UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

**Microrreator na Síntese de Derivados da Tiazolidina-2,4-diona com Aldeídos Arílicos
Nitrados**

EDSON NASCIMENTO DOS SANTOS JUNIOR

SÃO PAULO – SP

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

**Microrreator na Síntese de Derivados da Tiazolidina-2,4-diona com
Aldeídos Arílicos Nitrados**

EDSON NASCIMENTO DOS SANTOS JUNIOR

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 6018, de 13/10/2011. Original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF/USP.

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

Edson Nascimento dos Santos Junior

Microrreator na Síntese de Derivados da Tiazolidina-2,4-diona com
Aldeídos Arílicos Nitrados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E agradeço imensamente aos meus colegas de laboratório, Danilo, Rodrigo, 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.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Também agradeço à CAPES, pela bolsa concedida a mim durante o mestrado, bem como à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo financiamento do projeto de pesquisa do laboratório.

Agradeço, minha mãe Elenice, meu pai Edson, minha irmã Lídia, meus avós, Lídia e Joaquim e Martília e Dilson, meus tios Elson, Edna, Davilson e Aparecida e minhas primas Jussara, Winnie e Janaína pela inspiração, motivação e apoio durante esses 2 anos e em toda a minha vida.

Por fim agradeço a minha namorada, Michele, por ter acreditado em mim, por ter compartilhado todas as minhas dúvidas e angústias e por estar ao meu lado em todos os momentos bons e ruins com seu amor e dedicação.

RESUMO

SANTOS, Edson Nascimento dos. Microrreator na Síntese de Derivados da Tiazolidina-2,4-diona com Aldeídos Arílicos Nitrados. 2018. 220 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, no entanto essa tecnologia ainda é pouco difundida na indústria brasileira que historicamente utiliza reatores batelada.

Neste trabalho são apresentados os resultados dos estudos da aplicação de microrreatores na síntese de compostos derivados da tiazolidina-2,4-diona (TZD) que podem ser utilizados na síntese de moléculas com atividade biológica. Foi realizada a transposição do processo batelada para o processo em fluxo em microrreator. Adicionalmente, foi realizada a determinação das melhores condições operacionais das sínteses estudadas. Os solventes metanol, etanol e n-propanol foram testados, sendo que no metanol foram obtidos os maiores rendimentos, além disso foi verificada a influência do tempo de reação no processo batelada, temperatura, tempo médio de residência no processo em fluxo no microrreator, concentração da base promotora e posição do substituinte NO₂ no anel do aldeído, os melhores resultados foram obtidos com a base pirrolidina e o aldeído 3-nitrobenzaldeído.

Os processos em batelada e em microrreator foram comparados em termos de conversão, rendimento, produção e produtividade e ainda pela determinação do número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada para cada uma das condições estudadas. Foi realizado um estudo da cinética das reações para determinação da energia de ativação e grandezas termodinâmicas que auxiliou na compressão dos resultados obtidos.

Dentre as vantagens do microrreator destacou-se a redução dos tempos de reação, devido à eliminação dos efeitos da mistura ineficiente, redução da geração de resíduos, aumento da transferência de massa e de calor, facilidade de controle da pressão e temperatura, que permitiu atingir rendimentos maiores do que os obtidos em batelada.

A indústria químico-farmacêutica é a maior beneficiária desta tecnologia, pois os microrreatores podem diminuir em anos o tempo para produção comercial de um novo fármaco e podem ser unidades industriais compactas, reduzindo assim, o custo para produção de novos fármacos. Com isso, é evidente a necessidade de que a Tecnologia de Microrreatores (TMR) seja melhor difundida na indústria químico-farmacêutica e ficam comprovadas as vantagens de sua aplicação.

Palavras-chaves: Microrreator. Batelada. Intensificação de processo. Tiazolidinadiona.

ABSTRACT

SANTOS, Edson Nascimento dos. Microreactor in Synthesis of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives with Nitrite Aryl Aldehydes. 2018. 220 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica). – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

The Microreactor Technology (TMR) in the chemical-pharmaceutical industries offers a number of advantages, however, this technology is still not widespread in the Brazilian industry that historically uses batch reactors.

In this work area presented the results of the application of microreactors in the synthesis of compounds derived from thiazolidine-2,4-dione (TZD) that can be used in the synthesis of molecules with biological activity. The batch process was transposed to the flow process in a microreactor. In addition, the best operating conditions of the syntheses studied were determined. The methanol, ethanol and n-propanol solvents were tested, and the highest yields were obtained in methanol; in addition, the influence of the time of reaction on the batch process, temperature, mean residence time in the flow process in the microreactor, concentration of the promoter base and position of the NO₂ substituent on the aldehyde ring. The best results were obtained with pyrrolidine, as promoter base, and the 3-nitrobenzaldehyde aldehyde.

The batch and microreactor processes were compared in terms of conversion, yield, production, productivity and also the number of microreactors needed to reach the same batch reactor production for each of the studied conditions. A study of the kinetics of the reactions was carried out to determine the activation energy and thermodynamic parameters that aided in the comprehension of the results.

Among the advantages of the microreactor, the most relevant were the reduction of time of reaction due to the elimination of inefficient mixing, reduction of waste generation, increase in mass and heat transfer, ease of pressure and temperature control, yields higher than those obtained in the batch process.

The chemical-pharmaceutical industry is the main beneficiary of this technology because microreactors can lessen the time to produce commercially a new drug in years and can be compact industrial units, thus reducing the cost of producing new drugs. Thus, the need for Microreactor Technology to be better disseminated in the chemical-pharmaceutical industry is evident and the advantages of its application are proven.

Keywords: Microreactor. Batch. Process intensification. Thiazolidinedione.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de publicações sobre microrreatores por ano. Fonte: “ <i>Web of Science</i> ” <apps.webofknowledge.com>. Pesquisado em 03/07/2018. Resultados referentes aos termos “ <i>microrreator</i> ” e “ <i>micro reactor</i> ”.	30
Figura 2. Estrutura molecular da tiazolidina-2,4-diona.	31
Figura 3. Estrutura das glitazonas comerciais.	33
Figura 4. Reatividade da TZD.	34
Figura 5. Esquema geral da condensação de Knoevenagell.	34
Figura 6. Mecanismo reacional para síntese do DpN.	37
Figura 7 - Configuração dos possíveis isômeros Z ou E obtidos na síntese do DmN.	38
Figura 8. Reação da TZD com 4-nitrobenzaldeído, 3-nitrobenzaldeído e 2-nitrobenzaldeído (Condensação de Knoevenagel).	39
Figura 9. Equipamentos: Frascos de alimentação de reagentes (A), Bomba de seringas de 2 canais (B), Microrreatores de vidro (C), Sistema de aquecimento (D), Chapa de aquecimento com agitação magnética (E), Sistema de resfriamento (F), regulador de pressão (G), Frasco para coleta (H).	44
Figura 10. Microrreator Asia com dimensões 90x28x2,3 mm. Volume de 1 mL, dimensão do canal de reação 1240 x 391nm comprimento total dos canos = 1844 mm.	44
Figura 11 – Esquema dos equipamentos utilizados na síntese em batelada. Balão de fundo redondo de 3 bocas de 125 mL (A), condensador Allihn (B), termômetro (C) e agulha de amostragem (D).	46
Figura 12. Influência da concentração de piperidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	58
Figura 13. Influência da concentração de piperidina no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	58
Figura 14. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.	60
Figura 15. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.	60

Figura 16. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	62
Figura 17. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	62
Figura 18. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	64
Figura 19. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	64
Figura 20. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	66
Figura 21. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	66
Figura 22. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.	68
Figura 23. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.	69
Figura 24. Influência da base promotora na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	70
Figura 25. Influência da base promotora no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	70
Figura 26. Influência da base promotora na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	71
Figura 27. Influência da base promotora no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	72
Figura 28. Influência da base promotora na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	73
Figura 29. Influência da base promotora no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	73

Figura 30 - Estrutura molecular da piperidina e da pirrolidina.	75
Figura 31. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	76
Figura 32. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	77
Figura 33. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	78
Figura 34. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	79
Figura 35. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com m-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	80
Figura 36. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	81
Figura 37. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente com m-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.	83
Figura 38. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente com m-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.	83
Figura 39. Comparação de aldeídos na conversão de TZD no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.	85
Figura 40. Comparação de aldeídos no rendimento da reação no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.	86
Figura 41. Comparação de aldeídos na conversão de TZD no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.	87

Figura 42. Comparação de aldeídos no rendimento da reação no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.....	87
Figura 43. Comparação de aldeídos na conversão de TZD no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.....	88
Figura 44. Comparação de aldeídos no rendimento da reação no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: n- propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.....	89
Figura 45. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: piperidina, 0,053 M.	91
Figura 46. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: piperidina, 0,053 M.	91
Figura 47. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.	93
Figura 48. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.	93
Figura 49. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: n-propanol. Base: piperidina, 0,053 M.	95
Figura 50 Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.	95
Figura 51. Conversão da TZD em metanol e etanol no processo em fluxo com p-N $T=78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	97
Figura 52. Rendimento da reação em metanol e etanol no processo em fluxo com p-N $T=78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	97
Figura 53. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N $T=98\text{ }^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.....	98
Figura 54. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N $T=98\text{ }^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	99
Figura 55. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N $T=120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.....	100
Figura 56. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N $T=120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Base: piperidina, 0,053M.	101

Figura 57. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: piperidina, 0,053M.....	102
Figura 58. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: piperidina, 0,053M.	102
Figura 59. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	104
Figura 60. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	104
Figura 61. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	106
Figura 62. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	106
Figura 63. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: n-propanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	108
Figura 64. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: n-propanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	108
Figura 65. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=65 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	110
Figura 66. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=65 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	110
Figura 67. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=78 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	112
Figura 68. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=78 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	112
Figura 69. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=98 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	113
Figura 70. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=98 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	114
Figura 71. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	115
Figura 72. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	115
Figura 73. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	117

Figura 74. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	117
Figura 75. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=160 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.....	118
Figura 76. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=160 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	119
Figura 77. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com m-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	121
Figura 78. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com m-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.	122
Figura 79. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR com m-N. Solvente: metanol, T = 65 °C.....	124
Figura 80. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: metanol, T = 65 °C.....	124
Figura 81. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.....	126
Figura 82. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	127
Figura 83. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.....	128
Figura 84. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	128
Figura 85. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	129
Figura 86. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	130
Figura 87. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 65 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 65 °C e	

140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 65 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 65 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol.	131
Figura 88. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 78 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 78 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 78 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 78 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol.....	132
Figura 89. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 98 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 98 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 98 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 98 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol.....	132
Figura 90. Produção e número de microrreatores com p-N. P MR = produção no microrreator a 65 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 65 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol.	134
Figura 91. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 78 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 78 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol.	134
Figura 92. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 98 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 98 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol.....	135
Figura 93. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Solvente: metanol. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol.	136
Figura 94. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol.	136
Figura 95. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol.	137
Figura 96. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	138
Figura 97. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	139
Figura 98. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	140

Figura 99. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	140
Figura 100. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	141
Figura 101. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	142
Figura 102. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 65 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 65 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 65 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 65 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.	143
Figura 103. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 78 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 78 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 78 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 78 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.	144
Figura 104. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 98 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 98 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 98 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 98 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol.	144
Figura 105. Produção e número de microrreatores com p-N. P MR = produção no microrreator a 65 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 65 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.	146
Figura 106. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 78 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 78 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.	146
Figura 107. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 98 °C e 120 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 98 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol.	147

Figura 108. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.	148
Figura 109. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.	148
Figura 110. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol.	149
Figura 111. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	151
Figura 112. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.	151
Figura 113. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com m-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 65 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 65 °C e 120 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 65 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 65 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.	153
Figura 114. Produção e número de microrreatores com m-N. P MR = produção no microrreator a 65 °C e 120 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 65 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.....	154
Figura 115. Número de microrreatores equivalentes com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.	155
Figura 116. Determinação da ordem da reação em relação à TZD. Cinética de primeira ordem com excesso de aldeído. Ensaios realizados com 0,33 M de p-N e 0,015 M de TZD em processo batelada. Base: pirrolidina, 0,01 M. Solvente etanol.....	156
Figura 117. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente metanol.	157
Figura 118. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente etanol.	158
Figura 119. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente n-propanol.	158

Figura 120. Determinação da ordem da reação em relação à TZD. Cinética de primeira ordem com excesso de aldeído. Ensaio realizado com 0,33 M de m-N e 0,015 M de TZD em processo batelada. Base: pirrolidina, 0,01 M. Solvente etanol.....	162
Figura 121. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente metanol.	163
Figura 122. Fluxograma do tratamento de resíduos da cristalização	166
Figura 123. Fluxograma do tratamento de resíduos da recristalização	166
Figura 124. Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do DmN...	171
Figura 125. Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do DpN....	171
Figura 126. - Espectro de ^{13}C RMN do DmN.	173
Figura 127 - Espectro de ^1H RMN do DmN.	174
Figura 128. - Espectro de ^{13}C RMN do DpN.	175
Figura 129 - Espectro de ^1H RMN do DpN.	176
Figura 130 - Determinação da pureza do DmN, através da análise de DSC.....	178
Figura 131 - Determinação da pureza do DpN, através da análise de DSC.....	178

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades físicas e químicas da tiazolidina-2,4-diona.....	31
Tabela 2. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o metanol.	48
Tabela 3. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o etanol.	48
Tabela 4. Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o n-propanol.....	48
Tabela 5. Tempos de descarte e de coleta das amostragens.	49
Tabela 6. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com p-N. $\Delta t = 2$ min.	67
Tabela 7. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com p-N. $\Delta t = 2$ min.	74
Tabela 8. Valores de pK_a e volume de <i>Van der Waals</i> para piperidina e pirrolidina.	75
Tabela 9. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com m-N. $\Delta t = 2$ min.	82
Tabela 10. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com p-N e m-N. $\Delta t = 2$ min. Base: pirrolidina, 0,040 M.....	90
Tabela 11. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m	137
Tabela 12. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m	137
Tabela 13. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m	138
Tabela 14. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m	149
Tabela 15. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m	150
Tabela 16. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m	150
Tabela 17. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m	155
Tabela 18. Constantes da taxa da reação de segunda ordem, k ($L\ mol^{-1}\ s^{-1}$), em diferentes temperaturas para metanol, etanol e <i>n</i> -propanol com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.	159
Tabela 19. E_a , ΔH^* e ΔS^* no metanol, etanol e <i>n</i> -propanol com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.....	160
Tabela 20. Valores de ΔG^* ($kJ\ mol^{-1}$), em diferentes temperaturas para metanol, etanol e <i>n</i> -propanol com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.....	161
Tabela 21. Constantes da taxa da reação de segunda ordem, k ($L\ mol^{-1}\ s^{-1}$), em diferentes temperaturas para metano com p-N e m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.	164
Tabela 22. E_a , ΔH^* e ΔS^* no metanol com p-N m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.	164

Tabela 23. Valores de ΔG^* (kJ mol^{-1}), em diferentes temperaturas para metanol com p-N e m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.	165
Tabela 24. Massas de TZD obtida no processo de tratamento de resíduo.....	167
Tabela 25. Massas de DpN obtida no processo de tratamento de resíduo.....	167
Tabela 26. Massas obtidas no tratamento de resíduos nas etapas de rotaevaporação.	168
Tabela 27. Resultados de ponto de fusão para DmN e DpN.	169

LISTA DE SIGLAS

ACN	Acetonitrila
DmN	(Z)-5-(3-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DoN	(Z)-5-(2-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona
DpN	(Z)-5-(4-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTR	Distribuição de Tempo de Residência
FT-IR	<i>Fourier transform infrared</i> ou Infravermelho com Transformada de Fourier
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> ou Vírus da Imunodeficiência Humana
HPLC-UV	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> ou Cromatografia Líquida de Alta Performance
m-N	3-nitrobenzaldeído
MRT-Lab	Laboratório de tecnologia de Microrreatores
NºMR	Número de microrreatores equivalentes
o-N	2-nitrobenzaldeído
P.A.	Para análise
p-N	4-nitrobenzaldeído
PPAR γ	Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma gama
PVC	Policloreto de vinila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMR	Tecnologia de Microrreatores
TZD	tiazolidina-2,4-diona

LISTA DE SÍMBOLOS

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

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Curvas de calibração.....	187
APÊNDICE B - Síntese e caracterização da tiazolidina-2,4-diona.....	188
APÊNDICE C - DTR	199
APÊNDICE D - Considerações sobre cinética.....	202

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – Artigos Publicados.....	205
ANEXO B – Ficha do aluno.....	206
ANEXO C – Declaração à Comissão de Ética no uso de animais	209
ANEXO D – Currículo Lattes	211

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	18
LISTA DE SIGLAS.....	20
LISTA DE SÍMBOLOS	21
LISTA DE APÊNDICES	22
LISTA DE ANEXOS.....	23
1 INTRODUÇÃO	26
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	28
2.1 INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS.....	28
2.2 MICRORREATORES	28
2.3 TIAZOLIDINA-2,4-DIONA (TZD).....	31
2.4 CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	34
3 OBJETIVOS	35
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4 JUSTIFICATIVA	36
5 SÍNTESE	37
6 MATERIAIS E MÉTODOS	40
6.1 MATERIAIS.....	40
6.1.1 <i>Produtos químicos</i>	40
6.1.2 <i>Equipamentos</i>	41
6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	45
6.2.1 <i>Síntese em batelada</i>	45
6.2.2 <i>Síntese no microrreator</i>	47
6.3 TRATAMENTO DE RESÍDUOS	50
6.4 TRATAMENTO DE DADOS	51
6.4.1 <i>Conversão dos reagentes e rendimento do produto</i>	51
6.4.2 <i>Cinética e termodinâmica</i>	52
6.4.3 <i>Produção e produtividade</i>	54
6.4.4 <i>Número de microrreatores equivalentes</i>	55
6.4.5 <i>Velocidade Inicial</i>	55
7 RESULTADOS E DISCUSSÕES	57
7.1 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA DE P-N	57
7.1.1 <i>Ensaio em batelada com piperidina</i>	57
7.1.2 <i>Ensaio em batelada com pirrolidina</i>	61
7.1.3 <i>Comparação de bases no reator batelada</i>	69
7.2 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA COM M-N	75
7.2.1 <i>Ensaio em batelada com pirrolidina</i>	75
7.3 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA COM O-N.....	84
7.4 COMPARAÇÃO P-N X M-N NO REATOR BATELADA	85
7.5 RESULTADOS DOS ENSAIOS NO MICRORREATOR COM P-N.....	90

7.5.1 Estudo de temperatura no microrreator com piperidina.....	90
7.5.2 Comparação de solventes no microrreator com piperidina	96
7.5.3 Estudo de temperatura no microrreator com pirrolidina	103
7.5.4 Comparação de solventes no microrreator com pirrolidina	109
7.6 RESULTADOS DOS ENSAIOS NO MICRORREATOR COM M-N	120
7.6.1 Estudo de temperatura no microrreator	121
7.6.2 Estudo de concentração de pirrolidina no microrreator	123
7.7 COMPARAÇÃO DE PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR COM P-N	125
7.7.1 Comparação de processos para cada solvente com piperidina.....	126
7.7.2 Produção e produtividade com piperidina.....	131
7.7.3 Comparação de processos para cada solvente com pirrolidina.....	138
7.7.4 Produção e produtividade com pirrolidina.....	143
7.8 COMPARAÇÃO DE PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR COM M-N	150
7.8.1 Comparação de processos para metanol.....	150
7.8.2 Produção e produtividade	152
7.9 ESTUDO CINÉTICO E TERMODINÂMICO	156
7.9.1 Cinética e parâmetros termodinâmicos com p-N.....	156
7.9.2 Cinética e parâmetros termodinâmicos com m-N.....	161
7.10 TRATAMENTO DE RESÍDUOS.....	165
7.11 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS	169
8 CONCLUSÃO.....	180
REFERÊNCIAS	182
APÊNDICE A - CURVAS DE CALIBRAÇÃO	187
APÊNDICE B - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA	188
APÊNDICE C - DTR.....	199
APÊNDICE D - CONSIDERAÇÕES SOBRE CINÉTICA.....	202
ANEXO A – ARTIGOS PUBLICADOS	205
ANEXO B – FICHA DO ALUNO	206
ANEXO C – DECLARAÇÃO À COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	209
ANEXO D – CURRICULO LATTES	211

1 INTRODUÇÃO

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

As sínteses orgânicas são tradicionalmente realizadas em processos batelada *multi-step*, onde em cada etapa há necessidade de misturar os reagentes, gerar um intermediário e purifica-lo para a próxima etapa de reação (WEBB; JAMISON, 2010). O aumento de escala de produção e consequente aumento do consumo de reagentes e de geração de resíduos, trouxe a necessidade do desenvolvimento de processos mais eficientes, compactos, sustentáveis e que causassem menor impacto ambiental (MASON *et al.*, 2007).

Neste cenário, é necessário que o desenvolvimento tecnológico esteja atrelado a soluções sustentáveis. Para atender esta necessidade diversas tecnologias vêm sendo desenvolvidas no campo da engenharia e da química, dentre elas o uso de solventes renováveis (BYRNE *et al.*, 2016), criação de métricas para avaliar o impacto de processos industriais, intensificação de processos, miniaturização de equipamentos e emprego de fluxo contínuo (MASON *et al.*, 2007).

Processos de fluxo contínuo tipicamente são utilizados por indústrias de química de base e commodities em função dos altos volumes produzidos e a existência de plantas dedicadas a produtos específicos, otimizadas para se obter o máximo desempenho, no entanto foi somente mais recentemente que a indústria de química fina voltou suas atenções para esse tipo de processo, especialmente na síntese de *Active Pharmaceutical Ingredients* (API's) (PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016). As vantagens desse tipo de processo frente a processos batelada são amplamente conhecidas como a facilidade de automação e controle de parâmetros de reação, além da possibilidade de diminuição da escala dos equipamentos com maior produtividade do que o processo batelada e facilidade de aumento de escala do processo (WEGNER; CEYLAN; KIRSCHNING, 2011).

A intensificação de processos está diretamente relacionada com a diminuição do tamanho dos equipamentos e aumento da produtividade além de unir operações unitárias diferentes em um único equipamento (MASON *et al.*, 2007).

Neste contexto surgiram os microrreatores, que são reatores em tamanho miniatura com microcanais de dimensões entre 10 e 100 μm . Esses microcanais fornecem diferentes

tipos de fluxo, de acordo com a sua geometria e número de Reynolds (Re), na ordem de 1 a 10, o que garante um escoamento pistonado do fluido (WATTS; WILES, 2012). Em função do tamanho reduzido esse tipo de reator proporciona maiores rendimentos e seletividade nas sínteses, gerando menos perdas, além de apresentar fluxo de transferência de calor e massa maiores do que os usuais em reatores batelada.

Um dos principais segmentos que pode ser beneficiado com o uso dessa tecnologia é a indústria químico-farmacêutica, que é a maior geradora de resíduos por tonelada de produto produzido. Outra característica importante é a de que a utilização dos microrreatores pode diminuir o tempo de desenvolvimento de um novo fármaco, eliminando anos gastos com projetos de ampliação de escala piloto para escala industrial de reatores batelada, etapa bastante complexa em função da perda de eficiência de agitação e dificuldades de controle típicas de reatores batelada de grande volume. Esta baixa eficiência não ocorre em microrreatores, uma vez que o aumento na escala de produção é feito com a adição de microrreatores em paralelo ao sistema (*numbering-up*), nas mesmas condições operacionais do processo otimizadas para um único microrreator (PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016).

Este trabalho utilizou microrreatores para transpor a síntese de derivados da tiazolidina-2,4-diona (TZD), do processo batelada para o processo em fluxo contínuo. Os derivados da TZD ou glitazonas são as mais utilizadas para controle de glicose no sangue através de ligação e ativação do PPAR γ , além das sulfonilurêias (MAJI; SAMANTA, 2017). As reações estudadas neste trabalho geram compostos intermediários para síntese de fármacos com ação contra diabetes mellitus tipo 2, entre outras doenças (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

A TZD é um composto sintético heterocíclico, derivada da Tiazolidina, seus derivados foram sintetizados no início da década de 1980 e nos anos seguintes foram publicados muitos estudos a seu respeito (MOHANTY *et al.*, 2015). A reação mais empregada para a síntese de derivados da TZD é a condensação de Knoevenagel (PRATAP *et al.*, 2011), na qual um composto carbonílico e um grupo metileno ativado, reagem formando um aduto e a seguir uma segunda etapa ocorre a eliminação de uma molécula de água, ocorrendo a formação da ligação C=C (CUNHA; SANTANA, 2012).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 INTENSIFICAÇÃO DE PROCESSOS

O termo Intensificação de Processos (IP) foi introduzido inicialmente como um conceito de redução do tamanho de plantas industriais em várias ordens de grandeza. No entanto, o seu termo ganhou abrangência e é usado para indicar quando há uma combinação de avanços inovadores em engenharia química. A miniaturização da planta e a integração das operações unitárias foram os objetivos dos pioneiros neste campo e, de fato, ainda são vistos como objetivos centrais. Mais tarde, a definição foi ampliada para o desenvolvimento e design de plantas mais compactas, mais limpas, mais rentáveis e mais seguras, proporcionando o aumento da capacidade, aumento da produção e produtividade, maior vazão mássica ou rendimento, diminuição de uso de energia e redução de resíduos (LUTZE; GANI; WOODLEY, 2010; MOULIJN; MAKKEE; VAN DIEPEN, 2011; STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000).

A intensificação sempre se concentrou na faixa entre macro e meso escala, porém hoje ela abrange toda as escalas, desde a macro até a nano escala. (MOULIJN; MAKKEE; VAN DIEPEN, 2011). Existem quatro princípios básicos na definição moderna de intensificação de processos, segundo Gerven & Stankiewicz (2009) os princípios são: 1) maximizar a efetividade dos eventos intra e intermolecular, 2) proporcionar a cada molécula a mesma experiência de processo, 3) otimizar as forças motrizes em cada escala e maximizar a área de superfície específica à qual essas forças se aplicam e 4) maximizar os efeitos sinérgicos dos processos parciais. Esses princípios proporcionam melhorias e maior conhecimento sobre todo o processo.

Muito se tem estudado, nas últimas décadas, sobre a miniaturização de equipamentos com o propósito de intensificar processos tecnológicos. Tecnologia de processo e tecnologia de microssistemas são temas interdisciplinares que abrangem as áreas da química, física, biologia e engenharias e podem trazer benefícios para a indústria de forma geral (KOCKMANN; GOTTSPONER; ROBERGE, 2011; STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000).

2.2 MICRORREATORES

Um microrreator é, por definição, um reator em tamanho miniatura que apresenta microestruturas, ou seja, microcanais, que são gerados através da microtecnologia ou por

junção de capilares, com dimensões que podem variar entre 10 e 100 μm . Essas microestruturas fornecem diferentes tipos de fluxo, de acordo com a geometria dos canais formados e sua pequena dimensão, com número de Reynolds (Re) usualmente baixos, da ordem de 1 a 10, o que garante um escoamento pistonado (WATTS e WILES, 2012).

Os microrreatores podem ser construídos com vários tipos de materiais, entre eles, vidro, quartzo, cerâmica, teflon, aço inoxidável e material polimérico, podendo apresentar uma grande diversidade em sua utilização. O tipo certo de material varia com o processo em que o reator será utilizado (YOSHIDA *et al.*, 2013).

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

Neste trabalho foi utilizado um microrreator de fluxo contínuo, neste tipo de reator o meio reacional flui pelos microcanais e os volumes podem variar de 15 nL a 1 L. A reação química ocorre enquanto os reagentes fluem pelo microrreator, percorrendo os microcanais e se difundindo, portanto, o tempo de reação é determinado pelo tempo que o fluido leva para percorrer todo caminho dos microcanais, também denominado de tempo médio de residência (t_m). O tempo médio de residência é determinado pela relação entre o volume do meio reacional pela vazão do escoamento pelo reator. Desta forma, quanto maior a vazão e menor o volume do reator, menor será o tempo de residência. Nos microrreatores de fluxo, os reagentes são bombeados, permitindo o controle da vazão e interrupção do fluxo caso seja necessário (DE SOUZA e MIRANDA, 2013; YOSHIDA *et al.*, 2013).

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

Devido ao microrreator ser de fluxo contínuo, e seus microcanais serem em escala micrométrica, sua principal desvantagem trata-se da impossibilidade de trabalhar com reagentes insolúveis ou particulados, ou com reações que gerem produtos sólidos e insolúveis (WATTS e WILES, 2014), o que poderia causar um entupimento dos microcanais.

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

As primeiras publicações científicas onde o termo “microrreator” foi utilizado datam de 1960, mas foi somente em meados dos anos 2000 que houve um crescimento expressivo nas publicações sobre o tema, havendo um crescimento exponencial de publicações a partir deste período, como pode ser visto na Figura 1 com dados retirados de “*Web of Science*”. Disponível em: <apps.webofknowledge.com>. Acesso em: 3 jul. 2018.

Figura 1. Número de publicações sobre microrreatores por ano. Fonte: “*Web of Science*” <apps.webofknowledge.com>. Pesquisado em 03/07/2018. Resultados referentes aos termos “microrreator” e “micro reactor”.

O surgimento de medicamentos genéricos fez com que a concorrência na produção de fármacos se tornasse mais acirrada, desencadeando o desenvolvimento de pesquisas e a procura por meios de produção mais eficientes. Com isso a tecnologia de microrreatores

(TMR) foi favorecida pela necessidade de se obter um produto final de forma mais eficiente, de maneira mais rápida e com menor custo de produção (GERNAEY *et al.*, 2012).

2.3 TIAZOLIDINA-2,4-DIONA (TZD)

A TZD (Figura 2) é um composto sintético heterocíclico, derivada da Tiazolidina e muitos de seus derivados apresentam atividade biológica e foram sintetizados no início da década de 1980 e nos anos seguintes estudos a seu respeito foram publicados, ganhando importância na comunidade científica (MOHANTY *et al.*, 2015). Algumas de suas propriedades químicas e físicas são apresentadas na (Tabela 1).

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

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

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

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

Fonte: (<http://www.scbt.com/datasheet-216281-2-4-thiazolidinedione.html>)

Os derivados da TZD, ou glitazonas, apresentam atividade biológica, uma vez que a TZD afeta genes e a indução destes genes apresentam diferentes atividades, por isso houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações nesta molécula e utilizá-la para síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes

(MOHANTY *et al.*, 2015), dentre elas o tratamento de doenças inflamatórias, assim como no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e também como agente antioxidante, antibacteriana, antifúngica, anticonvulsivante, anti-isquêmica e anti-HIV (MISHRA *et al.*, 2015). Informações obtidas na base de dados THONSON REUTERS IntegritySM em 21/07/2017, associam a TZD ao tratamento de Alzheimer, aterosclerose, câncer de bexiga, diabetes, doença de Crohn, colite ulcerativa e obesidade.

Sendo assim, a indústria químico-farmacêutica pode se beneficiar com o avanço dos estudos e com os novos processos para síntese dos derivados da TZD, possibilitando assim a descoberta de fármacos mais eficazes e com menor custo de produção.

Algumas das atividades citadas anteriormente devem-se ao fato de as TZDs se ligarem ao Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPARY), um fator de transcrição que atua na regulação de genes associados ao metabolismo de lipídeos e regulação da glicemia (MISHRA *et al.*, 2015).

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

Com relação ao mecanismo de ação da TZD na diabetes mellitus tipo 2, sabe-se que a aloxana (análogo tóxico da glicose) e os altos níveis de glicose no organismo por um período prolongado causam formação de espécies reativas de oxigênio. Estas espécies, portanto, causam danos em proteínas e no DNA presente nas células, além de aumentar a taxa de glicoxidação não-enzimática de proteínas e lipídeos, levando à diabetes. Portanto, por se ligar ao receptor PPARY e, assim, apresentar atividade antioxidante, os derivados da TZD atuam neste tipo de doença (MISHRA *et al.*, 2015).

A maior parte dos estudos para criação de fármacos a partir da TZD estão relacionados ao tratamento da diabetes, porém algumas moléculas apresentaram alta toxicidade e não chegaram a ser comercializadas. Entre 1997 e 1999 a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a comercialização de 3 glitazonas, a troglitazona (REZULIN®), rosiglitazona (AVANDIA®) e pioglitazona (ACTOS®). 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 rosiglitazona e em 2014 ela voltou a ser comercializada em alguns países, incluindo os Estados Unidos (LUO *et al.*, 2010; MALIK; PRASAD, 2012; RANČIĆ *et al.*, 2013; ROY *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2017).

Mais recentemente foi desenvolvida na Korea a lobeglitazona (DUVIE®) que também vem apresentando bons resultados no tratamento de diabetes tipo 2 (LEE *et al.*, 2017).

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

Figura 3. Estrutura das glitazonas comerciais.

2.4 CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

A TZD é uma molécula bastante reativa, podendo haver reação nas posições 1, 3 e 5 de seu anel. As reações mais empregadas na síntese de derivados da TZD são a n-alquilação e reação de Mannich, na posição 3, e condensação de *Knoevenagel*, na posição 5, utilizando aldeídos aromáticos (LIMA, 1998). Na Figura 4 é possível ver a reatividade da molécula.

Figura 4. Reatividade da TZD.

A condensação de Knoevenagel (Figura 5), é uma reação clássica de grande importância para formação de ligações C-C e muito utilizada para obtenção de fármacos, alcenos substituídos, nitrilo α , β insaturados, ésteres, ácidos, corantes e polímeros (PRATAP *et al.*, 2011).

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

Figura 5. Esquema geral da condensação de Knoevenagell.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho visa a transposição, do processo batelada para o processo em fluxo contínuo em microrreator capilar, da reação da tiazolidina-2,4-diona (TZD) com o 4-nitrobenzaldeído (p-N), 3-nitrobenzaldeído (m-N) e 2-nitrobenzaldeído (o-N), gerando (Z)-5-(4-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (DpN), (Z)-5-(3-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (DmN) e (Z)-5-(2-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (DoN), respectivamente, que são base para a obtenção de fármacos com diferentes atividades biológicas. As sínteses serão realizadas tanto em batelada, quanto em microrreatores, afim de comparar e demonstrar a eficiência e viabilidade da utilização da TMR em indústrias químico-farmacêuticas.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Esse trabalho visa determinar as melhores condições operacionais para as sínteses propostas em termos de tempo de reação (t), no reator batelada e tempo médio de residência (t_m), no microrreator, bem como determinar o melhor solvente, dentre metanol, etanol e n-propanol e a melhor concentração de base de forma a se obter a maior conversão de TZD (X_{TZD}) e o maior rendimento do produto (Y). A base originalmente utilizada foi a piperidina.

No microrreator também foi realizado um estudo de temperatura de forma a se obter a temperatura onde ocorre a maior conversão de TZD e o maior rendimento do produto.

A comparação entre os processos batelada e em fluxo, no microrreator, foi realizada através da comparação de rendimentos, conversão de TZD, produção e produtividade. É determinado o número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$) que é o número de microrreatores necessários para se obter a mesma produção que o processo batelada em cada uma das condições estudadas.

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, bem como determinar uma base substituta para piperidina, que teve sua comercialização interrompida no Brasil.

4 JUSTIFICATIVA

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

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

Tendo a TMR mostrado todas essas características e vantagens, é de fundamental importância que seja difundida tanto na academia quanto na indústria. Os estudos aqui apresentados mostram a aplicação dessa tecnologia, seus benefícios e a contribuição que pode trazer para a indústria de química fina.

5 SÍNTESE

A obtenção do DpN ocorre através da condensação de Knoevenagel, como visto na seção 2.4 esse mecanismo ocorre em duas etapas e está esquematizado na Figura 6. A primeira etapa consiste no grupo metileno, presente na TZD, se ionizando na presença de uma base, neste caso a piperidina, ocorrendo com a retirada de um hidrogênio. O carbânion formado ataca a carbonila, presente no 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 H_2O .

Figura 6. Mecanismo reacional para síntese do DpN.

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 DmN.

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.

Desta forma foi esperado, através do mecanismo exposto na Figura 6, obter os produtos intermediários mostrados na Figura 8 para cada um dos aldeídos testados.

Figura 8. Reação da TZD com 4-nitrobenzaldeído, 3-nitrobenzaldeído e 2-nitrobenzaldeído (Condensação de Knoevenagel).

6 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).

6.1 MATERIAIS

6.1.1 *Produtos químicos*

Com o objetivo de reduzir custos e verticalizar o processo a TZD utilizada nas reações foi produzida no próprio MRT-Lab, o procedimento para tal síntese, bem como a caracterização do produto gerado podem ser vistos no Apêndice A deste trabalho. Vale ressaltar o impacto na redução de custos do laboratório com a adoção dessa prática uma vez que o custo médio por grama de TZD comercial é R\$ 17,92 e o custo médio para produzir 1g de TZD é R\$ 0,44 (considerando apenas o custo dos reagentes), uma redução de mais de 35 vezes. Os cálculos dos custos de compra e produção de TZD podem ser observados também no anexo A.

Reagentes utilizados para a síntese do DpN e DmN:

- Tiazolidina-2,4-diona (TZD): sintetizada no laboratório MRT-Lab
- 4-nitrobenzaldeído (p-N) 98,0%
- 3-nitrobenzaldeído (m-N) 98,0%
- n-Propanol, 99,5% P.A.
- Metanol 99,9% P.A.
- Etanol 99,8% P.A.
- Pirrolidina > 99,0% P.A.
- Piperidina P.A.

Reagentes utilizados para solução de amostragem:

- Acetonitrila grau HPLC – 99,3%.
- Água Mili-Q
- Ácido Acético Glacial, 99,7% P.A

Reagentes utilizados para cristalização e recristalização:

- Ácido acético glacial, 99,7% P.A.
- Etanol 99,5% P.A.
- Água purificada

Reagentes utilizados para o tratamento de resíduos:

- Solução de NaOH 50% P.A.
- Acetato de etila 99,0% P.A.
- Cloreto de amônio 50% sat P.A.
- Sulfato de magnésio 98% a 102% P.A.

Os reagentes foram adquiridos das empresas Sigma-Aldrich e Synth, de grau P.A. e não foram previamente purificados. A TZD utilizada foi produzida no próprio laboratório. A água utilizada nos processos de cristalização e recristalização foi purificada pelo sistema por osmose reversa OS10LXE da Gehaka. Foi utilizada água milli-Q e Acetonitrila nas análises em HPLC-UV.

6.1.2 Equipamentos

Equipamentos utilizados para a síntese do DpN e DmN no reator batelada:

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

Equipamentos utilizados para cristalização e recristalização:

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

Equipamentos utilizados para o tratamento de resíduos:

- Proveta
- Kitassato
- Vial
- Béqueres de 250 mL
- Agitador magnético
- Papel de tornassol
- Funil de separação de 500mL
- Funil de vidro
- Bagueta
- Papéis de filtro (Vtec/modelo 3551)
- Bomba a vácuo (Quimis Q-355B)
- Funil de Buchner
- Placa de Petri
- Garras
- Balão de fundo redondo de 250 mL
- Rotaevaporador Tecanl TE-211

Equipamentos utilizados para a síntese em fluxo no microrreator do DpN e DmN:

- Microrreatores de 1000 μ L e 3 entradas
- Bomba Asia de 2 canais (Asia Syringe Pump)
- Regulador de pressão (Asia Pressure Controller)

- Chapa de aquecimento com agitação magnética Heidolph (Hei-Tec magnetic stirrer)
- Béquer de vidro de 1L com óleo de silicone
- Frascos reagentes de 100ml
- Kit de tubos para Asia 110
- Seringas para bomba Asia
- Sistema de resfriamento (artesanal)
- Vials

Os microrreatores, bomba de seringa e sistema de pressurização foram adquiridos da Syrris (Royston, Reino Unido). A montagem do sistema para reação em fluxo pode ser vista na Figura 9 e os microrreatores na Figura 10.

Figura 9. Equipamentos: Frascos de alimentação de reagentes (A), Bomba de seringas de 2 canais (B), Microrreatores de vidro (C), Sistema de aquecimento (D), Chapa de aquecimento com agitação magnética (E), Sistema de resfriamento (F), regulador de pressão (G), Frasco para coleta (H).

Figura 10. Microrreator Asia com dimensões 90x28x2,3 mm. Volume de 1 mL, dimensão do canal de reação 1240 x 391nm comprimento total dos canos = 1844 mm.

Os equipamentos instalados no MRT-Lab foram adquiridos com auxílio financeiro da FAPESP, no. 2014/07757-2, com projeto intitulado “Microrreatores na Síntese de Fármacos”, o qual esteve em vigor no período 01/09/2014 a 28/02/2017.

Equipamentos utilizados para caracterização dos compostos:

- “*High Performance Liquid Chromatography*” (HPLC-UV) modelo Prominence 20AD da Shimadzu, equipado com coluna Ascentis C18, 5 μ m, 25 cm;
- Medidor de ponto de fusão modelo M - 560 da Buchi Brasil Ltda;
- Espectrômetro de Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) modelo IRAffinity-1 da Shimadzu (Tokio, JP);
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear – RMN modelo Bruker Avance 300 da Bruker Corp;
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) modelo DSC Q10 da TA Instruments.

O HPLC-UV utilizado para determinação de rendimentos e conversões está instalado no Laboratório Instrumental Multiusuário do FBT/USP. O RMN e o FT-IV utilizados para caracterização do produto estão instalados na Central Analítica da FCF/USP.

6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1 Síntese em batelada

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

Em dois frascos reagentes de 50 mL foram preparadas as seguintes soluções: a) 468 mg de TZD (4 mmol; MM=117,1 g/mol) em 30 mL de solvente (99,8%); b) 606 mg de aldeído (4 mmol; MM=151,1 g/mol) em 30 mL de solvente (99,8%). As soluções foram mantidas sob agitação por 20 minutos entre 22-25 °C para garantir a total dissolução de TZD e aldeído. Em seguida, foram transferidos 30 μ L de cada frasco reagente para vials contendo 1.500 μ L de solução inibidora da reação [993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial] com objetivo de definir curvas de calibração. Os solventes empregados neste estudo foram metanol, etanol e n-propanol.

Foi fixado um balão de fundo redondo de 125 mL na manta aquecedora, com um condensador na boca do meio do balão, termômetro em uma das bocas e na outra uma agulha (Marca Medax, mod. Chiba 18G x 200 mm) com rolha para se fazer coletas em função do tempo (Figura 11).

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

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

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

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

Em seguida, para o processo de filtração do produto, foram utilizados 03 papéis de filtro: Nalgon (papel filtro quantitativo, mod. 3551, 7,5 μm , ϕ = 9 cm), Synth (faixa preta, Vetec, 26-44 μm , ϕ = 15 cm) e 1 filtro Sartorius (mod. 389, 8-12 μm , ϕ = 70 mm). 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.

6.2.2 Síntese no microrreator

Em dois frascos reagentes de 100 mL foram preparadas as seguintes soluções: a) 936 mg de TZD (8 mmol; MM=117,1 g/mol) em 60 mL de solvente (99,8%); b) 1212 mg de 4-nitrobenzaldeído (8 mmol; MM=151,1 g/mol) em 60 mL de solvente (99,8%). As soluções foram mantidas sob agitação por 20 minutos entre 22-25 °C para garantir a total dissolução de TZD e aldeído. Por fim foi adicionado ao recipiente a) a base promotora da reação. Os solventes empregados neste estudo foram metanol, etanol e n-propanol.

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

As mangueiras de sucção das bombas foram colocadas em um recipiente contendo 50 mL de etanol, e após as bombas serem inicializadas, foram preenchidas com etanol. A vazão de cada canal foi ajustada para 500 μ L e mantida até que a temperatura e pressão desejadas fossem atingidas.

Nos ensaios no microrreator foram determinadas as influências da temperatura e do tempo médio de residência para cada um dos solventes (metanol, etanol e n-propanol). Para garantir que os solventes permanecessem líquidos durante o ensaio, mesmo a temperaturas acima do ponto normal de ebulição, foi necessário pressurizar o sistema. Para cada temperatura foi calculada a pressão mínima do sistema através da equação de Antoine, eq. (1).

$$\log_{10} P = A - \frac{B}{C+T} \quad (1)$$

Onde: P = pressão (atm)

T = temperatura (K)

A , B e C são constantes específicas para cada líquido

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

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

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

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

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

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

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

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

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

menor, pois somente é necessário descartar o meio presente na mangueira de saída do microrreator, já que as bombas e a mangueira de entrada estão completas pelo meio reacional.

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

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

Onde:

$$\text{Tempo médio de residência} = t_m = \frac{\text{volume do reator } (\mu\text{L})}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})} \quad (2)$$

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

$$\text{Tempo de descarte} = \frac{\text{volume de descarte } (\mu\text{L})}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})} = \frac{2.500 \mu\text{L}}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})} \quad (3)$$

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/ H_2O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial), que foram levados para análise em HPLC-UV.

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

6.3 TRATAMENTO DE RESÍDUOS

Com o objetivo de recuperar os componentes da mistura reacional que seriam descartados como resíduo após as etapas de cristalização e recristalização da reação foi desenvolvido um protocolo para o tratamento de resíduos.

O procedimento pode ser dividido em duas etapas, a primeira onde foi feito o tratamento do resíduo da cristalização, a segunda, onde foi feito o tratamento do resíduo da recristalização.

Na primeira etapa inicialmente é medido o volume do filtrado da cristalização com uma proveta, é realizada uma amostragem desta solução residual (TR1), que contém todos os componentes da mistura reacional, os reagentes e produto que estão solubilizados no solvente foram quantificados via HPLC-UV. Em seguida, em um béquer de 250 mL, foi realizado o acerto do pH do filtrado, com a adição de NaOH 50%, com a finalidade de neutralizar o ácido acético glacial (adicionado na etapa de cristalização), o processo foi acompanhado com papel de tornassol até ser atingido pH 7,0. Em seguida foi medido o volume final da solução neutralizada com uma proveta e transferido para um funil de separação de 500 mL, onde foi adicionado um volume de acetato de etila igual ao da solução neutralizada para separar fase aquosa e fase orgânica. Para promover uma melhor separação, foi adicionado 50 ml de NH_4Cl 50%sat. O funil foi então agitado manualmente e mantido em repouso por tempo suficiente para que ocorresse a separação entre as fases. A fase aquosa contendo o cloreto estará na parte inferior do funil, caracterizada pela solução incolor. Em seguida a fase aquosa foi transferida para uma proveta para determinação do volume, retirou-se uma amostra para posterior análise (TR2) e o restante foi descartado. A fase orgânica foi transferida para um béquer de 250 mL onde foi adicionado MgSO_4 em uma proporção de 3g para cada 25 ml de acetato de etila adicionado no funil e separação, a mistura foi agitada com o auxílio de uma bagueta e deixada em repouso por 5 min com o propósito de retirar qualquer água residual. Seguiu-se com uma filtração a vácuo para retirada do sal hidratado e a rotaevaporação da fase orgânica. Para tanto foi pesado um balão de fundo redondo de 250ml, com o auxílio de um funil a fase orgânica filtrada foi transferida para o balão e rotoevaporada a 60 °C até total remoção do solvente. Em seguida a fase sólida foi reconstituída com 50 mL de acetato de etila, desta solução foi realizada uma amostragem (TR3).

A segunda parte do procedimento é o tratamento do resíduo da recristalização. Após a geração dos cristais purificados do produto por filtração a vácuo, foi medido o volume do filtrado com uma proveta e realizada uma amostragem desta solução residual (TR4), que em

seguida foi transferida para um béquer de 250 mL onde foi adicionado MgSO_4 para secar o resíduo em uma proporção de 20g para cada 10 ml de filtrado, a mistura foi agitada com uma bagueta e filtrada a vácuo para separar o sal. Seguiu-se com a rotaevaporação, para tanto foi pesado um balão de fundo redondo de 250 mL, com o auxílio de um funil a fase orgânica filtrada foi transferida para o balão e rotoevaporada a 60 °C até total remoção do solvente. Em seguida a fase sólida foi reconstituída com 50 mL de acetato de etila, desta solução foi realizada uma amostragem (TR5).

A partir das áreas obtidas através das análises de HPLC-UV das amostras realizadas durante o tratamento de resíduos, foi possível calcular a massa dos componentes da mistura.

6.4 TRATAMENTO DE DADOS

6.4.1 Conversão dos reagentes e rendimento do produto

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

A conversão, X_A , da reação $aA + bB \rightarrow pP + qQ$ é definida como a fração do reagente limitante (TZD) que é consumido na reação (HARRIOT, 2003; HILL e ROOT, 2014) e é determinada pela eq. (4):

$$X_A = \frac{C_{A0} - C_A}{C_{A0}} \quad (4)$$

Na eq. (4) C_{A0} e C_A são as concentrações molares inicial e final do reagente limitante, respectivamente.

O rendimento do produto desejado, Y_P , é determinado através da relação entre a quantidade de produto formado e a quantidade de produto que seria formado se não houvesse formação de subprodutos (HARRIOT, 2003; HILL e ROOT, 2014). A expressão matemática para a determinação do rendimento do produto está descrita pela eq. (5):

$$Y_P = \frac{a(C_P - C_{P0})}{pC_{A0}} \quad (5)$$

Na eq. (5) C_{P0} e C_P são as concentrações molares inicial e final do produto formado, respectivamente, C_{A0} = concentração molar inicial do reagente limitante, a e p são os coeficientes estequiométricos do reagente limitante e do produto, respectivamente.

6.4.2 Cinética e termodinâmica

Após a realização de testes preliminares para seleção do método mais adequado, apresentados no Apêndice D, para o estudo da cinética da reação primeiramente foi utilizado o método de grande excesso de reagente. Neste método um dos reagentes é utilizado em excesso, o suficiente para que sua concentração, em função do tempo, seja constante se comparada com a variação da concentração do reagente em menor concentração, dessa forma a equação de taxa é tratada matematicamente, seguindo as eq. (6), (7) e (8) (HOUSE, 2007):

$$-\frac{dC_A}{dt} = kC_A^n C_B^m \quad (6)$$

$$-\frac{dC_A}{dt} = \frac{dx}{dt} = k(C_{A0} - x)^n C_B^m \quad (7)$$

$$\frac{dC_A}{dt} = k'(C_A)^n \quad (8)$$

Onde: A = índice para reagente limitante;

B = índice para reagente em excesso;

dC_A = diferencial da concentração;

dt = diferencial do tempo;

k = constante cinética (unidade varia com a ordem da reação);

C_{A0} = concentração molar inicial do reagente limitante (mol/L);

C_A = concentração molar do reagente limitante no instante t (mol/L);

C_B = concentração molar do reagente em excesso no instante t (mol/L);

n = ordem em relação ao reagente limitante;

m = ordem em relação ao reagente em excesso;

x = consumo do reagente A até o instante t (mol/L);

dx = diferencial do consumo de A até o instante t .

Sendo C_B praticamente constante a equação de taxa é reescrita em função de x sendo k' a constante de taxa para a condição de muito excesso de B. Desta forma este método foi

utilizado para um grande excesso de aldeído, assumiu-se, a princípio, que $n = 1$, pelo fato de reação ser do tipo $A + B \rightarrow C + D$ e não formar subprodutos.

Integrando-se a eq. (8) para $n = 1$ é obtida eq. (9), conhecida como equação de pseudo-primeira ordem.

$$-\ln \frac{C_A}{C_{A0}} = k't \quad (9)$$

Onde: k' = constante cinética de pseudo-primeira ordem (s^{-1}).

Os dados de concentração de TZD obtidos dos ensaios com excesso de aldeído foram então utilizados na eq. (9) para a construção de um gráfico de $\ln(C_A/C_{A0})$ versus t , testou-se o ajuste do modelo aos resultados experimentais (coeficiente de correlação próximo a 0,9).

Em seguida para comprovar a ordem da reação em relação ao aldeído foi utilizado para os resultados dos ensaios de microrreator o modelo global de segunda ordem eq. (10). Onde também foi possível determinar k da reação para cada temperatura estudada.

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

Onde: k = constante cinética de segunda ordem ($L \text{ mol}^{-1} s^{-1}$);

C_{A0} = concentração molar inicial de TZD (mol/L);

C_A = concentração molar de TZD no instante t (mol/L);

C_{B0} = concentração molar inicial de aldeído (mol/L);

C_B = concentração molar de aldeído no instante t (mol/L).

Os valores de C_B foram determinados pela estequiometria da reação. Os dados de concentração obtidos dos ensaios no microrreator foram então utilizados na eq. (10) para a construção de um gráfico de $\ln(C_B/C_A)$ versus t , testou-se o ajuste do modelo aos resultados experimentais (coeficiente de correlação próximo a 0,9).

Com os valores de k para as temperaturas de 65, 78, 98, 120, 140 e 160 °C foi possível empregar o modelo de Arrhenius (HILL e ROOT, 2014), mostrado pela eq. (15):

$$k = k_0 e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (11)$$

Onde: k = constante cinética de segunda ordem ($L \text{ mol}^{-1} s^{-1}$);

k_0 = fator de frequência de colisão das moléculas ($L \text{ mol}^{-1} s^{-1}$);

R = constante dos gases ideais (8,31 J/mol.K);

T = temperatura absoluta (K);

E_a = energia de ativação da reação em (J/mol).

Com o gráfico de $\ln(k)$ versus $1/T$ foi obtida a inclinação = $-E_a/RT$ de onde foi possível determinar E_a 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 a eq. (12) de Eyring (HILL e ROOT, 2014):

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^*}{R} - \frac{\Delta H^*}{RT} \quad (12)$$

Onde: k = constante cinética de segunda ordem ($\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$);

k_B = constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$);

R = constante dos gases ideais ($8,31 \text{ J/mol.K}$);

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 ΔS^* . Através da eq. (13) determina-se ΔG^* :

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^* \quad (13)$$

É importante destacar que o modelo de Eyring é referente as transformações associadas a formação do complexo ativado (MONK, 2004), não ao produto final. A determinação das grandezas termodinâmicas E_a , ΔH^* , ΔS^* e ΔG^* servirão 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 a serem estudadas neste trabalho.

6.4.3 Produção e produtividade

A produtividade (*Prod.*) é definida como a relação entre a concentração de produto, em g/L, e o tempo, em min, para cada instante da reação, permitindo estimar a massa de produto produzida para cada tempo reacional para um reator de volume conhecido, ou seja, é uma variável que pode ser empregada independente do volume do reator. Para o reator batelada a produtividade é definida pela eq. (14) e para o microrreator pela equação (15).

$$Prod. \text{ batch} = \frac{C_P}{t} \quad (14)$$

$$Prod. MR = \frac{C_P}{\tau} \quad (15)$$

Onde: C_P = concentração mássica de produto em cada instante (g/L)

t = tempo de reação (batelada) (min)

t_m = tempo médio de residência (microrreator) (min)

Produção (P) é definida como a relação entre massa, em g de produto gerado, e o tempo médio de reação em min naquele instante. Para o reator batelada a produção é definida pela eq. (16) e para o microrreator pela equação (17).

$$P^{Batch} = \frac{C_{Final} \times V_R}{t_{Batch}} \quad (16)$$

Onde: C_{Final} = Concentração mássica de produto no final da batelada ($g L^{-1}$);

V_R = Volume do reator batelada (L);

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

$$P^{MR} = Q_{Total} \times C_s \quad (17)$$

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

C_s = Concentração mássica do produto na saída do microrreator ($g L^{-1}$).

6.4.4 Número de microrreatores equivalentes

O número de microrreatores equivalentes (N^oMR) estima a quantidade de microrreatores de 2 mL operando em cada uma das temperaturas e tempo médio de residência estudados necessários para se atingir a mesma produção de um reator batelada em refluxo, operando por 8 hs, com o volume reacional de 60 mL. O N^oMR é definido pela eq. (18).

$$N^oMR = \frac{P^{Batch}}{P^{MR}} \quad (18)$$

Onde: N^oMR = Número de microrreatores equivalente;

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

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

6.4.5 Velocidade Inicial

A Velocidade inicial (V_0) é calculada pela eq. (19) 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).

$$V_i = \frac{\Delta C_p}{\Delta t} \quad (19)$$

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

Δt = tempo de reação (min).

Segundo Hill e Root (2014) a velocidade inicial deve ser determinada durante o período onde a conversão do reagente limitante esteja entre 5 a 10%, ou menos, de forma que a concentração dos produtos formados não interfira na velocidade da reação. Durante o desenvolvimento deste trabalho não foi possível contar com equipamentos de sonda que fizessem a leitura online dos valores de concentração, sendo necessário a realização de coletas para serem analisadas posteriormente, por se tratar de um processo manual, estipulou-se como primeiro tempo de coleta 2 min de reação, com o objetivo de diminuir imprecisões e garantir total homogeneização de todos os compostos participantes da reação. Em algumas condições específicas a conversão de TZD em 2 min de reação é superior a 10%, em especial no solvente metanol com pirrolidina como base promotora. Portanto em algumas situações é possível que essa recomendação não seja seguida, no entanto neste trabalho a velocidade inicial teve como único objetivo a comparação de velocidades entre uma reação e outra quando houve alguma alteração do sistema (concentração de base, solvente, temperatura, aldeído), não sendo utilizada para determinação de parâmetros cinéticos, desta forma foi considerado como válido o emprego desta variável quando limitado a comparação de processos.

7 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados apresentados a seguir foram gerados a partir de espectrogramas fornecidos por aparelho de “High Performance Liquid Chromatography” (HPLC-UV) modelo Prominence 20AD da Shimadzu, equipado com coluna Ascentis C18, 5 μ m, 25 cm. Para tanto foram desenvolvidos métodos analíticos e curvas de calibrações apresentadas no Anexo B. A partir dessas curvas foi possível a determinação de concentrações, conversões, rendimentos, produções, produtividades e todos os demais resultados aqui apresentados. Não serão apresentados resultados de conversão dos aldeídos, pois não foi possível a determinação de métodos no HPLC para suas detecções em função de seus tempos de retenção serem os mesmos de seus respectivos produtos, ocorrendo sobreposição de parte dos picos, este fato não invalida os resultados uma vez que a TZD é o reagente limitante das reações.

7.1 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA DE p-N

7.1.1 Ensaios em batelada com piperidina

Seguindo o procedimento experimental apresentado na seção 6.2.1, os ensaios iniciais foram realizados com piperidina como base promotora. O primeiro estudo realizado foi a determinação da concentração de piperidina mais adequada para os ensaios, para tanto foi utilizado o solvente etanol que é o mais utilizado na literatura para esse tipo de síntese. Nas Figuras 12 e 13 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente. Os ensaios com 0,040 e 0,067 M de piperidina foram realizados em duplicata e os ensaios com 0,053 M em triplicata.

Figura 12. Influência da concentração de piperidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N.
Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 13. Influência da concentração de piperidina no rendimento da reação no processo batelada com p-N.
Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 12 mostra que a maior conversão de TZD foi 73,1%, obtida aos 480 min de reação para 0,067 M de piperidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,040 e 0,053 M foram respectivamente 50,5 e 55,9% ambas a 480 min. É possível observar que em nenhum dos 3 casos se atingiu a estabilidade da conversão, e assim, pode-se inferir que é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo da reação, no entanto as curvas de 0,040 e 0,053 M estão pouco inclinadas se comparadas com a curva de 0,067 M indicando

a necessidade de um aumento significativo no tempo de reação para um aumento expressivo dos valores de conversão.

A Figura 13 mostra que o maior rendimento foi de 34,2 % obtido aos 480 min de reação com 0,067 M de piperidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,040 e 0,053 M foram respectivamente 31,4 e 32,6% ambos a 480 min. É possível observar que em nenhum dos 3 casos se atingiu a estabilidade do rendimento, e assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. Os valores de rendimento ficaram a baixo dos valores de conversão, sendo a maior diferença para 0,067 M de piperidina ($X_{TZD} = 73,1\%$ e $Y_{DpN} = 34,2\%$), sendo a reação 1:1 e não gerando subprodutos a única explicação possível para este fenômeno é que a TZD é consumida na primeira etapa da reação para a formação do intermediário no entanto o meio não apresenta energia suficiente para converter todo o intermediário no produto final. Nota-se também que os resultados de rendimento tiveram um desvio padrão menor do que os de conversão, considerando que as análises de TZD e do DpN são geradas, ponto a ponto, a partir dos mesmos vials e no mesmo HPLC, um motivo para essa maior precisão é uma maior robustez no método analítico do DpN, de forma que, na escolha da concentração de piperidina mais adequada, foi considerado apenas o rendimento da reação. Comparando os rendimentos para as 3 concentrações testadas não houve diferença significativa, aumentando-se a concentração de piperidina em 67,5% (de 0,040 M para 0,067 M) foi possível obter um aumento nominal de rendimento de apenas 2,8 %. Por fim adotou-se a concentração de 0,053 M para o restante dos ensaios, com o propósito de consumir uma quantidade inferior de base mantendo o rendimento próximo ao máximo obtido.

Com a concentração de piperidina estabelecida foi realizado o comparativo entre os solventes metanol, etanol e n-propanol, uma cadeia homologa de álcoois e citados como solventes favoritos na indústria farmacêutica (BYRNE *et al.*, 2016). Nas Figuras 14 e 15 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente. Os ensaios com metanol e n-propanol foram realizados em duplicata e os ensaios com etanol em triplicata.

Figura 14. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.

Figura 15. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: piperidina, 0,053 M.

A Figura 14 mostra que a maior conversão de TZD foi 77,1%, obtida aos 480 min de reação para o n-propanol. As maiores conversões para metanol e etanol foram 69,4% e 55,9%, respectivamente, ambas obtidas a 480 min. É possível observar que em nenhum dos 3 casos se atingiu a estabilidade da conversão, e assim, pode-se inferir que é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo da reação, especialmente no n-propanol que

dentre os 3 solventes apresenta a maior inclinação em 480 min. Até 20 min de reação metanol e etanol apresentaram os maiores valores de conversão, o que é interessante para sua aplicação no microrreator, onde as reações serão conduzidas em menores tempos, além disso também apresentam maior velocidade inicial de reação com relação a consumo de TZD, com valores de 3,22; 1,98 e 0,90 x 10⁻³(M/min) respectivamente pra metanol, etanol e n-propanol. Esses resultados mostram que entre os três solventes estudados no n-propanol há uma maior efetividade dos choques entre as moléculas de TZD e p-N fazendo com que ocorra uma maior conversão de TZD em função do tempo, no entanto ainda não é possível concluir se isto é devido as propriedades físico químicas do solvente ou a temperatura, que por ser maior pode proporcionar maiores rendimentos no decorrer da reação, estudos subsequentes foram realizados para esclarecer essa questão e serão apresentados posteriormente.

A Figura 15 mostra que o maior rendimento foi de 62,9%, obtido aos 330 min de reação com o solvente n-propanol. Os maiores rendimentos para metanol e etanol foram 49,1% e 32,6%, respectivamente, ambos obtidos em 480 min. É possível observar que no metanol e etanol não se atingiu a estabilidade do rendimento, e assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. No entanto no n-propanol, o rendimento cai para 55,4% aos 480 min, havendo evidências de degradação do produto, como o fato do meio reacional ficar extremamente escuro e exalar um forte odor sulfuroso, características não observadas para os outros solventes, esse odor é proveniente da degradação do anel da TZD, única estrutura presente no meio reacional que possui um átomo de enxofre, este fenômeno é comum para algumas moléculas orgânicas que se degradam em temperaturas elevadas. A análise desses resultados indica que a temperatura não é o único fator que influencia no rendimento da reação, pois mesmo em metanol a temperatura sendo inferior que em etanol, o rendimento da reação foi, nominalmente, 16,5% maior em 480 min, tendo o metanol apresentando rendimentos superiores aos do etanol em todos os demais pontos. Isto comprova a influência do solvente no processo, no caso do metanol e etanol é possível concluir que o metanol apresenta maior solvatação, permitindo maior mobilidade das moléculas de TZD e p-N.

7.1.2 Ensaios em batelada com pirrolidina

Em função da proibição da comercialização de piperidina, iniciou-se estudos com a pirrolidina para a continuidade do trabalho. O primeiro estudo realizado foi a determinação da

concentração de pirrolidina mais adequada para os ensaios, por haver pouco material na literatura que utilize esta base foi realizado o estudo de concentração em todos os solventes.

Nas Figuras 16 e 17 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente metanol. Os ensaios foram feitos em quadruplicada.

Figura 16. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N.
Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 17. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com p-N.
Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 16 mostra que a maior conversão de TZD foi 88,2%, obtida aos 480 min de reação para 0,040 M de pirrolidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 83,5 e 86,8% ambas a 480 min. É possível observar que nos 3 casos a conversão de TZD chegou muito próxima a estabilidade, especialmente no ensaio com 0,040 M onde de 330 min para 480 min não houve diferença nos valores de conversão, ambos foram 88,2%. Assim, pode-se inferir que seria necessário um grande aumento no tempo de reação para ser possível atingir maiores valores de rendimento. Esta informação é importante em termos de processo, pois a literatura indica para este tipo de reação cerca de 20 horas (MOHANTY *et al.*, 2014; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015;) de processamento, mas fica evidente que não há necessidade de continuar a síntese, os gastos de tempo e de insumos não compensariam e função do baixo aumento na conversão. Comparando a conversão para as 3 concentrações testadas não houve diferença significativa, a 480 min os valores de conversão são estatisticamente iguais, para tempos menores os ensaios a 0,026 e 0,033 M também apresentaram resultados muito próximos.

A Figura 17 mostra que o maior rendimento foi de 53,5% obtido aos 480 min de reação com 0,040 M de pirrolidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 43,1 e 48,8% ambos a 480 min. É possível observar que nos 3 casos o rendimento de DpN chegou a estabilidade, a partir de 180 min de reação não é mais apresentada variação significativa de rendimento, com exceção da queda em 330 min na síntese com 0,040 M de pirrolidina que possivelmente está relacionada com desvios experimentais e imprecisões. Isto confirma não ser necessário conduzir a reação por tempo superior à 480 min. Os valores de rendimento ficaram a baixo dos valores de conversão, sendo a maior diferença para 0,26 M de pirrolidina ($X_{TZD} = 83,5\%$ e $Y_{DpN} = 43,1\%$), o que já havia sido observado nos ensaios com piperidina e está relacionado com a não formação do produto final a partir do intermediário gerado pelo consumo de TZD e p-N. Nota-se que os resultados de rendimento e conversão tiveram um pequeno desvio padrão fornecendo confiança nos resultados obtidos.

Nas Figuras 18 e 19 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente etanol. Os ensaios foram feitos em triplicata.

Figura 18. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N.
Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 19. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com p-N.
Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 18 mostra que a maior conversão de TZD foi 77,4%, obtida aos 480 min de reação para 0,040 M de pirrolidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 72,7 e 76,1% ambas a 480 min. É possível observar que nos 3 casos a conversão de TZD chegou muito próxima a estabilidade, especialmente no ensaio com 0,040 M onde de 330 min para 480 min houve uma diferença nominal de apenas 2,8% nos valores de conversão, sendo eles 74,6 e 77,4% respectivamente. Assim, pode-se inferir que seria necessário um grande aumento no tempo de reação para ser possível atingir maiores valores de conversão, ficando evidente que, assim como no ensaio em metanol não há

necessidade de prolongar a síntese por mais tempo. Comparando a conversão para as 3 concentrações testadas não houve diferença significativa, a 480 min os valores de conversão são estatisticamente iguais, a partir de 180 min de reação os resultados para 0,033 e 0,040 M são estatisticamente iguais.

A Figura 19 mostra que o maior rendimento foi de 50,63% obtido aos 480 min de reação com 0,040 M de pirrolidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 47,8 e 48,1% ambos a 480 min. É possível observar que nos 3 casos o rendimento de DpN chegou próximo a estabilidade, a partir de 180 min de reação para as concentrações de 0,026 e 0,033 M não é mais apresentada variação significativa de rendimento, para a concentração de 0,040 M isso também é observado a partir de 330 min. Isto confirma não ser necessário conduzir a reação por tempo superior à 480 min. Os valores de rendimento ficaram muito próximos para as 3 concentrações testadas especialmente para os ensaios a 0,033 e 0,040 M que a partir de 80 min tiveram suas curvas praticamente sobrepostas. Novamente os valores de rendimento ficaram a baixo dos valores de conversão, a média das maiores conversões foi de $(75,4 \pm 2,4)\%$ enquanto a média dos maiores rendimentos foi de $(48,8 \pm 1,6)\%$, relacionado com a não formação do produto final a partir do intermediário gerado pelo consumo de TZD e p-N. Nota-se que os resultados de rendimento e conversão tiveram um pequeno desvio padrão fornecendo confiança nos resultados obtidos.

Nas Figuras 20 e 21 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente n-propanol. Os ensaios foram feitos em duplicata.

Figura 20. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com p-N.
Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

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

A Figura 20 mostra que a maior conversão de TZD foi 78,5%, obtida aos 480 min de reação para 0,040 M de pirrolidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 62,1 e 65,5% ambas a 480 min. É possível observar que nos 3 casos a conversão de TZD chegou muito próxima a estabilidade, especialmente no ensaio com 0,026 M onde de 330 min para 480 min houve uma diferença nominal de apenas 2,9% nos valores de conversão, sendo eles 59,2 e 62,1% respectivamente. Assim, pode-se inferir que

seria necessário um grande aumento no tempo de reação para ser possível atingir maiores valores de conversão, ficando evidente que, assim como nos ensaios em metanol e etanol, não há necessidade de prolongar a síntese por mais tempo. Comparando a conversão para as 3 concentrações testadas nota-se que as conversões para a concentração de 0,040 M foram superiores, chegando a ter uma diferença nominal de 16,4% em 480 min em relação ao resultado para 0,026 M de pirrolidina. Essa diferença é acentuada a partir de 80 min de reação e se mantém até o final do ensaio, indicando que quanto maior a concentração de pirrolidina no meio maiores os valores de conversão.

A Figura 21 mostra que o maior rendimento foi de 27,9% obtido aos 80 min de reação com 0,040 M de pirrolidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 22,9 e 25,9% ambos a 80 min. É possível observar que nos 3 casos os rendimentos de DpN ficaram a baixo do obtido com metanol e etanol. Além disso após 80 min de reação os rendimentos nas 3 concentrações começaram a decrescer, indicando que para n-propanol não é possível obter rendimentos maiores após 80 min de reação. Essa queda no rendimento pode estar associada a degradação do produto, uma vez que a conversão, como visto na Figura 20, continua aumentando, ou seja, TZD e aldeído são consumidos para formação do complexo ativado, no entanto não há a formação do produto final.

Comparando os resultados obtidos nota-se que dentre os três solventes estudados as maiores conversões foram obtidas no metanol, com um valor máximo de 88,2 % com concentração de 0,040 M de pirrolidina, os maiores rendimentos também foram obtidos no metanol com um valor máximo de 53,5% com concentração de 0,040 M de pirrolidina, mostrando que o metanol é o melhor solvente para a reação quando a base utilizada é a pirrolidina, seguido do etanol e pelo n-propanol com os piores resultados. Também foi analisada a velocidade inicial da reação, em relação a formação de DpN, os valores podem ser vistos na Tabela 6.

Tabela 6. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com p-N. $\Delta t = 2$ min.

	Concentração de pirrolidina (M)		
	0,026	0,033	0,040
	V_0 (M min ⁻¹) x 10 ⁴		
Metanol	9,12	12,1	9,79
Etanol	7,74	7,25	12,5
n-Propanol	5,97	7,22	5,77

A Tabela 6 mostra que a maior V_0 foi de $12,5 \times 10^4$ M min⁻¹ obtida no etanol com uma concentração de 0,040 M de pirrolidina. Também é possível notar que as velocidades no n-

propanol foram inferiores confirmando que dentre os 3 solventes ele é o que menos favorece a reação com pirrolidina. Desta forma, considerando-se os valores de conversão, rendimento e velocidade inicial o metanol foi escolhido como melhor solvente, por ter apresentado os maiores valores de rendimento e conversão e a concentração de 0,033 M de pirrolidina foi considerada a ótima por ter apresentado a maior velocidade inicial no metanol e não haver diferença significativa entre os valores de rendimento aumentando-se a concentração de 0,033 para 0,040 M.

Para melhor comparar os resultados obtidos em cada solvente nas Figuras 22 e 23 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto para a concentração de 0,033 M de pirrolidina nos 3 solventes estudados.

Figura 22. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Figura 23. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente com p-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,033 M.

A Figura 22 evidencia que a maior conversão de TZD foi obtida no solvente metanol (86,8% em 480 min), seguido do etanol (76,1% em 480 min) e por fim o n-propanol (65,5% em 48 min).

A Figura 23 mostra que no metanol e etanol foram obtidos os maiores valores de rendimento e evidencia o n-propanol como o pior solvente par a síntese em pirrolidina. Também é possível notar que para tempos até 80 min os rendimentos em metanol são superiores aos de etanol, em função de este apresentar uma maior V_0 , no entanto eles se igualam para tempos de reação maiores.

7.1.3 Comparação de bases no reator batelada

Com os resultados em batelada de piperidina e pirrolidina foi necessário realizar a comparação entre as duas bases de forma a se determinar se a pirrolidina poderia substituir a piperidina, em função da proibição de compra e importação.

Nas Figuras 24 e 25 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente metanol com 0,033 M de pirrolidina e 0,053 M piperidina. Os ensaios com piperidina foram realizados em duplicata e os ensaios com pirrolidina em quadruplicata.

Figura 24. Influência da base promotora na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 25. Influência da base promotora no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 24 mostra que a conversão de TZD em metanol foi superior com pirrolidina em todos os pontos, quando comparada com a piperidina. Enquanto a conversão máxima obtida com piperidina foi de 69,4%, com pirrolidina foi obtido 86,8%, um aumento nominal de 17,2%. Vale destacar que esta superioridade da pirrolidina foi atingida mesmo com sua concentração sendo 1,6 vezes menor do que a da piperidina.

A Figura 25 mostra que o rendimento em metanol foi superior com pirrolidina entre 0 e 180 min, quando comparada com a piperidina. Dentro deste intervalo de tempo é possível notar um aumento nominal, com pirrolidina, de 31,7% em 80 min de reação, sendo o rendimento com piperidina de 16,1% e com pirrolidina de 47,8%. Após 180 min de reação os rendimentos convergem para um mesmo valor, em 330 e 480 min os valores são praticamente os mesmos, 42,8 e 49,1% respectivamente.

Nas Figuras 26 e 27 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente etanol com 0,040 M de pirrolidina e 0,040 M piperidina. Os ensaios foram realizados em triplicata.

Figura 26. Influência da base promotora na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 27. Influência da base promotora no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 26 mostra que a conversão de TZD em etanol foi superior com pirrolidina em todos os pontos, quando comparada com a piperidina. Enquanto a conversão máxima obtida com piperidina foi de 50,5% com pirrolidina foi obtido 77,4%, um aumento nominal de 26,9%.

A Figura 27 mostra que o rendimento em metanol foi superior com pirrolidina em todos os pontos, quando comparada com a piperidina. Enquanto o rendimento máximo obtido com piperidina foi de 31,4%, com pirrolidina foi obtido 50,6%, um aumento nominal de 19,2%.

Nas Figuras 28 e 29 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente n-propanol com 0,033 M de pirrolidina e 0,053 M piperidina. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 28. Influência da base promotora na conversão de TZD no processo batelada com p-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 29. Influência da base promotora no rendimento da reação no processo batelada com p-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 28 mostra que a conversão de TZD em n-propanol foi superior com pirrolidina até 330 min, quando comparada com a piperidina. Dentro deste intervalo de tempo é possível notar um aumento nominal, com pirrolidina, de 23,2% em 80 min de reação, sendo a conversão com piperidina de 22,9% e com pirrolidina de 46,1%. Após 330 min de reação, com pirrolidina a reação tende a estabilização, no entanto com piperidina a conversão continua aumentando, chegando a superar a conversão em pirrolidina a 480 min. Enquanto a

conversão máxima obtida com pirrolidina foi de 65,5% com piperidina foi obtido 77,1%, um aumento nominal de 11,6%. Vale destacar que nesta comparação a concentração de pirrolidina foi 1,6 vezes menor do que a da piperidina.

A Figura 29 mostra que o rendimento em n-propanol foi superior com piperidina após 20 min, quando comparada com a pirrolidina. Em ambos os ensaios é possível notar que ocorre uma queda no rendimento, no caso da piperidina após 330 min e para pirrolidina após 80 min. É possível notar um aumento nominal, em piperidina, de 43,0% em 330 min de reação, sendo o rendimento com piperidina de 62,9% e em pirrolidina de 19,9%.

Comparando os resultados obtidos nota-se que exceto no n-propanol os resultados com pirrolidina foram superiores em termos de conversão e rendimento, ainda possibilitando usar uma menor quantidade de base promotora. Além disso com pirrolidina o tempo necessário para se atingir a estabilização da reação foi menor. Na Tabela 7 é mostrada a comparação das V_0 para cada solvente.

Tabela 7. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com p-N. $\Delta t = 2$ min.

Concentração (M)	Pirrolidina		Piperidina	
	0,033	0,040	0,040	0,053
	V_0 (M min ⁻¹) x 10 ⁴			
Metanol	12,1	-	-	5,38
Etanol	-	12,5	3,79	-
n-Propanol	7,22	-	-	10,8

A Tabela 7 mostra que exceto em n-propanol V_0 foi maior com pirrolidina. Para o metanol, com uma concentração 1,6 vezes menor de pirrolidina foi atingida V_0 2,2 vezes maior do que com piperidina, para o etanol com a mesma concentração de piperidina e pirrolidina foi atingida V_0 3,3 vezes maior com pirrolidina e, por fim, em n-propanol com uma concentração 1,6 vezes menor de pirrolidina foi atingida V_0 1,5 vezes menor.

Uma provável explicação para a superioridade da pirrolidina está relacionada com o pK_a do ácido conjugado e o volume de *Van der Waals*. Com a diminuição do pK_a 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. Porém não é somente o pK_a 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 e o volume de *Van der Waals* da piperidina e da pirrolidina estão presentes na Tabela 8.

Tabela 8. Valores de pK_a e volume de *Van der Waals* para piperidina e pirrolidina.

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

Fonte: <https://chemicalize.com>

Na Figura 30 está mostrada a estrutura molecular de ambas as bases, a pirrolidina possui um átomo a menos em seu anel, motivo pelo qual apresenta menor volume de *Van der Waals* e proporciona um menor impedimento estérico.

Figura 30 - Estrutura molecular da piperidina e da pirrolidina.

Piperidina

Pirrolidina

Desta forma fica evidenciado que a pirrolidina não só pode substituir a piperidina como também favorece a reação em função de seu maior pK_a e volume de *Van der Waals*. Exceção a isto foi o resultado em n-propanol, que foi inferior, em termos de rendimento, com a pirrolidina, provavelmente isto está associado com alguma interação química que ocorre neste sistema que dificulta a formação do produto, dentre os solventes testados o n-propanol é o que apresenta a maior molécula o que associado com uma menor solvatação pode dificultar a formação do produto. Muitas outras propriedades morfológicas, atração eletrostática e densidade eletrônica dos catalisadores poderiam ser consideradas para se tentar explicar a sua maior eficiência ou reatividade. Foram consideradas apenas o volume de *Van der Waals* e pK_a como uma sugestão de discussões futuras.

7.2 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA COM m-N

7.2.1 Ensaios em batelada com pirrolidina

Seguindo o procedimento experimental apresentado na seção 6.2.1 e tendo em vista os resultados obtidos na comparação de bases apresentados na seção 7.1.3, os ensaios com m-N

foram realizados unicamente com pirrolidina. Seguindo a mesma metodologia empregada com o p-N, o primeiro estudo realizado foi a determinação da concentração de pirrolidina mais adequada para os ensaios, para tanto foram utilizados os solventes metanol, etanol e n-propanol. Nas Figuras 31 e 32 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente metanol. Os ensaios com 0,026 e 0,040 M de pirrolidina foram realizados em triplicata e os ensaios com 0,033 M em duplicata.

Figura 31. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 32. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 31 mostra que a maior conversão de TZD foi 89,5%, obtida aos 480 min de reação para 0,040 M de pirrolidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 75,9 e 79,2% ambas a 480 min. É possível observar que em nenhum dos 3 casos se atingiu a estabilidade da conversão, e assim, pode-se inferir que é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo da reação, no entanto as curvas apresentam uma inclinação muito baixa a partir de 330 min indicando a necessidade de um aumento significativo no tempo de reação para um aumento expressivo dos valores de conversão. Nota-se que os resultados de conversão tiveram um pequeno desvio padrão fornecendo confiança nos resultados obtidos.

A Figura 32 mostra que o maior rendimento foi de 86,3 % obtido aos 480 min de reação com 0,040 M de pirrolidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 71,3 e 48,9% ambos a 330 min. É possível observar que nos ensaios com 0,026 e 0,033 M de pirrolidina se atingiu a estabilidade do rendimento, ou o rendimento máximo nesta condição. Para 0,033 M é possível notar que não há variação significativa de rendimento no intervalo entre 330 e 480 min. Para 0,026 M nota-se uma queda de rendimento entre 330 e 480 min, de 71,0 para 61,0%, uma queda nominal de 10% que pode estar associada a degradação do produto. Nos ensaios com 0,040 M de pirrolidina é observado que o rendimento tende a aumentar, pode-se inferir que é possível obter

rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. Ainda é possível notar que com as concentrações de 0,026 e 0,040, até 180 min de reação os valores de rendimento são praticamente os mesmos, havendo diferenciação apenas para tempos superiores a 330 min. Diferente do que foi observado no p-N os valores de rendimento ficaram próximos aos de conversão, exceto para a concentração de 0,033 M que apresentou rendimentos menores.

Nas Figuras 33 e 33 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente etanol. Os ensaios com 0,026 e 0,040 M de pirrolidina foram realizados em triplicata e os ensaios com 0,033 M em duplicata.

Figura 33. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 34. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 33 mostra que a maior conversão de TZD foi de 75,0%, obtida aos 480 min de reação para as três concentrações de pirrolidina testadas. É possível observar que nos 3 casos se atingiu a estabilidade da conversão, assim, pode-se inferir que não é possível obter conversões consideravelmente maiores com o aumento do tempo da reação, nas 3 concentrações de pirrolidina não há aumento significativo na conversão após 330 min de reação. Nota-se que os resultados de conversão tiveram um pequeno desvio padrão fornecendo confiança nos resultados obtidos. Além disso não é observada diferença significativa nos valores de conversão com a alteração da concentração de pirrolidina.

A Figura 34 mostra que o maior rendimento foi de 78,0 % obtido aos 330 min de reação com 0,040 M de pirrolidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 70,0 e 66,3% a 330 e 180 min, respectivamente. É possível observar que nos 3 ensaios se atingiu a estabilidade do rendimento, ou o rendimento máximo, no entanto em instantes diferentes. Com 0,026 M de pirrolidina a reação chega a seu rendimento máximo (70,0%) em 330 min, após 330 min o rendimento começa a decair, provavelmente em função da formação de subprodutos ou da degradação do produto. Com 0,033 M de pirrolidina a reação chega a seu rendimento máximo (66,3%) em 180 min, após 180 min o rendimento começa a decair, também provavelmente em função da formação de subprodutos ou da degradação do produto. Com 0,040 M de pirrolidina a reação chega a seu rendimento máximo (78,0%) em 330 min, após 330 min o rendimento fica praticamente

estável, não apresentando variação significativa. Tal qual o ensaio em metanol pode ser observado que os valores de rendimento ficaram próximos aos de conversão, no entanto enquanto a conversão aumenta durante todo o intervalo de tempo do ensaio os rendimentos chegam a um valor máximo e depois começam a decair, indicando que TZD e aldeído estão sendo convertidos para formação do aduto, porém a segunda etapa da reação não está sendo concluída, ou ainda há possibilidade de reações subsequentes.

Nas Figuras 35 e 36 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente n-propanol. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 35. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo batelada com m-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 36. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 35 mostra que a maior conversão de TZD foi de 75,0%, obtida aos 480 min de reação com 0,026 M de pirrolidina. As maiores conversões para as concentrações de 0,033 e 0,040 M foram respectivamente 67,2 e 62,0% ambas a 480 min. É possível observar que nos 3 casos a conversão ficou próxima a estabilização, assim, pode-se inferir que não é possível obter conversões consideravelmente maiores com o aumento do tempo da reação, em especial com a concentração de 0,040 M que entre o intervalo de 330 e 480 min, apresentou um aumento nominal de conversão de apenas 0,27%. Nota-se que os resultados de conversão tiveram um pequeno desvio padrão fornecendo confiança nos resultados obtidos. Além disso não é observada diferença significativa nos valores de conversão com a alteração da concentração de pirrolidina.

A Figura 36 mostra que o maior rendimento foi de 43,1 % obtido aos 180 min de reação com 0,040 M de pirrolidina. Os maiores rendimentos para as concentrações de 0,026 e 0,033 M foram respectivamente 36,4 e 40,0% a 130 e 180 min, respectivamente. É possível observar que nos 3 ensaios se atingiu a estabilidade do rendimento, ou o rendimento máximo, de forma geral após 180 min de reação os rendimentos começam a decair lentamente. Pode ser observado que os valores de rendimento ficaram abaixo dos valores de conversão, sendo a maior diferença para 0,26 M de pirrolidina ($X_{\text{TZD}} = 70,0\%$ e $Y_{\text{DmN}} = 29,7\%$), esta diferença é pequena até 180 min de reação mas é acentuada ao final da reação pelo fato de a conversão continuar aumentando enquanto o rendimento decresce, o que pode estar relacionado com a não formação do produto final a partir do intermediário gerado pelo consumo de TZD e m-N.

Nota-se que os resultados de rendimento e conversão tiveram um pequeno desvio padrão fornecendo confiança nos resultados obtidos.

Comparando os resultados obtidos nota-se que dentre os três solventes estudados as maiores conversões foram obtidas no metanol, com um valor máximo de 89,5 % com concentração de 0,040 M de pirrolidina, os maiores rendimentos também foram obtidos no metanol com um valor máximo de 86,2% com concentração de 0,040 M de pirrolidina, mostrando que o metanol é o melhor solvente para a reação quando a base utilizada é a pirrolidina, seguido do etanol e pelo n-propanol com os piores resultados. Também foi analisada a velocidade inicial da reação, em relação a formação de DmN, os valores podem ser vistos na Tabela 9.

Tabela 9. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com m-N. $\Delta t = 2$ min.

	Concentração de pirrolidina (M)		
	0,026	0,033	0,040
	V_0 (M min ⁻¹) x 10 ⁴		
Metanol	25,1	24,1	21,0
Etanol	17,4	18,6	17,8
n-Propanol	11,1	13,4	16,8

A Tabela 9 mostra que a maior V_0 foi de $25,1 \times 10^4$ M min⁻¹ obtida no metanol com uma concentração de 0,026 M de pirrolidina. Também é possível notar que as velocidades no n-propanol foram inferiores confirmando que dentre os 3 solventes ele é o que menos favorece a reação com pirrolidina. Também é possível perceber que não há diferença significativa nos valores de V_0 para o solvente metanol, há uma tendência de queda de V_0 conforme a concentração de pirrolidina aumenta, no entanto com um aumento de 55% na concentração de pirrolidina (de 0,026 para 0,040%) V_0 diminuiu apenas 16% (de 25,1 para 21,0 M min⁻¹). O mesmo é observado no etanol que apresentou V_0 praticamente constante. Desta forma, considerando-se os valores de conversão, rendimento e velocidade inicial o metanol foi escolhido como melhor solvente, por ter apresentado os maiores valores de rendimento e conversão. Com relação a concentração de pirrolidina não houve diferença significativa dentre as concentrações testadas.

Para melhor comparar os resultados obtidos em cada solvente nas Figuras 37 e 38 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto para a concentração de 0,040 M de pirrolidina nos 3 solventes estudados.

Figura 37. Influência dos solventes na conversão de TZD na temperatura de ebulição de cada solvente com m-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

Figura 38. Influência dos solventes no rendimento da reação na temperatura de ebulição de cada solvente com m-N. Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

A Figura 37 mostra que a maior conversão de TZD foi 86,2%, obtida aos 480 min de reação para o metanol. As maiores conversões para etanol e n-propanol foram 76,6% e 62,0%, respectivamente, obtidas a 330 e 480 min respectivamente. Até 70 min de reação metanol e etanol apresentaram valores de conversão muito próximos, e maiores do que os obtidos em n-propanol, o que é interessante para sua aplicação no microrreator, onde as reações serão conduzidas em menores tempos. Esses resultados mostram que entre os três solventes

estudados no metanol há uma maior efetividade dos choques entre as moléculas de TZD e m-N fazendo com que ocorra uma maior conversão de TZD em função do tempo.

A Figura 38 mostra que o maior rendimento foi de 86,2%, obtido aos 480 min de reação com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para etanol e n-propanol foram 77,79% e 43,1%, respectivamente, ambos obtidos em 480 min. É possível observar que para o metanol e etanol os valores de rendimento são estatisticamente iguais. No entanto no n-propanol, o rendimento cai para 38,9% aos 480 min, havendo evidências de degradação do produto, como o fato do meio reacional ficar extremamente escuro e exalar um forte odor sulfuroso, características não observadas para os outros solventes, esse odor é proveniente da degradação do anel da TZD, única estrutura presente no meio reacional que possui um átomo de enxofre, este fenômeno é comum para algumas moléculas orgânicas que se degradam em temperaturas elevadas. A análise desses resultados indica que a temperatura não é o único fator que influencia no rendimento da reação, pois mesmo em metanol a temperatura sendo inferior que em etanol, os rendimentos da reação foram praticamente os mesmos.

7.3 RESULTADOS DOS ENSAIOS EM BATELADA COM o-N

Para os ensaios com o-N a princípio foi utilizado o mesmo procedimento experimental usado para o m-N e p-N. A primeira batelada foi conduzida por 8 horas, foi observado que nos primeiros minutos a reação possuía uma tonalidade esverdeada, passando para tom caramelo após a primeira hora de reação e em seguida adquiriu uma tonalidade escura, próxima ao preto. Ao final do processo foi feita a cristalização, como nos outros aldeídos, mas não foi obtido nenhum tipo de material sólido, não houve formação de cristais. Suspeitou-se que o longo tempo de reação havia degradado qualquer produto formado então para as próximas bateladas foi empregado um tempo menor, a reação foi interrompida após uma hora, mas, mesmo assim, não foi obtido nenhum tipo de cristal no processo de cristalização.

Após alguns ensaios malsucedidos iniciou-se uma busca na literatura por artigos que sintetizavam especificamente o DoN. O emprego da condensação de *Knoevenagel* com o o-N diferente dos demais aldeídos é feito em meio ácido. Podemos citar como exemplo o trabalho de Cunha e Santana (2012), que sugere o-N para síntese de alquilidenos do ácido de meldrum em meio aquoso. Ginak *et al.* (1972) sintetizaram o DoN com um protocolo que adiciona HCl ao meio reacional. Tryambake (2017) também sintetiza o DoN, no entanto com ácido acético e em micro-ondas.

Fica evidente que não será possível sintetizar o DoN com o mesmo procedimento empregado para o DpN e o DmN. Isto ocorre, pois, a proximidade das cargas positivas no o-N impedem o ataque nucleofílico ao carbono do aldeído. Em meio ácido o H^+ se liga ao oxigênio do aldeído, formando OH estável e deixa o carbono do aldeído protonado devido a maior eletronegatividade do oxigênio. Desta forma o carbono se torna apto à reação.

Considerando essa diferença no mecanismo reacional com o-N optou-se por não prosseguir com a síntese do DoN, pois seria necessário o desenvolvimento de um novo protocolo de síntese, além de mais testes de ácidos e solventes para a reação.

7.4 COMPARAÇÃO p-N x m-N NO REATOR BATELADA

Com os resultados em batelada com p-N e m-N foi realizada a comparação entre os dois aldeídos para se determinar qual deles é mais reativo. Para tanto foram utilizados os resultados obtidos com pirrolidina na concentração de 0,040 M de forma que a única variante fosse o aldeído.

Nas Figuras 39 e 40 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente metanol com 0,040 M de pirrolidina.

Figura 39. Comparação de aldeídos na conversão de TZD no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

Figura 40. Comparação de aldeídos no rendimento da reação no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

A Figura 39 mostra que a conversão de TZD em metanol foi superior com p-N entre 20 e 330 min. Entretanto as conversões para ambos os aldeídos convergem para um mesmo valor e em 480 min de reação os valores de conversão são estatisticamente iguais e equivalem a 88,2%. Nota-se também que em ambos os casos as reações estão próximas aos seus limites de conversão.

A Figura 40 mostra que o rendimento em metanol foi superior com m-N após 50 min de reação. O rendimento máximo obtido com p-N foi de 53,5% enquanto com m-N foi obtido 86,3%, ambos em 480 min, uma diferença nominal de 32,8%. Percebe-se que em p-N a reação tende a um equilíbrio após 80 min de reação, ficando com um rendimento médio de 47,0% e não apresentando grandes variações. Já em m-N o rendimento apresenta constante crescimento, com indicação que é possível atingir rendimentos ainda maiores aumentando-se o tempo de reação. Os ensaios em p-N apresentaram divergência entre conversão e rendimento, sempre apresentando valores de conversão superiores aos de rendimento, diferentemente do m-N que apresentou valores de conversão e rendimento muito próximos, isto indica que o m-N apresenta maior seletividade do que o p-N em metanol, ou seja, no m-N a quantidade de reagente convertido que efetivamente gera produto é maior do que com p-N.

Nas Figuras 41 e 42 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente etanol com 0,040 M de pirrolidina.

Figura 41. Comparação de aldeídos na conversão de TZD no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

Figura 42. Comparação de aldeídos no rendimento da reação no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: etanol, $T = 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

A Figura 41 mostra que a conversão de TZD em etanol foi praticamente a mesma com p-N e m-N, considerando as barras de erros os resultados são estatisticamente iguais. Nota-se também que em ambos os casos as reações estão próximas aos seus limites de conversão.

A Figura 42 mostra que o rendimento em etanol foi superior com m-N durante toda a reação. O rendimento máximo obtido com p-N foi de 50,6% enquanto com m-N foi obtido

77,9%, ambos em 480 min, uma diferença nominal 27,3%. Percebe-se que em ambos os aldeídos a reação tende a um equilíbrio após 180 min de reação, apresentando variações de apenas 7,87% para o m-N e 7,60% para o p-N. Tal qual observado em metanol, em etanol os ensaios em p-N também apresentaram divergência entre conversão e rendimento, sempre apresentando valores de conversão superiores aos de rendimento, diferentemente do m-N que apresentou valores de conversão e rendimento muito próximos, isto confirma que o m-N apresenta maior seletividade do que o p-N.

Nas Figuras 43 e 44 são apresentadas as médias dos resultados de conversão de TZD e rendimento de produto, respectivamente, no solvente n-propanol com 0,040 M de pirrolidina.

Figura 43. Comparação de aldeídos na conversão de TZD no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

Figura 44. Comparação de aldeídos no rendimento da reação no processo batelada com p-N e m-N. Solvente: n-propanol, $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Refluxo). Barra de erros = ± 1 desvio padrão. Base: pirrolidina, 0,040 M.

A Figura 43 mostra que a conversão de TZD em n-propanol foi superior com p-N durante todo o ensaio, alcançando um valor máximo de 78,5% em 480 min de reação, contra uma conversão de 62,0% no m-N, uma diferença nominal de 16,5%. As conversões para ambos os aldeídos tendem a estabilidade após 330 min de reação.

A Figura 44 mostra que o rendimento em n-propanol foi superior com m-N durante toda a reação. O rendimento máximo obtido com p-N foi de 27,8% a 80 min de reação enquanto com m-N foi obtido 43,1%, em 180 min, uma diferença nominal de 27,3%. Percebe-se que em ambos os aldeídos o rendimento tende a cair, para o m-N após 180 min chegando a um valor de 38,9% aos 480 min e para o p-N após 80 min chegando a um valor de 11,55%. Neste caso a divergência entre conversão e rendimento é observado em ambos os aldeídos, com valores de conversão superiores aos de rendimento. Neste caso pode-se dizer que o n-propanol proporciona baixa seletividade para ambas as reações.

Comparando os resultados obtidos nota-se que em metanol e etanol as conversões para os aldeídos são muito próximas e ambos apresentaram maiores conversões em metanol, já em relação aos rendimentos o m-N apresentou rendimentos maiores tanto em metanol quanto em etanol, por apresentar maior seletividade do que o p-N. O solvente n-propanol apresentou os resultados mais destoantes, as conversões com p-N foram superiores das obtidas em m-N, mas o oposto foi observado no rendimento onde os maiores valores foram obtidos com m-N.

Na Tabela 10 é mostrada a comparação das V_0 para cada aldeído.

Tabela 10. Velocidade inicial de formação de produto para reações em batelada com p-N e m-N. $\Delta t = 2$ min.

Basse pirrolidina, 0,040 M.		
Aldeído	m-N	p-N
	V_0 (M min ⁻¹) x 10 ⁴	
Metanol	21,0	9,79
Etanol	17,8	12,5
n-Propanol	16,8	5,77

A Tabela 10 mostra que V_0 foi maior com m-N em todos os solventes. Para o metanol, foi atingida V_0 2,1 vezes maior com m-N, em etanol 1,4 vezes e em n-propanol 2,9 vezes maior.

Posteriormente serão apresentados resultados cinéticos e termodinâmicos que justificam a superioridade no m-N quando comparado o p-N, mas a alteração da posição do grupo nitro claramente favorece a reação e a formação do produto, em função de efeitos eletrônicos e maior estabilidade do produto nos solventes estudados.

7.5 RESULTADOS DOS ENSAIOS NO MICRORREATOR COM p-N

O microrreator permite o estudo da temperatura em valores superiores ao do batelada (refluxo na temperatura de ebulição do solvente) devido a possibilidade de se pressurizar o microrreator. Os ensaios com piperidina foram realizados até 140 °C, por conta do fim de sua comercialização não foi possível a realização de ensaios em temperaturas maiores bem como em tempos superiores a 20 min. Os ensaios com pirrolidina foram realizados até 160 °C com repetições e uma maior variedade de tempos médios de residência.

7.5.1 Estudo de temperatura no microrreator com piperidina

As Figuras 45 e 46 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com piperidina, em metanol para diversas temperaturas.

Figura 45. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: piperidina, 0,053 M.

Figura 46. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: piperidina, 0,053 M.

A Figura 45 mostra que quanto maior a temperatura no microrreator maior a conversão de TZD. A maior conversão de TZD foi 70,3%, obtida em $t_m = 20$ min e $T = 140^\circ\text{C}$. As maiores conversões para 78, 98 e 120°C foram 48,2, 59,9, e 59,2%, respectivamente, obtidas em 12 min de tempo médio de residência e a maior conversão em 65°C foi de 29,0% obtida em 20 min de tempo médio de residência. É possível observar para $t_m = 20$ min uma queda na conversão para $T = 78, 98$ e 120°C indicando que nestas temperaturas a reação

atingiu seu limite para esta condição de processo, no entanto as curvas para $T = 65$ e $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ continuam inclinadas em $t_m = 20\text{ min}$ indicando que um aumento no tempo médio de residência pode proporcionar conversões maiores.

A Figura 46 mostra que quanto maior a temperatura no microrreator maior o rendimento. O maior rendimento foi 42,5 % obtido em $t_m = 12\text{ min}$ e $T = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os maiores rendimentos para 65, 78, 98 e $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ foram 4,9, 10,0, 26,3 e 35,3%, respectivamente, obtidos em 20 min de tempo médio de residência. É possível observar que para $T = 65, 78, 98$ e $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ não se atingiu a estabilidade do rendimento, e assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo médio de residência. Os valores de rendimento ficaram a baixo dos valores de conversão, da mesma forma como ocorreu com os ensaios em batelada com piperidina, sendo a maior diferença para $T = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ onde a conversão de TZD foi de 70,3% para um rendimento de 33,0%, para $t_m = 20\text{ min}$. Percebe-se que nesta condição ($T = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$) a uma queda de rendimento, com uma diferença nominal de 9,5%, entre 12 e 20 min, sendo a reação 1:1 e não gerando subprodutos, justifica-se esse fenômeno por conta de uma possível degradação do produto, a junção da alta temperatura com o longo tempo médio de residência podem ter exposto o produto a uma grande quantidade energia, suficiente para degradar o produto, gerando subprodutos desta decomposição que podem interferir no rendimento da reação. Isto indica que dentre as condições estudadas, os valores ótimos de t_m e T , para a síntese com piperidina em microrreator, para o metanol são 12 min e $140\text{ }^{\circ}\text{C}$, respectivamente. Para as demais temperaturas acredita-se que para tempos médios de residência maiores poderão ser obtidos rendimentos maiores. Também pode-se notar que há um limite no crescimento do rendimento com t_m e T , devido à degradação do produto.

As Figuras 47 e 48 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com piperidina, em etanol para diversas temperaturas.

Figura 47. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.

Figura 48. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.

A Figura 47 mostra que, de forma geral, quanto maior a temperatura no microrreator maior a conversão de TZD. A maior conversão de TZD foi 33,6%, obtida em $t_m = 2$ min e $T = 140$ °C. As maiores conversões para 78, 98 e 120 °C foram 22,9, 27,7, e 32,5%, respectivamente, obtidas em 20 min de tempo médio de residência. É possível observar para $t_m = 12$ min uma queda na conversão para $T = 78, 98$ e 120 °C não há razão aparente para

estes resultados, a hipótese é que esta queda esteja associada a erros analíticos e experimentais, uma vez que para os três casos a conversão voltou a subir em 20 min de tempo médio de residência, seria necessário a realização de mais ensaios para confirmação desses resultados, mas que não foram possíveis em função do fim da piperidina a proibição de sua comercialização. Nota-se que de forma geral não há grande variação nas conversões de TZD após 12 min de reação, indicando que nestas temperaturas a reação atingiu seu limite para esta condição de processo.

A Figura 48 mostra que quanto maior a temperatura e o tempo médio de residência no microrreator maior o rendimento. O maior rendimento foi 35,8 % obtido em $t_m = 20$ min e $T = 140$ °C. Os maiores rendimentos para 78, 98 e 120 °C foram 3,5, 11,1 e 22,3%, respectivamente, obtidos em 20 min de tempo médio de residência. É possível observar que para $T = 78, 98$ e 120 °C não se atingiu a estabilidade do rendimento, e assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo médio de residência, no entanto para $T = 140$ °C pode-se perceber que não será possível obter rendimentos muito maiores com o aumento de t_m , a curva já está pouco inclinada, sendo a diferença nominal, para os rendimento de 12 e 20 min é de apenas 6,1%. É possível notar a grande influência da temperatura no rendimento do produto. Para $t_m = 20$ min aumentando-se a temperatura de 78 para 140°C, um aumento de 1,8 vezes, há um aumento de 10 vezes no rendimento do produto, de 3,5% para 35,8%. Para 78, 98 e 120 °C os valores de rendimento ficaram a baixo dos valores de conversão, no entanto para $T = 140$ °C rendimento e conversão ficaram muito próximos, indicando que o aumento de temperatura favoreceu a reação, também em termos de seletividade. Isto indica que dentre as condições estudadas, os valores ótimos de t_m e T , para a síntese com piperidina em microrreator, para o etanol são 20 min e 140 °C, respectivamente. Para as demais temperaturas observa-se que existe um crescimento aproximadamente linear do rendimento com t_m e com T . Desta forma acredita-se que para tempos médios de residência e temperaturas maiores poderão ser obtidos rendimentos maiores.

As Figuras 49 e 50 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com piperidina, em n-propanol para diversas temperaturas.

Figura 49. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: n-propanol. Base: piperidina, 0,053 M.

Figura 50. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: piperidina, 0,053 M.

A Figura 49 mostra que a maior conversão de TZD foi 45,7%, obtida em $t_m = 20$ min e $T = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$. As maiores conversões para 98 e 160 °C foram 22,0 e 38,4%, respectivamente, obtidas em 20 min de tempo médio de residência, a maior conversão para 120 °C foi de 32,5% obtida em 12 min de tempo médio de residência. É possível observar que não há uma tendência bem definida em n-propanol como em metanol e etanol, por exemplo, a conversão a

160 °C ficou abaixo das conversões de 120 e 140 °C. Mas é possível notar que as conversões a 98 °C foram as mais baixas, em $T = 120$ °C ocorre uma queda nos valores de conversão após 12 min de tempo médio de residência, indicando degradação do produto. Nota-se que para $T = 98, 140$ e 160 °C as curvas de conversão continuam inclinadas em $t_m = 20$ min, indicando que é possível atingir conversões maiores aumentando-se o tempo médio de residência.

A Figura 50 mostra que quanto maior a temperatura e o tempo médio de residência no microrreator maior o rendimento, exceto para $T = 160$ °C que apresentou rendimentos inferiores a 140 °C. O maior rendimento foi de 19,7% obtido em $t_m = 20$ min e $T = 140$ °C. Os maiores rendimentos para 98, 120 e 160 °C foram 8,1, 17,7 e 11,5%, respectivamente, obtidos em 20 min de tempo médio de residência. É possível observar que a variação do rendimento é pequena se comparada com as variações obtidas em metanol e etanol, em 140 °C a reação estabilizou, não apresentando variação significativa após 12 min de tempo médio de residência, as demais curvas apresentam uma leve inclinação, indicando que um aumento de t_m proporcionaria maiores rendimentos, mas seria necessário um aumento significativo para isso. Os valores de rendimento ficaram a baixo dos valores de conversão, o que também foi constatado nos ensaios com n-propanol no reator batelada. Mesmo apresentando rendimentos bem inferiores aos obtidos em metanol e etanol, também é possível notar a influência de T nos resultados em especial para 140 °C. Para esta temperatura se observa um aumento de cerca de 8,7 vezes no rendimento do produto, de 2,3 para 19,7%, ao se aumentar o tempo médio de residência de 2 min para 20 min.

7.5.2 Comparação de solventes no microrreator com piperidina

Verificada a influência da temperatura na reação foi feita uma comparação dos solventes em cada temperatura, para identificar o melhor solvente para cada temperatura.

As Figuras 51 e 52 mostram, respectivamente, os valores de conversão para TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 78 °C com piperidina.

Figura 51. Conversão da TZD em metanol e etanol no processo em fluxo com p-N T=78 °C. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 52. Rendimento da reação em metanol e etanol no processo em fluxo com p-N T=78 °C. Base: piperidina, 0,053M.

A Figura 51 mostra que a maior conversão de TZD a 78 °C foi 48,2%, obtida em 12 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura a maior conversão para o etanol foi de 22,9%, obtida em 20 min, uma diferença nominal de 25,3% se comparada com a maior conversão em metanol. É possível observar que em ambos os casos se atingiu a estabilidade da conversão, em metanol após 12 min a conversão começa a cair, para o etanol

não há variação significativa após 4 min de tempo médio de residência assim, pode-se inferir que não é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo da reação.

A Figura 52 mostra que o maior rendimento a 78 °C foi de 10,1%, obtido aos 20 min de reação com o solvente metanol. O maior rendimento para etanol foi 3,5%, obtido em 20 min. É possível observar que no metanol e etanol não se atingiu a estabilidade do rendimento, e assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. A análise desses resultados indica que as propriedades intrínsecas de cada solvente influênciam no rendimento da reação, o rendimento da reação foi, nominalmente, 6,6% maior em 20 min, no metanol, tendo o metanol apresentando rendimentos superiores aos do etanol em todos os demais pontos. Isto comprova a influência do solvente no processo, no caso do metanol e etanol é possível concluir que o metanol apresenta maior solvatação, permitindo maior contato entre as moléculas de TZD e p-N. Novamente percebe-se que não há uma relação estequiométrica entre a conversão de TZD e o rendimento de produto, uma vez que a conversão de TZD chega a ser até 9 vezes maior que o rendimento do produto, isso é um indicativo que nestas condições operacionais o solvente não proporciona condições adequadas para a estabilização do produto final, apesar de a TZD ser consumida o produto final não é formado, ou não é estabilizado.

As Figuras 53 e 54 mostram, respectivamente, os valores de conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 98 °C nos 3 solventes.

Figura 53. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=98 °C. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 54. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=98 °C.
Base: piperidina, 0,053M.

A Figura 53 mostra que a maior conversão de TZD a 98 °C foi 59,9%, obtida em 12 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura as maiores conversões para etanol e n-propanol foram de 27,7 e 22,0%, respectivamente, obtidas em 4 e 20 min respectivamente. Nota-se a significativa diferença nos valores de conversão com o metanol apresentando, uma diferença nominal de 32,2% com a maior conversão em etanol e 37,9% com a maior conversão em n-propanol, o que reafirma o metanol como o melhor solvente para esta reação. É possível observar que em etanol e metanol se atingiu a estabilidade da conversão, em metanol após 12 min a conversão começa a cair, para o etanol não há variação significativa após 4 min de tempo médio de residência, já em n-propanol percebe-se que ainda há tendência de aumento de conversão, podendo-se inferir que em n-propanol é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo médio de residência.

A Figura 54 mostra que o maior rendimento a 98 °C foi de 26,3%, obtido aos 20 min de reação com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 11,1 e 8,1%, respectivamente, ambos obtidos em 20 min. É possível observar que em nenhum caso se atingiu a estabilidade do rendimento, e assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. Percebe-se que, com piperidina, a reação tende a apresentar rendimentos maiores com solventes que apresentem moléculas menores e mais polares, o que justificativa a maior formação de produto ter ocorrido em metanol, seguido de etanol e n-propanol. O rendimento da reação foi, nominalmente, 11,2% maior em 20 min, no metanol quando comparado com o etanol e 18,2% quando comprado

com o n-propanol, tendo o metanol apresentando rendimentos superiores aos do etanol e n-propanol em todos os demais pontos. Novamente percebe-se a diferença entre rendimento e conversão, mas nesta temperatura a diferença é menor, com a conversão de TZD chegando a ser até 5 vezes maior que o rendimento do produto, indicando que o aumento da temperatura além de aumentar o rendimento da reação, aumenta a seletividade, proporcionando condições de todo o reagente consumido se converter efetivamente em produto.

As Figuras 55 e 56 mostram os valores de conversão para TZD e rendimento do produto, respectivamente, para os ensaios realizados a 120 °C nos 3 solventes.

Figura 55. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=120 °C. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 56. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=120 °C.
Base: piperidina, 0,053M.

A Figura 55 mostra que a maior conversão de TZD a 120 °C foi 59,2%, obtida em 12 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura a maior conversão, tanto para etanol, quanto para n-propanol foi de 32,5%, obtidas respectivamente em 20 e 12 min. A conversão em metanol é, nominalmente, 23,7% maior do que a maior conversão em etanol e n-propanol. É possível observar que em metanol e n-propanol se atingiu a estabilidade da conversão, nesses solventes, após 12 min a conversão começa a cair. Para o etanol percebe-se que ainda há tendência de aumento de conversão, podendo-se inferir que é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo médio de residência.

A Figura 56 mostra que o maior rendimento a 120 °C foi de 35,3%, obtido aos 20 min de reação com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 22,3 e 17,7%, respectivamente, ambos obtidos em 20 min. É possível observar que em nenhum caso se atingiu a estabilidade do rendimento, e assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. O rendimento da reação em 20 min foi, nominalmente, 13,0% maior em metanol quando comparado com o etanol e 17,6% quando comprado com o n-propanol, tendo o metanol apresentando rendimentos superiores aos do etanol. Nesta temperatura há uma relação proporcional entre rendimento do produto e o tempo médio de residência, essa relação deve-se manter até se chegar próximo à estabilidade da reação onde não será mais observado o aumento do rendimento com o aumento do tempo médio de residência.

As Figuras 57 e 58 mostram, respectivamente, os valores de conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 140 °C nos 3 solventes.

Figura 57. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: piperidina, 0,053M.

Figura 58. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: piperidina, 0,053M.

A Figura 57 mostra que a maior conversão de TZD a 140 °C foi 70,3%, obtida em 20 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura a maior conversão em

etanol foi de 27,8% e para o n-propanol foi de 45,7%, ambas obtidas em 20 min. A maior conversão em metanol é, nominalmente, 42,5% maior do que a maior conversão em etanol e 24,6% maior do que a maior conversão em n-propanol. É possível observar que em etanol se atingiu a estabilidade da reação, pois após 4 min a conversão não apresenta mais variações significativas, aumentando apenas 6,5% em 20 min de tempo médio de residência. Para os demais solventes percebe-se que ainda há tendência de aumento de conversão, podendo-se inferir que é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo médio de residência.

A Figura 58 mostra que o maior rendimento a 140 °C foi de 42,5%, obtido aos 12 min de reação com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 35,8 e 19,7%, respectivamente, ambos obtidos em 20 min. É possível observar que em metanol e n-propanol se atingiu a estabilidade da reação, pois no metanol após 12 min de tempo médio de residência há uma queda de rendimento de 42,5% para 33,0% para $t_m = 20$ min e no n-propanol não é observada variação após 12 min. Assim, pode-se inferir que nestes solventes foi atingido o limite de processo para as condições estudadas. Em etanol o rendimento da reação continua em crescimento, de forma que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. O rendimento da reação em 12 min foi, nominalmente, 12,8% maior em metanol quando comparado com o etanol e 23,6% quando comparado com o n-propanol.

Com os resultados mostrados nas sessões 7.5.1 e 7.5.2 conclui-se que em piperidina a reação entre TZD e p-N em fluxo no microrreator é favorecida com o uso do solvente metanol, pois em todas as temperaturas estudadas as conversões e rendimentos são maiores em metanol, seguido por etanol e n-propanol. Fica evidenciada a influência da temperatura nos resultados, sendo possível atingir rendimento maiores com o aumento da temperatura, no entanto, há um limite para este aumento e quanto maior a temperatura menor o tempo médio de residência necessário para este limite ser atingido. Além disso, o aumento da temperatura favorece a seletividade da reação, diminuindo a diferença entre rendimento e conversão que em algumas situações é bastante acentuada.

7.5.3 Estudo de temperatura no microrreator com pirrolidina

As Figuras 59 e 60 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com pirrolidina em metanol para diversas temperaturas. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 59. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 60. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 59 mostra que a conversão cresce com a temperatura. A maior conversão foi 80,3%, obtida em $t_m = 30$ min e $T = 160$ °C. As maiores conversões para 65, 78, 98, 120 e 140 °C foram 47,8, 54,5, 68,9, 74,1 e 76,5%, respectivamente, obtidas em $t_m = 50$ min, exceto para $T = 140$ °C onde a maior conversão foi obtida em 30 min de tempo médio de residência. É possível observar que em todas as temperaturas estudadas foi atingida a estabilidade da

conversão, havendo pouca diferença entre os valores obtidos em 30 e 50 min ou entre 20 e 30 min no caso de $T = 140$ e 160 °C. Como observado no processo batelada os resultados de conversão e de rendimento obtidos com pirrolidina no microrreator foram maiores do que os obtidos com piperidina.

A Figura 60 mostra que para $t_m = 2$ min o rendimento cresce com a temperatura no microrreator, no entanto este comportamento não é observado para tempos médios de residência maiores. Em $t_m = 4$ min o rendimento a 140 °C é superior ao rendimento a 160 °C, da mesma forma em $t_m = 16$ e 20 min os rendimentos a 98 , 120 e 140 °C são superiores aos obtidos em 160 °C, também é observado que após 30 min de reação todos os rendimentos convergem para o mesmo ponto, indicando que o aumento da temperatura ou do tempo médio de residência não influenciará no rendimento da reação, isso ocorre porque nesta condição a reação chega próxima ao seu limite termodinâmico, de forma que não será possível atingir rendimentos maiores. O maior rendimento foi 34,3 % obtido em $t_m = 20$ min e $T = 120$ °C. Os maiores rendimentos para 65 , 78 , 98 , 140 e 160 °C foram 20,0, 23,3, 31,8, 31,7 e 22,6%, respectivamente, obtidos em 50 min para $T = 65$ e 78 °C, 30 min para $T = 98$ °C, 20 min para $T = 140$ °C e 8 min para $T = 160$ °C. É possível observar que em todas as temperaturas se atingiu a estabilidade do rendimento, não sendo possível atingir rendimentos maiores com o aumento do tempo médio de residência e nem de temperatura. Para $T = 65$ e 78 °C a curva apresenta pequena inclinação e não foi observada variação significativa no rendimento com o aumento de 30 para 50 min no tempo médio de residência. Para as demais temperaturas é possível notar quedas de rendimento com o aumento de t_m . Os valores de rendimento ficaram abaixo dos valores de conversão, essa diferença existe em função de uma possível degradação do produto, devido, provavelmente à alta temperatura e o longo tempo médio de residência, que pode ter exposto o produto a uma grande quantidade energia, suficiente para degradar sua molécula, gerando subprodutos desta decomposição e que interferem no rendimento da reação. Isto indica que, dentre as condições estudadas, os valores ótimos de t_m e T , para a síntese com pirrolidina em microrreator para o metanol são 20 min e 120 °C, respectivamente.

As Figuras 61 e 62 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com pirrolidina, em etanol para diversas temperaturas. Os ensaios a 65 , 98 , 140 e 160 °C foram realizados em duplicata e os ensaios a 78 e 120 °C em triplicata.

Figura 61. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 62. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: etanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 61 mostra que a conversão da TZD cresce com a temperatura no microrreator, sendo a única exceção a esse comportamento os resultados obtidos a 160 °C que apresentaram conversão inferior a 140 °C. A maior conversão foi 54,4%, obtida em $t_m = 50$ min e $T = 140$ °C. As maiores conversões para 65, 78, 98, 120 e 160 °C foram 17,8, 41,9, 38,0, 52,0 e 41,5%, respectivamente, obtidas em $t_m = 50$ min, exceto para $T = 65$ °C onde a maior conversão foi obtida em $t_m = 30$ min e $T = 160$ °C onde a maior conversão foi obtida

em $t_m = 20$ min. É possível observar que em todas as temperaturas estudadas foi atingida a estabilidade da reação, com a curvas apresentado pequena inclinação ao final dos ensaios, além disso considerando-se as barras de erros é possível notar que os ensaios convergem para o mesmo ponto, indicando que o aumento de temperatura e tempo de médio de residência não irão proporcionar aumento expressivo de conversão.

A Figura 62 mostra que até $t_m = 12$ min o rendimento cresce com a temperatura no microrreator, com exceção dos resultados a 160 °C. O maior rendimento foi 37,5 % obtido em $t_m = 50$ min e $T = 120$ °C. Os maiores rendimentos para 65, 78, 98, 140 e 160 °C foram 10,2, 17,7, 33,7, 24,5 e 9,2%, respectivamente, obtidos em 50 min para $T = 78$ e 98 °C, 30 min para $T = 65$ e 140 °C e 2 min para $T = 160$ °C. A partir de $t_m = 4$ min o rendimento a 160 °C começa a cair, chegando a ficar inferior ao rendimento para $T = 65$ °C em $t_m = 20$ min. Além disso é possível notar que praticamente não há diferença nos valores de rendimento para $T = 120$ e 140 °C até 12 min de tempo médio de residência. Para tempos maiores, o rendimento a 140 °C começa a cair, indicando que foi atingido o limite da reação e que não é possível atingir rendimentos maiores com o aumento da temperatura. Para tempos médios de residência maiores que 12 min e $T > 140$ °C o rendimento da reação começa a cair, provavelmente em função da degradação do produto. É possível observar que para $T = 98$, 120, 140 e 160 °C foi atingida a estabilidade do rendimento, não sendo possível atingir rendimentos significativamente maiores com o aumento do tempo médio de residência. Já para $T = 65$ e 78 °C é possível notar uma tendência de crescimento, no entanto seria necessário um grande aumento do tempo médio de residência, tornando os ensaios muito longos. Como no ensaio em metanol os valores de rendimento ficaram abaixo dos valores de conversão. No entanto para o etanol essa diferença é menor daquela obtida no metanol, indicando que em etanol a reação é mais seletiva, porém com rendimentos menores aos obtidos em metanol. Os valores ótimos de t_m e T , para a síntese com pirrolidina em microrreator, são 20 min e 120 °C, respectivamente, para o etanol.

As Figuras 63 e 64 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com pirrolidina em n-propanol para diversas temperaturas. Os ensaios foram realizados em duplicata, com exceto o ensaio a 98 °C que foi realizado em triplicata.

Figura 63. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: n-propanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 64. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com p-N. Solvente: n-propanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 63 mostra que a conversão cresce com a temperatura no microrreator. Algumas exceções a esse comportamento podem ser observadas, especialmente nos menores tempos médios de residência. Provavelmente isso deve estar relacionado com a instabilidade da reação no n-propanol, fenômeno que já havia sido observado nas reações em batelada. A maior conversão foi 41,7%, obtida em $t_m = 30$ min e $T = 160$ °C. As maiores conversões para

65, 78, 98, 120 e 140 °C foram 13,2, 14,1, 26,1, 28,4 e 39,2%, respectivamente, obtidas em $t_m = 30$ min. É possível observar que em todas as temperaturas estudadas se chegou próximo à estabilidade da reação, com as curvas apresentando pequena inclinação entre os tempos médios de residência de 20 e 30 min. Também como observado nos ensaios em batelada as conversões em n-propanol ficaram abaixo das obtidas com os solventes etanol e metanol.

A Figura 64 mostra que até $t_m = 4$ min o rendimento cresce com a temperatura no microrreator. O maior rendimento foi 14,7 % obtido em $t_m = 30$ min e $T = 120$ °C. Os maiores rendimentos para 65, 78, 98, 140 e 160 °C foram 4,1, 6,9, 10,7, 9,8 e 17,7%, respectivamente, obtidos em 30 min, exceto para $T = 140$ °C que foi obtido em 20 min. Após 4 min de tempo médio de residência os rendimentos a 140 e 160 °C começam a cair, chegando a ser inferiores aos rendimentos para $T = 98$ °C em $t_m = 30$ min. Além disso, é possível notar que praticamente não há diferença nos valores de rendimento para $T = 140$ e 160 °C entre 8 e 20 min de tempo médio de residência. Esses resultados indicam que foi atingido o limite da reação em termos de temperatura e que não é possível atingir rendimentos maiores com o aumento da temperatura. Para tempos médios de residência maiores que 8 min e $T > 140$ °C o rendimento da reação começa a cair, provavelmente em função da degradação do produto. É possível observar que para todos os valores de T foi atingida a estabilidade da reação, não sendo possível atingir rendimentos significativamente maiores com o aumento do tempo médio de residência. Mas uma vez nota-se que os valores de rendimento ficaram abaixo dos valores de conversão. Os valores ótimos de t_m e T para a síntese com pirrolidina em microrreator para o n-propanol são 30 min e 120 °C, respectivamente.

7.5.4 Comparação de solventes no microrreator com pirrolidina

Verificada a influência da temperatura na reação foi feita uma comparação dos solventes em cada temperatura, para identificar o melhor solvente para cada temperatura.

As Figuras 65 e 66 mostram, respectivamente, os valores de conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 65 °C com pirrolidina. Todos os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 65. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=65 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 66. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=65 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 65 mostra que a maior conversão de TZD a 65 °C foi 35,2%, obtida em 30 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura as maiores conversões para o etanol e n-propanol foram 28,3 e 13,2%, respectivamente, ambas obtidas em 30 min de tempo médio de residência, uma diferença nominal de 6,9% para o etanol e de 22,0% para o n-propanol se comparadas com a maior conversão em metanol. É possível observar que em metanol e etanol se atingiu a estabilidade da conversão. Em metanol após 20 min não é mais

observada variação significativa na conversão e a curva do etanol apresenta baixa inclinação indicando que é necessário um grande aumento no tempo médio de residência para se obter conversões maiores. Os resultados em n-propanol são os únicos que ainda apresentam tendência de crescimento, no entanto os valores de conversão em n-propanol foram os menores, indicando que dentre os três solventes testados ele é o menos adequado em termos de conversão de TZD.

A Figura 66 mostra que o maior rendimento a 65 °C foi de 13,9%, obtido em 30 min de tempo médio de residência com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 10,2 e 4,1%, ambos obtidos em 30 min. É possível observar que nesta temperatura, no metanol e no etanol, não se atingiu a estabilidade da reação e, assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. Já para o n-propanol não foi observada variação significativa no rendimento após 16 min de reação, indicando que nesta temperatura não é possível obter rendimentos maiores neste solvente. A análise desses resultados indica que o solvente influencia no rendimento da reação. Tal como a variação de temperatura, o rendimento da reação foi, nominalmente, 3,7% maior em 30 min, no metanol quando comparado com o etanol e 9,8% maior se comparado com o n-propanol, tendo sido obtido no metanol os maiores rendimentos em todos os demais pontos, seguido do etanol e por fim o n-propanol, no qual os rendimentos foram os menores. Mais uma vez fica evidenciada a influência do solvente no processo, com o metanol apresentando maior solvatação, permitindo maior contato entre as moléculas de TZD e p-N. Percebe-se que, como observado nos ensaios com piperidina, há diferença entre os valores de conversão de TZD e o rendimento de produto, no entanto esta diferença é menor do que a observada nos ensaios em piperidina, uma vez que a conversão de TZD é no máximo 3 vezes maior que o rendimento do produto. Isso é um indicativo que nestas condições operacionais o solvente não proporciona condições adequadas para a total estabilização do produto, apesar de a TZD ser consumida o produto final não é formado, ou seja, não é estabilizado.

As Figuras 67 e 68 mostram, respectivamente, os valores de conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 78 °C nos 3 solventes, os ensaios em metanol e n-propanol foram realizados em duplicata e os ensaios em etanol em triplicata.

Figura 67. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=78 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 68. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=78 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 67 mostra que a maior conversão de TZD a 78 °C foi 46,3%, obtida em 30 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura as maiores conversões no etanol e no n-propanol foram de 28,3 e 14,7%, ambas obtidas em 30 min de tempo médio de residência. A conversão em metanol é, nominalmente, 18,0% maior do que a maior conversão em etanol e 31,6% maior do que a maior conversão em n-propanol. É possível observar que

nos 3 casos as curvas de conversão ficaram pouco inclinadas após 20 min de reação indicando que seria necessário um tempo médio de residência muito maior para se obter conversões significativamente maiores. Como observado na comparação de solventes a 65 °C, o metanol apresentou maiores conversões enquanto o n-propanol apresentou as menores.

A Figura 68 mostra que o maior rendimento a 78 °C foi de 20,1%, obtido aos 30 min de reação com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 13,7 e 6,9%, respectivamente, ambos obtidos em 30 min. É possível observar que em nenhum caso se atingiu a estabilidade do rendimento e, assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. O rendimento da reação em 30 min foi, nominalmente, 6,4% maior em metanol quando comparado com o etanol e 13,2% quando comprado com o n-propanol, tendo o metanol apresentado rendimentos maiores em todos os tempos médios de residência. Nesta temperatura fica evidenciada a relação proporcional entre rendimento do produto e o tempo médio de residência, especialmente no solvente metanol. Essa relação deve-se manter até se chegar próximo à estabilidade da reação onde não será mais observado o aumento do rendimento com o aumento do tempo médio de residência.

As Figuras 69 e 70 mostram, respectivamente, os valores de conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 98 °C nos 3 solventes, os ensaios em metanol e etanol foram realizados em duplicata e os ensaios em n-propanol em triplicata.

Figura 69. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=98 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 70. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=98 °C.

Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 69 mostra que a maior conversão de TZD a 98 °C foi 52,5%, obtida em 30 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura as maiores conversões para etanol e n-propanol foram de 35,3 e 26,1%, respectivamente, ambas obtidas em 30 min. Os resultados continuam indicando o metanol como o melhor solvente para esta reação, em $t_m = 30$ min a conversão em metanol foi 17,2% maior do que a conversão em etanol e 26,4% maior do que a conversão em n-propanol. É possível observar que nos três solventes se chegou bem próximo à estabilidade da reação. Após 16 min a inclinação das curvas começa a diminuir, de forma que é possível inferir que não serão obtidas conversões significativamente maiores com o aumento do tempo médio de residência.

A Figura 70 mostra que o maior rendimento a 98 °C foi de 31,8%, obtido aos 30 min de reação com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 29,0 e 10,7%, respectivamente, ambos obtidos em 30 min. É possível observar que em nenhum caso se atingiu a estabilidade do rendimento e, assim, pode-se inferir que é possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo da reação. Continua sendo observado que a reação tende a apresentar rendimentos maiores com solventes que apresentem moléculas menores e mais polares, o que justificava a maior formação de produto ter ocorrido em metanol, seguido de etanol e n-propanol. O rendimento da reação, em 30 min de tempo médio de residência, foi, nominalmente, 2,8% maior no metanol quando comparado com o etanol e 21,1% quando comparado com o n-propanol, tendo o metanol apresentando rendimentos superiores aos do etanol e n-propanol em todos os demais pontos, no entanto a

diferença entre o metanol e n-propanol é muito maior à observada entre o metanol e o etanol. Percebe-se que a diferença entre o rendimento e a conversão é maior no n-propanol indicando que a reação é menos seletiva neste solvente se comparada com metanol e etanol.

As Figuras 71 e 72 mostram os valores de conversão para TZD e rendimento do produto, respectivamente, para os ensaios realizados a 120 °C nos 3 solventes. Os ensaios em metanol e n-propanol foram realizados em duplicata e os ensaios em etanol em triplicata.

Figura 71. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 72. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 71 mostra que a maior conversão de TZD a 120 °C foi 71,0%, obtida em 30 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura as maiores conversões para etanol e n-propanol foram de 45,0 e 28,4%, respectivamente, ambas obtidas em 30 min de tempo médio de residência. A conversão em metanol em 30 min de tempo médio de residência é, nominalmente, 26,0% maior do que a conversão em etanol e 42,6% maior do que a conversão em n-propanol. É possível observar que em nenhum caso se atingiu a estabilidade da reação, pois as curvas apresentam inclinação ascendente em 30 min de tempo médio de residência, indicando a possibilidade de aumento de conversão com o aumento do tempo médio de residência.

A Figura 72 mostra que o maior rendimento a 120 °C foi de 33,0%, obtido aos 30 min de reação com os solventes metanol e etanol. O maior rendimento para o n-propanol foi 14,9%, obtido em 30 min. É possível observar que no metanol e etanol foi atingida a estabilidade do rendimento, em ambos os casos não foi observada variação significativa no rendimento quando o tempo médio de residência foi aumentado de 20 para 30 min. Assim, pode-se inferir que nesta temperatura não será possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo médio de residência. No caso do n-propanol é possível observar uma tendência de aumento do rendimento, no entanto, muito lenta, de forma a ser necessário um grande aumento no tempo médio de residência para se obter maiores rendimentos. O rendimento da reação em 30 min foi, nominalmente, 18,1% maior em metanol e etanol quando comparado com o n-propanol, tendo no metanol sido obtido rendimentos maiores ao longo de todo o ensaio reafirmando sua maior adequabilidade em relação ao demais solventes.

As Figuras 73 e 74 mostram, respectivamente, os valores de conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 140 °C nos 3 solventes. Todos os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 73. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 74. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 73 mostra que a maior conversão de TZD a 140 °C foi 76,5%, obtida em 30 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura a maior conversão em etanol foi de 48,7% e para o n-propanol foi de 39,2%, ambas obtidas em 30 min. A maior conversão em metanol é, nominalmente, 27,8% maior do que a maior conversão em etanol e 37,3% maior do que a maior conversão em n-propanol. É possível observar que em etanol se atingiu a estabilidade da reação. Após 20 min a conversão se mantém praticamente estável,

aumentando apenas 0,06% entre 20 e 30 min de tempo médio de residência. O metanol apresentou comportamento similar, apresentando um aumento de apenas 4,6% entre 20 e 30 min de tempo médio de residência e uma pequena inclinação, indicando que o aumento do tempo médio de residência não irá proporcionar rendimentos maiores. No n-propanol é observado que a curva ainda apresenta tendência de crescimento, indicando possibilidade de se atingir rendimento maiores com ensaios mais longos.

A Figura 74 mostra que o maior rendimento a 140 °C foi de 31,7%, obtido aos 20 min de reação com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 24,5 e 9,8%, respectivamente, ambos obtidos em 16 min. É possível observar que a 140 °C se atingiu a estabilidade da reação. No metanol após 20 min de tempo médio de residência há uma queda de rendimento de 31,7% para 26,8%, indicando degradação do produto. Em etanol o rendimento estabiliza em $t_m = 12$ min, enquanto que no n-propanol o rendimento estabiliza em $t_m = 12$ min e observa-se uma tendência de queda após $t_m = 20$ min. Portanto é possível afirmar foi atingido o limite do processo para $T = 140$ °C. O rendimento da reação em 20 min foi, nominalmente, 8,0% maior em metanol quando comparado com o etanol e 21,9% quando comprado com o n-propanol.

As Figuras 75 e 76 mostram, respectivamente, os valores de conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados a 160 °C nos 3 solventes. Todos os ensaios foram realizados em duplicata.

Figura 75. Conversão da TZD em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=160 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 76. Rendimento da reação em metanol, etanol e n-propanol no processo em fluxo com p-N T=160 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 75 mostra que a maior conversão de TZD a 160 °C foi de 80,3%, obtida em 30 min de tempo médio de residência em metanol. Nesta temperatura a maior conversão em etanol foi de 41,5% em $t_m = 20$ min e para o n-propanol foi de 41,7%, obtida em $t_m = 30$ min. A maior conversão em metanol é, nominalmente, 38,8% maior do que a maior conversão em etanol e 38,6% maior do que a maior conversão em n-propanol. É possível observar que em metanol e etanol se atingiu a estabilidade da reação. Após $t_m = 16$ min a conversão em metanol praticamente não apresenta mais variação, enquanto no etanol é possível observar que praticamente não há diferença na conversão entre 16 e 20 min do tempo médio de residência e após 20 min a conversão começa a cair. Para o n-propanol percebe-se que ainda há tendência de aumento da conversão, podendo-se inferir que é possível obter conversões maiores com o aumento do tempo médio de residência.

A Figura 76 mostra que o maior rendimento a 160 °C foi de 22,6%, obtido em 8 min de tempo médio de residência com o solvente metanol. Os maiores rendimentos para o etanol e n-propanol foram 9,2 e 10,2%, respectivamente. No caso do etanol foi obtido em $t_m = 2$ min e no caso do n-propanol em $t_m = 20$ min. É possível observar que nesta temperatura foi atingida a estabilidade da reação nos 3 solventes e em tempos médios de residência menores aos observados nos ensaios realizados a temperaturas menores. No metanol é observada uma variação muito baixa entre $t_m = 2$ min e $t_m = 8$ min, com uma diferença nominal de apenas 2,1% e após $t_m = 8$ min observa-se uma curva descendente, indo de 20,5% em $t_m = 12$ min e chegando a 19,3% em $t_m = 30$ min. No etanol é observado que após $t_m = 2$ min o rendimento

começa a diminuir, chegando a um valor mínimo de 6,4% em $t_m = 20$ min. No n-propanol o rendimento cresce entre 2 e 20 min de tempo médio de residência. No entanto, após 20 min há uma queda do rendimento. Com esse comportamento pode-se inferir que a 160 °C a reação está próxima de seu limite, e que nesta temperatura o rendimento da reação tende a um limite. Isso se deve ao fato de a energia fornecida ao sistema ser alta o suficiente para degradar o produto ocorrendo reações paralelas e consecutivas. Isso também fica evidenciado em função da grande diferença observada no comportamento da conversão e do rendimento, uma vez que a conversão da reação continua crescendo, indicando que os reagentes estão sendo consumidos, mas o mesmo não é observado no rendimento, indicando que o produto final não está se formando ou está sendo degradado após sua formação.

Com os resultados mostrados nas sessões 7.5.3 e 7.5.4 se conclui que com pirrolidina a reação entre TZD e p-N em fluxo no microrreator é favorecida com o uso do solvente metanol. Em todas as temperaturas estudadas as conversões e rendimentos são maiores em metanol, seguido pelo etanol e n-propanol. Fica evidenciada a influência da temperatura nos resultados, sendo possível atingir rendimentos maiores com o aumento da temperatura. No entanto, há um limite para este aumento, da mesma forma que há um limite operacional para se aumentar o tempo de médio de residência e a temperatura. Em tempos médios de residência longos é observada a diminuição dos valores de rendimento, mesmo com o aumento da conversão. Este comportamento é relacionado com a degradação da molécula de produto. Os resultados obtidos com pirrolidina foram melhores aos obtidos com piperidina, tanto em termos de conversão quanto de rendimento, tal qual observado nos resultados em batelada apresentados nas sessões 7.1 e 7.2.

7.6 RESULTADOS DOS ENSAIOS NO MICRORREATOR COM m-N

Para os ensaios com m-N no microrreator de fluxo foi utilizado apenas o solvente metanol, solvente este que apresentou os melhores resultados no reator batelada, além disso foi utilizada a mesma concentração de pirrolidina utilizada nos ensaios com p-N de forma que as comparações entre os dois aldeídos tivessem como única diferença o aldeído, sendo possível a comparação da reatividade dos aldeídos e a comparação das grandezas termodinâmicas.

7.6.1 Estudo de temperatura no microrreator

As Figuras 77 e 78 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios realizados com pirrolidina em metanol para diversas temperaturas. Os ensaios a 98, 140 e 160 °C foram realizados em duplicata e os ensaios a 65, 78 e 120 °C foram realizados em triplicata.

Figura 77. Conversão da TZD no processo em fluxo no MR com m-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 78. Rendimento da reação no processo em fluxo no MR com m-N. Solvente: metanol. Base: pirrolidina, 0,033 M. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

A Figura 77 mostra que a conversão cresce com a temperatura no microrreator. A maior conversão foi de 87,0%, obtida em $t_m = 30$ min e $T = 160^\circ\text{C}$. As maiores conversões para 65, 78, 98, 120 e 140°C foram 40,6, 52,3, 69,0, 77,4 e 85,3%, respectivamente, obtidas em $t_m = 30$ min. É possível observar que em todas as temperaturas estudadas se chegou muito próximo à estabilidade da reação, havendo pouca diferença entre os valores obtidos em 20 e 30 min. Esses resultados também evidenciam que há um limite de aumento de temperatura e de tempo médio de residência. Observa-se que há diferença entre as conversões obtidas em $T = 140$ e 160°C são pequenas e diminuem ainda mais com o aumento do tempo médio de residência. Considerando-se as barras de erros é possível dizer que as conversões nessas temperaturas são iguais a partir de 12 min de tempo médio de residência.

A Figura 78 mostra que até $t_m = 4$ min o rendimento cresce com a temperatura no microrreator. No entanto, este comportamento não é observado para tempos médios de residência maiores. Após $t_m = 4$ min o rendimento a 160°C começa a cair, ficando abaixo do rendimento a 140°C em $t_m = 8$ min, e abaixo de 120 e 140°C em $t_m = 12$ min, e continua caindo até que em 30 min fica abaixo dos rendimentos a 78, 98, 120 e 140°C , se igualando ao rendimento a 65°C . Comportamento similar é observado em $T = 140^\circ\text{C}$ que, para tempos médios de residência maiores que 12 min, o rendimento cai até se igualar ao rendimento obtido a 98°C em $t_m = 30$ min. Este comportamento reafirma o que foi observado nos resultados de conversão, no qual foi observado um limite para o aumento de temperatura, por

volta dos 160 °C, em função da degradação da molécula de produto. No entanto, em temperaturas mais elevadas é possível obter altos rendimentos em tempos menores, como observado no resultado para $t_m = 4$ min e $T = 160$ °C, sendo possível obter 67% de rendimento em apenas 4 min, tempo 3 vezes menor do que seria necessário para se obter o mesmo rendimento em 140 °C. O maior rendimento foi 76,2 % obtido em $t_m = 20$ min e $T = 120$ °C. Os maiores rendimentos para 65, 78, 98, 140 e 160 °C foram 38,6, 52,2, 73,4, 66,1 e 67,0%, respectivamente, obtidos em 30 min para $T = 65, 78$ e 98 °C, 12 min para $T = 140$ °C e 4 min para $T = 160$ °C. É possível observar que para $T = 120, 140$ e 160 °C se atingiu a estabilidade da reação, não sendo possível atingir rendimentos maiores com o aumento do tempo médio de residência. Para $T = 65, 78$ e 98 °C as curvas continuam inclinadas, com tendência de crescimento podendo-se inferir ser possível obter rendimentos maiores com o aumento do tempo médio de residência. Diferentemente do que foi observado nos ensaios com p-N os valores de rendimento ficaram muito próximos aos de conversão, exceto para $T = 140$ e 160 °C, temperaturas essas onde foram observadas quedas no rendimento, em função da degradação da molécula de produto, isto mostra que a reação com m-N é mais seletiva do que a reação com p-N, com o reagente sendo convertido efetivamente em produto.

7.6.2 Estudo de concentração de pirrolidina no microrreator

A fim de avaliar a influência da concentração de pirrolidina no meio reacional foi realizado um estudo variando-se a concentração de pirrolidina. Para tanto foi escolhido realizar o estudo em fluxo no microrreator. Os ensaios foram realizados em metanol, solvente que apresentou os melhores resultados em batelada e a 65 °C, o que não exigiria a pressurização do sistema.

As Figuras 79 e 80 apresentam, respectivamente, a conversão da TZD e rendimento do produto para os ensaios deste estudo para diversas concentrações de pirrolidina. Os ensaios com 0,026, 0,046, 0,053, 0,066 e 0,073 M de pirrolidina foram realizados em duplicata e os ensaios com 0,033, 0,040 e 0,060 M de pirrolidina foram realizados em triplicata. As barras de erros não foram colocadas nos gráficos para não atrapalharem a visualização dos resultados. No entanto nenhum desvio padrão ficou acima de 8% o que forneceu confiança suficiente aos resultados obtidos.

Figura 79. Influência da concentração de pirrolidina na conversão de TZD no processo em fluxo no MR com m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Figura 80. Influência da concentração de pirrolidina no rendimento da reação no processo batelada com m-N. Solvente: metanol, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A Figura 79 mostra que a concentração de pirrolidina influencia a conversão da reação, mas menos significativamente do que a temperatura. Além disso, se observa que não necessariamente o aumento da concentração de pirrolidina irá aumentar a conversão. A maior conversão de TZD foi 45,3%, obtida em $t_m = 20$ min com 0,060 M de pirrolidina, no entanto esse resultado ficou muito próximo ao obtido com 0,053 M que foi 44,1%. Dentre as

concentrações testadas a maior diferença para $t_m = 20$ min foi observada entre as conversões obtidas com 0,026 e 0,060 M que foram respectivamente, 33,0 e 45,3%, uma diferença nominal de 12,3%, ou ainda, foi necessário aumentar a concentração de pirrolidina 2,3 vezes para se obter um aumento de conversão de 1,3 vezes. Esses resultados indicam que de fato a melhor forma de se obter maiores conversões é com o aumento de temperatura, onde é possível obter aumentos mais significativos.

A Figura 80 mostra que a concentração de pirrolidina pouco influencia no rendimento da reação. De forma geral o aumento da concentração proporciona rendimentos pouco maiores. O maior rendimento foi 37,9% obtido em $t_m = 20$ min com 0,053 M de pirrolidina, rendimento esse muito próximo aos obtidos nas demais concentrações. Os maiores rendimentos para 0,026, 0,033, 0,040, 0,046, 0,060, 0,066 e 0,073 M de pirrolidina foram 26,6, 26,8, 33,6, 35,6, 37,3, 36,0 e 33,8%, respectivamente, obtidos em 20 min de tempo médio de residência. É possível observar uma tendência de aumento do rendimento máximo com a concentração de pirrolidina, até a concentração de 0,060 M. No entanto, esse aumento não ocorre na mesma proporção que foi aumentada a concentração de pirrolidina. Como exemplo, de 0,026 M para 0,053 M houve um aumento de 2 vezes na concentração de pirrolidina, no entanto o rendimento aumentou em 1,4 vezes. Para concentrações maiores (0,066 e 0,3073 M) o rendimento máximo é pouco menor, indicando que para concentrações ainda maiores o rendimento seria ainda menor.

Esse estudo demonstrou que aumentar a concentração da base promotora não é a melhor forma de se obter maiores rendimentos, ainda mais quando há possibilidade de se operar em fluxo no microrreator a temperaturas maiores. Além disso, o uso de concentrações mais elevadas de pirrolidina é prejudicial do ponto de vista do resíduo gerado. Por ser apenas promotora da reação a pirrolidina utilizada é totalmente descartada com os demais reagentes não reagidos no efluentes do processo, de forma que, quanto menor a quantidade empregada na reação melhor para o processo, em termos econômicos e ambientais. Portanto optou-se por manter a concentração de pirrolidina nos ensaios em 0,033 M e buscar aumentar o rendimento através do aumento da temperatura e do tempo médio de residência.

7.7 COMPARAÇÃO DE PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR COM p-N

Neste ponto houve a necessidade de se comparar os resultados obtidos no batelada e no microrreator, para se entender melhor as características de cada processo e verificar a viabilidade da transposição do processo. Para este fim foram propostos dois tipos de estudos o

primeiro deles comparando as reações em batelada com as de microrreator na mesma temperatura e na temperatura do microrreator onde foi obtido o maior rendimento. O segundo estudo consistiu em comparar a produção e a produtividade dos dois processos para cada uma das condições estudadas, além da determinação do número de microrreatores equivalente, $N^{\circ}\text{MR}$.

7.7.1 Comparação de processos para cada solvente com piperidina

As Figuras 81 e 82 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento de produto em metanol, para batelada, a 65 °C, e microrreator a 65 °C e 140 °C.

Figura 81. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Figura 82. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol. Barra de erros=±1 desvio padrão.

A Figura 81 mostra que quando comparado o processo batelada com o microrreator na mesma temperatura ($T = 65^\circ\text{C}$) o microrreator apresenta conversão 7,4% maior em 2 min, no entanto em 20 min os valores de conversão é o mesmo, 29,0%. Se for considerada a barra de s o ensaio em batelada é possível dizer que a 65°C a conversão nos dois reatores é praticamente a mesma. No entanto quando comparado a conversão do batelada com o microrreator a 140°C é possível notar diferenças significativas. O microrreator apresenta conversão 2,4 vezes maior para 20 minutos de reação, em todos os demais tempos médios de residência a conversão no microrreator a 120°C foi substancialmente superior, tais valores de conversão não podem ser alcançados no reator batelada neste tempo em função da limitação operacional (condição de refluxo), não havendo possibilidade de se pressurizar o sistema.

A Figura 82 mostra que os valores de rendimento do produto são praticamente os mesmos tanto no reator batelada quanto no microrreator para $T = 65^\circ\text{C}$. Porém, assim como a conversão da TZD, quando comparado os resultados do batelada com o microrreator a 140°C é possível notar um aumento significativo do rendimento do produto, de forma que para $t_m = 4$ min o rendimento no microrreator chega a ser 16 vezes maior que o rendimento no batelada. Mais uma vez indicando que a possibilidade de operar o microrreator a temperaturas elevadas, possibilidade atingir rendimentos mais elevados.

As Figuras 83 e 84 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento de produto em etanol, para batelada e microrreator, a 78°C e 140°C .

Figura 83. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Figura 84. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

A Figura 83 mostra que quando comparado o processo batelada com o microrreator na mesma temperatura ($T = 78^\circ\text{C}$), o microrreator apresenta conversões maiores até 16 min, com uma conversão, nominalmente, 5,7% maior em 4 min do que a obtida no reator batelada. Porém após 16 min é observado um expressivo aumento de conversão no ensaio em batelada,

aumento este que não ocorre no microrreator, que apresenta uma conversão praticamente constante após 4 min de tempo médio de residência. Como observado para o metanol, a conversão no microrreator a 140 °C é maior que as demais, chegando a ser, nominalmente, 8,2% maior do que a conversão em batelada em 4 min, no entanto, da mesma forma que ocorreu com o ensaio em microrreator a 78 °C, após 4 min de tempo médio de residência o ensaio em microrreator apresenta uma conversão praticamente constante, enquanto a conversão em batelada aumenta em 20 min.

A Figura 84 mostra que os valores de rendimento do produto são os mesmos nos dois reatores quando $T = 78\text{ °C}$, porém para 140 °C o rendimento do produto no microrreator é muito maior (35,8%), chegando a superar em 10,2 vezes o rendimento obtido no batelada (3,5%) para $t_m = 20\text{ min}$.

As Figuras 85 e 86 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento do produto em n-propanol, para o batelada e microrreator, a 98 °C e 140 °C.

Figura 85. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Figura 86. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

A Figura 85 mostra que a 98°C os resultados de conversão de TZD nos dois reatores são muito próximas, no entanto as conversões no microrreator são maiores, o que fica evidenciado especialmente nos instantes iniciais das reações e em 20 min, quando a conversão no microrreator é, nominalmente, 11,9% maior do que a obtida no reator batelada. Para $T = 140^\circ\text{C}$ a conversão no microrreator, mais uma vez, se mostrou superior, não sendo possível se atingir os mesmos valores de conversão no batelada sem o aumento de temperatura. Em 20 min a conversão no microrreator a 140°C é 4,5 vezes maior do que a obtida no reator batelada, além disso é maior do que as demais conversões ao longo de todo o ensaio.

A Figura 86 mostra que o rendimento do produto para $T = 98^\circ\text{C}$ também é muito próximo nos dois reatores, sendo pouco maior no batelada. No entanto, considerando-se as barras de erros é possível dizer que os rendimentos são estatisticamente iguais. Para 140°C o rendimento do produto no microrreator é maior, chegando a superar em 1,8 vezes o batelada para $t_m = 20$ min.

Esses resultados mostram que a possibilidade do aumento da temperatura de forma segura e simples é uma das principais vantagens do microrreator quando comprado com o reator batelada. Além disso, nos casos em que a conversão ou rendimento no microrreator foi superior que ao do batelada operando na mesma temperatura, comprova as vantagens, apresentadas anteriormente, do microrreator frente ao reator batelada como maior taxa de difusão e a promoção do maior contato entre as moléculas de reagentes.

7.7.2 Produção e produtividade com piperidina

Visando um maior entendimento dos resultados do microrreator frente aos resultados do reator batelada, foi determinada a produção, produtividade e número de microrreatores equivalente. Dessa forma é possível comparar melhor os 2 processos, gerando informações relevantes para uma possível implantação industrial.

Primeiramente são apresentados os gráficos de rendimento e produtividade em função do tempo de reação, para o processo batelada e no microrreator, na temperatura do reator batelada e na melhor condição no microrreator. Estes resultados estão mostrados nas Figuras 87, 88 e 89 para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente.

Figura 87. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 65 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 65 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 65 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 65 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol.

Figura 88. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 78 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 78 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 78 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 78 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol.

Figura 89. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 98 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 98 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 98 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 98 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol.

Com os resultados mostrados nas Figuras 87, 88 e 89, observa-se que na temperatura de ebulição dos solventes a produtividade do batelada é superior à do microrreator para todos

os tempos de reação, exceto no etanol, indicando que nesta temperatura o batelada gera uma maior massa de produto para cada minuto de reação por unidade de volume. Isso não ocorre, no entanto na temperatura máxima do microrreator (140 °C). A produtividade é substancialmente maior no microrreator que se deve à maior taxa de reação, isso ocorre para os três solventes, mais uma vez confirmado a vantagem de se trabalhar com temperaturas elevadas. Essa diferença entre a produtividade do batelada em refluxo e do microrreator a 140 °C é especialmente elevada para o metanol, indicando que a reação neste solvente é a mais beneficiada em termos de produtividade com a transferência do processo batelada para o microrreator, apresentando produtividade 16,4 vezes maior à 140 °C do que à 78 °C no batelada. O mesmo pode ser observado para os valores de rendimento que são maiores a 140 °C.

Também é possível notar nas Figuras 87, 88 e 89, que para os 3 solventes, tanto no reator batelada quanto no microrreator que o aumento do rendimento do produto não é acompanhado por um aumento de produtividade, pelo contrário, a produtividade diminui. Isso ocorre porque a produtividade é uma relação que considera a massa de produto gerado por tempo de reação e o aumento de massa não é diretamente proporcional ao aumento do tempo de reação. A reação tende à estabilização, de forma que o aumento do rendimento por unidade de tempo tende a diminuir, chegando a 0 quando é atingido a estabilidade.

Em seguida são apresentados os resultados de produção e número de microrreatores em função do tempo médio de residência, para as temperaturas do reator batelada e a 140 °C, mostrados nas Figuras 90, 91 e 92, para metanol, etanol e n-propanol, respectivamente. O número de microrreatores equivalentes indica a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a produção do reator batelada para cada t_m .

Figura 90. Produção e número de microrreatores com p-N. P MR = produção no microrreator a 65 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 65 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: metanol.

Figura 91. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 78 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 78 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol.

Figura 92. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 98 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 98 °C e 140 °C. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol.

Com os resultados mostrados nas Figuras 90, 91 e 92 é possível comprovar que quanto maior a temperatura de operação do microrreator menor a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada operando por 8 horas, isso pode ser explicado pela maior taxa de reação nesta temperatura. As curvas de produção apresentam comportamento decrescente, disso pode-se inferir que para esta reação, é necessário um tempo maior para produzir um pouco mais de produto ou seja a relação entre tempo médio de residência e produção não é diretamente proporcional, corroborando com uma das características dos microrreatores, que é seu alto desempenho para reações rápidas, com baixo tempo de residência.

Também foi estimado o número de microrreatores equivalentes para as demais temperaturas estudadas para cada solvente, mostrado nas Figuras 93, 94 e 95, para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente.

Figura 93. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Solvente: metanol. Base: piperidina, 0,053 M.
Solvente: metanol.

Figura 94. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: etanol.

Figura 95. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: piperidina, 0,053 M. Solvente: n-propanol.

As Figuras 93, 94 e 95 mostram que quanto maior a temperatura, menor o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada, em alguns casos chegando a ser necessário menos de 1 microrreator. Para esses resultados também são apresentadas as Tabelas 11, 12 e 13, onde pode ser melhor visualizado a quantidade de microrreatores para cada solvente.

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

Tabela 11. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m .

$T (^{\circ}C)$	$N^{\circ}MR - \text{Metanol}$			
	t_m (min)			
	2	4	12	20
65	39	38	20	21
78	3,5	4,5	6,1	5,1
98	1,4	1,5	2,6	1,9
120	0,88	0,80	1,2	1,5
140	0,41	0,35	0,73	1,6

Tabela 12. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m .

$T (^{\circ}C)$	$N^{\circ}MR - \text{Etanol}$			
	t_m (min)			
	2	4	12	20
78	11	14	11	9,7
98	4,1	3,9	3,1	3,0

120	1,7	2,1	1,4	1,5
140	0,88	0,76	0,68	0,94

Tabela 13. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m .

T (°C)	$N^\circ MR - n\text{-Propanol}$			
	t_m (min)			
	2	4	12	20
98	2,9	4,5	9,6	5,8
120	5,0	3,8	3,8	4,0
140	2,6	1,7	1,7	1,9

7.7.3 Comparação de processos para cada solvente com pirrolidina

As Figuras 96 e 97 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento de produto em metanol, para batelada, a 65 °C, e microrreator a 65 °C e 140 °C. O ensaio em batelada foi realizado em triplicata e os ensaios em microrreator em duplicata.

Figura 96. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros = ± 1 desvio padrão.

Figura 97. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

A Figura 96 mostra que quando comparado o processo batelada com o microrreator na mesma temperatura ($T = 65^\circ\text{C}$) o microrreator apresenta conversões menores, a diferença de conversões é praticamente a mesma ao longo de todo o ensaio, na média 8,0% menor no microrreator. No entanto quando comparado a conversão do batelada com o microrreator a 120°C é possível notar uma diferença mais significativa com o microrreator apresentando, na média, conversões 21,3% maiores do que as obtidas no reator batelada, tais valores de conversão não podem ser alcançados no reator batelada neste intervalo de tempo em função da limitação operacional (condição de refluxo), não havendo possibilidade de se pressurizar o sistema.

A Figura 97 mostra que os valores de rendimento do produto são maiores no reator batelada para $T = 65^\circ\text{C}$ na média 17,6% maior, chegando a ser 21,8% maior em 20 min. Como a conversão da TZD, quando comparados os resultados do batelada com o microrreator a 120°C é possível notar um aumento do rendimento do produto, de forma que até $t_m = 20$ min o rendimento no microrreator é maior que o rendimento no batelada, chegando a ser 10,4% maior em $t_m = 8$ min, no entanto após 20 min o rendimento do microrreator começa a cair, enquanto no batelada o crescimento continua, esse fenômeno faz com que o rendimento do batelada ultrapasse o rendimento do microrreator a 120°C . Neste caso fica evidenciado que para reação com pirrolidina em metanol o microrreator só é vantajoso para reações com baixo tempo médio de residência, para vazões muito baixas e altas temperaturas ocorre a degradação da molécula diminuindo o rendimento.

As Figuras 98 e 99 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento de produto em etanol, para batelada e microrreator, a 78 °C e 120 °C. Os ensaios foram realizados em triplicata.

Figura 98. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Figura 99. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

A Figura 98 mostra que quando comparado o processo batelada com o microrreator na mesma temperatura ($T = 78$ °C), novamente o batelada apresenta conversões maiores, na

média 3,5% maior do que a conversão no microrreator na temperatura de ebulição do solvente. Como observado para o metanol, a conversão no microrreator a 120 °C é maior que as demais, no entanto não é observada a mesma diferença que ocorre com os ensaios em piperidina. A 120 °C a conversão é, na média, 5% maior do que a obtida no reator batelada na temperatura de ebulição, chegando a uma diferença máxima de 6,53% em $t_m = 8$ min.

A Figura 99 mostra que os valores de rendimento do produto são maiores no reator batelada se comparados aos rendimentos do microrreator quando $T = 78$ °C, na média os resultados em batelada são 3,2% maiores, a mesma diferença observada nos valores de conversão. Porém para a 140 °C o rendimento do produto no microrreator é superior, sendo na média 12,0% maior do que os resultados do batelada, chegando a ser 16% maior em $t_m = 20$. Isso ocorre pois no microrreator a reação apresenta maior seletividade, ou seja, a TZD convertida é transformada efetivamente em produto numa taxa maior no microrreator a 120 °C do que no reator batelada a 78 °C, isso fica evidente quando verificada a diferença entre conversão e rendimento. No reator batelada, na média, a conversão é 15,0% maior do que o rendimento, já no microrreator a 120 °C essa diferença cai para 4,0%.

As Figuras 100 e 101 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento do produto em n-propanol, para o batelada e microrreator, a 98 °C e 120 °C. Os ensaios em microrreator foram realizados em duplicata e em batelada em triplicata.

Figura 100. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros ± 1 desvio padrão.

Figura 101. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

A Figura 100 mostra que nas 3 condições estudadas as conversões obtidas foram praticamente as mesmas, com as conversões em batelada apresentando alguns pontos, pouco acima dos obtidos em microrreator, considerando as barras de erro é possível dizer que os resultados são estatisticamente iguais. Como visto anteriormente o n-propanol apresentou os piores resultados de conversão e rendimento, especialmente quando a base utilizada foi pirrolidina, essa comparação indica que neste solvente ocorre algum tipo de limitação de processo, que impede o prosseguimento da reação. Esse fenômeno deve estar associado ao tamanho da molécula do n-propanol, que é maior do que a de metanol e etanol, dificultando o contato entre os reagentes.

A Figura 101 mostra que o rendimento do produto no microrreator em $T = 98^\circ\text{C}$ é o mais baixo, sendo na média 4,8% menor do que os rendimentos obtidos em batelada e em microrreator a 120°C . Para 120°C o rendimento do produto no microrreator é maior e se iguala ao obtido no reator batelada.

Esses resultados permitem demonstrar que a possibilidade do aumento da temperatura de forma segura e simples, continua sendo uma das principais vantagens do microrreator quando comparado com o reator batelada. No entanto fica evidenciado que as reações em pirrolidina não são beneficiadas na mesma ordem de grandeza das com piperidina quando transpostas para o microrreator a temperaturas mais altas. Também fica evidente as limitações do solvente n-propanol, que mesmo a altas temperaturas apresenta rendimentos e conversões muito abaixo das obtidas em metanol e etanol.

7.7.4 Produção e produtividade com pirrolidina

Primeiramente são apresentados os gráficos de rendimento e produtividade em função do tempo de reação, para o processo batelada e no microrreator, na temperatura do reator batelada e na melhor condição no microrreator. Estes resultados estão mostrados nas Figuras 102, 103 e 104 para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente.

Figura 102. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 65 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 65 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 65 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 65 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.

Figura 103. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 78 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 78 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 78 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 78 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.

Figura 104. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com p-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 98 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 98 °C e 140 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 98 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 98 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol.

Com os resultados mostrados nas Figuras 102, 103 e 104, observa-se que na temperatura de ebulição dos solventes a produtividade do batelada é superior à do microrreator para todos os tempos de reação, essa diferença é bastante expressiva no n-propanol, indicando que nesta temperatura o batelada gera uma maior massa de produto para

cada minuto de reação por unidade de volume. Isso não ocorre, no entanto quando a temperatura do microrreator é aumentada para 120 °C. A produtividade é substancialmente maior no microrreator, especialmente nos instantes iniciais da reação, a única exceção são os resultados do n-propanol, após 12 min de reação a produtividade do batelada ultrapassa a do microrreator a 120 °C. Esse aumento da produtividade a 120 °C é devido à maior taxa de reação, o que mais uma vez confirma a vantagem de se trabalhar com temperaturas elevadas.

Também é possível notar nas Figuras 102, 103 e 104, que para os 3 solventes, tanto no reator batelada quanto no microrreator que o aumento do rendimento do produto não é acompanhado por um aumento de produtividade, pelo contrário, a produtividade diminui. Isso ocorre porque a produtividade é uma relação que considera a massa de produto gerado por tempo de reação e o aumento de massa não é diretamente proporcional ao aumento do tempo de reação. A reação tende à estabilização, de forma que o aumento do rendimento por unidade de tempo tende a diminuir, chegando a 0 quando é atingido a estabilidade. Também é possível notar que as produtividades convergem todas para um mesmo ponto, indicando que em termos de produtividade, para longos tempos de reação ou grandes tempos médios de residência não importa o tipo de reator ou a temperatura.

Em seguida são apresentados os resultados de produção e número de microrreatores em função do tempo médio de residência. Mostrados nas Figuras 105, 106 e 107, para metanol, etanol e n-propanol, respectivamente. O número de microrreatores equivalentes indica a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a produção do reator batelada para cada t_m .

Figura 105. Produção e número de microrreatores com p-N. P MR = produção no microrreator a 65 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 65 °C e 140 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.

Figura 106. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 78 °C e 140 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 78 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.

Figura 107. Produção e número de microrreatores com p-N. Prod. MR = produção no microrreator a 98 °C e 120 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 98 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol.

Com os resultados mostrados nas Figuras 105, 106 e 107 é possível comprovar que quanto maior a temperatura de operação do microrreator menor a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada operando por 8 horas, isso pode ser explicado pela maior taxa de reação nesta temperatura. As curvas de produção apresentam comportamento decrescente, disso pode-se inferir que para esta reação, é necessário um tempo maior para produzir um pouco mais de produto ou seja a relação entre tempo médio de residência e produção não é diretamente proporcional, corroborando com uma das características dos microrreatores, que é seu alto desempenho para reações rápidas, com baixo tempo de residência.

Também foi estimado o número de microrreatores equivalentes para as demais temperaturas estudadas para cada solvente, mostrado nas Figuras 108, 109 e 110, para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente.

Figura 108. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.

Figura 109. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: etanol.

Figura 110. Número de microrreatores equivalentes com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: n-propanol.

As Figuras 108, 109 e 110 mostram que quanto maior a temperatura, menor o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada, em alguns casos chegando a ser necessário menos de 1 microrreator. No entanto é possível notar alguns desvios desse comportamento, por exemplo para $T = 160^\circ\text{C}$ o $N^\circ MR$ cresce ficando maior que os valores obtidos a 140 ou 120 $^\circ\text{C}$ e no caso do etanol maior até mesmo que os valores para 65 $^\circ\text{C}$, isso ocorre porque nessa temperatura o rendimento da reação diminuí, em função da degradação da molécula, quanto menor o rendimento e maior o tempo médio de residência mais microrreatores são necessário para se produzir o mesmo que o reator batelada. Para esses resultados também são apresentadas as Tabelas 14, 15 e 16, onde pode ser melhor visualizado a quantidade de microrreatores para cada solvente.

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

Tabela 14. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m .

T ($^\circ\text{C}$)	N $^\circ$ MR – Metanol						
	t_m (min)						
	2	4	8	12	16	20	30
65	3,0	4,6	5,4	5,9	6,7	5,8	6,6
78	2,2	2,9	3,2	3,6	4,0	4,2	4,6
98	1,1	1,3	1,5	2,2	2,0	2,3	2,9
120	0,65	0,90	1,3	1,6	1,8	2,8	6,0
140	0,31	0,51	0,84	1,2	1,7	1,9	3,4
160	0,30	0,55	1,1	1,8	2,4	3,1	4,7

Tabela 15. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m .

T (°C)	$N^{\circ}MR$ – Etanol						
	t_m (min)						
	2	4	8	12	16	20	30
65	3,5	5,3	7,9	8,0	8,8	7,1	8,1
78	3,0	4,3	4,7	4,9	5,3	5,5	6,0
98	1,5	1,7	1,9	2,0	2,2	2,4	2,8
120	0,70	0,87	1,1	1,4	1,5	1,7	2,5
140	0,50	0,75	1,1	1,4	1,8	2,3	3,4
160	0,60	1,2	2,6	4,2	6,7	8,6	9,8

Tabela 16. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m .

T (°C)	$N^{\circ}MR$ – n-Propanol						
	t_m (min)						
	2	4	8	12	16	20	30
65	1,3	2,7	4,3	6,0	5,7	6,0	7,4
78	1,4	2,6	4,2	3,0	4,5	4,0	4,3
98	1,5	2,0	2,1	2,3	2,6	2,4	2,8
120	0,57	0,75	0,94	1,1	1,3	1,6	2,0
140	0,56	0,67	0,99	1,4	1,7	4,1	3,7
160	0,58	0,62	1,1	1,4	1,7	1,9	3,3

7.8 COMPARAÇÃO DE PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR COM m-N

O mesmo estudo de comparação empregado para os ensaios com p-N foi empregado para os ensaios com m-N.

7.8.1 Comparação de processos para metanol

As Figuras 111 e 112 apresentam, respectivamente, os resultados para conversão de TZD e rendimento de produto em metanol, para batelada, a 65 °C, e microrreator a 65 °C e 120 °C. O ensaio em batelada foi realizado em duplicata e os ensaios em microrreator em triplicata.

Figura 111. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para conversão da TZD com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

Figura 112. Comparação do processo batelada com o processo em fluxo no microrreator para rendimento da reação com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol. Barra de erros= ± 1 desvio padrão.

A Figura 111 mostra que quando comparado o processo batelada com o microrreator na mesma temperatura ($T = 65^\circ\text{C}$) as conversões são estatisticamente as mesmas até 20 min de reação, após esse tempo as conversões em microrreator ultrapassam as do batelada, sendo em 30 min 11,1% maior. Quando comparado a conversão do batelada com o microrreator a 120°C é possível notar uma diferença mais significativa com o microrreator apresentando, na média, conversões 43,2% maiores do que as obtidas no reator batelada, tais valores de

conversão não podem ser alcançados no reator batelada neste intervalo de tempo em função da limitação operacional (condição de refluxo), não havendo possibilidade de se pressurizar o sistema.

A Figura 112 mostra que os valores de rendimento do produto são próximos no reator batelada e no microrreator até 12 min para $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$, porém a partir de 16 min os resultados do microrreator começam a se distanciar dos do batelada, chegando a ser 14,3% maior em 30 min. Como a conversão da TZD, quando comparados os resultados do batelada com o microrreator a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ é possível notar um aumento do rendimento do produto, de forma que o rendimento no microrreator é substancialmente maior que o rendimento no batelada, chegando a ser 60,0% maior em $t_m = 20\text{ min}$, essa diferença é observada ao longo de todo o ensaio. Esses resultados destacam as vantagens em se utilizar o microrreator em temperaturas elevadas.

7.8.2 Produção e produtividade

Primeiramente são apresentados os gráficos de rendimento e produtividade em função do tempo de reação, para o processo batelada e no microrreator, na temperatura do reator batelada e na melhor condição no microrreator. Estes resultados estão mostrados na Figura 113 para o metanol.

Figura 113. Rendimento do produto e produtividade para o batelada e microrreator com m-N. Y Batch = rendimento no reator batelada à 65 °C; Y MR = rendimento no microrreator a 65 °C e 120 °C; Prod. Batch = produtividade no reator batelada a 65 °C; Prod. MR = produtividade no microrreator a 65 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.

Com os resultados mostrados na Figura 113, observa-se que na temperatura de ebulição dos solventes a produtividade do batelada é praticamente a mesma do microrreator para todos os tempos de reação, indicando que nesta temperatura os reatores batelada geram a mesma massa de produto para cada minuto de reação por unidade de volume. Isso não ocorre, no entanto, quando a temperatura do microrreator é aumentada para 120 °C. A produtividade é substancialmente maior no microrreator, especialmente nos instantes iniciais da reação. Esse aumento da produtividade a 120 °C é devido à maior taxa de reação, o que mais uma vez confirma a vantagem de se trabalhar com temperaturas elevadas. Novamente fica evidenciado que as produtividades convergem para um mesmo ponto conforme o tempo de reação aumenta.

Em seguida são apresentados os resultados de produção e número de microrreatores em função do tempo médio de residência. Mostrado na Figuras 114. O número de microrreatores equivalentes indica a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a produção do reator batelada para cada t_m .

Figura 114. Produção e número de microrreatores com m-N. P MR = produção no microrreator a 65 °C e 120 °C; N°MR = número de microrreatores equivalentes a 65 °C e 120 °C. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.

Com os resultados mostrados na Figura 114 é possível comprovar que quanto maior a temperatura de operação do microrreator menor a quantidade de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada operando por 8 horas, isso pode ser explicado pela maior taxa de reação nesta temperatura. As curvas de produção apresentam comportamento decrescente como visto anteriormente nos resultados de p-N.

Também foi estimado o número de microrreatores equivalentes para as demais temperaturas, mostrado na Figura 115.

Figura 115. Número de microrreatores equivalentes com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente: metanol.

A Figura 115 mostra que quanto maior a temperatura, menor o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção do reator batelada, em alguns casos chegando a ser necessário menos de 1 microrreator. No entanto é possível notar alguns desvios desse comportamento, especialmente para $T = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $N^{\circ}\text{MR}$ cresce ficando maior que os valores obtidos nas demais temperaturas, isso ocorre porque nessa temperatura o rendimento da reação diminuí, em função da degradação da molécula, quanto menor o rendimento e maior o tempo médio de residência mais microrreatores são necessário para se produzir o mesmo que o reator batelada. Para esses resultados também é apresentada a Tabelas 17, onde pode ser melhor visualizado a quantidade de microrreatores.

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

Tabela 17. Número de microrreatores equivalentes, por temperatura em função de t_m .

T (°C)	N°MR – Metanol						
	t _m (min)						
	2	4	8	12	16	20	30
65	1,7	1,8	1,6	1,7	1,8	2,1	2,1
78	0,92	0,98	0,88	1,2	1,2	1,3	1,6
98	0,41	0,43	0,51	0,68	0,72	0,87	1,1
120	0,16	0,24	0,36	0,46	0,63	0,72	1,1
140	0,12	0,19	0,34	0,50	0,71	0,87	1,5
160	0,10	0,16	0,36	0,56	0,81	1,1	2,0

7.9 ESTUDO CINÉTICO E TERMODINÂMICO

7.9.1 Cinética e parâmetros termodinâmicos com p-N

O primeiro estudo cinético realizado foi a determinação da ordem da reação. Para tanto adotou-se o método de excesso de reagentes, apresentado na seção 6.4.2 nas eq. 6,7,8 e 9. Por se tratar de uma reação do tipo $A + B \rightarrow C + D$ e não formar subprodutos, foi testado o equacionamento de primeira ordem para cada reagente, o que indicaria uma segunda ordem global.

A Figura 116 mostra o resultado dos ensaios com excesso de p-N para a determinação da ordem da reação em relação a TZD, para tanto foram realizados dois ensaios.

Figura 116. Determinação da ordem da reação em relação à TZD. Cinética de primeira ordem com excesso de aldeído. Ensaios realizados com 0,33 M de p-N e 0,015 M de TZD em processo batelada. Base: pirrolidina, 0,01 M. Solvente etanol.

A Figura 116 mostra as curvas geradas pela eq. 9, os dois ensaios apresentaram alto coeficiente de linearidade 0,963 e 0,942, indicando que os resultados se adequam bem ao modelo de primeira ordem para TZD, além disso é possível notar que os resultados foram muito próximos para os dois ensaios, garantindo a reprodutibilidade. Em função da falta de um método para detectar o aldeído no HPLC-UV não foi possível realizar ensaios com excesso de TZD para detecção de aldeído, portanto seguiu-se para o teste de segunda ordem global.

Os testes de segunda ordem global foram realizados para os 3 solventes com o objetivo de se determinar os parâmetros termodinâmicos e energia de ativação para os 3 sistemas testados (metanol, etanol e n-propanol), para tanto foi utilizada a eq. 10 com os resultados obtidos no microrreator a várias temperaturas, o que permitiu, posteriormente, o emprego do modelo de Arrhenius. Os resultados são mostrados nas Figuras 117, 118 e 119, respectivamente para metanol, etanol e n-propanol.

Figura 117. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente metanol.

Figura 118. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente etanol.

Figura 119. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente n-propanol.

A primeira resposta obtida com os resultados expostos nas Figuras 117, 118 e 119 é a confirmação que a reação é de segunda ordem, uma vez que todas as curvas obtidas tiveram alto coeficiente de linearidade e sua maioria superiores a 0,9. Portanto é possível afirmar que a reação é de primeira ordem para TZD e de segunda ordem global, consequentemente também é de primeira ordem para p-N. As exceções dos resultados foram as curvas para $T = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ na Figura 117, $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ na Figura 105 e $T = 65$ e $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ na Figura 119, todos esses resultados tiveram coeficientes de linearidade inferiores a 0,9, considerou-se isso como um desvio experimental, que pode estar associado a propagações de erros e imprecisões, comuns na obtenção de dados experimentais, o que não invalidam as conclusões obtidas com esses dados.

Com a inclinação das curvas apresentadas nas Figuras 117, 118 e 119 foi possível determinar k para cada solvente em cada uma das temperaturas estudadas, os valores são mostrados na Tabela 18.

Tabela 18. Constantes da taxa da reação de segunda ordem, k ($\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$), em diferentes temperaturas para metanol, etanol e *n*-propanol com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.

	Metanol	Etanol	n-Propanol
$T\text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$k\text{ (L mol}^{-1}\text{ s}^{-1})\text{ }10^3$		
65	5,72	1,76	0,956
78	7,76	3,92	1,81
98	10,5	5,60	3,41
120	19,0	6,17	2,63
140	27,2	10,0	5,09
160	36,2	9,20	7,70

A Tabela 18 mostra que nos 3 solventes o aumento de k se dá com o aumento da temperatura, o que justifica os aumentos de rendimentos observados no microrreator quando se aumenta a temperatura, as exceções a esse comportamento ocorrem na variação de 140 para $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ no etanol e de 98 para $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ no *n*-propanol, nesses casos o valor de k diminuiu, mas de forma não significativa quando comparado com as variações das demais temperaturas. Além disso fica evidenciado o porquê as reações em metanol apresentarem maiores rendimentos, seguidas de etanol e *n*-propanol, em todas as temperaturas estudadas os valores

de k no metanol foram superiores, chegando a ser até 7 vezes maior do que no *n*-propanol e 4 vezes maior do que no etanol.

Os valores de k foram utilizados no modelo de Arrhenius, mostrado na eq. 11, para determinação da E_a , também foram usados no modelo de Eyring, mostrado na eq. 12, para determinação de ΔH^* e ΔS^* os resultados são mostrados na Tabela 19.

Tabela 19. E_a , ΔH^* e ΔS^* no metanol, etanol e *n*-propanol com p-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Solvente	E_a (J/mol)	ΔH^* (J/mol)	ΔS^* (J/mol K)
Metanol	24192	21033	-192
Etanol	19786	16627	-192
<i>n</i>-Propanol	23359	20116	-192

Os resultados da Tabela 19 mostram que as E_a para os 3 solventes apresentam a mesma ordem de grandeza, no entanto a energia no etanol foi a mais baixa, indicando que é necessário fornecer menos energia para a reação iniciar quando o solvente utilizado é o etanol, seguido pelo *n*-propanol e metanol que apresentaram E_a muito próximas. Os valores de ΔH^* representam a entalpia relacionada a formação do complexo ativado, percebe-se que todos os valores de ΔH^* são positivos indicando que a entalpia do complexo ativado é maior do que a dos reagentes de partida e que o aumento da temperatura, implicando num maior fornecimento de energia, favorece a formação do complexo ativado e consequente consumo de TZD e aldeído, o que foi visto nos resultados apresentados anteriormente onde é possível ver que o aumento da temperatura sempre favorece a conversão de TZD. Com relação aos valores de ΔS^* foram obtidos os mesmos valores para todos os solventes, como esperado para reações bimoleculares que formam apenas uma única molécula, a variação de entropia para a formação do complexo ativado, foi negativa, uma vez que antes da desidratação há a formação do aduto, com TZD e aldeído convertendo a uma única molécula.

Por fim foram determinados os valores de ΔG^* através da eq. 13 e são apresentados na Tabela 20.

Tabela 20. Valores de ΔG^* (kJ mol^{-1}), em diferentes temperaturas para metanol, etanol e *n*-propanol com p-N.
Base: pirrolidina, 0,033 M.

<i>T</i> (°C)	Metanol	Etanol	n-Propanol
65	86,6	93,6	97,9
78	89,1	96,5	100,7
98	92,9	100,9	105,1
120	97,3	105,7	110,0
140	101,1	110,2	114,4
160	105,0	114,6	118,9

Os resultados da Tabela 20 mostram que os valores de ΔG^* apresentam a mesma ordem de grandeza para todos os solventes, o que era esperado por se tratar dos mesmos reagentes e produto, alterando-se apenas os solventes de cada meio. O fato de os valores serem positivos indica que a constante de equilíbrio para a formação do estado de transição é muito pequena, o que é esperado, além de indicar a não espontaneidade da reação, justificando a necessidade de uma base promotora.

7.9.2 Cinética e parâmetros termodinâmicos com *m*-N

Com os resultados do estudo cinético com o p-N foi possível observar que é necessário apenas o estudo com um único solvente para se obter conclusões a respeito da *E_a* e parâmetros termodinâmicos, portanto para o m-N foi realizado estudo apenas no solvente onde foram apresentados os melhores resultados, o metanol.

A Figura 120 mostra o resultado dos ensaios com excesso de m-N para a determinação da ordem da reação em relação a TZD, para tanto foram realizados dois ensaios.

Figura 120. Determinação da ordem da reação em relação à TZD. Cinética de primeira ordem com excesso de aldeído. Ensaios realizados com 0,33 M de m-N e 0,015 M de TZD em processo batelada. Base: pirrolidina, 0,01 M. Solvente etanol.

A Figura 120 mostra as curvas geradas pela eq. 9, os dois ensaios apresentaram alto coeficiente de linearidade 0,920 e 0,929, indicando que os resultados se adequam bem ao modelo de primeira ordem para TZD, além disso é possível notar que os resultados foram muito próximos para os dois ensaios, garantindo a reprodutibilidade. Tal qual os ensaios com p-N, em função da falta de um método para detectar o aldeído no HPLC-UV não foi possível realizar ensaios com excesso de TZD para detecção de aldeído, portanto seguiu-se para o teste de segunda ordem global.

Os testes de segunda ordem global foram realizados em metanol, solvente onde foram obtidos os melhores resultados, para tanto foi utilizada a eq. 10 com os resultados obtidos no microrreator a várias temperaturas, o que permitiu, posteriormente, o emprego do modelo de Arrhenius. Os resultados são mostrados na Figuras 121.

Figura 121. Ajuste para modelo cinético de 2ª ordem global com médias de concentrações de TZD dos ensaios em fluxo no microrreator com m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M. Solvente metanol.

A Figura 121 mostra que a reação é de segunda ordem, uma vez que todas as curvas obtidas tiveram alto coeficiente de linearidade e sua maioria superiores a 0,9. Portanto é possível afirmar que a reação é de primeira ordem para TZD e de segunda ordem global, consequentemente também é de primeira ordem para m-N. A exceção foi a curva para $T = 160^\circ\text{C}$ com coeficiente de linearidade igual a 0,878, provavelmente o modelo de segunda ordem não se aplicou bem nesta temperatura por ser o limite da reação, nesta temperatura já são observadas quedas nos valores de rendimento, desviando o comportamento do ensaio.

Com a inclinação das curvas apresentadas nas Figuras 121 foi possível determinar k para cada uma das temperaturas estudadas, os valores são mostrados na Tabela 21 e comprados com os resultados obtidos com p-N.

Tabela 21. Constantes da taxa da reação de segunda ordem, k ($\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$), em diferentes temperaturas para metano com p-N e m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.

T ($^{\circ}\text{C}$)	p-N	m-N
	k ($\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$) 10^3	
65	5,72	6,50
78	7,76	10,7
98	10,5	23,4
120	19,0	29,9
140	27,2	60,2
160	36,2	59,6

A Tabela 21 mostra que tal qual para o p-N o aumento de k para o m-N se dá com o aumento da temperatura, o que justifica os aumentos de rendimentos observados no microrreator quando se aumenta a temperatura, a exceção a esse comportamento ocorre na variação de 140 para 160 $^{\circ}\text{C}$ onde o valor de k diminuiu, mas de forma não significativa quando comparado com as variações das demais temperaturas, possivelmente isso se deve as quedas de rendimentos observadas a 160 $^{\circ}\text{C}$. Além disso fica evidenciado o porquê as reações com m-N apresentarem maiores rendimentos se comparadas com as em p-N, em todas as temperaturas estudadas os valores de k para o m-N foram superiores, chegando a ser até 2 vezes maior do que no p-N.

Os valores de k foram utilizados no modelo de Arrhenius, mostrado na eq. 11, para determinação da E_a , também foram usados no modelo de Eyring, mostrado na eq. 12, para determinação de ΔH^* e ΔS^* os resultados são mostrados na Tabela 22.

Tabela 22. E_a , ΔH^* e ΔS^* no metanol com p-N m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.

Solvente	E_a (kJ mol^{-1})	ΔH^* (kJ mol^{-1})	ΔS^* ($\text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$)
p-N	27,8	241,2	-0,2
m-N	34,4	30,8	-0,2

Os resultados da Tabela 22 mostram que a E_a para o m-N é superior ao do p-N, indicando que é necessário fornecer a ele mais energia para a reação iniciar. Os valores de ΔH^* também são positivos indicando que a entalpia do complexo ativado é maior do que a dos

reagentes de partida e que o aumento da temperatura, implicando num maior fornecimento de energia, favorece a formação do complexo ativado e consequente consumo de TZD e aldeído, o que foi visto nos resultados apresentados anteriormente onde é possível ver que o aumento da temperatura sempre favorece a conversão de TZD. Com relação aos valores de ΔS^* foi obtido um valor muito próximo do p-N, justificado pelo fato de os produtos formados serem muito próximo em suas estruturas. Como esperado para reações bimoleculares que formam apenas uma única molécula, a variação de entropia para a formação do complexo ativado, foi negativa, uma vez que antes da desidratação há a formação do aduto, com TZD e aldeído convertendo a uma única molécula.

Por fim foram determinados os valores de ΔG^* através da eq. 13 e são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Valores de ΔG^* (kJ mol⁻¹), em diferentes temperaturas para metanol com p-N e m-N. Base: pirrolidina, 0,033 M.

<i>T</i> (°C)	p-N	m-N
65	99,6	107,6
78	102,5	110,1
98	106,9	114,6
120	111,9	119,5
140	116,4	124,0
160	120,8	128,6

Os resultados da Tabela 23 mostram que os valores de ΔG^* apresentam a mesma ordem de grandeza para ambos os aldeídos. O fato de os valores serem positivos indica que a constante de equilíbrio para a formação do estado de transição é muito pequena, o que é esperado, além de indicar a não espontaneidade da reação, justificando a necessidade de uma base promotora.

7.10 Tratamento de resíduos

Nas Figuras 122 e 123 é apresentado o fluxograma do processo de tratamento de resíduos que foi adotado com o propósito de recuperar os reagentes e produtos da reação que seriam descartados, de forma que pudessem ser reutilizados e proporcionar um resíduo menos danoso ao meio ambiente.

Figura 122. Fluxograma do tratamento de resíduos da cristalização

Figura 123. Fluxograma do tratamento de resíduos da recristalização

Para validar o procedimento apresentado na seção 6.3 foram tratados os resíduos de 3 ensaios de TZD e p-N com pirrolidina no solvente metanol. A partir das áreas obtidas através das análises de HPLC-UV das amostras realizadas durante o tratamento de resíduos, foi possível calcular a massa de TZD e DpN, que estão apresentadas nas Tabelas 24 e 25.

Tabela 24. Massas de TZD obtida no processo de tratamento de resíduo.

TZD (mg)					
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR5
Ensaio 1	27,25	0	13,91	3,95	2,71
Ensaio 2	32,34	0	1,62	5,07	3,41
Ensaio 3	30,28	0	5,56	2,54	3,20

Tabela 25. Massas de DpN obtida no processo de tratamento de resíduo.

DpN (mg)					
	TR1	TR2	TR3	TR4	TR5
Ensaio 1	3,37	0	0,008	37,0	0,011
Ensaio 2	4,45	0	0,021	42,5	0,445
Ensaio 3	3,30	0	0,014	32,7	0,016

Os valores obtidos para o componente TZD, apresentados na Tabela 24, mostram que na solução residual da cristalização (TR1) há TZD diluída, na média $29,96 \pm 2,56$ mg. Já na fase aquosa (TR2), não foi observado nenhum pico referente a TZD, ou seja, se há TZD nesta fase está em concentração inferior ao mínimo detectado no HPLC-UV, indicando que após a separação de fases a TZD ficou preferencialmente na fase orgânica. Há uma diferença significativa da massa de TZD presente na solução inicial (TR1) e na fase orgânica (TR3), nos 3 ensaios detectou-se menos TZD na fase orgânica do que na solução original, em especial no ensaio 2 onde o valor de TR1 foi 19,9 vezes superior ao obtido em TR3. A hipótese sugerida é de que a TZD ficou adsorvida ao sal $MgSO_4$, considerando que não foi prevista a análise do sal após sua retirada da fase orgânica. Nota-se que, após a etapa de cristalização ainda há uma

massa residual de TZD, que foi detectada no filtrado na recristalização (TR4), ou seja, a recristalização é de fundamental importância para garantir a pureza do produto final.

Os valores obtidos para o componente DpN, apresentados na Tabela 25, mostram que na solução residual da cristalização (TR1) há muito pouco DpN diluído, na média $3,71 \pm 0,64$ mg. Já na fase aquosa (TR2), não foi observado nenhum pico referente ao DpN, ou seja, se há DpN nesta fase está em concentração inferior ao mínimo detectado no HPLC-UV, indicando que após a separação de fases o DpN ficou preferencialmente na fase orgânica. Em TR3 observa-se a presença de DpN mas em quantidade muito menor do que há em TR1. A hipótese sugerida é de que o DpN ficou adsorvida ao sal $MgSO_4$, considerando que não foi prevista a análise do sal após sua retirada da fase orgânica. Em relação ao resíduo da recristalização, observa-se a massa de DpN presente em TR4 é superior as das demais etapas, indicando que há perda de produto no processo de purificação em função da recristalização.

Na Tabela 26 estão indicadas as massas obtidas de resíduo sólido após a rotaevaporação dos resíduos de cristalização e recristalização.

Tabela 26. Massas obtidas no tratamento de resíduos nas etapas de rotaevaporação.

Ensaio	Cristalização			Recristalização		
	Massa do balão cheio (g)	Massa do balão vazio (g)	Massa de sólido (mg)	Massa do balão cheio (g)	Massa do balão vazio (g)	Massa de sólido (mg)
1	118,8791	118,5040	375,1	118,5754	118,4536	121,8
2	114,5646	114,3575	207,1	108,9815	108,8868	94,7
3	108,9828	108,9179	64,9	114,4406	114,3245	116,1

Nota-se que, exceto no ensaio 3, a massa obtida na rotaevaporação da recristalização é menor do que na cristalização, indicando que purificação foi eficiente e a quantidade de material residual diminuiu. A adoção desse procedimento permitiu a separação dos resíduos, compostos de reagentes não convertidos e produtos residual, dos solventes permitindo um descarte mais adequado desses solventes ou até mesmo o encaminhamento para tratamento e posterior reutilização. Também seria possível a utilização de processos cromatográficos para separar os componentes do material sólido obtido nas rotaevaporações para serem reutilizados como material de partida de novas sínteses.

O Ensaio 1 teve uma conversão final de TZD de 81,0%, o que significa que 81,0% da TZD utilizada no início do ensaio foi consumida, o restante, 19,0% permaneceu solubilizado

no meio reacional e seria descartado com os efluentes. Isso corresponde a uma massa de 88,92 mg de TZD, de toda essa massa 31,20 mg foram detectados em TR1 e TR4 nas etapas iniciais dos tratamentos dos resíduos, o que corresponde a 35%, o efluente da fase aquosa TR2 não apresentou concentração detectável pelo HPLC de TZD, indicando que o tratamento foi eficiente nesta separação, na fase sólida, após a rotaevaporação foram detectados ao todo 16,62 mg de TZD o que corresponde a 19% da massa total de TZD que deveria estar presente no meio reacional ao final da reação, massa esta que não será descartada e que após processo de separação poderá ser usada novamente como reagente de partida. Fazendo-se a mesma análise para o Ensaio 2, que teve conversão final de 84,0%, tem-se que 50% da massa residual de TZD foi detectada em TR1 e TR4 e 6% da massa total de TZD que deveria estar presente no meio reacional ao final da reação foi recuperada na fase sólida após a rotaevaporação. Para o Ensaio 3, que teve conversão final de 86,5%, tem-se que 52% da massa residual de TZD foi detectada em TR1 e TR4 e 11,6% da massa total de TZD que deveria estar presente no meio reacional ao final da reação foi recuperada na fase sólida após a rotaevaporação.

Esses são resultados de um estudo preliminar de tratamento de resíduos, mas compravam que é possível recuperar os reagentes não convertidos, permitindo um descarte menos concentrado em reagentes e uma possível reutilização dos reagentes recuperados que seriam posteriormente purificados.

7.11 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

A identificação do DmN e do DpN foi realizada por meio das análises de ponto de fusão, FT-IV e RMN ^1H e ^{13}C . Os valores do ponto de fusão são mostrados na Tabela 27.

Tabela 27. Resultados de ponto de fusão para DmN e DpN.

	Literatura	Amostra 1	Amostra 2
DmN	208 - 209 (Hu, <i>et al.</i> , 2009)	206,8 - 208,2	205,0 - 206,1
DpN	268 -270 (Yang; Yang, 2011)	266,6 - 267,8	266,3 - 267,4

Como mostrado na Tabela 27 os resultados de ponto de fusão foram bem próximos aos apresentados na literatura, as diferenças podem ser em função de impurezas presentes nas amostras que não foram removidas do produto final nos processos de cristalização e recristalização.

Tendo em vista que a análise de ponto de fusão apresentou um bom resultado foi realizada análise de infravermelho a fim de determinar todas as funções orgânicas do composto de interesse. O resultado pode ser visto nas Figuras 124 e 125.

Figura 124. Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do DmN.

Figura 125. Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do DpN.

Segundo Hu, *et al.* (2009) foram identificados as seguintes bandas de absorção de I.V. (KBr) para o DmN: 3417, 3172, 1754, 1705, 1578, 1466, 1321, 1108 cm^{-1} . Já para a análise do composto sintetizado (Figura 124) foram encontradas as bandas de absorção; 3743, 2362, 1739, 1691, 1579, 1319, 1153 cm^{-1} o que demonstra sua semelhança com a literatura além disso é possível observar uma banda de absorção em 923 característica de anéis aromáticos *p*-substituídos, destacam-se também as bandas de absorção em 3743 (N-H), 1691 (C=O) e 1579 (C=O).

Segundo Zidar, *et al.* (2010) foram identificados as seguintes bandas de absorção para o DpN: 3187, 3113, 3047, 2731, 1747, 1704, 1669, 1606, 1591, 1525, 1342, 1311, 1143, 1007, 902, 844 cm^{-1} . Já para a análise do composto sintetizado (Figura 125) foram encontradas as bandas de absorção; 3743, 2362, 1743, 1707, 1519, 1342, 1149, 1006, 840 cm^{-1} o que demonstra sua semelhança com a literatura além disso destacam-se a banda de absorção 844 característica de anéis aromáticos *p*-substituídos, 3743 (N-H), 1707 (C=O) e 1519 (C=O).

Com as análises de RMN foi possível verificar que de fato houve a formação do produto desejado com alto grau de pureza. Os resultados de RMN são mostrados nas Figuras 126, 127, 128 e 129.

Figura 126. - Espectro de ^{13}C RMN do DmN.

Figura 127 - Espectro de ^1H RMN do DmN.

Figura 128. - Espectro de ^{13}C RMN do DpN.

Figura 129 - Espectro de ^1H RMN do DpN.

Segundo Hu, *et al.* (2009) a análise de RMN ^{13}C para o DmN apresentou os seguintes sinais: 167,79, 167,49, 148,74, 135,88, 135,26, 131,37, 129,87, 127,14, 124,94, 124,84 ppm. Os resultados obtidos com a amostra analisada (Figura 126) foram: 167,13, 166,89, 148,14, 135,37, 134,66, 130,77, 129,27, 126,52, 124,33, 124,18 ppm, é possível notar que os resultados experimentais se assemelham aos que foram indicados na literatura. Os picos em δ 167,13 e 166,89 representam as carbonilas ($\text{C}=\text{O}$), por estarem campo baixo (desblindado), o pico δ 148,14 em baixo (desblindado) representado o carbono da insaturação da condensação, e picos de δ 135,37 a 124,18 representando os carbonos do anel aromático.

Segundo Hu, *et al.* (2009) a análise de RMN ^1H para o DmN apresentou os seguintes sinais: δ = 7,59(s, 1H), 7,61(d, 1H), 7,85-7,86(m, 2H), 12,81(brs, 1H) ppm. Os resultados obtidos com a amostra analisada (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (Figura 127) foram: δ = 7,75(s, 1H),

7,78 – 7,81(d, 2H), 7,88 – 7,95(m, 2H), 12,74(brs, 1H) ppm. É possível notar que os resultados experimentais se assemelham aos que foram indicados na literatura. O pico de δ 12,74. (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.

Segundo Mohanty, *et al.* (2016) a análise de RMN ^{13}C para o DpN apresentou os seguintes sinais: 167,3, 167,0, 147,4, 139,3, 130,9, 129,1, 124,2, 116,2 ppm. Os resultados obtidos com a amostra analisada (Figura 128) foram: 167,3, 167,0, 147,4, 139,3, 130,9, 129,0, 128,0, 124,1 ppm, é possível notar que os resultados experimentais se assemelham aos que foram indicados na literatura. Os picos em δ 167,263 e 166,950 representam as carbonilas (C=O), por estarem campo baixo (desblindado), o pico δ 147,381 em baixo (desblindado) representado o carbono da insaturação da condensação, e os picos de δ 139,293 a 124,447 representam os carbonos do anel aromático.

Segundo Mohanty, *et al.* (2016) a análise de RMN ^1H para o DpN apresentou os seguintes sinais: δ 12.82 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.30–8.40 (d, 2H), 7.60–7.80 (d, 2H) ppm. Os resultados obtidos com a amostra analisada (300 MHz, DMSO- d_6) (Figura 129) foram: δ 12.79 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.29–8.31 (d, 2H), 7.79–7.82 (d, 2H) ppm. Também é possível notar que os resultados experimentais se assemelham aos que foram indicados na literatura. O pico de δ 12,79. (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.

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 7,73 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 conseqüentemente aparecendo em um campo mais protegido.

Foi realizada também análise de DSC para determinar a pureza dos produtos, fator de grande importância nas indústrias químico-farmacêuticas, os resultados das análises são mostrados nas Figura 130 e 131.

Figura 130 - Determinação da pureza do DmN, através da análise de DSC.

Figura 131 - Determinação da pureza do DpN, através da análise de DSC.

A Figura 130 mostra que a pureza do DmN, obtida pelo método de depreciação do ponto de fusão através da equação de Van't Hoff, foi de 99,4%, provando a eficácia da recristalização como uma etapa da síntese. A Figura 131 mostra que a pureza do DpN, obtida pelo mesmo método, foi de 98,9%, é possível notar uma alteração na linha de base logo após a leitura, com o surgimento de um pico, isso é indicação de degradação da molécula em função da temperatura elevada.

8 CONCLUSÃO

Os ensaios em batelada com p-N e piperidina mostraram que entre os 3 solventes estudados o n-propanol é o que proporciona o maior rendimento de produto, com valores maiores que 60%, todavia foi observada a degradação do produto ao final do ensaio que acarretou numa queda no rendimento.

Foi possível encontrar uma base para substituir a piperidina em função de suas proibições comerciais, essa base foi a pirrolidina que proporcionou maiores rendimentos a reação, mas que, no entanto, apresentou comportamentos diferentes da piperidina.

Empregando-se a pirrolidina os maiores rendimentos, tanto para o p-N quanto para o m-N, foram obtidos em metanol que também apresentou as maiores velocidades para formação de produto. Foi determinada a concentração ótima de base como sendo 0,033 M e o n-propanol, que apresentou bons resultados no batelada com piperidina, apresentou os piores resultados com pirrolidina. Isso mostra que os comportamentos de bases promotoras podem ser diferentes para o mesmo solvente, de forma que para otimizar a síntese foi necessária a determinação do melhor par solvente / base promotora.

As reações com o-N não foram bem sucedidas e haveria necessidade do desenvolvimento de um protocolo de síntese diferente, em meio ácido. Em função disso optou-se por não se seguir os estudos com esse aldeído.

Os rendimentos em m-N foram superiores aos obtidos com p-N, evidenciando o impacto que a posição do substituinte pode gerar nas reações. Além disso a seletividade em m-N é superior, de forma que a diferença entre conversão e rendimento é menor em m-N do que em p-N. Esse comportamento é devido a efeitos eletrônicos e a um menor impedimento estérico do m-N quando comparado com p-N.

Foi possível realizar a transposição do processo batelada para o microrreator. A partir do estudo de temperatura em microrreator fica evidente a influência da temperatura no rendimento do produto e na conversão da TZD. Em todos os estudos realizados o aumento da temperatura proporcionou condições para se atingir maiores rendimentos, o que está intrinsicamente relacionado com o aumento de choques efetivos entre as moléculas de reagentes, o aumento da velocidade inicial da reação e da taxa de reação. No entanto ficou evidenciado que há um limite para este aumento de temperatura, para as sínteses estudadas este limite é atingido aos 160 °C, nesta temperatura o produto começa a ser degradado e os rendimentos diminuem.

A comparação entre o processo batelada e o processo em fluxo no microrreator foi feita em termos de produção e produtividade. Esses resultados comprovam que com a possibilidade de pressurização do sistema de forma segura e simples e, desta forma, trabalhar com temperaturas acima da temperatura de ebulição dos solventes, é uma das principais vantagens do microrreator quando comparado com o reator batelada. Essa condição permite que o processo alcance valores de rendimentos superiores em tempos de residência menores.

Os estudos de N^oMR, apresentou resultados melhores que os esperados, mostrando a viabilidade de transpor o processo batelada para o microrreator em fluxo contínuo, de forma a se atingir a mesma produção em um menor tempo de reação. É possível atingir a mesma produção do batelada de 60 mL, operando por 8 horas com cerca de 1 microrreator de 2 mL e tempo médio de residência menor que 4 min.

Os resultados analíticos comprovaram que as moléculas sintetizadas foram de fato as propostas no início do trabalho e validam os processos de purificação adotados.

Com todos os resultados obtidos foi possível concluir que o microrreator apresenta vantagens frente ao processo batelada que podem beneficiar a indústria químico-farmacêutica, por essa fabricar produtos de alto valor agregado que justificam a utilização da TMR. O emprego da TMR pode trazer benefícios relacionados a segurança do processo, rendimento do produto, aumento de produção e produtividade, além de permitir um aumento de escala de produção rápido e eficiente.

REFERÊNCIAS

- BAHARE, R. S.; GANGULY, SWASTIKA; CHOOWONGKOMON, KIATTAWEE; SEETAHA, SUPAPORN. Synthesis, HIV-1 RT inhibitory, antibacterial, antifungal and binding mode studies of some novel N-substituted 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.23, n. 6, p. 4-15, 2015.
- BRUNO, G.; COSTANTINO, L.; CURINGA, C.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; NICOLO, F.; OTTANA, R.; VIGORITA, F. Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 1077-1084, 2002.
- BYRNE, F. P.; JIN, S.; PAGGIOLA, G.; PETCHEY, T. H. M.; CLARK, J. H.; FARMER, T. J.; HUNT, A. J.; MCELROY, C. R.; SHERWOOD, J. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. **Sustainable Chemical Processes**, v.4, n. 7, p. 1-24, 2016.
- CUNHA, S.; SANTANA, L.L.B. Condensação de knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de meldrum em água: uma aula experimental de química orgânica verde. **Química Nova**, v.35, n. 3, p. 642-647, 2012.
- DARWISH, K. M.; SALAMA, I.; MOSTAFA, S.; GOMMA, M. S.; HELAL, M. A. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR γ /FFAR1 dual agonists. **European journal of medicinal chemistry**, v 109, p 157 - 172, 2016.
- DE SOUZA, R.O.M.A.; MIRANDA, L.S.M. Reações Sob Fluxo Contínuo: da Química Verde a um Processo Verde. **Revista Virtual de Química**, v.6, n.1, 2013.
- GERNAEY, K.V.; CERVERA-PADRELL, A.E.; WOODLEY, J.M. A perspective on PSE in pharmaceutical process development and innovation. **Computers and Chemical Engineering**, v.42, p.15-29, 2012.
- GERVEN, T.V.; STANKIEWICZ, A. Structure, Energy, Synergy, Time - The Fundamentals of Process Intensification. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v.48, p.2465-2474, 2009.
- GINAK, A.I.; V'YUNOV, K. A.; SOCHILIN, E. G. Preparative Method for Synthesis of 2,4-Thiazolidinediones. **Zhurnal Prikladnoi Khimii**, v.45, p.460-462, 1972.
- GUTIERREZ, C.G.C.C.; DIAS, E.F.T.S.; GUT, J.A.W. Residence time distribution in holding tubes using generalized convection model and numerical convolution for non-ideal tracer detection. **Journal of Food Engineering**, 98,248-256.
- 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.

- HU, Y.; XIE, T; FU, K. M.; KANG, H; WEI, P; HUANG, H. Convenient Synthesis of 5-Arylidene-thiazolidine-2,4-diones Catalyzed by Alkaline Ionic Liquid. **Heterocycles**, v.78, p.757-761, 2009.
- JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C.; CONSTABLE, D.J.C.; PONDER, C.S. Evaluating the “Greenness” of chemical processes and products in the pharmaceutical industry—a green metrics primer. **Chemical Society Reviews**, v.41, p.1485-1498, 2012.
- KOCKMANN, N.; GOTTSPONER, M.; ROBERGE, D. M. Scale-up concept of single-channel microreactors from process development to industrial production. **Chemical Engineering Journal**, v. 167, p. 718–726. 2011.
- KUMAR, B. R. P.; SONI, M.; KUMAR, S. S.; SINGH, K.; PATIL, M.; BAIG, R. B. N.; ADHIKARY, L. Synthesis, glucose uptake activity and structure-activity relationships of some novel glitazones incorporated with glycine, aromatic and alicyclic amine moieties via two carbon acyl linker. *European journal of medicinal chemistry*, v 46, p 835 - 844, 2011.
- LEE, Y. KIM, J. H.; KIM, S. R.; JIN, H. Y.; RHEE, E. J.; CHO, Y. M.; LEE, B. W. Lobeglitazone, a Novel Thiazolidinedione, Improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes: Its Efficacy and Predictive Factors Related to Responsiveness Study patients. **Journal of Korean Medical Science**, n. 4, p. 60–69, 2017.
- 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. **Química 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.
- MASON, B. P.; PRICE, K. E.; STEINBACHER, J. L.; BOGDAN, A. R.; MCQUADE, D. T. Greener Approaches to Organic Synthesis Using Microreactor Technology. **Chemical Reviews**, v.107, p.2300-2318, 2007.
- MAJI, D.; SAMANTA, S. Novel thiazolidinedione-5-acetic-acid-peptide hybrid derivatives as potent antidiabetic and cardioprotective agents. **Biomedicine & 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.
- MOHANTY, S.; ROY, A. K.; REDDY, S.; PAVITHRAN, V. K. K.; KARMAKAR, A. C. Reaction pathway of POC_l3-mediated Knoevenagel condensation of bisulfite adducts with 2,4-thiazolidinedione. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v.191, p.857–866, 2016.
- MONK, P. **Physical chemistry: understanding our chemical world**. John Wiley & Sons Ltd, 2004.
- MOULIJN, J. A.; MAKKEE, M.; VAN DIEPEN, A. E. **Chemical process technology**. 2th ed, John Wiley & Son: Chichester, UK, 2011, p 568.
- PATEL, M.K.; DAVIS, B.G. Flow chemistry kinetic studies reveal reaction conditions for ready access to unsymmetrical trehalose analogues. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v.8, p.4232-4235, 2010.
- PAREKH, N. M.; JUDDHAWALA, K. V.; RAWAL, B. M. Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives. **Medicinal chemistry research**, v 22 p 2737 – 2745, 2013.
- PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. **Organic Process Research & Development**, v 20 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 Journal of Chemistry**, 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.
- STANKIEWICZ, A. J.; MOULIJN, J. A. Process Intensification: Transforming Chemical Engineering. **Chemical Engineering Process**, v. 96, i. 1, p. 22-33, 2000.
- TRYAMBAKE, P. T. Microwave Assisted Urea-Acetic Acid Catalyzed Knoevenagel Condensation of Ethyl Cyanoacetate and 1,3-Thiazolidine-2,4-dione with Aromatic Aldehydes under Solvent Free Condition. **Asian Journal of Chemistry**, v. 29, p. 2401-2405, 2017.
- VALERA, F.E.; QUARANT, M.; MORAN, A.; BLACKER, J.; ARMSTRONG, A.; CABRAL, J.T.; BLACKMOND, D.G. The flow's the thing...or is it? Assessing the merits of homogeneous reactions in flask and flow. **Angewandte Chemie Int. Ed.**, v.49, p.2478-2485, 2010.
- WATTS, P.; WILES, C. Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis. **Journal of Chemical Research**, v.4, p.181-193, 2012.
- WEBB, D.; JAMISON, T. F. Continuous flow multi-step organic synthesis. **Chemical Science**, v.1, p.675-680, 2010.
- WEB OF SCIENCE: Coleção Principal. Disponível em: <apps.webofknowledge.com>. Acesso em: 3 jul. 2018.
- WEGNER, J.; CEYLAN, S.; KIRSCHNING, A. Ten key issues in modern flow chemistry. **Chemical Communications**, v.47, p.4583-4592, 2011.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. **Green Chemistry**, v. 16, p.55-62, 2014.
- XU, L.; PENG, J.; SRINIVASAKANNANC, C.; CHENA, G.; SHEN, A.Q. Synthesis of copper nanocolloids using a continuous flow based microreactor. **Applied Surface Science**, v.355, p.1-6, 2015.
- YOSHIDA, J.I.; TAKAHASHI, Y.; NAGAKI, A. Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch. **Chemical Communications**, v.49, p.9896-9904, 2013.
- 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**, v.35, p.238-239, 2011.
- ZABORENKO, N.; BEDORE, M.W.; JAMISON, T.F.; JENSEN, K.F. Kinetic and Scale-Up Investigations of Epoxide Aminolysis in Microreactors at High Temperatures and Pressures. **Organic Process Research & Development**, v.15, p.131-139. 2011.
- ZIDAR, N.; TOMA, T.; SINK, R.; RUPNIK, V.; KOVAC, A.; TURK, S.; PATIN, D.; BLANOT, D.; MARTEL, C. C.; DESSEN, A.; PREMUR, M. M.; ZEGA, A.; GOBEC, S.;

MASIC, L. P.; KIKELJ, D. Discovery of Novel 5-Benzylidenerhodanine and 5-Benzylidenethiazolidine-2,4-dione Inhibitors of MurD Ligase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 1, p. 6584–6594, 2010.

APÊNDICE A - Curvas de calibração

Figura C.1 - Curva de calibração da (Z)-5-(4-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Figura C.2 - Curva de calibração do (Z)-5-(3-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Figura C.3 - Curva de calibração da TZD.

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

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

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

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

Reagentes utilizados para síntese da TZD:

- Ácido Cloroacético
- Ácido Clorídrico

- Etanol 99,8%
- Tiouréia

Equipamentos utilizados para a síntese da TZD:

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

Equipamentos utilizados para cristalização e recristalização:

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

Procedimento experimental para síntese da TZD

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

Foram preparadas duas soluções: a) em um béquer de 250 mL foi solubilizado, com agitação, 0,6 mol de ácido cloroacético em 60 mL, por ser uma solução endotérmica foi observado o resfriamento da solução; b) foram adicionados 0,6 mol de tiouréia em 60 mL de água. A solução de ácido cloroacético foi adicionada, sob agitação, à mistura de tiouréia com água. Após esse procedimento, a mistura foi agitada por mais 15 min para garantir maior contato entre as fases. À mistura foi adicionado lentamente 40 mL de ácido clorídrico concentrado, com auxílio de um funil de separação, para solubilizar o meio, que após solubilizado foi transferido para o balão de 3 bocas de 1 L, fixado ao condensador Allhin, a reação foi mantida em refluxo por 10 hs a uma temperatura de 110°C.

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

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

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

Identificação e caracterização da TZD

- Ponto de fusão:

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

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

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

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

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

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

Tabela B.2 - Bandas de absorção no FT-IR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A análise de RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO- d_6) para a TZD comercial demonstra a equivalência das TZDs, apresentando valores de δ 173,0182 e 173,7860 (C=O) e δ 35,7593 (CH₂) (Figura B.7).

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

- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC):

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

Figura B.8 - 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 B.9.

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

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

Custos da TZD

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

O custo da TZD comercial foi consultado no site da Sigma-Aldrich (atual Merck) no dia 25/07/2017

(<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/375004?lang=pt®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 B.3.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICE C - DTR

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

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

Procedimento experimental

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

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

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

Tabela C.1 - Tempo de amostras

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, Figura C.1.

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

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

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

APÊNDICE D - Considerações sobre cinética

Para o estudo da cinética das reações foi feito um levantamento de técnicas para determinação de ordem de reação e determinação de k , após esses métodos terem sido testados concluiu-se que o mais adequado, para o tipo de reação estudo e para o tipo de método analítico disponível, seria o de excesso de reagentes.

Neste apêndice estão apresentados todos os métodos que foram testados previamente. Para cada um dos solventes empregados, inicialmente foi empregado um modelo de segunda ordem ($r=kC_A C_B$) dado pelas eq. (D.1) e (D.2) (HARRIOT, 2003; HILL e ROOT, 2014):

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

$$\frac{1}{C_A} = \frac{1}{C_{A0}} + 2Kt \quad (C_{B0}/C_{A0} = 1) \quad (D.2)$$

Sendo C_{A0} e C_{B0} as concentrações iniciais de TZD e aldeído, respectivamente, k é a constante da taxa da reação e t o tempo. Para construção do gráfico tem-se $\ln(C_B/C_A)$ versus t , testa-se o ajuste do modelo aos resultados experimentais (coeficiente de correlação superior a 0,9). Por regressão linear obtém-se k .

Além do modelo de segunda ordem foi verificado o modelo de primeira e segunda ordem para cada um dos reagentes ($r=kC_A$ e $r=kC_A^2$), considerando que um dos reagentes pode ser de ordem zero, de forma que sua concentração não interfira na velocidade da reação, por fim foram verificados os métodos de grande excesso de um dos reagentes e o método logarítmico.

No caso da primeira ordem para cada um dos reagentes foi empregada a eq. (D.3) HILL e ROOT, 2014):

$$-\ln \frac{C_A}{C_{A0}} = Kt \quad (D.3)$$

Para construção do gráfico tem-se $\ln(C_A/C_{A0})$ versus t , testa-se o ajuste do modelo aos resultados experimentais (coeficiente de correlação próximo a 0,9) por regressão linear obtém-se k .

Para segunda ordem para cada um dos reagentes foi empregada a eq. (D.4) HILL e ROOT, 2014):

$$\frac{1}{C_A} = \frac{1}{C_{A0}} + Kt \quad (D.4)$$

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

No método de grande excesso de um dos reagentes foi utilizado excesso de um dos reagentes, o suficiente para 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, seguindo as eq. (D.5), (D.6) e (D.7) (HOUSE, 2007):

$$-\frac{dC_A}{dt} = KC_A^n C_B^m \quad (D.5)$$

$$-\frac{dC_A}{dt} = \frac{dx}{dt} = K(C_{A0} - x)^n C_B^m \quad (D.6)$$

$$\frac{dx}{dt} = K'(C_{A0} - x)^n \quad (D.7)$$

Sendo x a concentração do reagente A que foi consumida até o instante t , n a ordem da reação para o reagente A e m a ordem da reação para o reagente B, sendo B praticamente constante a equação de taxa é reescrita em função de x sendo k' a constante de taxa para a condição de muito excesso de B. Utilizando-se o método integral na equação de k' é possível encontrar o valor de n . Repetindo-se esse processo, porém com excesso de A é possível determinar o valor de m e consequentemente a ordem global da reação (HOUSE, 2007).

No método logarítmico as reações estudadas terão as concentrações iniciais de A variadas enquanto a concentração de B permanecem constante. Considerando apenas 2 reações segue-se o seguinte tratamento matemático representado pelas eq. (D.8), (D.9) e (D.10) (HOUSE, 2007):

$$r_A = KC_A^n C_B^m \quad (D.8)$$

$$\frac{r_{A1}}{r_{A2}} = \frac{KC_{A1}^n}{KC_{A2}^n} \quad (D.9)$$

$$n = \frac{\log \frac{r_{A1}}{r_{A2}}}{\log \frac{C_{A1}}{C_{A2}}} \quad (D.10)$$

Sendo r_A a taxa de consumo do reagente A. Os valores de taxa de reação podem ser encontrados graficamente e o processo pode ser repetido variando a concentração de B para ser calculado o valor de m . Para se obter resultados mais confiáveis é necessária a realização de diversos ensaios, com concentrações diferentes de A, com a eq. (D.11) plota-se um gráfico cujo coeficiente angular será a ordem da reação.

$$\log \frac{r_{A1}}{r_{A2}} = n \log \frac{C_{A1}}{C_{A2}}$$

(D.11)

Em todos os testes foram consideradas as recomendações de Hill e Root (2014), apresentadas em “*Introduction Chemical Engineering Kinetics & Reactor Design*”, que no geral estão relacionadas a importância de se utilizar produtos puros e controles apurados de temperatura, pressão e tempo para a realização de ensaios onde a cinética será estudada. O tema de pureza é longamente abordado com a justificativa que as taxas de reação para algumas reações são muito sensíveis a presença de traços de impurezas. A respeito do método analítico é sugerido que sejam realizados testes com soluções de concentrações conhecidas para verificar se os resultados obtidos pelas técnicas analíticas estão coerentes. É recomendado que os ensaios sejam feitos em duplicata e caso os resultados dos dois ensaios sejam coerentes um com o outro então serão considerados resultados válidos. Não há uma metodologia única ou geral para se estudar cinética, no entanto é necessário estudar a variação da concentração de apenas de um dos componentes da reação em função do tempo, a partir dessa concentração é possível se determinar toda a composição do meio reacional, mas é interessante se estudar a concentração de outros componentes para checar possíveis erros e a ocorrência de reações paralelas ou inesperadas. Um método analítico deve ser escolhido para fazer o acompanhamento da reação de forma que esse método não interfira na cinética da reação. Sendo o mais comum a retirada de amostras em tempos determinados para análise química, porém nesse tipo de método há o risco de a reação continuar na amostra, necessita-se cuidado com esse procedimento para se ter leituras precisas. Para iniciar o estudo cinético e determinar os valores de taxa de reação e constante de taxa o pesquisador deve adotar um ponto de partida em função de sua experiência, conhecimento do mecanismo reacional ou reações similares, se o primeiro modelo adotado não funcionar, deve-se especular entre as possibilidades restantes.

ANEXO A – Artigos Publicados

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

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

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.

<https://juniperpublishers.com/omcij/pdf/OMCIJ.MS.ID.555668.pdf>

ANEXO B – Ficha do aluno

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

ANEXO D – Currículo Lattes