional, que foram transferidas em vials contendo 1500 μ L de solução inibidora da reação (993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial). Para sua realização, retirou-se o êmbolo da agulha metálica e conectou-se uma seringa (Polietileno, 1000 μ L, êmbolo de borracha) à agulha, foi coletado

100 μ L na seringa que foi deixada em repouso por 2 min em um banho de gelo. Em seguida despejou-se o conteúdo da seringa em um béquer de 20-50 mL, cerca de três gotas. Com uma micropipeta, coletou-se 30 μ L da solução do béquer que foi transferido a um *vial* contendo 1500 μ L de solução inibidora.

Após o término do ensaio, a manta aquecedora foi desligada e o balão levantado de modo a não ter contato com o aquecimento. O balão contendo o produto foi mantido em repouso até atingir a temperatura ambiente e então seu conteúdo foi medido em uma proveta de vidro de 100 mL para quantificar uma possível perda de solvente durante o processo, então o meio reacional foi transferido para um béquer de 125 mL. Ao béquer contendo o meio reacional foram adicionados 5 mL de ácido acético glacial e 60 mL da água gelada, o qual foi agitado manualmente. O béquer foi coberto com filme de PVC e levado a um freezer onde foi mantido por 12 h.

Em seguida, para o processo de filtração do produto, foram utilizados 03 papéis de filtro: Nalgon (papel filtro quantitativo, mod. 3551, 7,5 μ m, ϕ = 9cm), Synth (faixa preta, Vetec, 26-44 μ m, ϕ = 15cm) e 1 filtro Sartorius (mod. 389, 8-12 μ m, 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.

Purificação do MBT (Recristalização):

Para purificação do MBT, foram aquecidos 60 mL de etanol (99,5%) em um erlenmeyer de 125 mL até ebulição, tomando o cuidado de cobri-lo com um vidro de relógio para diminuir a perda do solvente por evaporação. Os 3 papéis de filtro contendo o produto foram lavados um a um com o etanol em ebulição, em um béquer de 250 mL com auxílio de um conta gotas até que todo o produto se desprendesse do filtro. Esse béquer contendo o produto foi levado para um agitador magnético com aquecimento e agitado até total solubilização do produto e foi coberto com um vidro de relógio. Vale ressaltar que, em alguns

ensaio, houve a necessidade de se adicionar mais etanol (99,5%) para promover a total solubilização.

A solução contida no béquer de 250 mL foi filtrada a quente e transferida para um outro béquer de 100 mL, utilizando papel de filtro Synth (faixa preta, Vetec, 26-44 μm , $\phi = 15\text{cm}$) pregueado e inserido em um funil de vidro previamente aquecido em estufa. Assim, o filtrado no béquer foi coberto com filme de PVC, e mantido em repouso por dois dias à temperatura ambiente para que os cristais pudessem se formar lentamente e, assim, terem uma melhor conformação. Após esse intervalo, o béquer contendo o produto foi transferido para o freezer por 24 h para que com a menor temperatura o produto que ainda estivesse solubilizado pudesse ser precipitado.

Após as 24 h no freezer o produto foi filtrado a vácuo, para que os cristais aderidos à parede do béquer fossem soltos, para isso foi raspado com uma bagueta de vidro e aplicados jatos de água destilada gelada. O papel de filtro previamente pesado contendo o produto recristalizado foi transferido para um dessecador contendo sílica e P_2O_5 , foi aplicado vácuo e este foi mantido por 24 h garantindo assim que estivesse totalmente seco. Após ter sido seco em dessecador, o papel de filtro com o produto foi pesado para a determinação do rendimento mássico.

5.3 PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DO MBT NO MICRORREATOR CAPILAR

Para o procedimento de síntese no microrreator foram utilizadas as mesmas concentrações de reagentes e base utilizadas no processo batelada. O procedimento de preparo das soluções e síntese do MBT está esquematizado no fluxograma apresentado na Figura 12.

Figura 12 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do MBT no microrreator capilar.

Procedimento para preparação do meio reacional e padrão para curva de calibração no microrreator:

Para preparação do meio reacional e do padrão, em um frasco reagente de 100 mL (Solução 1) foi preparada uma solução contendo 4 mmol de TZD e 30 mL de solvente. Em outro frasco reagente (Solução 2) foi preparada outra solução contendo 4 mmol de *p*-metoxibenzaldeído e 30 mL de solvente. A solução 1 foi mantida sob agitação por 20 min a 30°C para garantir a total dissolução da TZD. Em seguida, foi amostrado 30 µL da solução para um *vial* contendo 1.500 µL de solução inibidora da reação (993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial). Enquanto isso, a solução 2 foi mantida sob agitação por 20 min também a 30°C para garantir a total dissolução do *p*-metoxibenzaldeído. Em seguida, foi amostrado 30 µL da solução para um *vial* contendo 1.500 µL de solução inibidora da reação.

Procedimento para síntese do MBT no microrreator:

Primeiramente foram inicializadas as duas bombas (P1 e P2) que bombeiam os reagentes para os 2 microrreatores capilares em série. Duas mangueiras de sucção, com filtro nas pontas, das bombas P1 e P2, foram inseridas em um recipiente contendo 50 mL de etanol P.A 99,8% e o sistema de aquecimento foi ligado.

As duas bombas então foram cheias completamente com etanol verificando a ausência de bolhas. Então as vazões das bombas P1 e P2 foram ajustadas para 500 $\mu\text{L}/\text{min}$ cada o que totaliza uma vazão do sistema de 1000 $\mu\text{L}/\text{min}$ e aguardou-se até que a temperatura e a pressão desejadas fossem atingidas. A pressão do sistema foi controlada de acordo com a Tabela 4 que mostra a pressão mínima e a de operação, de cada solvente utilizado, com a temperatura ajustada para que não houvesse evaporação de solvente durante o ensaio e temperaturas maiores que a de ebulição pudessem ser analisadas.

Tabela 4 - Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional em estado líquido.

METANOL		
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Pressão mínima (bar)	Pressão de operação (bar)
65	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
ETANOL		
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Pressão mínima (bar)	Pressão de operação (bar)
78	0,1	1,1
98	2,0	3,0
120	3,2	4,2
140	6,3	7,3
160	10,7	11,7
<i>n</i> -PROPANOL		
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	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
Obs.: Pressões manométricas		

Ao atingir a temperatura e a pressão desejadas, o recipiente contendo etanol foi trocado pelos frascos contendo as soluções 1 e 2, sendo que o frasco da solução 1 foi colocado na P1 e o frasco da solução 2 na P2. A vazão total foi ajustada para 1.000 µL/min, aguardou-se 8 min (tempo de descarte) para que o meio reacional contido nos frascos percorresse todo o sistema e garantisse que todo o etanol de limpeza não estivesse mais no sistema (cerca de 8 mL, desde os recipientes 1 e 2 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 - Planejamento de amostragem no microrreator.

Ensaio	Tempo médio de residência (min)	Vazão solução 01 (µL/min)	Vazão solução 02 (µL/min)	Vazão total (µL/min)	Tempo mínimo de descarte (min)
1	2	500	500	1000	2,5
2	4	250	250	500	5
3	8	125	125	250	10
4	12	83,5	83,5	167	15
5	16	62,5	62,5	125	20
6	20	50	50	100	25
7	30	33,3	33,3	66,6	55,5

Onde:

$$\text{Tempo médio de residência} = t_m = \frac{\text{volume do reator } (\mu\text{L})}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})} \quad (1)$$

Volume do reator = 2.000 µL (2 reatores de 1.000 µL em série);

Volume de descarte = 2.500 µL;

Volume de coleta = 100 µL.

$$\text{Tempo de descarte} = \frac{\text{volume de descarte } (\mu\text{L})}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})} = \frac{2.500 \mu\text{L}}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})} \quad (2)$$

Posteriormente, 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. É válido ressaltar que o maior tempo de residência para o estudo realizado em microrreator está fixado em 30 min, pois foi o tempo considerado razoável para realização de ensaios e para se obter respostas significativas em termos de conversão de reagentes e rendimento do produto.

5.4 MÉTODOS ANALÍTICOS

5.4.1 *Quantificação e caracterização do MBT*

- Medidor de ponto de fusão: modelo 431D da empresa Fisatom Ltda., disponível no MRT-LAB;
- Espectrômetro de Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IV): modelo IRAffinity-1 da Shimadzu (Tokio, Japão), disponível para uso na Central Analítica da FCF/USP;
- “*High Performance Liquid Chromatography*” (HPLC-UV): modelo Prominence 20AD da Shimadzu, equipado com coluna Ascentis C18, 5 µm, 25 cm, disponível no Laboratório Instrumental Multiusuário da FCF/USP;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear – RMN: modelo Bruker Avance 300, da empresa Bruker Corp., disponível para uso na Central Analítica da FCF/USP;
- Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC): modelo DSC Q10, da empresa TA Instruments. Disponível na Central Analítica do IQ/USP.

5.4.1.1 Curva de calibração para análise em *HPLC-UV*

As análises de cromatografia líquida de alta eficiência foram feitas para determinar a concentração de reagentes e produtos nas amostras coletadas nos ensaios em batelada e microrreator. Para a TZD e produto (MBT), foram utilizadas as seguintes condições:

- Condições de análise para a TZD: $\lambda=225$ nm, 60% ACN/H₂O, 1,2 mL/min, $t_{reten\tilde{c}ao} = 2,2$ min; volume de injeção = 15 μ L.
- Condições de análise para o MBT: $\lambda=345$ nm, 60% ACN/H₂O, 1,2 mL/min, $t_{reten\tilde{c}ao} = 4,1$ min; volume de injeção = 25 μ L (2, 4, 8 min), 20 μ L (12 e 16 min), 10 μ L (20, 50 e 80 min), 5 μ L (180, 330 e 480 min).

A quantificação das amostras foi realizada com base nas curvas de calibração feitas para TZD e MBT. As curvas de calibração estão no Apêndice C.

5.4.1.2 Determinação do ponto de fusão

A determinação do ponto de fusão foi realizada utilizando o medidor de ponto de fusão disponível para uso no MRT-LAB. Para essa análise, foram utilizados tubos capilares de diâmetro interno 1 mm com uma das extremidades fechada.

A determinação do ponto de fusão de cada ensaio foi realizada em triplicata. Para o preparo da amostra introduziu-se cerca de 5 mg de produto, equivalente a uma altura de cerca de 7 mm de produto dentro do capilar.

Foi ajustada uma potência no aquecimento para que fosse possível visualizar com clareza o instante e a temperatura no início, meio e no final da fusão do produto. O ponto de fusão obtido foi a média das três temperaturas medidas.

5.4.1.3 Caracterização do Produto por Ressonância Magnética Nuclear

O produto da reação foi inserido em um tubo de quartzo de 300 Mhz, o qual foi pesado até que houvesse 30 mg ou mais de produto em seu interior, para isso o tubo foi previamente tarado.

Após conter 30 mg de produto, foi inserido 500µL de DMSO-d₆ no tubo que foi então tampado e agitado até total solubilização do produto. Posteriormente o produto foi encaminhado para análise.

5.5 TRATAMENTO DE DADOS

O tratamento dos dados obtidos foi feito de acordo com os procedimentos descritos a seguir. Foram calculadas as conversões do reagente limitante, rendimento do produto de interesse (MBT), velocidade inicial da reação, produção e número equivalente de microrreatores. Esses parâmetros foram calculados tanto para o processo em batelada quanto para o processo em fluxo no MR.

5.5.1 Conversão dos reagentes

A conversão, X_A , da reação $aA + bB \rightarrow pP + qQ$ é definida como a fração do reagente limitante que é consumido na reação (HARRIOT, 2003; HILL; ROOT, 2014) e é determinada pela eq. (3):

$$X_A = \frac{C_{A0} - C_A}{C_{A0}} \quad (3)$$

Na eq. (3) C_{A0} e C_A são as concentrações inicial e final do reagente limitante, respectivamente.

5.5.2 Rendimento do produto

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; ROOT, 2014). A expressão matemática para o cálculo do rendimento do produto está descrita pela eq. (4):

$$Y_P = \frac{a(C_P - C_{P0})}{p C_{A0}} \quad (4)$$

Na eq. (4) C_{P0} e C_P são as concentrações inicial e final do produto formado, respectivamente, C_{A0} = concentração inicial do reagente limitante, a e p são os coeficientes estequiométricos do reagente limitante e do produto, respectivamente.

5.5.3 Velocidade Inicial

A Velocidade inicial (V_i) é calculada pela eq. (5) e é a razão entre a variação da concentração molar do produto (ΔC_p) pelo intervalo do início da reação até o instante da mesma amostragem (Δt).

$$V_i = \frac{\Delta C_p}{\Delta t} \quad (5)$$

Onde: ΔC_p = concentração molar do produto no instante t (mol L⁻¹);

Δt = intervalo da amostragem (min).

5.5.4 Produção

A produção no processo batelada e em fluxo no microrreator são calculadas pelas eq. (6) e (7):

$$Pr^{Batch} = \frac{C_{Final} \times V_R}{t_{Batch}} \quad (6)$$

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).

$$Pr^{MR} = Q_{Total} \times C_{exit} \quad (7)$$

Onde: Q_{total} = Vazão total no microrreator ($L \text{ min}^{-1}$);

C_{exit} = Concentração do produto na saída do produto ($g \text{ L}^{-1}$).

5.5.5 Número equivalente de microrreatores ($N^{\circ}MR$)

O cálculo de número equivalente de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$), apresentado na eq. (8), é a razão entre a produção média no processo batelada após a formação total de produto pela produção no microrreator em fluxo contínuo. Este cálculo serve para estimar quantos microrreatores em paralelo é necessário para produzir a mesma quantidade de produto que é produzida no reator batelada, no tempo desta batelada.

$$N^{\circ}MR = \frac{Pr^{Batch}}{Pr^{MR}} \quad (8)$$

Onde:

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

Pr^{Batch} = Produção média no processo batelada para 8h de reação ($mg \text{ min}^{-1}$);

Pr^{MR} = Produção no microrreator ($mg \text{ min}^{-1}$).

5.5.6 Determinação da cinética da reação e parâmetros termodinâmicos.

Para a determinação da ordem da reação para cada reagente, foi utilizado o método de excesso de cada reagente, e ajustados os modelos de primeira ordem para cada reagente ($r=kC_A$ e $r=kC_A^2$), utilizando a eq. (9).

$$-\ln \frac{C_A}{C_{A0}} = kt \quad (9)$$

Para comprovação da ordem global da reação, foi testado o modelo de segunda ordem ($r=kC_AC_B$), dada pelas eq. (10) e (11).

$$\ln \frac{C_B}{C_A} = \ln \frac{C_{B0}}{C_{A0}} + (C_{B0} - C_{A0})kt \quad (C_{B0}/C_{A0} \neq 1) \quad (10)$$

$$\frac{1}{C_A} = \frac{1}{C_{A0}} + kt \quad (C_{B0}/C_{A0} = 1) \quad (11)$$

Sendo C_{A0} e C_{B0} as concentrações iniciais de TZD e *p*-metoxibenzaldeído, respectivamente, k é a constante da taxa da reação de segunda ordem e t o tempo.

A energia de ativação, E_a , foi obtida através do modelo de Arrhenius (HILL; ROOT, 2014), mostrado pela eq. (12):

$$k = k_0 e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (12)$$

Na eq. (12) k = constante da taxa da reação de segunda ordem ($L \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), k_0 = fator de frequência de colisão das moléculas ($L \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), R = constante dos gases ideais ($8,31 \text{ J/mol.K}$), T = temperatura absoluta (K).

O gráfico de $\ln(k)$ versus $1/T$ forneceu a inclinação = $-E_a/RT$ e o coeficiente linear = $\ln(k_0)$.

A entalpia, ΔH^* , a entropia, ΔS^* e a energia livre de ativação, ΔG^* , da reação foram estimadas experimentalmente através do gráfico $\ln(k/T)$ versus $1/T$, de acordo com o modelo de Eyring, expresso na eq. (13) (HILL; ROOT, 2014):

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^*}{R} - \frac{\Delta H^*}{RT} \quad (13)$$

Na eq. (13) k = constante da taxa da reação de segunda ordem ($L \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), k_B = constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$), R = constante dos gases ideais ($8,31 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T = temperatura absoluta (K), h = constante de Planck ($6,63 \times 10^{-34} \text{ J s}$).

A inclinação da reta permitiu calcular ΔH^* , e com o coeficiente linear foi calculado ΔS^* . Através da eq. (14) determinou-se ΔG^* :

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^* \quad (14)$$

A determinação das grandezas termodinâmicas E_a , ΔH^* , ΔS^* e ΔG^* é importante para caracterizar as reações químicas estudadas e permitir compará-las entre si e com outras reações químicas.

Até o momento não foram encontradas na literatura valores destas grandezas termodinâmicas e nem das cinéticas das reações químicas estudadas neste trabalho.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 ESTUDOS NO REATOR DE BATELADA

6.1.1 *Estudo de bases*

A reação utilizada nesse trabalho, como explicado anteriormente, é denominada condensação de *Knoevenagel*, a qual precisa de uma base para gerar o produto de interesse. A piperidina é a base mais utilizada para essa reação, segundo a literatura (BRUNO et al., 2002; KUMAR et al., 2011; SHYAM et al., 2013; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015). Porém, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) controlou o uso de piperidina e todos os seus sais e derivados, dificultando a importação e transporte dessa substância. Com isso, as grandes empresas que comercializavam a piperidina deixaram de fazê-lo. Sendo assim, a procura por novas bases para a reação, levou a uma grande pesquisa e levantamentos literários sobre o assunto. Analisando as características físicas e químicas da piperidina (base padrão da reação) foi desejado encontrar uma base com as mesmas características que pudessem substituir de maneira mais eficiente essa base.

Foram testadas 6 aminas sendo elas: morfolina, feniletilamina, diaminoetano, propargilamina, piperazina e pirrolidina. Todas as reações seguiram a mesma metodologia aplicada na reação com piperidina, utilizando etanol como solvente. Foram estudadas três concentrações para as novas bases de 0,040, 0,053 e 0,067 M, exceto para o diaminoetano e pirrolidina que foram estudadas concentrações de 0,027, 0,033 e 0,053 M, pois concentrações maiores que 0,053 M promoviam a degradação do MBT havendo uma queda brusca no rendimento da reação. Os melhores resultados desse estudo em termos de conversão de TZD e rendimento da reação estão mostrados nas Figuras 13 e 14.

Figura 13 - Conversão de TZD para várias bases promotoras da reação no processo batelada. Solvente: etanol. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo).

Figura 14 - Rendimento da reação para várias bases promotoras da reação no processo batelada. Solvente: etanol. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo).

Os parâmetros sugeridos como critérios para caracterizar o desempenho das bases estão mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 - Parâmetros para caracterização do desempenho das bases.

Base	$V_{i,TZD} \times 10^3$ (mol L ⁻¹ min ⁻¹)	$V_{i,p} \times 10^3$ (mol L ⁻¹ min ⁻¹)	$X_{TZD,máx}$ (%)	$Y_{p,máx}$ (%)	$t_{X,máx}$ (min)	$t_{Yp,máx}$ (min)	Queda $Y_p?$ (S/N)
Piperidina	0,58	1,09	92	99	480	480	N
Pirrolidina	8,40	13,1	100	100	330	50	N
Diaminoetano	1,63	1,30	91	94	480	480	N
Feniletilamina	0,93	0,90	89	98	480	330	S
Piperazina	0,75	1,18	95	99	330	480	N
Morfolina	0,14	0,23	65	64	480	480	N
Propargilamina	0,45	0,08	45	55	480	480	N

Onde:

$V_{i,TZD}$ = velocidade inicial do consumo de TZD no intervalo 0 a 2 min;

$V_{i,p}$ = velocidade inicial de geração de produto;

$X_{TZD,máx}$ = conversão máxima de TZD;

$Y_{p,máx}$ = rendimento máximo de produto;

$t_{X,máx}$ = tempo para atingir conversão máxima de TZD;

$t_{Yp,máx}$ = tempo para atingir rendimento máximo da reação.

Na coluna intitulada “Queda Y_p ?” é indicado se foi observada a queda de rendimento ao longo da reação após atingir $t_{Y,máx}$.

As Figuras 13 e 14 e a Tabela 6 mostram que a pirrolidina apresentou os melhores resultados dos parâmetros analisados em termos de velocidade inicial de consumo de TZD, velocidade inicial de formação de produto, conversão máxima de TZD e rendimento máximo foram superiores às demais bases estudadas, onde os valores foram 8,4 mol L⁻¹ min⁻¹, 13,1 mol L⁻¹ min⁻¹, 100% e 100%, respectivamente. Outro parâmetro que se mostrou muito superior foi o tempo necessário para atingir o rendimento máximo, 50 min, enquanto para as demais bases este tempo foi 480 min, com exceção da piperazina, 330 min. As estruturas moleculares das bases piperidina e pirrolidina podem ser encontradas na Figura 15.

Figura 15 - Estrutura molecular da piperidina e da pirrolidina.

Adicionalmente, pode ser observado nas Figuras 13 e 14 e na Tabela 6 que outras 3 das 6 bases comparadas com a piperidina apresentaram resultados satisfatórios para a reação, sendo elas: feniletilamina, diaminoetano e piperazina. Os rendimentos com essas 3 bases foram 94, 94 e 99%, respectivamente, para 480 min de reação, sendo que a feniletilamina apresentou uma queda no rendimento entre 330 e 480 min, onde seu rendimento máximo foi de 98% em 330 min. Já para as bases diaminoetano e piperazina, o rendimento máximo ocorreu em 480 min.

Na Tabela 6 também é possível observar que a velocidade inicial de formação de produto é de 1,30, 1,18 e 0,90 mol L⁻¹ min⁻¹ para as bases diaminoetano, piperazina e feniletilamina, respectivamente. Portanto, a velocidade inicial da piperazina e do diaminoetano são semelhantes, já para feniletilamina é inferior. Adicionalmente, as conversões de TZD para essas bases em 480 min de reação foram de 89, 91 e 85% para feniletilamina, diaminoetano e piperazina, respectivamente.

As bases morfolina e propargilamina não mostraram bons resultados. A Figura 14 mostra que os rendimentos dessas bases ficaram abaixo das demais, sendo que o máximo rendimento foi de 64 e 55% para morfolina e propargilamina, respectivamente. As velocidades iniciais de formação de produto também são menores quando comparadas às outras bases estudadas e estão presentes na Tabela 6. A conversão de TZD foi outro parâmetro que não mostrou bons resultados, sendo que em 480 min as conversões foram de 65 e 44% também para morfolina e propargilamina, respectivamente.

Uma provável explicação para esses resultados pode estar relacionada com o *pKa* do ácido conjugado e o volume de *Van der Waals* das bases estudadas, pois com a diminuição do *pKa* do ácido conjugado há uma redução na basicidade, que é fundamental para que a reação possa ocorrer de acordo com o mecanismo das reações de *Knoevenagel*, sendo assim, há uma redução do rendimento da reação, visto que a morfolina e a propargilamina apresentam os menores valores de *pKa* do ácido conjugado. Porém não é somente o *pKa* que influencia no comportamento das bases, mas também o volume de *Van der Waals*, que possui relação direta

com o impedimento estérico, assim, quanto maior este fator, maior o impedimento estérico. O pK_a de cada base estudada e o volume de *Van der Waals* estão presentes na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 - Valores de pK_a e volume de *Van der Waals* para cada base estudada.

Base	pK_a do ácido conjugado	Volume de <i>Van der Waals</i> (Å ³)
Pirrolidina	11,31	79,97
Piperidina	11,22	97,32
Diaminoetano	10,71	69,02
Feniletilamina	9,93	127,7
Piperazina	9,82	92,85
Morfolina	8,51	89,60
Propargilamina	8,15	61,58

Fonte: <https://chemicalize.com>

6.1.2 Estudo de solventes

6.1.2.1 Reações utilizando piperidina como base

Foi realizado um estudo de solventes, metanol, etanol e *n*-propanol, que são os mais utilizados pela indústria químico-farmacêutica de acordo com BYRNE et al., (2016). Além de serem solventes considerados “verdes”, principalmente o etanol, que tem baixa toxicidade e baixo custo. Os resultados de conversão de TZD e rendimento de MBT para estes 3 solventes são mostrados nas Figuras 16 e 17.

Figura 16 - Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada respectivo solvente. Ensaios em triplicata. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.

Figura 17 - Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada respectivo solvente. Ensaios em triplicata. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.

A Figura 16 mostra que a conversão de TZD é praticamente a mesma para os três solventes estudados, até 20 min de reação. Para tempos maiores que 20 min, a reação é mais

lenta no metanol, ficando um pouco abaixo do etanol e *n*-propanol. Porém no final do ensaio, 480 min, a conversão da TZD para os três solventes é praticamente a mesma, 92%.

A Figura 17 mostra que os rendimentos para esses três solventes apresentados são significativamente diferentes durante toda reação. No final dos ensaios os rendimentos foram de 47, 70 e 99% para metanol, *n*-propanol e etanol, respectivamente. Além disso, fica evidente que no metanol a reação é mais lenta e que para esse solvente a reação não é seletiva, pois há uma alta conversão de TZD e baixo rendimento, ou seja, parte da TZD consumida não está formando o produto, MBT, que provavelmente sofre reações consecutivas, gerando subprodutos. Uma possível hipótese para esse fato é de que o MBT não é estável no metanol na presença da base piperidina. O mesmo comportamento é observado para o *n*-propanol, porém a diferença entre conversão de TZD e rendimento do produto é menor do que a apresentada pelo metanol, sugerindo que o MBT tenha uma maior estabilidade no *n*-propanol do que no metanol. Com esses resultados constatamos que o etanol é o mais indicado para essa reação no reator batelada, no qual foram obtidos elevadas conversões e rendimentos, cujos valores foram muito próximos entre si, mostrando que a TZD consumida gerou de fato o MBT.

6.1.2.2 Reações utilizando pirrolidina como base

Após o estudo de novas bases que promovessem a reação, foi definido que a pirrolidina seria a base ideal para substituir a piperidina, pois além de ser de fácil comercialização e mais barata, proporcionou melhores resultados na reação de síntese do MBT. Sendo assim, foi feito a seguir um estudo de solventes, metanol, etanol e *n*-propanol, com o objetivo de verificar se a pirrolidina apresentaria melhores resultados nos 3 solventes utilizados nesse trabalho. Para a reação com pirrolidina com o objetivo de construir uma curva mais precisa foram propostos novos instantes de amostragem, sendo eles em: 2, 4, 8, 12, 16, 20, 50, 80, 180, 330 e 480 min. Os resultados de conversão de TZD e rendimento da reação estão mostrados nas Figuras 18 e 19.

Figura 18 - Influência dos solventes na conversão de TZD. Ensaios realizados na temperatura de ebulição de cada solvente com pirrolidina (0,033 M) como base. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 19 - Influência dos solventes no rendimento da reação. Ensaios realizados na temperatura de ebulição de cada solvente com pirrolidina (0,033 M) como base. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

As Figuras 18 e 19 mostram que, assim como para as reações que utilizaram piperidina como base, no etanol foram obtidas as maiores conversões de TZD e de rendimento atingindo 100% para esses dois parâmetros, em 480 min de reação. Entretanto é possível notar que tanto para metanol quanto para *n*-propanol as conversões de TZD e rendimento foram

maiores do que aqueles obtidos com piperidina como base. A Figura 18 mostra que em 480 min de reação as conversões de TZD são de 80 e 87% para metanol e *n*-propanol respectivamente, enquanto para as reações com piperidina esses valores foram de 47 e 70%.

É interessante observar também nas Figuras 18 e 19 que a diferença observada entre a conversão de TZD e rendimento da reação para os solventes metanol e *n*-propanol utilizando piperidina como base, não ocorre para as reações com pirrolidina, onde as curvas de conversão de TZD e rendimento estão praticamente sobrepostas. Os valores de conversão e rendimento para o metanol em 480 min são de 81 e 82% respectivamente. Já para o *n*-propanol esses valores foram de 87% tanto para a conversão de TZD quanto para rendimento da reação. Lembrando que conversões maiores do que os rendimentos sugerem que pode estar ocorrendo degradação do produto, como já mencionado anteriormente.

Com estes resultados, pode-se concluir que o etanol é o solvente mais indicado também para as reações utilizando pirrolidina como base.

6.1.3 Estudo do tempo de reação

6.1.3.1 Reações utilizando piperidina como base

Com relação aos ensaios em batelada, foi determinado o tempo de reação que fornecesse elevados rendimentos, pois na literatura foram feitas reações em tempos de 20 a 40 hs (MOMOSE et al., 1991; SHYAM et al, 2013; BRUNO et al, 2002; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015) e não foi encontrado nenhum estudo ou verificação se esse tempo seria realmente necessário para essa síntese. Com o objetivo de verificar se haveria necessidade desse tempo de reação, foi realizado um ensaio em triplicata com amostragens em função do tempo, as quais foram analisadas por HPLC-UV. As amostras foram coletadas nos instantes 0, 4, 20, 80, 180, 330, 480 min, e determinou-se a curva de rendimento de MBT e conversão da TZD mostradas na Figura 20. As barras de erros correspondem a ± 1 desvio padrão.

Figura 20 - Rendimento do MBT e conversão da TZD em função do tempo para o processo batelada. Solvente: etanol. Base promotora da reação: piperidina, 0,053 M. $T = 78^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Esses ensaios foram realizados com piperidina 0,053 M como base e etanol como solvente que é a composição do meio reacional citada na literatura (BRUNO et al., 2002).

A Figura 20 mostra que o rendimento da reação de formação de MBT foi de 99% em 480 min de reação, o que mostra que esse tempo é suficiente para realização dos ensaios, pois para tempos maiores não haveria aumento significativo do rendimento para esta reação. A Figura 20 também mostra que a curva de conversão da TZD está muito próxima à curva de rendimento, dentro da estatística elas praticamente se sobrepõem. Isso indica que a reação é seletiva, onde toda a TZD consumida gera o produto de interesse.

6.1.3.2 Reações utilizando pirrolidina como base

Com os resultados de melhor concentração e melhor solvente para a reação de síntese do MBT utilizando a pirrolidina como base, foi constatado que não seria mais necessário o tempo de 480 min para a reação. Com a pirrolidina a velocidade inicial da reação é maior do que com a piperidina. O tempo de reação para atingir conversão máxima diminuiu para cerca de 80 min. Para verificação do tempo de reação necessário para alcançar conversão de TZD e rendimento da reação máximos, foram realizados ensaios com o etanol, que foi definido como melhor solvente para essa síntese. Esses resultados são mostrados na Figura 21.

Figura 21 - Rendimento do MBT e conversão da TZD em função do tempo para o processo batelada. Solvente: etanol. Base promotora da reação: pirrolidina, 0,033 M. T = 78°C (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 21 mostra que 130 min de reação é suficiente para alcançar 100% de conversão de TZD e rendimento da reação, onde em 20 min esses parâmetros já atingem valores próximos a 100%, ficando estáveis até 130 min. Com esses resultados, pode-se notar que as reações com pirrolidina têm uma velocidade inicial maior do que as reações com piperidina, que chega em conversões e rendimentos máximos somente em 480 min.

6.1.4 Estudo da concentração de piperidina

Com o etanol definido como melhor solvente para a reação proposta, foi realizado um estudo de concentração de base neste solvente, afim de verificar se a concentração de 0,053 M de piperidina citada na literatura era realmente a melhor em termos de conversão e rendimento. Sendo assim, foram testadas as concentrações de 0,040 e 0,067 M, ou seja, 25% a menos e a mais do que a concentração padrão 0,053 M. Esses resultados são mostrados nas Figuras 22 e 23.

Figura 22 – 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 23 - 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 22 mostra que a concentração de piperidina não afeta de forma significativa a conversão de TZD, contudo podemos notar que a concentração de 0,067 e 0,053 M mostram praticamente os mesmos resultados, atingindo a conversão final de 91 e 92% em 480 min, respectivamente. Para a concentração de 0,040 M a conversão de TZD foi um pouco menor comparada às demais, atingindo 86% em 480 min.

A Figura 23 mostra que o rendimento de MBT é influenciado significativamente com a concentração de piperidina. Para a concentração padrão de 0,053 M foi obtido o maior rendimento final de 99%. Enquanto que para as concentrações de 0,067 e 0,040 M apresentaram o mesmo rendimento final de 75%.

Uma provável explicação para esse fato é que no mecanismo da reação a piperidina primeiramente ataca o metileno da TZD deixando-o ionizado, com isso pode haver TZD ionizada no meio que não formou o produto, sendo assim, a conversão de TZD foi maior que o rendimento da reação.

6.1.5 Estudo da concentração da pirrolidina

Foram realizados ensaios com a mesma metodologia, 4 mmol de TZD, 4mmol de *p*-metoxibenzaldeído e 3,2mmol de pirrolidina em 60 mL de etanol como solvente. No entanto essa quantidade de base possivelmente degradou a TZD na reação a qual, ficou escura com um tom amarronzado e forte odor sulfídrico. Foi então proposto um estudo de concentração para a pirrolidina com a mesma metodologia adotada, com concentrações abaixo de 0,053 M, sendo elas de 0,027, 0,033 e 0,040 M no meio reacional. Os resultados desse estudo estão nas Figuras 24 e 25.

Figura 24 - Estudo de concentração de pirrolidina na conversão de TZD. Solvente: etanol. T = 78°C (refluxo) Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 25 - Estudo de concentração de pirrolidina para rendimento da reação. Solvente: etanol. T = 78°C (refluxo).

Os resultados mostrados nas Figuras 24 e 25 foram feitos em triplicata e mostram a eficácia da pirrolidina para essa reação. Com a utilização da pirrolidina como base a velocidade inicial de formação de produto aumentou e podemos verificar a estabilidade da reação a partir de 50 min. Com isso o tempo de ensaio pode passar de 480 para 130 min.

A Figura 24 mostra que as três concentrações de pirrolidina estudadas apresentam praticamente a mesma conversão de TZD, com as curvas sobrepostas, sendo que em 480 min, a conversão de TZD para concentração de 0,027, 0,033 e 0,040 M foram de 100, 100 e 98% respectivamente. Também é possível observar que a reação com a pirrolidina tem uma cinética mais rápida do que com piperidina. A Figura 25 mostra a estabilidade da reação em 50 min, porém para a concentração de 0,027 M houve uma queda de rendimento em 80 e 180 min, mas as três concentrações estudadas apresentaram rendimento final de 100%. Contudo foi definida a concentração de 0,033 M como a ótima para a reação pois utiliza uma quantidade menor de base que a 0,040 M e apresentou uma curva mais uniforme que a 0,027 M.

A hipótese sugerida para a superioridade da pirrolidina com relação a piperidina é o fato da pirrolidina ter um átomo de carbono a menos em sua estrutura molecular o que levaria a um menor impedimento estérico dessa molécula, fazendo com que o ataque a TZD ocorra de maneira mais efetiva favorecendo o mecanismo da reação.

6.2 SÍNTESE EM FLUXO NO MICRORREATOR CAPILAR UTILIZANDO PIPERIDINA COMO BASE

O produto MBT foi sintetizado em microrreator utilizando como solventes metanol, etanol e *n*-propanol. Foram testadas as duas melhores bases, piperidina e pirrolidina, para se fazer a comparação dos dois processos, e verificar se a pirrolidina também seria a melhor base também no processo em fluxo no microrreator. Devido à possibilidade de pressurização do microrreator de forma segura e fácil, foram feitos ensaios em temperaturas maiores do que as de ebulição dos solventes, sendo esta uma limitação do processo batelada.

6.2.1 *Determinação da distribuição do tempo de residência no MR*

Primeiramente foi realizado no MR um estudo de Distribuição do Tempo 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 do ensaio para determinar a DTR do sistema do MR está no Apêndice B desse trabalho.

Primeiramente é importante ressaltar que tempo espacial ou tempo de residência teórico é o tempo em que um volume infinitesimal leva para percorrer todo o comprimento do microrreator e é calculado pela razão do volume do microrreator pela vazão do fluido considerando um sistema ideal, eq. 15. Porém, em um sistema real há pontos mortos e caminhos preferenciais que alteram o tempo de residência, assim esse tempo é assumido como tempo médio de residência experimental, t_m (LEVENSPIEL, 1999).

$$\tau = \frac{V}{Q} \quad (15)$$

onde, V = volume total do microrreator (μL);

Q = vazão total do fluido ($\mu\text{L}/\text{min}$).

O tempo espacial calculado para o microrreator foi de 22,6 min. Através do ensaio de DTR, foi determinado um tempo médio de residência experimental, t_m , de 22 min.

Com os dados calculados e experimentais, foi possível construir uma curva de Concentração de TZD por tempo (Figura 26).

Figura 26 - Ensaio de DTR com perturbação em degrau. O gráfico apresenta a curva da função rampa (vermelha), a curva do modelo de DTR (azul) e os pontos experimentais de concentração.

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. Os dados experimentais divergiram levemente em relação à função rampa, que apresenta a idealidade do sistema, tanto no início do experimento quanto no final, mostrando que não o sistema é quase ideal e não há a formação de caminhos preferenciais e pontos mortos ao longo dos canais do microrreator.

6.2.2 Síntese do MBT em etanol

Após a realização dos estudos no processo batelada e definidas as melhores condições para a síntese do MBT, em termos de rendimento, conversão da TZD, melhor tempo de reação, melhor solvente e melhor base, essa síntese foi transposta para o microrreator, a fim de estudar o comportamento da reação no processo em fluxo contínuo e foram estudadas temperaturas acima da temperatura de ebulição do solvente. Os ensaios no MR foram feitos

em tempos médios de residência (t_m) de 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min que podem ser comparados com o tempo de reação do processo batelada.

Os resultados da conversão de TZD e rendimento da reação em etanol utilizando piperidina como base em temperaturas de 78 a 160°C estão mostrados nas Figuras 27 e 28.

Figura 27 - Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.

Figura 28 - Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.

As Figuras 27 e 28 mostram, que o estudo da temperatura é muito importante para o processo pois houve aumento significativo da conversão e rendimento.

A Figura 28, mostra que o rendimento da reação foi de 28, 42, 55, 71 e 72% para temperaturas de 78, 98, 120, 140 e 160°C, respectivamente, para um t_m de 20 min. O mesmo comportamento foi observado para conversão da TZD, como mostrado na Figura 27, que apresentou valores de 36, 48, 63, 79 e 82%, também para as temperaturas de 78, 98, 120, 140 e 160°C, respectivamente para t_m de 20 min.

Também é possível observar nas Figuras 27 e 28 que com o aumento de t_m a conversão de TZD e o rendimento da reação também aumentam. Na Figura 27 para 160°C, por exemplo, as conversões de TZD foram de 34, 49, 64, 73, 79 e 83% para t_m de 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min respectivamente. A Figura 28 mostra que os rendimentos, a 160°C foram de 27, 42, 59, 67, 70 e 73% para t_m de 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min respectivamente.

A Figura 28 também mostra que o rendimento do produto para t_m 16 e 20 min e temperaturas 140 e 160°C, foram praticamente iguais, de 70 a 73%. Esse comportamento sugere que foi atingida a temperatura limite para a reação, onde temperaturas maiores que 140°C não resultarão em aumento significativo do rendimento.

6.2.3 Síntese do MBT em metanol

Seguindo com o estudo de solventes no MR para posterior comparação com o reator batelada, foram realizados ensaios para o metanol, com o objetivo de verificar a influência da temperatura na reação com esse solvente em fluxo contínuo. Foram utilizados para os ensaios em metanol os mesmos parâmetros utilizados para o etanol, com o acréscimo de ensaios a temperatura de ebulição do metanol (65°C). Esses resultados de conversão de TZD e rendimento estão mostrados nas Figuras 29 e 30, respectivamente.

Figura 29 - Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: metanol. Base: piperidina 0,053 M.

Figura 30 – Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: metanol. Base: piperidina 0,053 M.

A Figura 29 mostra que, assim como no etanol a temperatura e o tempo médio de residência influenciaram significativamente o aumento da conversão de TZD. Foram obtidas conversões de TZD 26, 41, 57, 78, 88 e 100%, para temperaturas de 65, 78, 98, 120, 140 e

160°C, respectivamente, para $t_m=20$ min. Para $T=65^\circ\text{C}$ se observa uma queda na conversão para t_m maior que 12 min. Acredita-se que isso ocorreu devido à imprecisão experimental na amostragem, provocada pela alta volatilidade do metanol. De forma geral os ensaios com metanol foram menos precisos do que com etanol e *n*-propanol. Os motivos não são ainda muito claros, necessitando de mais estudos. Diferente do observado com o etanol, para o metanol a conversão da TZD cresce com a temperatura até 160°C e atinge o limite de 100% nessa temperatura.

A Figura 30 mostra que, o rendimento obtido em todas as temperaturas e t_m estudadas são menores que as conversões de TZD correspondentes, sendo esse, um comportamento também observado no batelada para o solvente metanol. Mostrando que esse solvente também não é o mais eficiente para a reação também no MR. Uma provável explicação para esse fato é que o MBT não é estável nesse solvente. A Figura 30 também mostra que a 65°C o comportamento é anômalo e o rendimento é maior do que a 98°C, para t_m maior que 12 min.

6.2.4 Síntese do MBT em *n*-propanol

O *n*-propanol também foi utilizado para estudo na reação de síntese do MBT no microrreator de fluxo contínuo, para verificar seu comportamento em temperaturas maiores que a temperatura de ebulição e para comparação com o processo batelada. Esses resultados são mostrados nas Figuras 31 e 32.

Figura 31 - Conversão da TZD no processo em fluxo no MR. Solvente: *n*-propanol. Base: piperidina 0,053 M.

Figura 32 - Rendimento da reação no processo em fluxo no MR. Solvente: *n*-propanol. Base: piperidina 0,053 M.

A Figura 31 mostra que as conversões de TZD para o *n*-propanol tiveram valores baixos, sendo que o maior valor foi de 44% a 140°C e $t_m = 20$ min. A conversão a 160°C foi menor do que a 120 e 140°C, em todos os t_m estudados, o que provavelmente indica que a

160°C outras reações prevalecem sobre o consumo da TZD ou que hajam reações inversas do produto regenerando a TZD.

A Figura 32 mostra que os rendimentos atingidos com esse solvente também não foram satisfatórios, apresentando rendimento de apenas 17% a 160°C e t_m de 20 min, o que sugere que houve a degradação do MBT. O maior rendimento encontrado foi de 35% para as temperaturas de 120 e 140°C, o que indica que acima de 120°C a reação é desfavorecida. Com esses resultados fica evidente que o *n*-propanol não é indicado para reação de síntese do MBT.

6.2.5 Comparação dos solventes metanol, etanol e *n*-propanol no microrreator

Com os resultados de conversão e rendimento obtidos nos três solventes gerados em todas as temperaturas e tempos médios de residência, foi possível fazer uma comparação da influência das temperaturas 98, 120, 140 e 160°C nos t_m de 2 a 20 min a fim de elucidar melhor os resultados obtidos e definir o solvente que proporciona o maior rendimento e conversão de TZD na síntese do MBT. Isso se faz importante para otimização do processo, sendo definidas as melhores condições para a reação. Esses estudos são mostrados nas Figuras 33 a 40.

Figura 33 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=98^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 34 – Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=98^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.

A Figura 33 mostra que no metanol foi obtida a maior conversão de TZD seguido do etanol e do *n*-propanol, com conversões finais de 57, 46 e 26% respectivamente, para $t_m=20$ min. Pode-se ver também pela inclinação das curvas que a velocidade inicial de consumo de TZD segue a mesma ordem, sendo maior para o metanol seguido do etanol e por último o *n*-propanol.

A Figura 34 mostra que o menor rendimento foi obtido em etanol atingindo 42% para $t_m=20$ min, enquanto que no metanol e *n*-propanol os rendimentos foram para este mesmo t_m 27 e 23%, respectivamente. Desta forma, se constata que, como ocorrido no batelada, no metanol a conversão de TZD é maior que o rendimento, o que sugere que o MBT não seja estável nesse solvente. O *n*-propanol apresenta a menor conversão e o menor rendimento, sendo este o pior solvente para ser utilizado nessa síntese.

Figura 35 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=120^\circ\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 36 - Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=120^{\circ}\text{C}$.
Base: piperidina, 0,053M.

Nas Figuras 35 e 36 estão mostrados os resultados de conversão e rendimento a 120°C . No metanol foi obtida a maior conversão de TZD 78% em $t_m=20$ min, seguido do etanol e *n*-propanol, nos quais foram obtidas conversões de 62 e 39%, respectivamente. Porém para os resultados de rendimento no etanol são superiores do que no metanol e *n*-propanol, atingindo 57% em $t_m=16$ min. Já no *n*-propanol, mesmo a 120°C não mostra resultados satisfatórios em termos de conversão de TZD e rendimento da reação, onde o rendimento atingido foi de apenas 34%, valor bem próximo do metanol que chegou a 37% ambos em $t_m=20$ min.

Figura 37 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=140^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 38 - Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=140^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.

A Figura 37 mostra que a 140°C o comportamento para conversão de TZD se mantém para os três solventes estudados, onde o metanol atinge uma alta conversão de TZD, 87% em $t_m=20$ min, enquanto os solventes metanol e *n*-propanol apresentam 78 e 44% respectivamente. Porém na Figura 38 se pode observar que no *n*-propanol o rendimento final

foi de 36%, que é maior do que no metanol, 30%. Esse comportamento foi diferente ao das temperaturas estudadas anteriormente, onde no *n*-propanol o rendimento sempre foi menor. Contudo o maior rendimento ainda ocorre no etanol e há uma tendência de estabilização para t_m maior que 16 min, com rendimentos de 70 a 71%. Esta observação sugere que, para $T=140^\circ\text{C}$, tempos médios de residência maiores que 20 min, não resultariam em aumento significativo do rendimento para o etanol.

Figura 39 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=160^\circ\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 40 - Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol no processo em fluxo $T=160^{\circ}\text{C}$.
Base: piperidina, 0,053M.

A Figura 39 mostra que a 160°C no metanol a conversão de TZD atinge 100% para t_m 16 min, enquanto no etanol a conversão foi de 83% para $t_m=20$ min com tendência de crescimento para valores maiores de tempos médios de residência. No *n*-propanol a conversão foi a menor, 36% para $t_m=20$ min e com tendência de crescimento para tempos médios de residência maiores. Esse comportamento apresentado pelos três solventes se manteve para todas as temperaturas estudadas, como mostrado nas Figuras 33, 35, 37 e 39, nas quais no metanol a conversão de TZD é sempre maior, seguido do etanol e do *n*-propanol. A hipótese sugerida para o *n*-propanol apresentar valores baixos de conversão é que esse solvente tem a maior molécula comparada ao metanol e etanol, isso faz com que a molécula de *n*-propanol, por ser maior, atrapalharia a interação do sítio ativo da TZD com o aldeído. Sendo assim, no metanol, que tem a menor cadeia, a conversão de TZD teria valores maiores.

Por outro lado, acredita-se que o produto (MBT) não se mantém estável no metanol, que apresenta baixos valores de rendimento, como mostrado nas Figuras 34, 36, 38 e 40, e as maiores conversões, conforme mostrado nas Figuras 33, 35, 37 e 39. A Figura 40 mostra que o rendimento máximo no metanol é de 38% para $t_m=8$ min, e não tem crescimento significativo para tempos médios de residência maiores. Também pode-se observar na Figura 40 que no etanol os rendimentos são maiores, chegando a 72% em $t_m=20$ min. Também é possível observar na Figura 40 que a velocidade inicial de formação de produto no metanol e etanol são semelhantes, $0,0070 \text{ M min}^{-1}$ e $0,0081 \text{ M min}^{-1}$, respectivamente, porém após 2

min a velocidade de formação do MBT cai no metanol tendendo à estabilização. Enquanto para o etanol o rendimento continua com tendência de crescimento.

Sendo assim, fica evidente que o etanol é o solvente mais adequado para esta síntese em fluxo contínuo no MR, e também no processo batelada, pois foi neste solvente que foram obtidos os maiores valores de rendimento, e, conseqüentemente, menor formação de subprodutos, constatado através dos resultados de conversão de TZD e rendimento da reação muito próximos.

6.3 COMPARAÇÃO DOS PROCESSOS: FLUXO E BATELADA UTILIZANDO PIPERIDINA COMO BASE

Para realizar a transposição do processo batelada para fluxo contínuo utilizando microrreator e comprovar as vantagens que esse equipamento proporciona, foram gerados gráficos comparativos dos dois processos em termos de conversão de TZD e rendimento da reação, para o solvente etanol que foi definido como o melhor solvente para essa síntese, a fim de verificar se é factível essa mudança de processo. Na Figura 41 a 44 estão mostrados os resultados de conversão da TZD e rendimento no etanol e tempo de reação de 0 a 480 min. Os ensaios de microrreator foram realizados em duplicata e os ensaios do batelada em triplicata.

Figura 41 – Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Na Figura 42 estão mostrados os resultados de conversão da TZD no etanol e tempo de reação de 0 a 20 min, para se fazer uma comparação mais precisa do processo batelada com o processo em fluxo no MR.

Figura 42 - Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Na Figura 43 estão mostrados os resultados de rendimento da reação no etanol e tempo de reação de 0 a 480 min. Na Figura 44 estão mostrados os resultados de rendimento da reação no etanol e tempo de reação de 0 a 20 min, para se fazer uma comparação mais precisa do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator.

Figura 43 - Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Figura 44 - Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. t =tempo de reação no processo batelada. t_m =tempo médio de residência no microrreator. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

As Figuras 41 e 42 mostram a conversão de TZD nos dois processos para a reação utilizando etanol como solvente e piperidina como base, sendo a reação até 480 min no batelada a 78°C, e para o microrreator, até $t_m=20$ min em 78 e 140°C. Foi utilizada para

comparação a temperatura de 140°C no MR por ser a temperatura na qual foram obtidos maiores conversões e rendimentos.

Analisando as Figuras 41 e 42, pode-se notar que a 78°C os dois processos apresentam resultados semelhantes de conversão de TZD na mesma temperatura (78°C), o que mostra que o MR tem a mesma eficiência do reator batelada, porém com um volume 30 vezes menor, o que traz um ganho de espaço devido à significativa intensificação do processo. Outra vantagem da utilização do MR é o fato da possibilidade de operar com temperaturas mais elevadas com maior segurança, é evidente o ganho de conversão de TZD a 140°C, chegando a 78% em 20 min, já o processo batelada somente atinge essa conversão após 300 min da reação.

As Figuras 43 e 44 mostram que a 78°C o rendimento no processo batelada e no MR são praticamente iguais. No entanto, a 140°C o rendimento atinge 71% em 20 min, e no batelada para se atingir esse rendimento são necessários cerca de 150 min.

Uma hipótese para explicar o motivo de a reação a 78°C não ter maior conversão e rendimento no MR apesar das vantagens de difusão facilitada e maiores taxas de transferência de calor e massa parece ser o fato de que no MR são favorecidas as reações rápidas, com tempo de meia vida da ordem de segundos (BOGDAN et al., 2009). A reação da TZD com *p*-metoxibenzaldeído é uma reação mais lenta, com tempo de meia vida superior a 10 min e, desta forma, o processo é controlado pela reação química e não pelo processo difusivo das espécies químicas. No entanto o processo traz vantagens de segurança e qualidade do produto (ROBERGE et al., 2005), além de permitir o aumento seguro de temperatura e consequente aumentos significativos de conversão e rendimento da reação, já mostrados neste texto.

6.3.1 *Produção e número de microrreatores (n°MR)*

Para completar o estudo de comparação entre o processo batelada e em fluxo no microrreator, foi determinada a produção nos dois processos, de modo a gerar mais informações para a aplicação de microrreatores em escala industrial. Por este motivo foi criado o parâmetro número equivalente de microrreatores, n°MR, que é o número de MR, associados em paralelo, necessários para produzir a mesma massa de produto de um reator batelada de 60 mL de volume e em uma batelada de 480 min.

Na Figura 45 são mostrados os resultados de produção e de número equivalente de microrreatores para o etanol.

Figura 45 – Produção (Prod) e número de microrreatores, para o etanol. Prod. MR 78°C = produção do MR a 78°C; Prod. MR 140°C = produção do MR a 140°C; n°MR. 78°C = número de MR necessários para se atingir a mesma produção do batelada a 78°C; n°MR. 140°C = número de MR necessários para se atingir a mesma produção do batelada a 140°C.

A Figura 45 mostra que a produção no microrreator a 78°C é praticamente constante em todos os tempos médios de residência, sendo $0,413 \text{ g min}^{-1}$. Porém, a 140°C, a produção no MR diminui com o aumento de t_m , sendo que para $t_m=2 \text{ min}$ a produção é de $2,71 \text{ g min}^{-1}$ e em 20 min é de $1,00 \text{ g min}^{-1}$. Isso ocorre pois, a 140°C, a velocidade de formação de produto é maior no início da reação, ou seja, a velocidade de formação de produto diminui com o tempo.

O n°MR tem o comportamento oposto ao da produção, ou seja, quanto maior a produção no MR, menor será o n°MR, pois quanto mais um único MR produz, menos MRs seriam necessários para obter a mesma produção de uma batelada. Como a 78°C a produção do MR foi praticamente constante, o n°MR segue a mesma tendência, sendo praticamente constante para todos os tempos médios de residência. Nesta temperatura, seriam necessários cerca de 5 MRs associados em paralelo para suprir a produção de uma batelada. Ao analisar o n°MR a 140°C pode-se notar uma tendência crescente, ou seja, oposto a produção nessa temperatura. Enquanto para $t_m=2 \text{ min}$ um único MR produziria mais que uma batelada, em 20 min seriam necessários 2 MRs associados em paralelo para equivaler à produção de uma batelada.

6.4 SÍNTESE EM FLUXO NO MICRORREATOR CAPILAR UTILIZANDO PIRROLIDINA COMO BASE

Após os estudos feitos com a base piperidina foram realizados ensaios no MR com a base pirrolidina, a qual apresentou as maiores conversões e rendimentos no processo batelada. Sendo assim, foram testados os mesmos solventes (metanol, etanol e *n*-propanol) usando pirrolidina como base da reação. Os ensaios no MR utilizando a pirrolidina foram feitos utilizando a melhor concentração dessa base determinada no processo batelada, ou seja, 0,033 M. Também foram estudados tempos médios de residência maiores que 20 min com o objetivo de melhorar a comparação com o processo batelada buscando por conversões e rendimentos máximos. Os tempos médios de residência estudados na reação com a pirrolidina foram 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 50 e 70 min.

6.4.1 Síntese do MBT em etanol

Nos ensaios no MR usando etanol foram estudadas temperaturas de 78 a 160°C seguindo a mesma metodologia dos ensaios realizados com piperidina. Foram então, gerados gráficos de conversão de TZD e rendimento, para posterior comparação com o processo batelada. Estes resultados são mostrados nas Figuras 46 e 47.

Figura 46 - Conversão da TZD, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.

Figura 47 – Rendimento da reação, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.

A Figura 46 mostra que o aumento da conversão para temperaturas maiores que 140°C não é significativo, e atinge 100% para $t_m=16$ min. Conversão máxima, 100%, também foi observada para temperaturas de 98 e 120°C , nos tempos médios de residência 70 e 50 min, respectivamente; a 78°C a maior conversão de TZD foi de 87% para $t_m=70$ min.

A Figura 47 mostra que o rendimento da reação cresce significativamente com a temperatura até 120°C ; para temperaturas maiores o aumento de rendimento com a temperatura é pouco expressivo

Vale ressaltar também que todos os resultados obtidos para a reação com a pirrolidina foram melhores em termos de conversão de TZD e rendimento da reação do que os resultados utilizando piperidina como base. Ao se utilizar piperidina não o foi alcançado 100% de conversão ou rendimento em nenhuma temperatura estudada.

6.4.2 Síntese do MBT em metanol

Seguindo com os estudos no MR foram realizados ensaios com o metanol, com o intuito de verificar seu comportamento utilizando pirrolidina como base, em diferentes temperaturas, sendo elas 65, 78, 98, 120, 140 e 160°C . Os resultados de conversão de TZD e rendimento da reação, para esse solvente, são mostrados nas Figuras 48 e 49.

Figura 48 - Conversão da TZD, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M.
Solvente: metanol.

Figura 49 - Rendimento da reação, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M.
Solvente: metanol.

As Figuras 48 e 49 mostram que a conversão de TZD é sempre maior que o rendimento da reação em todas as temperaturas estudadas, fenômeno que foi recorrente no processo batelada utilizando a piperidina. Porém com a pirrolidina no batelada esse comportamento não ficou tão evidente como no MR. Pode-se perceber a 140°C por exemplo,

onde a conversão de TZD atinge praticamente 100%, enquanto o rendimento é de apenas 80% ambos para $t_m=2$ min.

Analizando a influência do tempo médio de residência na conversão de TZD, verificou-se que para $T=65$ e 78°C mostra tendência de crescimento com t_m , mesmo para valores de t_m maiores que 70 min. Para T maior que 78°C , se observa uma tendência à estabilização da conversão com o aumento do t_m . As estabilizações das conversões para as temperaturas de 98 e 120°C tiveram valores de 75 e 88% em tempos médios de residência 30 e 20 min, respectivamente. Nas temperaturas de 140 e 160°C as conversões foram de 100% em tempos médios de residência 12 e 4 min, respectivamente.

A Figura 49 mostra que para as temperaturas de 78, 98, 120 e 160°C os rendimentos se estabilizam em 56, 59, 54 e 60% respectivamente, em t_m a partir de 30, 20, 30 e 12 min, respectivamente. Esse fato sugere que o MBT não é estável nesse solvente, e que provavelmente se decompõe formando subprodutos. O maior rendimento para essa síntese, 82%, foi obtido a 140°C e $t_m=16$ min. Para t_m maior que 16 min é notada uma queda no rendimento, que sugere que o produto esteja sendo consumido em reações subsequentes. Para corroborar com a hipótese de degradação do produto, se pode observar na Figura 49 que para $T=65^\circ\text{C}$ o rendimento tende a crescer significativamente mesmo para t_m maior que 70 min. Se deve salientar também que o rendimento à 65°C é praticamente igual ao obtido para 140°C , aproximadamente 80%, ambos para $t_m=70$ min.

Constata-se que no etanol foram obtidas maiores conversões e rendimentos do que no metanol, além de maior estabilidade do produto.

6.4.3 Síntese do MBT em *n*-propanol

Após os estudos feitos com etanol e metanol, a síntese em microrreator foi conduzida também para o solvente *n*-propanol utilizando pirrolidina como base, para comparação com os resultados obtidos com piperidina e para estudos com esses três solventes em pirrolidina. Este estudo é importante para gerar informações relevantes da intensificação desse processo, e para uma possível aplicação industrial. Os resultados apresentados para conversão de TZD e rendimento da reação utilizando *n*-propanol como solvente em temperaturas de 98 a 160°C estão mostrados nas Figuras 50 e 51.

Figura 50 - Conversão da TZD, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M.
Solvente: *n*-propanol.

Figura 51 - Rendimento da reação, no processo em fluxo no microrreator. Base: pirrolidina, 0,033 M.
Solvente: *n*-propanol.

A Figura 50 mostra que a conversão cresce com a temperatura até 140°C, não havendo aumento significativo a 160°C. Para as temperaturas de 120, 140 e 160°C, foi atingida conversão máxima, 100%, nos tempos médios de residência 50, 30 e 20 min, respectivamente. A 98°C se observa uma tendência de crescimento significativa da conversão para tempos médios de residência superiores a 70 min, para o qual a conversão já foi bastante elevada, 77%.

É importante observar que a velocidade inicial de consumo de TZD cresce com a temperatura até 140°C e é a mesma, a 140 e 160°C. O aumento da velocidade inicial de 98 a 140°C e o aumento pouco significativo de 140 para 160°C, indicam que a energia de ativação da reação diminui com o aumento da temperatura. Este comportamento indica a mudança do mecanismo da reação e que envolve etapas em série (LEVENSPIEL, 1999).

A Figura 51 mostra um comportamento cinético da reação que evidencia a presença de reações consecutivas a altas temperaturas (LEVENSPIEL, 1999). A 98°C o rendimento cresce com o tempo médio de residência significativamente e sugere o mesmo comportamento mesmo para t_m maior que 70 min. A 120°C o crescimento é ainda maior e atinge rendimento máximo, 100%, para $t_m=50$ min. A 140 e 160°C os resultados são semelhantes, porém se estabilizam a $t_m=12$ min, em 80% mesmo valor alcançado a 98°C para $t_m=70$ min. Os menores rendimentos a 140 e 160°C evidenciam que o produto sofre reações consecutivas de degradação que podem ser favorecidas pelo solvente e base.

6.4.4 Comparação dos solventes metanol, etanol e n-propanol no microrreator

Como feito para a base piperidina, foi feita uma comparação da influência dos solventes na conversão de TZD e rendimento da reação nas temperaturas de 98, 120, 140 e 160°C. Esses resultados são mostrados nas Figuras 52 a 59. Nas Figuras 52 e 53 a seguir são mostrados os resultados de conversão e rendimento a 98°C.

Figura 52 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=98^{\circ}\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Figura 53 – Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=98^{\circ}\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

A Figura 52 mostra que no metanol foi obtida a maior conversão de TZD e a maior velocidade inicial da reação, atingindo 100% em 70 min. No entanto no metanol as conversões tem valores muito próximos ao do etanol até $t_m=16$ min. Para valores de t_m maiores a conversão no metanol é menor do que no etanol, e atinge um valor máximo de 75% em $t_m=20$ min. A menor conversão da TZD foi obtida no *n*-propanol. No entanto, há uma

tendência significativa de crescimento da conversão, mesmo para t_m maior que 70 min. Coincidentemente a conversão máxima da TZD, 75%, é a mesma no metanol e *n*-propanol para $t_m=70$ min. Uma hipótese para o favorecimento da reação em etanol em relação ao metanol e *n*-propanol é discutida a seguir. O metanol é a menor molécula e mais polar, e por este motivo, solvata significativamente a base e o metileno ativado da TZD (Figura 6) impedindo a reação. O *n*-propanol por ser maior e menos polar impede menos a reação do que o metanol. Ao que parece o etanol o tamanho e polaridade que impede a reação.

A Figura 53 mostra que no etanol são obtidos os maiores rendimentos, atingindo 100% em $t_m=30$ min. No metanol o rendimento é de 59% que é atingido em $t_m=16$ min. No *n*-propanol o rendimento máximo, 77%, é atingido em $t_m=70$ min.

Esses resultados mostram mais uma vez que a conversão da TZD é maior que o rendimento da reação para o metanol, o que indica que o MBT realmente não é estável nesse solvente. No etanol e *n*-propanol a conversão e o rendimento tem valores próximos.

Nas Figuras 54 e 55 a seguir são mostrados os resultados de conversão e rendimento a 120°C.

Figura 54 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=120^\circ\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Figura 55 - Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=120^{\circ}\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

As Figuras 54 e 55 mostram que o comportamento no metanol e etanol são semelhantes com o apresentado nas Figuras 52 e 53. Porém no metanol há uma estabilidade na conversão de TZD, 88%, em t_m maior que 20 min, enquanto o rendimento da reação tem uma tendência de queda entre 20 e 30 min de 62 para 53%. O *n*-propanol tem resultado diferente de 98 para 120°C , onde a conversão e rendimento são de 100% em t_m maior que 50 min.

O etanol foi o melhor em termos de conversão, rendimento e velocidade inicial da reação, atingindo 100% de rendimento em $t_m=16$ min, como mostrado na Figura 55.

Nas Figuras 56 e 57 a seguir são mostrados os resultados de conversão e rendimento a 140°C .

Figura 56 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=140^{\circ}\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Figura 57 - Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=140^{\circ}\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

A Figura 56 mostra que a conversão de TZD foi de 100%, em 140°C , para todos os solventes estudados em tempos médios de residência maiores que 20 min. O metanol atingiu 100% de conversão $t_m=12$, seguido do etanol em 16 min e por último o *n*-propanol em 20 min. Porém a essa temperatura os três solventes têm comportamento muito semelhante para esse parâmetro.

A Figura 57 mostra que o etanol apresenta resultados de rendimento coincidentes as conversões, com valor de 100% em tempos médios de residência maiores que 20 min. No *n*-propanol há uma queda de rendimento entre os tempos médios de residência de 12 e 30 min, sendo que o valor cai de 90 para 80%. O mesmo ocorre para o metanol que apresenta uma queda no rendimento entre 16 e 20 min de 83 para 73%.

Provavelmente pela temperatura muito alta para o metanol e o *n*-propanol há reações subsequentes do MBT formado, uma possível explicação é que esses solventes apresentem uma solvatação menos eficiente devido ao tamanho da molécula.

Nas Figuras 58 e 59 a seguir são mostrados os resultados de conversão e rendimento a 160°C.

Figura 58 - Conversão da TZD em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=160^{\circ}\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Figura 59 - Rendimento da reação em metanol, etanol e *n*-propanol, no processo em fluxo no microrreator. $T=160^{\circ}\text{C}$. Base: pirrolidina, 0,033 M.

A Figura 58 mostra que para as reações a 160°C os resultados de conversão de TZD, foram semelhantes aos resultados apresentados para 140°C na Figura 56. O metanol tem conversão de TZD, 100%, em tempos médios de residência maiores que 4 min. O etanol atinge 100% em tempos médios de residência maiores que 16 min. O *n*-propanol conversão de TZD, 100%, em tempos médios de residência maiores que 30 min.

A Figura 59 mostra o rendimento da reação para o metanol, foi inferior a conversão de TZD, com o valor de 59% em $t_m=12$ min. O mesmo ocorre com o *n*-propanol, porém apresenta rendimento superior ao do metanol, 84%, $t_m=12$ min. O etanol foi o solvente obteve o melhor resultado rendimento máximo, 100%, $t_m=30$ min.

Fica nítido que as reações com o pirrolidina apresentam resultados melhores que as reações com piperidina, muito provavelmente porque a pirrolidina tem um átomo de carbono a menos que a piperidina, fazendo com que essa base tenha um menor impedimento estérico na reação. Em todas as temperaturas e t_m estudados os resultados da pirrolidina em termos de conversão de TZD e rendimento da reação foram superiores aos da piperidina. É possível perceber também, que o etanol é o melhor solvente para síntese do MBT tanto em piperidina como em pirrolidina, que também apresentou melhores resultados nos termos estudados, em alguns casos a conversão de TZD foi maior para o metanol, porém o rendimento do MBT foi sempre maior para o etanol. Sendo assim, fica definido a pirrolidina como sendo a melhor base estudada e o etanol o melhor solvente.

6.5 COMPARAÇÃO DOS PROCESSOS: FLUXO E BATELADA UTILIZANDO PIRROLIDINA COMO BASE

Com o objetivo de mostrar que o processo em fluxo contínuo utilizando MR para síntese do MBT com pirrolidina como base pode ser uma alternativa aos processos bateladas, mais comumente utilizados pela indústria químico-farmacêutica, foram gerados gráficos que podem comparar de forma direta em termos de conversão de TZD e rendimento da reação, os dois processos. Para essa comparação foi definido etanol como solvente por ser o solvente que apresentou os melhores resultados nos dois processos, justificando assim a comparação. Esses resultados são mostrados nas Figuras 60 a 63.

Figura 60 - Resultados de conversão da TZD com etanol, até 130 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.

Figura 61 - Resultados de conversão da TZD com etanol, até 70 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.

Figura 62 - Resultados do rendimento do produto com etanol, até 130 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.

Figura 63 - Resultados do rendimento do produto com etanol, até 70 min, comparando a síntese à temperatura de 78 e 140°C no microrreator com a 78°C no batelada.

As Figuras 60 a 63 mostram que a síntese do MBT no microrreator a 78°C apresenta resultados inferiores aos resultados apresentados no processo batelada realizado na mesma temperatura, tanto para conversão de TZD quanto para rendimento da reação. Para o processo batelada é atingida conversão de TZD de 100% em 30 min de reação, enquanto que para o microrreator é atingido 87% em t_m de 70 min. Segundo Bogdan et al., (2009), isso se deve ao fato do MR ser muito eficiente em reações rápidas, onde o tempo de meia vida das reações são da ordem de segundos, como a reação de síntese do MBT não é uma reação rápida, o MR perde parte da eficiência.

Entretanto, por ser um equipamento onde pode-se operar com temperaturas acima da de ebulição dos solventes, com ajuda da pressurização do sistema de forma fácil e segura, a reação conduzida a 140°C, temperatura considerada ótima para a síntese, foi possível obter rendimento e conversão de TZD de 100% de maneira mais eficaz que no batelada. Para o MR a 140°C é atingido 100% de conversão da TZD e rendimento do produto em 16 min de t_m . Pode-se notar também que a velocidade inicial de formação de MBT é maior para reação no MR a 140°C.

6.6 ENSAIO DE LONGA DURAÇÃO

Foi realizado um ensaio de longa duração no processo em fluxo no MR, com o objetivo de verificar a estabilidade desse equipamento em regime permanente ao longo de 480 min. Esse ensaio visa determinar se todo o sistema do MR se mantém estável em várias horas de produção, com rendimento constante indicando que esse equipamento pode operar industrialmente. No ensaio de longa duração a temperatura foi fixada em 120°C e t_m em 20 min utilizando etanol como solvente e pirrolidina como base. O procedimento experimental está descrito no Apêndice D. O resultado desse estudo é mostrado na Figura 64.

Figura 64 – Verificação da estabilidade de operação do processo em fluxo no microrreator. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. $Q_{\text{total}}=100\mu\text{L min}^{-1}$. $t_m=20$ min.

Primeiramente, vale ressaltar que, para a realização desse ensaio, a vazão foi ajustada para um t_m de 2 min, quando o meio reacional estava passando por todo o sistema a vazão foi ajustada para um t_m de 20 min, e as amostragens começaram. Devido a isso o rendimento começa no instante 0 em 30%, que corresponde ao rendimento da reação com t_m de 2 min.

A Figura 64 mostra que 35 min após o início das amostragens o rendimento foi de 94%, e ficou em torno desse valor até 480 min de operação, mostrando que o MR pode operar por muitas horas em regime permanente de operação.

6.7 CINÉTICA E PARÂMETROS TERMODINÂMICOS

Para determinar a ordem da reação da TZD com o *p*-metoxibenzaldeído foi utilizado o método de excesso de um dos reagentes de modo que a variação de sua concentração em função do tempo seja praticamente constante quando comparado com a concentração do outro reagente. Desta forma, a equação da taxa foi tratada matematicamente de acordo com o modelo de primeira ordem descrito em House (2007). As Figuras 65 e 66 mostram esses resultados com excesso de aldeído e excesso de TZD, respectivamente.

Figura 65 – Determinação da ordem da reação em relação à TZD. Cinética de primeira ordem com excesso de aldeído. Ensaio realizado com 60 mL de *p*-metoxibenzaldeído e 4 mmol de TZD. Base: pirrolidina, 0,033M. Sem solvente.

Figura 66 - Determinação da ordem da reação em relação ao aldeído. Cinética de primeira ordem com excesso de TZD. Ensaios realizados com 4mmol de TZD e 0,2 mmol de p-metoxibenzaldeído. Base: pirrolidina, 0,033M. Solvente: etanol.

A Figura 65 mostra que o modelo matemático de primeira ordem para a TZD foi bem ajustado aos resultados de concentração de TZD, pois o valor de $R^2 = 0,933$, ficou muito próximo de 1,0. A Figura 66 mostra que para o aldeído o modelo matemático de primeira ordem também teve um bom ajuste, com $R^2 = 0,925$. com esses resultados pode-se concluir que a reação é de ordem 1 para cada reagente.

Constatado que a reação é de ordem 1 para cada um dos reagentes foi utilizado o modelo matemático de segunda ordem global da reação, descrito em LEVENSPIEL (1999), para se determinar a constante cinética (k) em cada uma das temperaturas estudadas (65, 78, 98, 120, 140 e 160°C) nos três solventes estudados (metanol, etanol e *n*-propanol) para as bases piperidina e pirrolidina. Os valores de k estão mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 - Constante da taxa da reação de segunda ordem, k (L mol⁻¹ s⁻¹), em diferentes temperaturas para metanol, etanol e *n*-propanol em piperidina (0,053 M) e pirrolidina (0,033 M) como base.

T (°C)	Metanol		Etanol		<i>n</i> -Propanol	
	Piperidina	Pirrolidina	Piperidina	Pirrolidina	Piperidina	Pirrolidina
65	4,88E-03	1,48E-02	-----	1,32E-02	-----	1,42E-02
78	8,34E-03	1,43E-02	7,18E-03	1,70E-02	-----	3,51E-03
98	1,65E-02	3,90E-02	1,02E-02	3,51E-02	3,99E-03	1,89E-02
120	3,90E-02	4,44E-02	1,95E-02	6,07E-02	7,68E-03	4,02E-02
140	7,18E-02	4,20E-02	4,05E-02	1,83E-01	8,34E-03	6,31E-02
160	-----	-----	5,03E-02	2,29E-01	7,17E-03	1,99E-02

Na Tabela 8 existem lacunas, onde os dados não foram gerados por falta de piperidina para realizar o ensaio, ou por impossibilidade experimental.

A Tabela 8 mostra que, como esperado, a constante da taxa k aumenta com o aumento da temperatura, com exceção do *n*-propanol a 160°C que tanto em piperidina, quanto em pirrolidina apresenta valores menores que a 140°C. Entretanto notou-se anteriormente que o *n*-propanol não mostrou bons resultados para a síntese proposta, mesmo em altas temperaturas. A Tabela 8 também mostra que os valores de k para as reações com pirrolidina são sempre maiores que para reações com piperidina, o que coincide com os resultados obtidos anteriormente, onde a pirrolidina se mostrou mais eficaz para essa síntese, atingindo conversões e rendimentos máximos em menor tempo que a piperidina.

Com os valores de k definidos foi possível determinar a energia de ativação E_a , e os parâmetros termodinâmicos, variação de entalpia (ΔH) e variação de entropia (ΔS) através do tratamento matemático descrito no item 5.5.6 desse trabalho. Esses resultados estão mostrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Grandezas termodinâmicas, E_a , ΔH e ΔS no metanol, etanol e *n*-propanol, para piperidina (0,053 M) e pirrolidina (0,033 M) como bases.

Solvente	E_a (cal/mol)		ΔH (cal/mol)		ΔS (cal/mol K)	
	Piperidina	Pirrolidina	Piperidina	Pirrolidina	Piperidina	Pirrolidina
Metanol	10233	1955	9478	2702	-46	-44
Etanol	8913	8303	8140	7543	-47	-47
<i>n</i> -Propanol	5464	4431	4689	100829	-46	-46

A Tabela 9 mostra que, a E_a para a pirrolidina é menor que para a piperidina nos três solventes estudados, mas para o metanol essa diferença é mais evidente de 10233 e 1955 para piperidina e pirrolidina respectivamente.

A Tabela 9 também mostra que o ΔH é menor para pirrolidina nos solventes metanol e etanol, já para o *n*-propanol o valor foi muito superior, o que indica que os resultados de *n*-propanol podem conter imprecisões. Para os valores de ΔS pode-se notar que são muito semelhantes, o que mostra que esse parâmetro não é influenciado pelo solvente, nem pela base utilizada.

Esses resultados corroboram com os melhores resultados em termos de conversão, rendimento e velocidade inicial obtidos ao se usar pirrolidina como base.

Com os valores de ΔH e ΔS , foi possível calcular os valores da energia livre de Gibbs em todas as temperaturas e solventes estudados anteriormente para as bases piperidina e pirrolidina. Esses resultados estão mostrados nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 - Valores de ΔG para diferentes temperaturas no metanol, etanol e *n*-propanol, utilizando piperidina (0,053 M) como base.

Solvente	$T (^{\circ}\text{C})$					
	65	78	98	120	140	160
Metanol	25294	25806	26736	27759	28689	-----
Etanol	-----	24667	25608	26643	27585	28526
<i>n</i> -Propanol	-----	-----	21759	22771	23691	24611

Tabela 11 - Valores de ΔG para diferentes temperaturas no metanol, etanol e *n*-propanol, utilizando pirrolidina (0,033 M) como base.

Solvente	$T (^{\circ}\text{C})$					
	65	78	98	120	140	160
Metanol	17648	18132	19011	19977	20856	-----
Etanol	23516	25967	26892	27909	28834	29759
<i>n</i> -Propanol	26566	27075	25432	26265	27404	28343

As Tabelas 10 e 11, como esperado, mostram que os valores de ΔG são positivos para todas as temperaturas e solventes utilizados, tanto nas reações com piperidina quanto em pirrolidina, indicando que a reação entre TZD e o *p*-metoxibenzaldeído não é espontânea, devido a isso necessita de uma base para ocorrer.

6.8 CARACTERIZAÇÃO DO MBT

A identificação do MBT foi realizada por meio das análises de ponto de fusão, FT-IV e RMN ^1H e ^{13}C . O ponto de fusão apresentado pela literatura está na faixa de 218,1 a 219,9°C (KIEL et al., 2015). Porém, para o produto obtido em batelada o ponto de fusão foi de 220,0 a 221,3°C. Essa diferença foi atribuída a alguma impureza presente mesmo após a recristalização.

Tendo em vista que a análise de ponto de fusão apresentou um bom resultado foi realizada análise de infravermelho a fim de determinar se todas as funções orgânicas do composto de interesse. Segundo Yang; Yang (2011) foram identificados os seguintes alargamentos de I.V. (KBr): 3137 (N-H), 1687 (C=O) e 1585 (C=O). Já para a análise do composto sintetizado (Figura 67) foram encontrados alargamentos; (N-H), 2360 (C=O) e 1687 (C=O), 1579 o que demonstra sua semelhança com a literatura além disso é possível observar um alargamento em 821 (Ar) característica de anéis aromáticos *p*-substituídos.

Figura 67 - Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do MBT.

Com as análises de RMN foi possível verificar que de fato houve a formação do produto desejado com alto grau de pureza mesmo que o ponto de fusão não tenha sido exatamente igual ao reportado na literatura. Os resultados de RMN ^{13}C apresentaram picos em δ 168,0169 e 167,6438 representando as carbonilas ($\text{C}=\text{O}$), por estarem campo baixo (desblindado), e o pico δ 55,4057 em campo alto (blindado), representando o único metileno ligado ao oxigênio ($\text{CH}_3\text{-O}$) e picos de δ 131,9 e 114,8 representando os carbonos do anel aromático (Figura 68).

Já a análise de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) teve picos de δ 12,2395 (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 4,0 a 3,5 ($\text{CH}_3\text{-O}$), em campo alto (blindado) integrando os três hidrogênios do único metileno ligado ao oxigênio, (Figura 69).

Figura 68 - Espectro de ^{13}C RMN do MBT.

Figura 69 - Espectro de ^1H RMN do MBT sintetizado em microrreator.

Através dos resultados de RMN foi possível determinar que a isomeria predominante é a *Z*. Isso foi possível, pois Mohanty et al. (2014) e Liesen; Aquino; Goes (2008), expõe que o próton do metileno ficando em δ 7,7256 demonstra que ele sofreu maior influência magnética sobre seu deslocamento químico devido a carbonila estar mais próxima, diferentemente do que aconteceria em *E* já que passaria a sofrer uma menor influência magnética sendo o átomo de enxofre o seu vizinho e consequentemente aparecendo em um campo mais protegido.

Foi realizada também análise de DSC para determinar a pureza do produto obtido, fator esse, de grande importância nas indústrias químico-farmacêuticas, como mostrado na Figura 70.

Figura 70 - Determinação da pureza do MBT, através da análise de DSC.

A Figura 70 mostra que a pureza do produto obtida pelo método de depreciação do ponto de fusão através da equação de Van't Hoff, foi de 99,7%, provando a eficácia da recristalização como uma etapa da síntese.

7 CONCLUSÃO

No processo batelada, primeiramente foi realizado um estudo de bases onde a pirrolidina (0,033 M) apresentou os melhores resultados em termos de conversão, rendimento e velocidade inicial nos 3 solventes estudados, com valores acima de 90%. Sendo assim, esta base foi definida como a melhor para substituir a piperidina.

No estudo de solventes, o etanol foi considerado o melhor, alcançando rendimento de 100% em 480 min, usando como base a piperidina, e 50 min, usando a pirrolidina.

Também foi definido que a reação estudada não necessita de 35 ou 40 h para atingir estabilidade e rendimento máximo. Foi verificado que 120 e 480 min de reação com pirrolidina e piperidina, respectivamente, é o suficiente para isso.

Com o objetivo de otimizar o processo, foi realizado um estudo de concentração para as bases piperidina e pirrolidina, onde as melhores concentrações foram de 0,053 e 0,033 M, respectivamente. Sendo assim, verificou-se que a pirrolidina, além promover as maiores conversões e rendimentos, necessita de uma menor concentração para atingi-los.

Para o processo em fluxo no microrreator houve maior conversão e rendimento da reação quando comparados ao processo batelada, em condições específicas de temperatura e tempo médio de residência, nos três solventes estudados.

Através do estudo de Distribuição do Tempo de Residência (DTR), foi constatado que o escoamento no microrreator é praticamente pistonado, apresentando pouca dispersão axial no sentido do fluxo.

Também foi possível verificar, com a comparação de solventes à mesma temperatura no microrreator ($T = 98, 120, 140$ e 160°C), que a conversão é maior no metanol, já o rendimento da reação é maior no etanol.

Nos estudos de comparação entre processos batelada e fluxo contínuo, concluiu-se que os processos são equivalentes na mesma temperatura de ebulição de cada solvente, pois no microrreator são favorecidas as reações rápidas, com tempo de meia vida da ordem de segundos. A reação estudada é uma reação mais lenta, com tempo de meia vida superior a 10 min e, desta forma, o processo é controlado pela reação química e não pelo processo difusivo das espécies químicas. Porém, com a possibilidade segura do aumento da temperatura, o processo em fluxo vantagens de altas conversões e rendimentos, qualidade do produto e segurança do processo.

O ensaio de longa duração no microrreator mostrou a estabilidade operacional do microrreator ao longo de 8 h de reação. Desta forma, presume-se que o microrreator pode operar por muitas horas em regime permanente de operação.

Para o estudo de produção, constatou-se que a 78°C, a produção no microrreator é constante, 0,413 g min⁻¹, em todos os tempos médios de residência estudados. A 140°C, e $t_m = 2$ min, a produção é de 2,71 g min⁻¹, enquanto que no batelada a produção é de 1,69 g min⁻¹ para 8 h de reação. Com estes valores, pode-se concluir que um único microrreator operando nestas condições tem produção maior do que no reator batelada.

Através dos resultados analíticos de ponto de fusão, Infravermelho, ¹H RMN e ¹³C RMN, foi possível comprovar que o produto sintetizado era o (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)2,4-tiazolidinadiona, conforme relata a literatura, com pureza de 99,7%, determinada por análise de DSC.

Com todos estes resultados apresentados, concluiu-se que o processo em fluxo em microrreatores pode ser utilizado como alternativa ao processo batelada, mostrando que o microrreator pode ser melhor difundido nas indústrias químico-farmacêuticas, proporcionando, muitas vezes, maior segurança, seletividade e rendimento, além de gerar menos resíduos e ocupar uma menor área industrial.

REFERÊNCIAS

- AKHTAR, T.; SAINI, B.; KHAN, A. R.; KUMAR, A. Design And Synthesis Of Benzylidene Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives With Their Anticancer And Antidiabetic Biological Screening. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, i. 1, p. 1131 – 1243. 2014.
- AMMAR, H.B.; CHTOUROU, M.; FRIKHA, M.H.; TRABELSI, M. Green condensation reaction of aromatic aldehydes with active methylene compounds catalyzed by anion-exchange resin under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**. v. 22, p. 559–564. 2014
- BAHARE, R. S.; GANGULY, S.; CHOOWONGKOMON, K.; SEETAHA, S. 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. 23:6, p. 1-15, 2015.
- BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R. The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry. **Beilstein Journal of Organic Synthesis**. Durham, v. 11, p. 1194-1219. 2015.
- BOGDAN, A.R.; POE, S.L.; KUBIS, D.C.; BROADWATER, S.J.; MCQUADE, D.T. The Continuous-flow Synthesis of Ibuprofen. **Angewandte Chemie. International Edition**, v. 48, i. 45, p. 8547-8550. 2009.
- 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, R. C.; SHERWOOD, J. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. **Sustainable Chemical Processes**, v. 4, n. 1, 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. **Quim. Nova**, v. 35, n. 3, p. 642-647, 2012.

- DARWISH, K. M.; SALAMA, I.; MOSTAFA, S.; GOMAA, M. S.; HELAL, M. A. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR3/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.
- FANELLI, F.; PARISI, G.; DEGENARO, L.; LUISI, R. Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v.13, p.520-542, 2017.
- GEARNEY, K. V.; CEVERA-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.
- GRUNDEMANN, L.; SCHOENITZ, M.; SCHOLL, S. Shorter time-to-market with micro-conti processes. **Chemie Ingenieur Technik**, v.84, n.5, p.685-693, 2012.
- GUSTAFSSON, T.; PONTÉN, F.; SEEBERGER P. H. Trimethylaluminium mediated amide bond formation in a continuous flow microreactor as key to the synthesis of rimonabant and efaproxiral. **Chemical Community**. p. 1100-1102, 2008.
- GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. Continuous-flow technology - A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 54, n. 23, p. 6688–6728, 2015.
- 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.
- JIWANE, S. K.; SINGH, V. K.; NAMDEO, K. P.; PRAJAPATI, S.K. Synthesis of Some Novel 2,4-Thiazolidinedione Derivatives and Their Biological Screening as Antidiabetic Agents. **Asian Journal of Chemistry**. v. 21, n. 7, p. 5068-5072. 2009.
- KIEL, A. FREDERICK, D. M.; JACINTO, E. Y.; KENNEDY, E. L.; ZAUHAR, R. J.; WEST, N. M.; TCHAO, R.; HARVISON, P. Cytotoxicity of thiazolidinedione-, oxazolidinedione- and pyrrolidinedione-ring containing compounds in HepG2 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 29, p. 1887-1896, 2015.

- KOCKMANN, N.; GOTTSPONER, M.; 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.
- LEVENSPIEL, O. **Chemical Reaction Engineering**, 3rd. Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 1999, p. 321 – 338.
- LIESEN, A. P.; AQUINO, T. M.; GOES, A. J. S. MÉTODOS DE OBTENÇÃO, REATIVIDADE E IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DE 4-TIAZOLIDINONAS. **Quim Nova**, v. 31, n. 2, p. 369-376, 2008.
- 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.
- MAJI, D.; SAMANTA, S. Novel thiazolidinedione-5-acetic-acid-peptide hybrid derivatives as potent antidiabetic and cardioprotective agents. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 88, p. 1163–1172, 2017.

- 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.
- MOMOSE, Y.; MEGURO, K.; IKEDA, H.; HATANAKA, C.; OI, S.; SOHDA, T. Studies on antidiabetic agents. X. 1) Synthesis and biological activities of Pioglitazone and related compounds. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v.39, n.6, p.1440-14445, 1991.
- MOULIJN, J. A.; MAKKEE, M.; VAN DIEPEN, A. E. **Chemical process technology**. 2th ed, John Wiley & Son: Chichester, UK, 2011, p 568.
- NAGAKI, A.; HIROSE, K.; TONOMURA, O.; TANIGUCHI, S.; TAGA, T.; HASEBE, S.; ISHIZUKA, N.; YOSHIDA, J. Design of a Numbering-up System of Monolithic Microreactors and Its Application to Synthesis of a Key Intermediate of Valsartan. **Org. Process Res. Dev.** v. 20, p 687 – 691, 2016.
- PATTAN, S. R.; SURESH, C.; PUJAR, V. D.; REDDY, V. V. K.; RASAL, V. P.; KOTI, B. C. Synthesis and antidiabetic activity of 2-amino[5'(4-sulphonylbenzylidene)-2,4-thiazolidinedione]-7-chloro-+6-fluorobenzothiazole. **Indian Journal of Chemistry**, v. 44B, p. 2404-2408. 2005.
- PINHEIRO, D. S.; JUNIOR, E. N. S.; 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, p. 1-5, 2017.

- PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. **Organic Process Research and Development**, v. 20, n. 1, p. 2–25, 2016.
- 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 J. Chem.**, v. 35, p. 49-51, 2011.
- RANCIC, M. P.; TRIŠOVIC, N. P.; MILCIC, M. K.; AJAJ, I. A.; MARINKOVIC, A. D. Experimental and theoretical study of substituent effect on ¹³C NMR chemical shifts of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1049, p. 59–68, 2013.
- 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.
- SINDHU, J.; SINGH, H.; KHURANA, J. M.; SHARMA, C.; ANEJA, K. R. Multicomponent domino process for the synthesis of some novel 5-(arylidene)-3-((1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)- thiazolidine-2,4-diones using PEG-400 as an efficient reaction médium and their antimicrobial evaluation. **Chinese Chemical Letters**, v. 26, p. 50-54, 2015.
- SILVA, S. M. C. **Imobilização de CAL B em microrreatores**. 2012. 93 p. Dissertação de Mestrado Eng. Química. Universidade de Aveiro, Portugal, 2012.
- SCHWALBE, T.; KADZIMIRSZ, D.; JAS, D. Synthesis of a Library of Ceftriaxone Analogues By Means of Sequential Organic Synthesis in Microreactor. **QSAR & Combination Science**, v. 24, i. 6, p. 758-768. 2005.
- SHYAM, S. k.; SANDEEP, R.; CH.; SOWJANYA, S.; SPANDANA, J. C.; SRINIVAS, A. Synthesis and biological evaluation Of novel 5-benzylidene-[3-(diethyl amino) methyl]-thiazolidine-2, 4-dione derivatives having anti-diabetic activity. **International Journal of Pharmaceutical Scientific Review and Research**. v. 22, i. 5, p. 23-29. 2013.
- STANKIEWICZ, A. J.; MOULIJN, J. A. Process Intensification: Transforming Chemical Engineering. **Chemical Engineering Process**, v. 96, i. 1, p. 22-33, 2000.

- TANAKA, K.; MOTOMATSU, S.; KOYAMA, K.; TANAKA, S.I.; FUKASE, K. Large Scale Synthesis of Immunoactivating Natural Product, Pristane, by Continuous Microfluidic Dehydration as the Key Step. **Organic Letters**, v. 9, i. 2, p. 299-302. 2007.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous flow reactors: a perspective. **Green Chemistry**, v. 14, n. 1, p. 38–54, 2012.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. **Green Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 55–62, 2014.
- WILES, C.; WATTS, P. The scale-up of organic synthesis using micro reactors. **chimica oggi/Chemistry Today**, v. 28, n. June, p. 3–5, 2010.
- WIRTH, T. **Microreactors in Organic Chemistry Catalysis**. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2013.
- XIA, Z.; KNAACK, C.; MA, J.; BEHARRY, Z.; MCINNES, C.; WANG, W.; KRAFT, A.; SMITH, C. Synthesis and Evaluation of Novel Inhibitors of Pim-1 and Pim-2 Protein Kinases. **Journal of Medicinal Society**, v. 52, n. 1, 2009.
- 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.
- YANG, B. Y.; YANG, D. H.. Solvent-free synthesis of 5-benzylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones and thiazolidine-2,4-diones catalysed by glycine under microwave irradiation. **Journal of Chemical Research**, p. 238-239, 2011.
- 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 – SÍNTESE OTIMIZADA E CARACTERIZAÇÃO DA -2,4-TIAZOLIDINADIONA

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 tiourea em 60 mL de água. A solução de ácido cloroacético foi adicionada, sob agitação, à mistura de tiourea 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 Allihn, a reação foi mantida em refluxo por 10 h a uma temperatura de 110°C.

Após as 10 h 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 TZDs foi realizada com um medidor de ponto de fusão modelo M - 560 da Buchi Brasil Ltda. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela A.1.

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

Faixa de fusão		
Literatura (DARWISH et al., 2016)	“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 Infra-Vermelho com transformada de Fourier (FT-IR) modelo IRAffinity-1 da Shimadzu (Tokio, JP), os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela A.2 e nas Figuras A.1 e A.2.

Tabela A.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 à 3387 cm ⁻¹	1681 à 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 A.1 - Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da “TZD MRT-Lab”.

Figura A.2 - 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 ¹³C:

A literatura indica que para análise de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), para TZD há picos de δ 12,02 (s, NH) e 4,14 (s, CH₂) (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, CH₂), em campo alto (blindado) integrando os dois hidrogênios do único metileno presente na molécula (Figura A.3).

Figura A.3 - 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 δ 4,13 (s, CH₂) (Figura A.4).

Figura A.4 - Espectro de ^1H RMN 2,4-tiazolidinadiona comercial.

Tal quais 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 A.5).

Figura A.5 - 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 (CH₂) (Figura A.6).

Figura A.6 - Espectro de ^{13}C RMN 2,4-tiazolidinadiona 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 A.7.

Figura A.7 - Determinação de pureza da “TZD MRT-Lab” através de análise de DSC.

A TZD comercial (Sigma-Aldrich) apresentou resultado similar à TZD citada anteriormente, com pureza de 99,58%, observada na Figura A.8.

Figura A.8 - Determinação de pureza da TZD comercial através de análise de DSC.

Esses resultados proveram a confiança necessária para utilizar a TZD sintetizada no laboratório para os próximos ensaios, com o intuito de sintetizar o derivado da TZD.

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®ion=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 A.3.

Tabela A.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	20 L	20/12/2016
ACIDO CLOROACETICO MONO P.A.	67,67	500 g	22/06/2017
TIOUREIA P.A.	37,29	500 g	22/06/2017
ACIDO CLORIDRICO 37% P.A.	23,63	1 L	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:

$$\text{Custo de ácido clorídrico} = \frac{\text{R\$ } 23,63}{1000 \text{ mL}} \cdot 40 \text{ mL} = \text{R\$ } 9,45$$

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

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

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

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 portando o custo médio por grama para síntese da TZD no laboratório de R\$ 0,7/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 B – ENSAIO DE DISTRIBUIÇÃO DO TEMPO DE RESIDÊNCIA (DTR)

Com o intuito de verificar se o escoamento do fluido é ideal no microrreator, foi realizado um ensaio para analisar a distribuição do tempo de residência (DTR). Em razão de o microrreator apresentar um valor muito pequeno de número de Reynolds, imagina-se que o escoamento seria pistonado, no entanto, é necessário verificar tal hipótese. Além disso, com esse estudo foi possível avaliar a dispersão axial no microrreator, variável esta 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 duas soluções de alimentação em dois frascos contendo os seguintes componentes:

- Frasco 1 – etanol;
- Frasco 2 – solução de 0,13 M contendo TZD e etanol.

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 preenchidas com as soluções de alimentação tomando cuidado para que não houvesse bolhas na seringa. A vazão total de $1000 \mu\text{L min}^{-1}$ foi ajustada na bomba 1 para preencher todo o sistema com o etanol. Esta etapa é necessária, pois desta forma é possível acompanhar o tempo em que a solução com 0,13 M de TZD ocorre na saída do microrreator. Após aproximadamente 6 min, tempo necessário para garantir que todo o sistema estivesse preenchido somente com o etanol, a bomba 1 foi desligada e a vazão total foi ajustada para $100 \mu\text{L min}^{-1}$, seguida pelo desligamento da bomba 1, e após alguns instantes, foi desligada a bomba 1 e ligada a bomba 2 (solução de TZD).

Após 15 min foram iniciadas as coletas de amostras conforme Tabela B.1. Foram feitas amostragens de cerca de $10 \mu\text{L}$ (1 gota), coletados em *eppendorfs* de 1 mL, do qual foram coletados $5 \mu\text{L}$ da amostra e transferido para *vials* de HPLC constituída de uma solução composta por 50% ACN e 50% de água Milli-Q. As amostras foram analisadas em HPLC-UV

com a fase móvel constituída de uma solução composta por 60% ACN e 40% de água Milli-Q, a vazão foi ajustada para 1,2 mL min⁻¹ e comprimento de onda de 225 nm. Nestas condições, o tempo de retenção da TZD na coluna cromatográfica é de 2,2 min.

Após 15 min de ligada a bomba 2, as coletas das amostras foram iniciadas que estão relacionadas na Tabela B.1, abaixo:

Tabela B.1 – Tempos de amostragem

Amostra	<i>t</i> (min)	Amostra	<i>t</i> (min)	Amostra	<i>t</i> (min)	Amostra	<i>t</i> (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, apresentado na Figura B.1.

Figura B.1 - Curva de DTR. Concentração de TZD ($t = \text{ambiente}$, $Q_{\text{total}} = 100 \mu\text{L min}^{-1}$, etanol, $V_{\text{reator}} = 2 \text{ mL}$)

Pode-se observar uma dispersão axial no início e no final do degrau, o que sugere que o escoamento é quase pistonado. Para o tratamento de dados de DTR, foi adotado o modelo de tanques agitados ideais em série, que representa o número de reatores de mesmo volume, pelo qual o fluído escoar.

O ajuste do modelo de tanques agitados aos resultados mostrados na Figura B.1 resultou em número de tanques em série de 140, comprovando que o escoamento é praticamente pistonado (GIUDICI, 2017).

Giudici, 2017 – Comunicação pessoal

APÊNDICE C – CURVAS DE CALIBRAÇÃO

Figura C.1 - Curva de calibração da TZD

Figura C.2 - Curva de calibração do MBT

APÊNDICE D – PROCEDIMENTO PARA O ENSAIO DE LONGA DURAÇÃO NO MICRORREATOR CAPILAR

Primeiramente, separar dois frascos de no mínimo 100 mL para preparar as seguintes soluções:

Frasco 1, solução contendo:

- 60 mL de etanol anidro;
- 936 mg** de TZD (8 mmol).
- 334 μ L de pirrolidina.

Frasco 2, solução contendo:

- 60 mL de etanol anidro;
- 848 mg** (8 mmol) de *p*-metoxibenzaldeído.

As duas soluções foram preparadas em temperatura ambiente (cerca de 25°C).

PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE

- Colocar as mangueiras de sucção das bombas P1 e P2 em um recipiente contendo 50 mL de etanol;
- Colocar cerca de 800 mL de óleo de silicone em um béquer de 1 L e manter o sistema de aquecimento;
- No menu das bombas selecionar P1. No menu seguinte, selecionar a opção 4 – “Fill”. Repetir o procedimento para P2;
- Ajustar a vazão de P1 e P2 para 500 μ L.min⁻¹ e aguardar até que a temperatura de 120°C e pressão de 7,0 bar sejam atingidas.
- Uma vez atingidas a temperatura e a pressão desejadas, pausar a vazão de ambas as bombas e trocar o recipiente do etanol pelos frascos dos reagentes;

- Para a vazão total ajustada de $1.000 \mu\text{L min}^{-1}$, aguardar 12 minutos para que todo o etanol contido nas mangueiras, bombas e micro reatores ($2.000 \mu\text{L}$) seja substituído pelo meio reacional (cerca de 8 mL (volume das bombas de seringa), desde os reagentes 1 e 2 até a mangueira de coleta da amostra localizada após os microrreatores).

OBS:

O ensaio será realizado durante 8 horas ininterruptas.

Tempo de residência médio dos 2 microrreatores: 22,5 min

Tempo de residência médio em todo sistema: 60 min

- Ajustar vazão de $50 \mu\text{L min}^{-1}$ nas bombas 01 e 02, disparar o cronômetro e fazer amostragens segundo a Tabela 2.

Tabela D.1 - Tempos para amostragem

Tempo para Amostragem (min)	
0	50
5	60
10	120
15	180
20	240
25	300
30	360
35	420
40	480
45	

ANEXO A – ASPECTOS GERAIS DE CINÉTICA

CINÉTICA E PARÂMETROS TERMODINÂMICOS

A cinética química é o estudo do comportamento das reações químicas em função do tempo, isto é, a velocidade na qual as reações químicas ocorrem, a qual também pode ser chamada de taxa de reação. Há quatro fatores que interferem na cinética das reações, sendo estes, o estado físico dos reagentes, as concentrações dos reagentes, a temperatura na qual a reação ocorre e a presença de um catalisador (HARRIOT, 2003; HILL e ROOT, 2014).

Para o estudo da cinética de uma reação, pode ser empregado um modelo de segunda ordem, que consiste na eq. geral (1) cujas formas integradas são dadas pelas eq. (2) e (3) (HARRIOT, 2003; HILL e ROOT, 2014):

$$r = kC_A C_B \quad (1)$$

$$\ln \frac{C_B}{C_A} = \ln \frac{C_{B0}}{C_{A0}} + (C_{B0} - C_{A0})Kt \quad (C_{B0}/C_{A0} \neq 1) \quad (2)$$

$$\frac{1}{C_A} = \frac{1}{C_{A0}} + Kt \quad (C_{B0}/C_{A0} = 1) \quad (3)$$

Sendo C_{A0} e C_{B0} as concentrações iniciais de reagentes, k é a constante da taxa da 2ª ordem da reação e t o tempo. Para análise dos resultados, pode ser construído um gráfico de $\ln(C_B/C_A)$ versus t , onde testa-se o ajuste do modelo aos resultados experimentais (coeficiente de correlação superior a 0,9). Por regressão linear obtém-se k .

Pode-se também verificar a ordem da reação para cada um dos reagentes. Para isso, inicialmente é possível considerar os modelos de primeira e segunda ordem para cada um destes, expressos pelas equações gerais (4) e (5), respectivamente.

$$r = kC_A \quad (4)$$

$$r = kC_A^2 \quad (5)$$

A forma integrada da eq. (5) é dada pela eq. (3).

No caso de primeira ordem, para cada um dos reagentes emprega-se a eq. (6) HILL e ROOT, 2014):

$$-\ln \frac{C_A}{C_{A0}} = Kt \quad (6)$$

A eq. (6) é a forma integrada da eq. (4).

O gráfico de $\ln(C_A/C_{A0})$ versus t , é uma reta e pode-se testar o ajuste do modelo aos resultados experimentais, onde o coeficiente de correlação deve ser próximo a 0,9. Sendo assim, pode-se obter o valor de k por regressão linear.

Para a cinética de segunda ordem, eq. (5) emprega-se a eq. (3) HILL e ROOT, 2014)

O gráfico de $1/C_A$ versus t , é uma reta e testa-se o ajuste do modelo aos resultados experimentais (coeficiente de correlação próximo a 0,9) por regressão linear obtém-se k .

Há a possibilidade de que a ordem da reação de um dos reagentes possa ser zero, de forma que sua concentração não interfira na velocidade da reação. Neste caso, é utilizado o método de grande excesso dos reagentes e o método logarítmico.

No método de excesso de um dos reagentes faz com que a variação de sua concentração em função do tempo seja praticamente constante se comparada com a variação da concentração do reagente em menor concentração, dessa forma a equação de taxa é tratada matematicamente como se fosse de pseudo-primeira ordem:

$$r = k' C_A \quad (7)$$

onde: $k' = k C_B$ A eq. (7) é integrada na forma da eq. (6).

ANEXO B – 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>

CONSOLINI, G.; JUNIOR, E. N. S.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M. S. A. Using capillary microreactor to synthesise three thiazolidine-2,4-dione derivatives. **MOJ bioorganic & Organic Chemistry**, v. 2, n. 2, p. 1-4, 2018. <http://medcraveonline.com/MOJBOC/MOJBOC-02-00060.pdf>

VIEIRA, R. O.; JUNIOR, E. N. S.; CONSOLINI, G.; PALMA, M. S. A. Use of Piperidine and Pyrrolidine in Knoevenagel condensation. **Organic & Medicinal Chemistry IJ**, v. 5, n. 3, March 2018. Link: <https://juniperpublishers.com/omcij/pdf/OMCIJ.MS.ID.555668.pdf>

ANEXO C – FICHA DO ALUNO

ANEXO D – CURRÍCULO LATTES

ANEXO E - DECLARAÇÃO À COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutico

São Paulo, 16 de abril de 2018

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que o presente projeto de pesquisa dispensa análise do Comitê de Ética em Pesquisa e/ou Comitê de Ética em Experimentação Animal e/ou da Comissão interna de Biossegurança – CiBio.

Cordialmente,

Rodrigo de Oliveira Vieira

Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma
Depto. de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutico
FCF/USP