UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

Reação da 2,4-Tiazolidinadiona com o Benzaldeído em
Batelada e Microrreator Capilar

Renan Rodrigues de Oliveira Silva

Dissertação para obtenção do Título de
Mestre

Orientador: Prof. Dr Mauri Sergio Alves Palma

São Paulo

2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

Reação da 2,4-Tiazolidinadiona com o Benzaldeído em
Batelada e Microrreator Capilar

Renan Rodrigues de Oliveira Silva

Versão Original

Dissertação para obtenção do Título de
Mestre

Orientador: Prof. Dr Mauri Sergio Alves Palma

São Paulo

2017

**Ficha Catalográfica Elaborada pela Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das
Químicas da USP**

S586r	<p>Silva, Renan Rodrigues de Oliveira Reação da 2,4-Tiazolidinadiona com o Benzaldeído em Batelada e Microrreator Capilar / Renan Rodrigues de Oliveira Silva. - São Paulo, 2017. 165 p. + Apendices e Anexos</p>
	<p>Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Tecnologia Bioquímico- Farmacêutica. Orientador: Palma, Mauri Sergio Alves</p>
	<p>1. Tecnologia Químico-Farmacêutica. 2. Microrreatores. 3. Fluxo Contínuo. 4. Batelada. 5. 2,4-tiazolidinadiona. I. T. II. Palma, Mauri Sergio Alves, orientador.</p>

Renan Rodrigues de Oliveira Silva

Reação da 2,4-Tiazolidinadiona com o Benzaldeído em
Batelada e Microrreator Capilar

Comissão Julgadora

da

Dissertação para obtenção do Título de Mestre.

Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma

orientador/presidente

1o. examinador

2o. examinador

3o. examinador

4o. examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2017.

RESUMO

SILVA, Renan Rodrigues de Oliveira. Reação da 2,4-Tiazolidinadiona com o Benzaldeído em Batelada e Microrreator Capilar. 2017. 165 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica). – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Os microrreatores de fluxo contínuo têm sido usados como uma alternativa aos reatores batelada devido às suas características, como o controle sobre a mistura reacional, excelente transferência de calor e massa e redução do tempo de reação, resultando no aumento do rendimento, diminuição da geração de resíduos e segurança no trabalho. Este trabalho tem como objetivo a transposição da reação de síntese do (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona do processo batelada para o microrreator de fluxo contínuo. Este produto é um intermediário farmacêutico utilizado para sintetizar fármacos da classe das glitazonas, utilizados especialmente no combate à diabetes *mellitus* tipo 2. Foram selecionados o metanol, etanol e n-propanol como solventes da reação, pois são considerados verdes pela indústria químico-farmacêutica. No processo batelada foram definidas as melhores condições operacionais nos três solventes, onde foi observado que o solvente que produziu o maior rendimento foi o etanol, cerca de 90% em 480 min de reação. A reação foi transposta para o microrreator, onde foi possível realizar a reação em temperaturas e pressões elevadas. Os resultados mostraram que o metanol e o etanol atingem os melhores resultados em termos de conversão do reagente e rendimento do produto. Na última etapa da transposição foi realizada uma estimativa de quantos microrreatores são necessários para se obter a mesma produção do processo batelada. Em metanol são necessários 0,6 microrreatores (tempo médio de residência 8 min e $T = 140^{\circ}\text{C}$), enquanto em etanol (tempo médio de residência 16 min e $T = 140^{\circ}\text{C}$) e n-propanol (tempo médio de residência 16 min e $T = 140^{\circ}\text{C}$), 2 microrreatores. Os resultados finais deste trabalho indicaram que os dois processos possuem suas vantagens. Além disto, foi possível sugerir a continuação deste trabalho de pesquisa que terá como objetivo sintetizar um fármaco da classe das glitazonas.

Palavras-chave: microrreator, fluxo contínuo, batelada, 2,4-tiazolidinadiona.

ABSTRACT

SILVA, Renan Rodrigues de Oliveira. Reaction of 2,4-thiazolidinedione with Benzaldehyde in Batch and Capillary Microreactor. 2017. 165 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica). – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Continuous flow microreactors have been used as an alternative over batch reactors due to its characteristics, such as control of the reaction mixture, excellent heat and mass transfer and reduction of reaction time, which results in increased yield, waste minimization and work safety. This work aims at transposing the synthesis of (*Z*)-5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione from the batch process to continuous flow in microreactor. This product is a pharmaceutical intermediary used to synthesize drugs of the glitazones class, especially in the fight against type 2 of diabetes *mellitus*. Methanol, ethanol and n-propanol were selected as solvents since they are considered green by the chemical-pharmaceutical industry. In the batch process it was determined the most favorable operational conditions for the three solvents, where in ethanol the highest product yield was obtained, about 90% in 480 min of reaction. The reaction was transposed to the microreactor where it was possible to perform the reaction under high temperatures and pressures. The results showed in the microreactor methanol and ethanol were responsible for the best results in terms of reactant conversion and product yield. An estimate was made of how many microreactors it would be needed to obtain the same production of the batch process. It was determined that in methanol, 0.6 microreactors are required (residence time 8 min and $T = 140^{\circ}\text{C}$), while in ethanol (residence time 16 min and $T = 140^{\circ}\text{C}$) and n-propanol (residence time 16 min and $T = 140^{\circ}\text{C}$), 2 microreactors are required. The experimental results of this research work indicated that both processes have their advantages. In addition, it was possible to suggest the continuation of this research work with the objective of synthesize an API of the glitazone class.

Keywords: Microreator, Continuous-flow, batch, 2,4-thiazolidinedione.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura molecular da 2,4-tiazolidinadiona (TZD).....	24
Figura 2 - Estrutura das glitazonas comerciais, (A) Troglitazona (REZULIN®), (B) Rosiglitazona (AVANDIA®), (C) Pioglitazona (ACTOS®) e (D) Lobeglitazona (DUVIE®).	26
Figura 3 - Mecanismo reacional proposto da síntese do (Z)-5-benzilidenodo-2,4-tiazolidinadiona.....	28
Figura 4 - Isomeria <i>Z</i> e <i>E</i> do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona.....	29
Figura 5 - Esquema da reação da 2,4-tiazolidinadiona (A) com o benzaldeído (B) fornecendo o produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona (C).	31
Figura 6 - Equipamentos: Bombas de seringa (A), sistema de aquecimento (B), microrreator de vidro (C), sistema de resfriamento (D), regulador de pressão (E), saída do produto (F).....	35
Figura 7 – Exemplo de um microrreator capilar da marca Asia de volume interno de 250 uL.	35
Figura 8 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no processo em batelada.	36
Figura 9 - Equipamento experimental utilizado na síntese em batelada do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona	37
Figura 10 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar	39
Figura 11 - Conversão da TZD no processo em batelada.....	49
Figura 12 – Rendimento do produto no solvente metanol para as três concentrações de piperidina (4 mmol TZD, 60 mL metanol, $T = 67^{\circ}\text{C}$).....	50
Figura 13 – Rendimento do produto no solvente etanol nas três concentrações de catalisador em estudo.	51
Figura 14 – Rendimento do produto no solvente n-propanol nas três concentrações de catalisador.....	53

Figura 15 – Conversão da TZD e rendimento do produto no processo batelada (metanol, $T = 67^{\circ}\text{C}$).....	55
Figura 16 – Conversão da TZD e rendimento do produto no processo batelada (etanol, $T = 78^{\circ}\text{C}$).....	56
Figura 17 – Relação conversão da TZD x rendimento do produto em etanol	57
Figura 18 – Conversão da TZD e rendimento do produto no processo batelada (n-propanol, $T = 98^{\circ}\text{C}$).....	57
Figura 19 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona nos solventes metanol (67°C), etanol (78°C) e n-propanol (98°C) no processo batelada.....	59
Figura 20 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator capilar (metanol, τ = tempo médio de residência).....	61
Figura 21 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar (metanol, τ = tempo médio de residência).....	61
Figura 22 – Conversão da TZD e rendimento do produto no microrreator capilar (metanol, $T = 160^{\circ}\text{C}$, τ = tempo médio de residência).	62
Figura 23 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator capilar (etanol, τ = tempo médio de residência).....	63
Figura 24 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar (etanol, τ = tempo médio de residência).	63
Figura 25 – Conversão da TZD e rendimento do produto no microrreator capilar (etanol, $T = 160^{\circ}\text{C}$, τ = tempo médio de residência).	65
Figura 26 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator capilar (n-propanol, τ = tempo médio de residência).	66
Figura 27 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar (n-propanol, τ = tempo médio de residência).....	66

Figura 28 – Conversão da TZD e rendimento do produto no microrreator capilar (n-propanol, $T = 160^{\circ}\text{C}$, τ = tempo médio de residência).	67
Figura 29 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar nos três solventes em estudo nas temperaturas: (A) 78°C ; (B) 98°C ; (C) 120°C ; (D) 140°C e (E) 160°C	69
Figura 30 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em metanol, etanol e n-propanol ($\tau = 20$ min).	70
Figura 31 – Comparação dos rendimentos de produto no processo batelada ($T = 67^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 67$ e 140°C). Solvente: metanol.	72
Figura 32 – Comparação dos rendimentos de produto no processo batelada ($T = 78^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 78$ e 140°C). Solvente: etanol.	73
Figura 33 – Comparação dos rendimentos de produto no processo batelada ($T = 98^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 98$ e 160°C). Solvente: n-propanol.	74
Figura 34 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}\text{MR}$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: metanol.	76
Figura 35 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}\text{MR}$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: metanol.	77
Figura 36 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}\text{MR}$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: etanol.	78
Figura 37 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}\text{MR}$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: etanol.	79
Figura 38 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}\text{MR}$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: n-propanol.	80
Figura 39 – Conversão da TZD no processo batelada para diferentes concentrações totais do meio reacional.	83

Figura 40 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona usando a piperidina sintetizada e a piperidina de referência	85
Figura 41 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona usando a amônia e piperidina como catalisadores.	87
Figura 42 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar sob regime permanente ($T = 140^{\circ}\text{C}$, solvente etanol, $\tau = 20$ min)	88
Figura 43 – Influência da forma de alimentação no microrreator em relação à conversão da TZD ($T = 140^{\circ}\text{C}$, etanol, τ = tempo médio de residência).	90
Figura 44 – Influência da forma de alimentação no microrreator em relação ao rendimento do produto ($T = 140^{\circ}\text{C}$, etanol, τ = tempo médio de residência).	90
Figura 45 – Sistema de aquecimento da empresa Syrris onde (A) <i>chip header</i> , (B) sistema de indução térmica.	91
Figura 46 – Comparação do rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona com o pré-aquecimento da solução de alimentação ($T = 140^{\circ}\text{C}$, solvente etanol, τ = tempo médio de residência).	92
Figura 47 – Conversão da TZD e rendimento do produto com as soluções de alimentação pré-aquecidas ($T = 140^{\circ}\text{C}$, solvente etanol, τ = tempo médio de residência).....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Propriedades físicas e químicas da 2,4-tiazolidinadiona.....	25
Tabela 2 – Lista de produtos químicos utilizados nesta pesquisa.....	33
Tabela 3– Lista de equipamentos e acessórios utilizados na síntese do produto em batelada	34
Tabela 4 - Planejamento de amostragem no microrreator	40
Tabela 5 - Temperaturas de estudo de cada solvente	41
Tabela 6 - Temperatura do sistema e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido.....	42
Tabela 7 – Velocidade inicial de formação do produto nas três concentrações de piperidina em metanol	51
Tabela 8 - Velocidade inicial de formação do produto nas três concentrações de piperidina em etanol.....	52
Tabela 9 – Velocidade inicial de formação do produto nas três concentrações de piperidina em n-propanol.....	53
Tabela 10 – Conversão da TZD, rendimento do produto, tempo de estabilização e velocidade inicial para os três solventes estudados.....	60

LISTA DE SIGLAS

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

LISTA DE SÍMBOLOS

mg	Miligramas
g	Gramas
cm ³	Centímetros cúbicos
°C	Celcius
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
h	Horas
μL	Microlitro
L	Litro
mmol	Milimol
φ	Diâmetro
μm	Micrometro
τ	Tempo média de residência
min	Minuto
ppm	Parte por milhão
nm	Nanômetro
mm	Milimetro
MHz	Megahertz
cm	Centímetro
mol	Mol
<i>T</i>	Temperatura
s	Singleto
m	Multipeto
δ	Delta
M	Molar
Q	Vazão
H	Hidrogênio

LISTA DE EQUAÇÕES

Eq. 1 – Tempo médio de residência

Eq. 2 – Tempo de descarte

Eq. 3 – Conversão dos reagentes

Eq. 4 – Rendimento do produto

Eq. 5 – Velocidade inicial

Eq. 6 – Produção em batelada

Eq. 7 – Produção no microrreator

Eq. 8 – Número de microrreatores equivalente

Eq. 9 – Velocidade da reação

Eq. 10 – Formação da amônia

Eq. 11 – Equação de Einstein-Stokes

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1	MICRORREATORES	21
2.2	DIABETES <i>MELLITUS</i>	23
2.3	2,4-TIAZOLIDINADIONA (TZD)	24
2.3.1	<i>Glitazonas</i>	25
2.3.1.1	Atividade biológica das glitazonas.....	26
2.3.2	<i>Condensação de Knoevenagel</i>	27
2.4	SOLVENTES.....	29
3	OBJETIVOS	31
3.1	OBJETIVOS GERAIS	31
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4	JUSTIFICATIVA	32
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
5.1	MATERIAIS NESTA TABELA VC LISTA PRODUTOS QUÍMICOS PARA SÍNTESE DA TZD. VC PRECISA CITAR ANTES, NO TEXTO, QUE SERÁ FEITA A SÍNTESE DA TZD, PORQUE?, E CITAR REFERÊNCIAS.....	33
5.1.1	<i>Produtos químicos</i>	33
5.1.2	<i>Equipamentos e acessórios utilizados</i>	34
5.2	PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO MEIO REACIONAL E DE SÍNTESE DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO PROCESSO EM BATELADA	36
5.3	PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO MEIO REACIONAL E DE SÍNTESE DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO MICRORREATOR CAPILAR	38
5.3.1	<i>Amostragem no microrreator</i>	39
5.4	MÉTODOS ANALÍTICOS.....	42
5.4.1	<i>Quantificação e caracterização de reagentes e produto</i>	42
5.4.1.1	Curva de calibração e análise em <i>HPLC-UV</i>	43
5.4.1.2	Determinação do ponto de fusão	44
5.4.1.3	Caracterização do Produto por Ressonância Magnética Nuclear	44
5.5	TRATAMENTO DE DADOS.....	45
5.5.1	<i>Conversão dos reagentes</i>	45

5.5.2	<i>Rendimento do produto</i>	45
5.5.3	<i>Velocidade Inicial</i>	46
5.5.4	<i>Produção</i>	46
5.5.1	<i>Número de microrreatores equivalentes (N°MR)</i>	47
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
6.1	REAÇÕES EM BATELADA	48
6.1.1	<i>Ensaio preliminares</i>	48
6.1.2	<i>Estudo de solventes e concentração do catalisador</i>	49
6.1.3	<i>Determinação do tempo de reação ótimo e de estabilidade da reação em batelada</i>	54
6.2	SÍNTESE DO PRODUTO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO MICRORREATOR CAPILAR	60
6.2.1	<i>Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em microrreator capilar utilizando o solvente metanol</i>	60
6.2.2	<i>Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em microrreator capilar utilizando o solvente etanol</i>	62
6.2.3	<i>Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em microrreator capilar utilizando o solvente n-propanol</i>	65
6.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS PROCESSOS BATELADA E MICRORREATOR	71
6.3.1	<i>Comparação entre os processos batelada e microrreator em metanol</i>	71
6.3.2	<i>Comparação entre os processos batelada e microrreator em etanol</i>	72
6.3.3	<i>Comparação entre os processos batelada e microrreator em n-propanol</i>	73
6.4	PRODUÇÃO E NÚMERO DE MICRORREADORES EQUIVALENTES (N°MR)	75
6.4.1	<i>Produção e número de microrreatores equivalente (N°MR) em metanol</i>	76
6.4.2	<i>Produção e número de microrreatores equivalentes em etanol</i>	78
6.4.3	<i>Produção e número de microrreatores equivalente em n-propanol</i>	80
6.5	ESTUDOS PARALELOS À TRANSPOSIÇÃO DO PROCESSO EM BATELADA PARA O MICRORREATOR CAPILAR DA REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA	81
6.5.1	<i>Estudos no processo em batelada</i>	82
6.5.1.1	<i>Estudo da alta concentração dos reagentes</i>	82
6.5.1.2	<i>Síntese da piperidina e sua aplicação na síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona</i>	84

6.5.1.3	Uso da amônia como catalisador da reação de síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona	85
6.6	ESTUDOS NO MICRORREATOR CAPILAR	87
6.6.1	<i>Estudo de estabilidade da reação em regime permanente</i>	87
6.6.2	<i>Estudo de mudança da solução de alimentação no microrreator</i>	88
6.6.3	<i>Estudo de pré-aquecimento da solução de alimentação</i>	91
7	CONCLUSÃO	94
7.1	CONCLUSÕES DOS ENSAIOS EM BATELADA	94
7.2	CONCLUSÕES DOS ENSAIOS DE SÍNTESE DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO MICRORREATOR CAPILAR	95
7.3	CONCLUSÕES DOS ESTUDOS DE COMPARAÇÃO ENTRE OS PROCESSOS BATELADA E MICRORREATOR	96
7.4	CONCLUSÕES DO ESTUDO DE PRODUÇÃO E NÚMERO DE MICRORREADORES EQUIVALENTE (<i>NºMR</i>)	97
7.5	CONCLUSÕES DOS ENSAIOS DE ESTUDOS PARALELOS À TRANSPOSIÇÃO DO PROCESSO BATELADA PARA O MICRORREATOR CAPILAR DA REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA	97
7.6	CONCLUSÕES FINAIS E SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	100
	REFERÊNCIAS	102
	APÊNDICE A – SÍNTESE OTIMIZADA E CARACTERIZAÇÃO DA -2,4-TIAZOLIDINADIONA	111
	APÊNDICE B – ENSAIO DE DISTRIBUIÇÃO DO TEMPO DE RESIDÊNCIA (DTR)	123
	APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA	127
	APÊNDICE D – CURVAS DE CALIBRAÇÃO	133
	APÊNDICE E – ESTUDO DA CONVERSÃO DO BENZALDEÍDO	135
	APÊNDICE F – PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DA PIPERIDINA	140
	APÊNDICE G – PROCEDIMENTO PARA O ENSAIO DE LONGA DURAÇÃO EM REGIME PERMANENTE NO MICRORREATOR CAPILAR	145
	ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO	147
	ANEXO B – TRABALHOS SUBMETIDOS COMO AUTOR	148
	ANEXO C – PARTICIPAÇÕES EM EVENTOS	150
	ANEXO D – PARTICIPAÇÃO EM MINICURSOS E WORKSHOP	153

ANEXO E – CERTIFICADOS DE ESTÁGIO	154
ANEXO F – FICHA DO ALUNO	157
ANEXO G – CURRÍCULO LATTES	160
ANEXO H - DECLARAÇÃO À COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	164

1 INTRODUÇÃO

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 micro sistemas são temas interdisciplinares que abrangem as áreas da química, física, biologia e engenharias (KOCKMAN, 2008; STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000). A intensificação de processo consiste em desenvolver aparelhos e técnicas que permitam melhorias na produção e processamento, redução de tamanho do equipamento, melhoria da relação entre produção e capacidade, menor consumo de energia e menor geração de resíduos, tornando-se assim uma tecnologia barata e sustentável (STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000). Em 2007, a *American Chemical Society* e o *Green Chemistry Institute* promoveram uma mesa redonda com grandes indústrias farmacêuticas para discutir a aplicação da química verde e engenharia para descobrir, desenvolver e produzir novos fármacos. Foram definidas as principais áreas de pesquisa, cuja intensificação de processo e, principalmente, o processo em fluxo contínuo foram um dos temas prioritários (JIMENEZ-GONZALEZ, et al., 2011).

Os microrreatores em fluxo contínuo vêm sendo estudados na área acadêmica, pois apresentam diversas vantagens em relação ao reator batelada, como a relação superfície/volume, facilitando a troca de calor no equipamento, diminuição do tempo de difusão dos componentes da solução, fazendo com que as reações ocorram mais rapidamente e haja menor geração de resíduos (XU et al., 2015).

O uso de glitazonas, moléculas derivadas da tiazolidinadiona, como agente anti diabético é recomendado pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e *American Gastroenterological Association* (AGA), (LEE et al., 2017), entretanto, já é conhecido que derivados da 2,4-tiazolidinadiona possuem outras atividades biológicas, tais como antiartrítica, anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-*HIV*, antioxidante e anticancerígena (LIMA, 1998; KUMAR et al., 2006; JAIN; VORA; RAMAA, 2013; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015, MOHANTY et al., 2015). Estes derivados são sintetizados em reações de longa duração, por condensação de Knoevenagel, um mecanismo bastante aplicado à síntese de

fármacos (AMMAR et al., 2014), entretanto são reações de longa duração (KUMAR et al., 2006).

Portanto, o uso de microrreatores na síntese de intermediários farmacêuticos derivados da TZD utilizando solventes verdes é de suma importância, devido ao uso de uma tecnologia que apresenta grandes vantagens em relação aos reatores em batelada e a redução do tempo de reação de um intermediário de um fármaco utilizados contra diabetes *mellitus*, uma das doenças que geram maiores preocupações na área da saúde.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 MICRORREATORES

Microrreatores de fluxo contínuo são dispositivos tubulares de metal, vidro, quartzo, cerâmica, silicone, ou outro material com resistência química e mecânica, utilizados na intensificação de processo e vem sendo aplicados em laboratórios de pesquisa em todo o mundo devido às suas melhorias na transformação química (KOCKMANN; GOTTSPONER; ROBERGE, 2011; WIRTH, 2013), possuem dimensões internas de até 1 milímetro, o que possibilita um grande controle das condições reacionais, difíceis de se obter em reatores batelada devido à segurança, como condições extremas de temperatura, pressão e de concentração (TONHAUSER et al., 2012; STOUTEN et al., 2013). Suas vantagens em relação aos reatores batelada são o excelente controle de troca térmica devido a alta relação superfície/volume, homogeneização mais eficiente, em razão das pequenas distâncias para difusão, aumento da velocidade da reação química, alta conversão e seletividade, segurança ao se trabalhar com reagentes e produtos tóxicos, redução da geração de resíduos e aumento da pureza do produto (TONHAUSER et al., 2012; WILES; WATTS, 2012; XU et al., 2015; PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016).

Além disto, nota-se também o menor consumo de energia, construção modular e compacta flexível à demanda, qualidade do produto melhorada devido às análises *in-line* e alteração rápida das variáveis operacionais, podendo ser aplicados à pesquisa e desenvolvimento de produtos e processos na produção industrial (WILES; WATTS, 2014; MANDITY et al., 2015; BRITTON; RASTON, 2017;). É possível conduzir reações com solventes voláteis à altas temperaturas, mantendo-os líquidos com elevadas pressões, o que facilita a sua remoção no final da reação e solventes em condição supercrítica (STOUTEN et al., 2013). Em geral, os controles da temperatura e da pressão são mais seguros quando comparados com reatores de batelada, pois as reações ocorrem em regime permanente, resultando assim em um processo mais confiável e com alta reprodutibilidade (MACHADO et al., 2014; PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016; ZHOU et al., 2016). A facilidade na realização de ensaios também acelera a criação de bibliotecas de compostos químicos, pois os ensaios podem ser realizados com pequenas quantidades de reagentes, da ordem

de mg/ensaio, e em pouco tempo, da ordem de minutos/ensaio (WILES; WATTS, 2010).

A Indústria Químico-Farmacêutica tem características de baixa demanda, alto valor agregado, reações em múltiplas etapas, reagentes e produtos perigosos ou muito tóxicos, baixo rendimento, prazo de patente (GRUNDEMANN; SCHOENITZ; SCHOLL, 2012). Para gerar o retorno de elevados investimentos, é necessária a redução do tempo entre síntese da molécula com atividade farmacológica e a sua produção industrial e diminuição do número de etapas para *scale-up* (GUTMANN; CANTILLO; KAPPE, 2015; PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016; FANELLI et al., 2017). Em reatores batelada, o aumento de escala é realizado com o aumento do volume dos reatores, no entanto, são observados pontos quentes, dificuldade em manter a troca térmica e a agitação eficientes (KRTSCHIL et al., 2009; TONHAUSER et al., 2012). Em microrreatores de fluxo contínuo estas ineficiências são evitadas, pois o aumento de escala de produção ocorre conectando microrreatores em paralelo em condições operacionais idênticas. Este processo é denominado *numbering-up* (DE SOUZA; MIRANDA, 2013). Em razão desta característica de processo, importantes na síntese de produtos de alto valor agregado, a indústria químico-farmacêutica pode ser beneficiada com a Tecnologia de Microrreatores (TMR), onde também permite a realização de sínteses completas incluindo etapas intermediárias de purificação, introdução de reagentes ao longo do processo e construção de mini plantas completas de síntese e, desta forma, atender a produção industrial (BRITTON; RASTON, 2017).

Especialmente na química orgânica e medicinal o uso da TMR vem sendo empregada na síntese de fármacos (BAUMANN; BAXENDALE 2015). As primeiras publicações acadêmicas que trataram da síntese de fármacos em fluxo contínuo foram feitas na década de 2000. Schwalbe, Kadzimirsz e Jas (2005) detalharam a síntese de fluoroquinolonas, sendo um destes derivados o antibiótico Ciprofloxacino. Tanaka et al. (2007) fizeram a síntese em escala industrial do produto natural Prisano, um auxiliar para a produção de anticorpos monoclonais. Gustafsson, Pontén e Seeberger (2008) sintetizaram o Rimonabanto e o Efaproxial, ambos conhecidos APIs (Active Pharmaceutical Ingredient). Bogdan et al. (2009), utilizaram microrreatores para síntese do fármaco Ibuprofeno em três etapas – sendo apenas a purificação final feita *off-line*. Em 2011 um grupo de pesquisadores

do *Massachusetts Institute of Technology (MIT)* desenvolveu um protocolo de síntese, purificação e formulação de tablete do anti-hipertensivo Alisquireno em escala industrial com a colaboração das indústrias farmacêuticas Novartis e Lonza (SCHABER et al., 2011; BAUMANN; BAXENDALE 2015; GUTMANN; CANTILLO; KAPPE, 2015). Estes exemplos mostram a importância da aplicação da TMR na síntese de novos fármacos.

2.2 DIABETES MELLITUS

A diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pelo excesso de glicose no sangue devido à falta de secreção de insulina, hormônio que atua como transportador da glicose do sangue para a célula. O mau funcionamento da insulina causa falhas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (ROY et al., 2013; AKHTAR et al., 2014; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015). Existem dois tipos de diabetes *mellitus*: a tipo 1 ocorre quando as células do corpo que produzem a insulina são eliminadas pelo sistema imunológico; enquanto no tipo 2, o corpo ou não produz insulina suficiente ou não a usa apropriadamente (AKHTAR et al., 2014).

Diabetes é uma das maiores preocupações na área da saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 180 milhões de pessoas possuam a doença e este número pode chegar a 366 milhões em 2030 (DARWISH et al., 2016). Muitos fatores levam esta doença a ter caráter epidêmico, tais como estilo de vida sedentário, aumento do consumo de alimentos industrializados, responsável por uma alimentação inadequada (DARWISH et al. 2016; MAJI; SAMANTA, 2017).

Não existe uma cura para nenhum tipo de diabetes. Entretanto, existem maneiras de mantê-la sob controle, baseado no controle glicêmico, combinando exercícios físicos regulares, dieta e medicamentos que reduzem o índice de glicose no sangue (ROY et al., 2013; AKHTAR et al., 2014).

A *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* e *American Gastroenterological Association (AGA)* indicam o uso de derivados da tiazolidinadiona (ou glitazonas) no tratamento de doenças hepáticas gordurosas não

alcóolicas (o acúmulo de gordura no fígado) em diabetes *mellitus* tipo 2 (LEE et al., 2017).

2.3 2,4-TIAZOLIDINADIONA (TZD)

É de fundamental importância na química orgânica e medicinal o desenvolvimento, a síntese e a produção de moléculas que possam agir como agentes terapêuticos. Compostos contendo anéis heterocíclicos são de grande utilidade na química medicinal (LIMA, 1998).

A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) (Figura 1) é um núcleo farmacofórico formado por um anel heterocíclico que possui dois grupos carbonilas nas posições 2 e 4 (SINGH et al., 1981) e possui grande interesse farmacêutico, pois seus derivados apresentam diversas aplicações na síntese de moléculas com atividades biológicas, tais como, antidiabética, redução lipídica, cardiovascular, antiartrítica, anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-*HIV*, antioxidante e anticancerígena (LIMA, 1998; KUMAR et al., 2006; JAIN; VORA; RAMAA, 2013; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015, MOHANTY et al., 2015).

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

Algumas propriedades físico-químicas do anel da 2,4-tiazolidinadiona estão mostradas na Tabela 1.

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

Peso Molecular	117,12 g mol ⁻¹
Fórmula Molecular	C ₃ H ₃ NO ₂ S
Aparência	Pó
Estado físico	Sólido
Solubilidade	Solúvel em água (30 mg mL ⁻¹ a 3°C), metanol, DMSO, etanol e éter etílico.
Armazenamento	Conservar a temperatura ambiente
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)

Este anel heterocíclico foi descoberto por Libermann e colaboradores (1889 apud BROWN, 1961) e sua síntese é realizada a partir de uma reação em refluxo por 12 h do ácido cloro acético com tiouréia, utilizando água como solvente e ácido clorídrico como catalisador. O produto é recuperado por resfriamento da mistura reacional para a obtenção de cristais brancos da 2,4-tiazolidinadiona (JAIN; VORA; RAMAA, 2013).

2.3.1 Glitazonas

A TZD tem recebido atenção nas últimas décadas desde a sua introdução na forma de glitazonas, derivados da TZD que atuam especialmente contra a diabetes *mellitus* tipo 2 (ROY et al., 2013).

Estudos de derivados da TZD aplicados ao tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 ocorreram após as primeiras publicações sobre glitazonas na década de 1990. A Ciglitazona, Englitazona, Darglitazona e KRP-297 foram os primeiros protótipos desta classe, entretanto não chegaram a ser comercializadas, sendo o seu desenvolvimento interrompido ainda em estudos clínicos. Entre 1997 a 1999 a Troglitazona (REZULIN®), Rosiglitazona (AVANDIA®) e Pioglitazona (ACTOS®) foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e comercializadas. Entretanto, alguns efeitos adversos, tais como insuficiência cardíaca congestiva, danos no fígado, edema, anemia e ganho de peso, a Troglitazona e Rosiglitazona

foram descontinuadas na década de 2000. Hoje no mercado existem duas glitazonas, a Pioglitazona e Lobeglitazona (DUVIE®), sendo esta última comercializada apenas na Coreia do Sul (LUO et al., 2010; MALIK; PRASAD, 2012; RANČIĆ et al., 2013; ROY et al., 2013; LEE et al., 2017). As estruturas moleculares das glitazonas comerciais são apresentadas na Figura 2.

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

2.3.1.1 Atividade biológica das glitazonas

As glitazonas são administradas em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em razão de seu efeito de redução dos níveis de glicose no sangue, atuando no Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma gama ($\text{PPAR}\gamma$), receptor presente dentro do núcleo da célula que atua na resistência da insulina (MALIK; UPADHYAYA; MIGLANI, 2011; LEE et al., 2017; METWALLY; PRATSINIS; KLETSAS, 2017). O $\text{PPAR}\gamma$ ativado pela ação da TZD executa funções, tais como redução à resistência a insulina, modificação da diferenciação dos adipócitos, redução dos níveis de leptina, levando ao aumento do apetite, redução do nível de

interleucina e aumento do nível da proteína adiponectina (MALIK; UPADHYAYA; MIGLANI, 2011).

Além de efeitos antidiabéticos, existem estudos comprovando que as glitazonas também possuem efeito antiartrítico, antimicrobiano, antifúngico, atividade anti-inflamatória, anticonvulsivante e antioxidante (KUMAR et al., 2006).

A síntese destes derivados da TZD é feita em várias etapas. Uma delas é a condensação de Knoevenagel, um importante mecanismo de reação na química medicinal por ser realizada em um grande número de moléculas com atividade biológica (MOHANTY et al., 2014).

2.3.2 Condensação de Knoevenagel

Reações de olefinas substituídas a partir da condensação de Knoevenagel são bases de importantes moléculas com atividade farmacológica (MOHANTY et al., 2014).

A condensação de Knoevenagel é uma importante reação de ligação carbono-carbono que ocorre entre um composto com uma metila ativada e um aldeído ou cetona, sendo catalisada por uma base (XU et al., 2017). Esta reação de condensação é a mais lenta das etapas de síntese das glitazonas (KUMAR et al., 2006).

Na síntese do produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona (que ao decorrer do texto será chamado de “produto”), a TZD é reagida com o aldeído aromático (benzaldeído) através da condensação de Knoevenagel. No mecanismo proposto da reação (Figura 3) o metileno da quinta posição do anel da TZD é ativado pela ação da base, formando um íon enolato, estabilizado por ressonância pelo grupo carbonílico. Este enolato reage com o grupo carbonílico do aldeído aromático e em seguida é desidratado (LIMA, 1998) formando o grupo de olefina e a molécula em estudo (MOHANTY et al., 2014). Para atingir altos rendimentos são necessários longos tempos de reação, da ordem de 20 – 35 h (YANG et al., 2003).

Figura 3 - Mecanismo reacional proposto da síntese do (Z)-5-benzilidenodo-2,4-tiazolidinadiona

Fonte: Adaptado de Kumar et al., 2006

A reação da TZD com o benzaldeído leva à formação de dois isômeros geométricos, *Z* e *E* (Figura 4), entretanto a reação em estudo é estereoespecífica,

pois apenas o isômero *Z* é obtido devido à sua estabilidade termodinâmica. O isômero *E* é instável devido à proximidade da carboxila da posição 5 do anel da TZD com o anel aromático (XIA et al., 2009) Este fato é comprovado por análises de $^1\text{HMRN}$, onde o singlete do próton do metileno aparece entre 7,74 e 8,2 ppm (BRUNO et al., 2002; XIA et al., 2009; MOHANTY et al., 2014).

Figura 4 - Isomeria *Z* e *E* do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

2.4 SOLVENTES

Os solventes representam uma parte significativa do processamento na indústria químico-farmacêutica e afeta o custo, segurança e a saúde. Calcula-se que o solvente corresponde de 80-90% da massa de material para a produção de um fármaco, 60% do custo total de energia e 50% do custo de pós-tratamento de emissão de gases do efeito estufa (DUNN, 2012; ALDER et al., 2016; BYRNE et al., 2016).

As principais funções de um solvente em uma reação química estão no melhor controle da temperatura do meio reacional, controle da taxa da reação, e o aumento da transferência de massa e calor. Embora o solvente influencie na velocidade da reação e em sua seletividade, não se espera que a composição do produto e o componente ativo de uma formulação sejam alterados. Portanto, o uso de solventes tóxicos, inflamáveis ou prejudiciais para o meio ambiente deve ser evitado (BYRNE et al., 2016).

Processo verde, por definição, é “a utilização de um conjunto de princípios que reduz ou elimina o uso ou geração de substâncias perigosas no projeto, fabricação e aplicação de produtos químicos” (EKINS, CLARK, WILLIAMS, 2012). As indústrias farmacêuticas têm se posicionado em relação ao uso de solventes verdes.

A Pfizer, seguida pela GSK e Sanofi elaboraram um ranking de solventes apropriados e desapropriados para pesquisa, desenvolvimento e aplicação industrial. Estas empresas listaram um conjunto de mais de 50 solventes, onde foram avaliados parâmetros como geração de resíduos, tratamento, impacto ambiental, ciclo de vida e perigos no manuseio de cada solvente. As três grandes empresas concluíram que é possível reduzir o uso de solventes indesejáveis na indústria. Ao invés do simples veto ao uso de um solvente perigoso, é sugerido outro solvente “quimicamente semelhante” e menos perigoso, como a substituição dos solventes altamente inflamáveis pentano e hexano, pelo o heptano (ALFONSI et al., 2008; DUNN, 2012; BYRNE et al., 2016). Este ranking também aponta que o uso de álcoois primários é uma opção favorável. Álcoois primários possuem a característica de exigirem menos energia para produção e descarte e, especialmente o metanol e o etanol que são produzidos a partir de fontes renováveis (DUNN, 2012; BYRNE et al., 2016). O metanol pode ser produzido a partir da reação do gás de síntese, como subproduto do biodiesel, e por biomassa. Para este último, já existe na Europa plantas industriais de produção de metanol a partir de biomassa (DEUTSCHMANN, et al., 2012, HAIDER et al., 2015, BIOMCN, 2017). A obtenção do etanol já foi bastante discutida e sua produção industrial pode ser feita a partir da hidratação do etileno ou de modo sustentável, a partir da fermentação da cana-de-açúcar ou do milho (UFRJ, 2017). O n-propanol é um produto que ocorre na natureza, presente no óleo fúsel bruto na decomposição e fermentação de vários vegetais, e sua produção industrial é a partir da hidrogenação do propanal, obtido pela hidroformilação (ou “processo oxo”) do etileno (PAPA, 2012).

Atualmente, nota-se muitos estudos em universidades para a busca solventes verdes. A definição de “o quanto o solvente é verde” depende de considerações de aspectos como o impacto ambiental, produção industrial, reciclagem e disposição final (CAPELLO; FISCHER; HUNGERBÜHLER, 2007; DUNN, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Esse projeto visa à transposição do processo em batelada para o microrreator de fluxo contínuo da reação da 2,4-tiazolidinadiona com o benzaldeído formando o produto estereoespecífico (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona, um intermediário de um composto farmacêutico (YANG et al., 2003), com o objetivo de mostrar a eficiência e viabilidade da utilização da TMR em indústrias químico-farmacêuticas. A reação em estudo é apresentada na Figura 5.

Figura 5 - Esquema da reação da 2,4-tiazolidinadiona (A) com o benzaldeído (B) fornecendo o produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona (C).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudar as melhores condições operacionais, em termos tempo de reação no processo em batelada e tempo médio de residência e temperatura no microrreator para maximizar a conversão dos reagentes, rendimento do produto desejado e seletividade do produto; estudar a influência de solventes (metanol, etanol e *n*-propanol), catalisador (piperidina) e concentração do meio reacional nesta reação.

4 JUSTIFICATIVA

A TMR atualmente não está totalmente difundida na indústria químico-farmacêutica mundial e não tem nenhuma aplicação conhecida na indústria químico-farmacêutica nacional, porém são inegáveis as vantagens e benefícios que ela possui ao ser comparada com reatores batelada. Os microrreatores de fluxo contínuo apresentam características que podem trazer grandes melhorias dos processos existentes, principalmente para as indústrias químico-farmacêuticas, pois eles possuem menor volume, entretanto é possível 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 de controle das reações e de qualidade do produto serem realizadas com maior rapidez e precisão do que nos reatores tipo batelada (WATTS, WILES, 2012).

Os microrreatores têm um importante papel também no âmbito ambiental, pois devido aos maiores rendimentos de reação, apresentam pequena geração de resíduos, além de deixar as reações mais seguras devido ao menor inventário de reagentes. 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, TAKAHASHI, NAGAKI, 2013).

Tendo a TMR mostrado todas essas características e vantagens, esta pesquisa científica visa sua utilização na reação da TZD com benzaldeído, que gera um composto intermediário presente em fármacos da classe das glitazonas com ação contra diabetes *mellitus* tipo 2 entre outras doenças.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Os equipamentos e aparelhagem utilizados neste projeto foram montados no “Laboratório de Tecnologia de Microrreatores – MRT-Lab”, localizado no Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FBT/FCF/USP).

5.1 MATERIAIS

5.1.1 Produtos químicos

A lista de produtos químicos utilizados no projeto está mostrada na Tabela 2. Vale ressaltar que a TZD foi previamente sintetizada no laboratório, a partir de um procedimento adaptado descrito por PATTAN et al. (2005), por conta de seu alto valor de mercado. O método de síntese, caracterização da TZD e comparação com o preço da TZD comercial são descritos no Apêndice A.

Tabela 2 – Lista de produtos químicos utilizados nesta pesquisa

Síntese da 2,4-tiazolidinadiona	Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona	Solventes	Cristalização e recristalização		Solução de amostragem
Tiouréia, P.A.	2,4-tiazolidinadiona (TZD) (sintetizada)	Metanol 99,9% P.A.	Água purificada		Água Milli-Q
Ácido Cloroacético, P. A.	Benzaldeído (99,8%) P.A.	Etanol 99,8%, P. A.	Ácido Glacial, P. A.	Acético P. A.	Acetonitrila, P.A.
Ácido Clorídrico, P. A.	Piperidina P. A.	n-Propanol 99,5% P.A.	Etanol P.A.	99,5%	Ácido Acético Glacial, P. A.
Etanol 99,8%, P. A.					
Água destilada					

É importante apontar que todos os produtos químicos foram adquiridos das empresas Sigma-Aldrich e Synth e não foram previamente purificados.

5.1.2 Equipamentos e acessórios utilizados

Para a síntese, cristalização e recristalização do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no processo em batelada foram utilizados os seguintes equipamentos e acessórios descritos na Tabela 3.

Tabela 3– Lista de equipamentos e acessórios utilizados na síntese do produto em batelada

Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona	Cristalização e recristalização
Balão de fundo redondo de 125 mL	Bomba de vácuo (Quimis Q-355B)
Termômetro / termostato com rolha	Espátula
Condensador Allihn	Funil de vidro
Tampa para balão 24/40	Béqueres de 250 mL
Agulhas para amostragem	Pipetador
Seringas descartáveis	Kitassato
Manta aquecedora (Quimis Q321A23)	Papel de filtro (Vetec/modelo 3551)
Garras	
Micropipetas (Finnpipette de 20 – 1000 µL)	

Para a síntese do produto em microrreator capilar, foram utilizados os seguintes equipamentos: 1 bomba Ásia de 2 canais, cabeçote de *chip* para microrreatores, seringas para bomba Ásia, kit de tubos para Ásia 110, microrreator capilar de 3 entradas e volume interno de 1000 µL e um regulador de pressão (*back pressure*) para o sistema Ásia.

Ressalta-se que o *setup* utilizado não possui um aquecedor (“*heater*”), acessório fabricado pela empresa Syrris. Dessa forma, foi desenvolvido um sistema de aquecimento que contém uma chapa com agitação magnética, que fornece calor a um béquer de 1 L contendo óleo de silicone, no qual o microrreator foi imerso. O controle de temperatura foi realizado através de um termômetro calibrado e inserido dentro do banho de silicone.

Na Figura 6 está mostrado o sistema para síntese no microrreator capilar.

Figura 6 - Equipamentos: Bombas de seringa (A), sistema de aquecimento (B), microrreator de vidro (C), sistema de resfriamento (D), regulador de pressão (E), saída do produto (F).

Abaixo é apresentado, a título de ilustração, o microrreator da empresa Asia (Figura 7).

Figura 7 – Exemplo de um microrreator capilar da marca Asia de volume interno de 250 μ L.

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

5.2 PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO MEIO REACIONAL E DE SÍNTESE DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO PROCESSO EM BATELADA

O procedimento de síntese em batelada adaptado de BRUNO et al., (2002) e sua purificação é apresentado na Figura 8.

Figura 8 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no processo em batelada.

Após o preparo das soluções padrão, as duas soluções são transferidas para um balão de fundo redondo de três bocas de 125 mL fixado sobre uma manta aquecedora, onde na boca do meio do balão reacional acoplou-se um condensador Allihn e nas bocas laterais um termômetro e uma agulha (Marca Medax, mod. Chiba 18G x 200 mm) com rolha para coleta das amostras (Figura 9).

Figura 9 - Equipamento experimental utilizado na síntese em batelada do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinação

As amostras coletadas do meio reacional ao longo da reação foram transferidas para *vials* para posterior análise em *HPLC-UV* para quantificação de reagentes e produto. A solução do *vial* foi composta de 30 μL coletados do meio reacional em 1500 μL de solução inibidora da reação [993,4 mL ACN/ H_2O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial].

Após o término da reação, o balão de fundo redondo foi mergulhado em um banho de gelo para cessar a reação. O meio reacional foi transferido a um béquer de 250 mL e adicionou-se água destilada e ácido acético glacial para formação do precipitado (produto bruto). A coleta deste precipitado foi feita por filtração a vácuo, onde a massa bruta contida no béquer foi despejada lentamente sobre um papel de filtro (papel filtro quantitativo, modelo 3551, 7,5 μm , ϕ = 9 cm). O produto presente no papel de filtro foi levado para um dessecador contendo sílica e agente secante (P_2O_5), onde foi mantido para secagem por 24 h.

Após a secagem no dessecador, este material bruto foi retirado do papel de filtro com o auxílio de uma espátula e transferido a um béquer de 250 mL, onde foi colocado 60 mL de etanol a 25°C e iniciou-se aquecimento até a temperatura de ebulição do etanol e sob agitação. A solução foi levada até a temperatura de ebulição do etanol para garantir a solubilização total do produto no meio. Em seguida, a solução foi filtrada a quente para outro béquer de 100 mL, usando papel de filtro Synth (faixa preta, Vetec, 26-44 μm , ϕ = 15 cm) pregueado e inserido em um funil de vidro. O filtrado no béquer foi coberto com filme de PVC, e mantido em repouso por dois dias à temperatura ambiente para que os cristais pudessem se formar lentamente. Após esse período o béquer contendo o produto foi transferido para o freezer (-20°C) por 24 h para que com a menor temperatura o produto que ainda estivesse solubilizado pudesse ser precipitado. Após as 24 h no freezer o produto foi filtrado a vácuo. O papel de filtro contendo o produto recristalizado foi transferido para um dessecador contendo sílica e P_2O_5 , foi aplicado vácuo e este foi mantido por 4 h garantindo assim que estivesse totalmente seco.

5.3 PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO MEIO REACIONAL E DE SÍNTESE DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO MICRORREATOR CAPILAR

Os procedimentos de preparação das soluções reacionais, coleta da amostra padrão para preparação da curva de calibração, seguida pela síntese do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar é apresentado na Figura 10.

Figura 10 - Fluxograma de preparação do meio reacional e síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar

5.3.1 Amostragem no microrreator

O ajuste da vazão determina o tempo médio de residência e o tempo de descarte. O tempo médio de residência no microrreator é corresponde ao tempo de reação no reator batelada e significa, em média, o tempo em que a molécula permanece dentro do reator; já o tempo de descarte é o tempo necessário para que,

após o ajuste da nova vazão, tenha-se certeza de que todo o meio reacional contido nas mangueiras de entrada e de saída dos microrreatores sejam descartados e não interfira nas vazões seguintes. A determinação do tempo médio de residência e do tempo de descarte são apresentados nas eq. 1 e 2.

$$\text{Tempo médio de residência } (\tau) = \frac{\text{Volume do reator } (\mu\text{L})}{\text{Vazão total } (\mu\text{L min}^{-1})} \quad (1)$$

O volume total do reator é de 2.000 μL , pois o sistema foi montado com dois microrreatores de 1.000 μL conectados em série.

$$\text{Tempo de descarte} = \frac{\text{volume de descarte } (\mu\text{L})}{\text{vazão total } (\mu\text{L min}^{-1})} = \frac{2.500 \mu\text{L}}{\text{vazão total } (\mu\text{L min}^{-1})} \quad (2)$$

O Volume de descarte corresponde a 2.500 μL , onde 2.000 μL é o volume dos microrreatores e 500 μL é o volume das mangueiras de entrada e saída.

Denomina-se “tempo médio de residência”, pois o microrreator não é ideal, consequentemente ocorre dispersão durante o escoamento do fluido. Foi realizado o estudo de distribuição de tempo de residência (DTR) a partir de um degrau de concentração de TZD. Os resultados deste estudo estão presentes no Apêndice B.

Com isto, foi estabelecido o seguinte planejamento de ensaios, mostrado na Tabela 4. A cada temperatura estudada, foram realizados seis ensaios com diferentes vazões de bombeamento.

Tabela 4 - Planejamento de amostragem no microrreator

Ensaio	Tempo médio de residência (min)	Vazão solução 01 ($\mu\text{L/min}$)	Vazão solução 02 ($\mu\text{L/min}$)	Vazão total ($\mu\text{L/min}$)	Tempo mínimo de descarte (min)
1	2	500	500	1000	2,5
2	4	250	250	500	5
3	8	125	125	250	10
4	12	83,5	83,5	167	15
5	16	62,5	62,5	125	20
6	20	50	50	100	25

O maior tempo de residência para o estudo realizado no microrreator está fixado em 20 min, pois foi o tempo considerado razoável para realização de ensaios e para se obter respostas significativas em termos de conversão de reagentes e rendimento do produto.

Para cada solvente do meio reacional, foram estudadas as seguintes temperaturas apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Temperaturas de estudo de cada solvente

	Metanol	Etanol	n-Propanol
Temperaturas (°C)	67°C	78°C	98°C
	78°C	98°C	120°C
	98°C	120°C	140°C
	120°C	140°C	160°C
	140°C	160°C	
	160°C		

Foi estabelecido que a menor temperatura em estudo de cada um dos solventes fosse a temperatura de ebulição determinada no processo batelada para comparação direta com a síntese em batelada.

Para os ensaios nos quais a temperatura fosse maior do que a de ebulição do solvente foi necessária a pressurização do meio através da utilização de um regulador de pressão (*back pressure regulator*), para que não houvesse a evaporação do solvente presente dentro do microrreator. A pressão do sistema foi ajustada de acordo com a Tabela 6, que mostra a pressão mínima e a ideal de trabalho para cada um dos solventes em estudo.

Tabela 6 - Temperatura do sistema e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido

METANOL		
Temperatura (°C)	Pressão mínima (bar)	Pressão ideal (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		

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

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

5.4 MÉTODOS ANALÍTICOS

5.4.1 Quantificação e caracterização de reagentes e produto

- Medidor de ponto de fusão: modelo 431D da empresa Fisatom Ltda., disponível no MRT-LAB;
- Espectrômetro de Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IV) utilizado para a determinação dos grupos funcionais dos compostos: modelo IRAffinity-1 da Shimadzu (Tokio, Japão), disponível para uso na Central Analítica da FCF/USP;

- “*High Performance Liquid Chromatography*” (HPLC-UV) utilizado para a determinação da concentração dos reagentes e produto e, consequentemente, da conversão de reagentes e rendimento de produto: modelo Prominence 20AD da Shimadzu, equipado com coluna Ascentis C18, 5 μm , 25 cm, disponível no Laboratório Instrumental Multiusuário da FCF/USP;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear – RMN: modelo Bruker Avance 300, da empresa Bruker Corp., disponível para uso na Central Analítica da FCF/USP;
- Espectroscopia de Massa (MS), equipamento: MAXIS HD, da Bruker Daltonics. Disponível na Central Analítica do IQ/USP;
- Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) utilizado para a determinação da pureza dos compostos: modelo DSC Q10, da empresa TA Instruments. Disponível na Central Analítica do IQ/USP;
- Análise Elementar, equipamento: 2400 series II da Perkin Elmer. Disponível na Central Analítica do IQ/USP.

Os resultados das análises de caracterização do produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona são apresentados no Apêndice C.

5.4.1.1 Curva de calibração e análise em HPLC-UV

As análises de Cromatografia líquida de alta eficiência foram feitas para quantificar a concentração de reagentes e produtos nas amostras coletadas nos ensaios em batelada e no microrreator. Para as análises de TZD, benzaldeído e produto foram utilizadas as seguintes condições:

- Condições de análise para TZD: 225 nm, 50% ACN/H₂O, 1,2 mL min⁻¹, $t_{\text{retenção}} = 2,2$ min; volume de injeção = 10 μL ;

- Condições de análise para o benzaldeído: 245 nm, 50% ACN/H₂O, 1,2 mL min⁻¹, $t_{\text{retenção}} = 5,0$ min; volume de injeção = 10 µL;
- Condições de análise para a (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona: 318 nm, 50% ACN/H₂O, 1,2 mL min⁻¹, $t_{\text{retenção}} = 6,1$ min; volume de injeção = 20 µL (do início da reação até 20 min), 10 µL (80 e 180 min), 5 µL (a partir dos 330 min até 780 min).

A quantificação das amostras foi feita com base em curvas de calibração construídas para a TZD, benzaldeído e produto. As curvas de calibração são apresentadas no Apêndice D.

5.4.1.2 Determinação do ponto de fusão

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

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

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

5.4.1.3 Caracterização do Produto por Ressonância Magnética Nuclear

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

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

5.5 TRATAMENTO DE DADOS

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

5.5.1 Conversão dos reagentes

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

$$X_A = \frac{N_{A0} - N_A}{N_{A0}} \quad (3)$$

Na eq. (3) N_{A0} e N_A são as quantidades inicial e final do reagente limitante, respectivamente.

5.5.2 Rendimento do produto

O rendimento do produto desejado, Y_P , é determinado através da relação entre a quantidade de produto formado e a quantidade de produto que seria formado se não houvesse formação de subprodutos (HARRIOT, 2003; HILL; ROOT, 2014). A expressão matemática para a determinação do rendimento do produto está descrita pela eq. (4):

$$Y_P = \frac{a(N_P - N_{P0})}{pN_{A0}} \quad (4)$$

Na eq. (4) N_{P0} e N_P são as quantidades inicial e final do produto formado, respectivamente, N_{A0} = quantidade inicial do reagente limitante, a e p são os coeficientes estequiométricos do reagente limitante e do produto, respectivamente.

5.5.3 Velocidade Inicial

A Velocidade inicial ($V_{inicial}$) é determinada pela eq. (5) e é a razão entre a taxa de rendimento do produto (Yp) pelo menor tempo de amostragem (t).

$$V_{inicial} = \frac{\Delta Yp}{\Delta t} \quad (5)$$

Onde: ΔYp = Rendimento do produto (%);

Δt = tempo (min).

5.5.4 Produção

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

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

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

V_R = Volume do reator batelada (L);

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

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

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

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

5.5.1 Número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$)

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

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

Onde:

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

P_r^{Batch} = Produção em batelada ($mg \text{ min}^{-1}$);

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

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 REAÇÕES EM BATELADA

6.1.1 *Ensaio preliminares*

Os primeiros ensaios foram realizados com o objetivo de verificar se a reação apresentava precipitado no meio reacional, fato que impediria a transposição da reação para o microrreator capilar. A partir do procedimento da literatura (BRUNO et al., 2002), que utiliza 30 mL de etanol como solvente, foi observado precipitação de sólido ao final da reação. Foi feito então um novo teste, porém com o volume de solvente duplicado. Já neste novo teste não foi detectada a presença de sólidos ao final da reação.

Neste ensaio exploratório foi feita a análise apenas do reagente TZD, pois o método de análise do produto ainda estava em desenvolvimento. A Figura 11 apresenta a conversão da TZD em função do tempo para o procedimento de síntese sugerido na literatura e com a metade da concentração total do meio.

Embora os resultados preliminares tenham indicado que a conversão no meio reacional mais concentrado é levemente superior à encontrada no meio menos concentrado, prosseguimos o estudo da reação utilizando o meio reacional menos concentrado, ou seja, com 60 mL de solvente, pois entendemos que o pequeno aumento da conversão não era significativo e não poderíamos por em risco o microrreator utilizando um protocolo de reação que poderia gerar sólidos no capilar e assim danificar o equipamento.

Também, nesta etapa preliminar, foi observada que a relação estequiométrica da TZD e do benzaldeído obedece a ordem de 1:1, ou seja, uma molécula de TZD reage com uma molécula de benzaldeído. Por isso, só serão apresentados os resultados de conversão da TZD, tendo em vista que a conversão do benzaldeído seria semelhante. Os resultados deste estudo de conversão do benzaldeído em relação à conversão da TZD e do produto são apresentados no Apêndice E.

Figura 11 - Conversão da TZD no processo em batelada

6.1.2 Estudo de solventes e concentração do catalisador

Como já citado anteriormente, o uso de solventes na indústria químico-farmacêutica representa cerca de 80 a 90% da massa de material para a produção de um fármaco (BYRNE et al., 2016). Desta forma, eliminar o uso de solventes que agredam o meio ambiente faz parte dos planos das indústrias químico-farmacêuticas. Para esta reação em estudo, muitos autores utilizam o tolueno como solvente (PATTAN et al., 2005, KUMAR et al., 2011, MALIK; PRASAD, 2012; SHYAM et al., 2013; LEE; PARK; HONG, 2014). Embora o tolueno tenha sido empregado na indústria como um solvente em substituição ao benzeno desde meados do século XX, este solvente também possui efeitos adversos à saúde, como danos no organismo por exposição prolongada e seu uso deve ser feito com cautela (BYRNE et al., 2016). A literatura também indica outros solventes para a realização desta síntese, como o polietileno glicol (MAHALLE et al., 2008), ácido acético glacial (JIWANE, et al., 2009) e piridina (SHAIKH; PATEL; RAJANI, 2013). Para o estudo de solventes, foram selecionados três álcoois primários, o metanol, etanol e n-propanol. Estes três solventes foram escolhidos por serem altamente recomendados pela indústria químico-farmacêutica (BYRNE et al., 2016).

O propósito deste estudo de solventes não é apenas a procura do melhor solvente dentre os três para realizar esta reação, mas também apresentar resultados

que validem a sua utilização, identificando características específicas do processo com cada um dos três solventes.

O procedimento de síntese descrito na literatura (BRUNO et al., 2002) e utilizado como o início deste estudo indica que a relação molar entre o catalisador e a TZD deve ser igual a 0,8. Foram realizados ensaios para se verificar se esta relação molar realmente correspondia àquela que forneceria a maior conversão de reagentes, maior rendimento de produto e maior velocidade inicial da reação. Desta forma, foram testadas três concentrações de catalisador: a indicada pela literatura, 50% a mais e 50% a menos. As Figuras 12, 13 e 14 apresentam os resultados experimentais dos ensaios para verificar a influência da concentração do catalisador, piperidina, onde foram utilizadas as seguintes quantidades 1,6 mmol (0,027 M), 3,2 mmol (0,053 M) e 4,8 mmol (0,080 M), mantendo-se fixas a quantidade de TZD (4 mmol) (0,067 M) e de solvente (60 mL).

Figura 12 – Rendimento do produto no solvente **metanol** para as três concentrações de piperidina (4 mmol TZD, 60 mL metanol, $T = 67^{\circ}\text{C}$).

No estudo da influência da piperidina em metanol, apresentado na Figura 12, ao final da reação, as três concentrações apresentaram rendimentos semelhantes, sendo o rendimento para 0,080 M cerca de 5% maior do que as demais. Este pequeno aumento de rendimento não chega a ser significativo, portanto, é possível concluir que as três concentrações apresentaram aproximadamente o mesmo

rendimento ao final da reação. Entretanto, ao observar a inclinação da curva de rendimento, nota-se que para 0,027 e 0,080 M de piperidina o rendimento do produto tende à estabilização a partir de 330 min de reação. Para 0,053 M de piperidina observa-se uma tendência de aumento do rendimento, mesmo após 480 min de reação. Nota-se também para 0,027 e 0,080 M, os resultados são muito próximos, mostrando que a reação ocorre de maneira praticamente igual para estas duas concentrações. A velocidade inicial observada nas três concentrações e apresentada na Tabela 7 também indica a semelhança das curvas de rendimento do produto, tendo em vista que os valores obtidos de velocidade inicial são próximos.

Tabela 7 – Velocidade inicial de formação do produto nas três concentrações de piperidina em **metanol**

Concentração de piperidina (M)	Velocidade inicial (% min ⁻¹)
0,027	0,51
0,053	0,45
0,080	0,38

Figura 13 – Rendimento do produto no solvente **etanol** nas três concentrações de catalisador em estudo.

A influência da concentração de catalisador em etanol, mostrado na Figura 13, é possível observar que o maior rendimento obtido foi para 0,053 M. Ao observarmos as inclinações das curvas de rendimento dos ensaios feitos com 0,053 e 0,080 M, nota-se que as duas inclinações são semelhantes e o rendimento tende à estabilização a partir de 180 min de reação, o que não ocorre para 0,053 M, para o qual o rendimento continua crescendo, mesmo após os 480 min de reação. Já para 0,027 M os rendimentos foram menores do que os observados para 0,053 e 0,080 M, embora a tendência à estabilização também seja observada a partir dos 180 min de reação. A velocidade inicial observada e apresentada na Tabela 8 também indica o observado em relação ao rendimento do produto, onde em 0,027 M a velocidade inicial foi a menor dentre as três, enquanto os valores de velocidade inicial de 0,053 e 0,080 M de piperidina foram próximos.

Tabela 8 - Velocidade inicial de formação do produto nas três concentrações de piperidina em **etanol**

Concentração de piperidina (M)	Velocidade inicial (% min⁻¹)
0,027	0,53
0,053	1,68
0,080	2,00

Figura 14 – Rendimento do produto no solvente **n-propanol** nas três concentrações de catalisador

A influência da concentração do catalisador em n-propanol, apresentado na Figura 14 mostra que a partir dos 180 min de reação, o rendimento para 0,053 e 0,080 M atingem a sua estabilidade e permanecem praticamente iguais até o final da reação. A inclinação da curva de rendimento para 0,027 M é menor se comparada com as outras duas concentrações, entretanto, para 480 min de reação, o rendimento é o mesmo nas três concentrações estudadas. Esta menor inclinação da curva de rendimento para 0,027 M pode ser comparada com a velocidade inicial observada pra esta concentração, onde é atingido o menor valor dentre as três concentrações, $0,86 \text{ \% min}^{-1}$. A Tabela 9 apresenta a velocidade inicial de formação de produto nas três concentrações de piperidina, onde se observa que a maior velocidade inicial de formação de produto foi em 0,080 M de piperidina.

Tabela 9 – Velocidade inicial de formação do produto nas três concentrações de piperidina em **n-propanol**

Concentração de piperidina (M)	Velocidade inicial ($\text{\% min}^{-1}$)
0,027	0,86
0,053	1,52
0,080	1,92

Com os resultados mostrados nas Figuras 12, 13 e 14 constatamos que para o metanol a quantidade ideal de catalisador é 0,080 M, para o etanol 0,053 M e para o n-propanol 0,053 M também. Em relação às velocidades iniciais apresentadas nas Tabelas 7, 8 e 9, observou-se que a velocidade inicial é maior na concentração de 0,080 M, com exceção do metanol, onde os resultados de velocidade inicial foram semelhantes. A maior concentração de catalisador implica em maior concentração relativa do nucleófilo (piperidina) em relação à TZD, consequentemente a taxa de rendimento do produto aumenta nos instantes iniciais. Uma alta velocidade inicial de formação de produto também implica em atingir a estabilidade da reação em menor tempo. Com estes resultados constatamos que a cinética da reação é influenciada pelo solvente para o catalisador piperidina. O etanol foi o solvente que apresentou maior sensibilidade à concentração de piperidina, seguido do n-propanol e metanol. A concentração ideal de piperidina para o etanol foi 0,053 M, que também resultou no maior rendimento aos 480 min de reação, enquanto que para o metanol e n-propanol os rendimentos finais foram praticamente iguais, da ordem de 60 a 70% respectivamente.

Para o prosseguimento do estudo da reação em questão, foi adotada a concentração de 0,053 M de piperidina, pois foi a concentração que apresentou o maior rendimento no etanol. Embora a concentração de 0,080 M em metanol e n-propanol seja a concentração que apresentou melhores resultados em seus respectivos estudos de catalisador, os dois solventes não obtiveram rendimentos próximos ao obtido em etanol.

6.1.3 Determinação do tempo de reação ótimo e de estabilidade da reação em batelada

Não foi encontrado na literatura um estudo de conversão de reagente e de rendimento do produto em função do tempo de reação. Esta informação é importante para a aplicação tecnológica. Alguns autores realizaram esta reação entre 16 e 24 horas de refluxo (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015, MOMOSE et al., 1991, BRUNO et al., 2002). Com o objetivo de verificar se haveria necessidade desse tempo de reação, foi realizado ensaios com amostragens em função do tempo, nos três solventes estudados. As Figuras 15 e 16 apresentam os resultados

de conversão da TZD e rendimento do produto nos respectivos tempos de amostragem nos solventes, metanol, etanol e n-propanol.

Figura 15 – Conversão da TZD e rendimento do produto no processo batelada (**metanol**, $T = 67^{\circ}\text{C}$).

Observa-se na Figura 15 que a reação em metanol não é seletiva. A conversão da TZD é maior que o rendimento do produto, ou seja, parte da TZD reagida não está gerando somente o produto desejado, ou o produto se decompõe gerando subprodutos. A hipótese sugerida para este fato é de que o produto não é estável neste solvente. Foi constatado também que tanto a conversão de TZD quanto o rendimento do produto atingem a estabilidade a partir dos 330 min de reação, sendo os valores máximos de conversão e de rendimento, aproximadamente, 85 e 50%, respectivamente. A velocidade inicial da reação foi de $0,45\% \text{ min}^{-1}$.

Figura 16 – Conversão da TZD e rendimento do produto no processo batelada (**etanol**, $T = 78^{\circ}\text{C}$).

Os resultados de conversão da TZD e rendimento em etanol mostrados na Figura 16 indicam que a reação atinge sua estabilidade aos 480 min de reação. Também é possível notar que os resultados de conversão e de rendimento se sobrepõem, mostrando que a reação é seletiva neste solvente, e que toda a TZD reagida é transformada em produto. A conversão da TZD e o rendimento do produto atingiram 90%. A velocidade inicial da reação foi de $1,6\% \text{ min}^{-1}$. A Figura 17 apresenta um gráfico relacionando a conversão da TZD com o rendimento do produto.

Figura 17 – Relação conversão da TZD x rendimento do produto em **etanol**

A Figura 17 mostra que os valores de conversão da TZD e rendimento do produto estão quase perfeitamente correlacionados, o que pode ser constatado com a inclinação da reta e o coeficiente de correlação, 1,0175 e 0,993, respectivamente.

Figura 18 – Conversão da TZD e rendimento do produto no processo batelada (**n-propanol**, $T = 98^\circ\text{C}$).

A Figura 18 mostra os resultados de conversão de TZD e rendimento do produto para a reação em n-propanol. É possível notar na Figura 18 que entre o início da reação e 20 min, a conversão e o rendimento se sobrepõem, sugerindo que a reação também é seletiva, entretanto, nos instantes seguintes, ocorre o mesmo

fato observado na reação realizada metanol, no qual a reação não se mostra seletiva. A conversão da TZD é maior que o rendimento do produto, ou seja, a TZD reagida não está gerando somente o produto desejado, ou o produto se decompõe, gerando subprodutos. A hipótese sugerida para este fato é a mesma apresentada para o metanol, o produto não é estável neste solvente. Foi constatado também que tanto a conversão da TZD quanto o rendimento do produto atingem a estabilidade a partir dos 330 min de reação, sendo a conversão máxima da TZD e o rendimento do produto 90 e 70%, respectivamente. A velocidade inicial da reação foi de $1,52\% \text{ min}^{-1}$.

Os estudos de tempo de reação ótimo e estabilidade apresentaram características intrínsecas desta reação em relação ao solvente em estudo no processo em batelada. A reação não é seletiva nos solventes metanol e n-propanol e ambos atingem sua estabilidade de conversão e rendimento a partir dos 330 min de reação, entretanto, em etanol é possível notar a seletividade da reação, porém demorando maior tempo para atingir a estabilidade, aos 480 min de reação. A formação do produto em etanol também possui a maior velocidade inicial dentre os três solventes, $1,67\% \text{ min}^{-1}$, enquanto em metanol e n-propanol a reação apresenta velocidades iniciais de $0,45$ e $1,5\% \text{ min}^{-1}$, respectivamente. A velocidade inicial de formação de produto no metanol foi a menor para os três solventes. As velocidades iniciais de formação de produto no etanol e n-propanol têm valores semelhantes, e os resultados de rendimento do produto nestes dois solventes praticamente se sobrepõem até os 180 min de reação. A partir dos 180 min se observa a estabilização da reação no n-propanol (Figura 18), enquanto para o etanol, a conversão e o rendimento continuam crescendo (Figura 16). Dentre os três solventes, o etanol apresentou maior rendimento de produto, atingindo 90% em 480 min de reação. Já em metanol e n-propanol o rendimento do produto atingiu 50 e 70%, respectivamente, ambos em 330 min de reação. A Figura 19 apresenta uma comparação do rendimento obtido nos três solventes em estudo, enquanto a Tabela 10 apresenta, de forma resumida, os valores máximos de conversão da TZD (X_{TZD}), rendimento do produto (Y_p), tempo para estabilização do rendimento do produto ($t_{\text{estabilização}}$) e velocidade inicial (V_{inicial}) para os três solventes estudados no processo batelada. O cálculo da velocidade inicial é importante, pois ao se transpor a reação para o microrreator capilar, a reação ocorre em curtos períodos de tempo,

sugerindo que solventes que apresentem maior velocidade inicial de reação, tendem a apresentar maior rendimento do produto. Com os resultados de velocidade inicial mostrados na Tabela 10, supõe-se que o etanol é o solvente que pode apresentar maior rendimento do produto na transposição do processo batelada para o microrreator capilar.

Os resultados apresentados mostraram-se confiáveis para o prosseguimento do estudo da reação, tendo em vista que as barras de erros ficaram dentro de um intervalo pequeno. A Figura 19 mostra que o melhor solvente para esta reação no processo batelada é o etanol, para o qual foi obtido 90% de rendimento após 480 min de reação, muito inferior ao sugerido pela literatura, entre 16 e 24 horas de refluxo (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015, MOMOSE et al., 1991, BRUNO et al., 2002). Por outro lado, a precisão dos resultados experimentais é razoável, o que pode ser constatado pelas barras de erros, obtidas para três ensaios repeditos. O maior e menor desvio padrão destes resultados foram de 0,4 e 2,9%, respectivamente.

Figura 19 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona nos solventes metanol (67°C), etanol (78°C) e n-propanol (98°C) no processo batelada

Tabela 10 – Conversão da TZD, rendimento do produto, tempo de estabilização e velocidade inicial para os três solventes estudados.

Parâmetros	Metanol	Etanol	n-Propanol
$X_{TZD} (\%)$	90	90	90
$Y_p (\%)$	50	90	70
$t_{\text{estabilização}} (\text{min})$	330	480	330
$V_{\text{inicial}} (\% \text{ min}^{-1})$	0,45	1,68	1,52

6.2 SÍNTESE DO PRODUTO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO MICRORREATOR CAPILAR

Com os resultados obtidos no processo batelada e definidas as melhores condições para a síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona, o próximo passo do estudo foi a transposição da reação para o microrreator capilar, onde é possível trabalhar com solventes em temperaturas acima do ponto de ebulição de maneira segura e mantendo-os no estado líquido, utilizando um regulador de pressão interna do sistema. Realizar reações em pressões elevadas em balões é perigoso, pois a pressurização do sistema pode ocasionar algum acidente. Para o estudo no microrreator capilar, foram utilizados os três solventes estudados no processo em batelada, com o objetivo de explorar o comportamento da reação em fluxo e como o aumento da temperatura do meio reacional aumenta a conversão e rendimento do produto.

6.2.1 Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em microrreator capilar utilizando o solvente metanol

Os ensaios de síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar utilizando o metanol foram realizados nas temperaturas de 67, 78, 98, 120, 140 e 160°C e nos tempos médios de residência 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. As Figuras 20 e 21 a seguir apresentam os resultados obtidos neste estudo.

Figura 20 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator capilar (**metanol**, τ = tempo médio de residência).

Figura 21 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar (**metanol**, τ = tempo médio de residência).

A Figura 20 mostra que a conversão da TZD cresce com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência, chegando a 100% de conversão a partir de 16 min de tempo médio de residência para a temperatura de 160°C. Os desvios observados para as temperaturas de 67 e 78°C se deve à imprecisão experimental. A Figura 21 também mostra que o rendimento do produto cresce com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência. O rendimento máximo obtido em 20 min a 67 e 78°C foi semelhante, aproximadamente 10%. Com o aumento da temperatura, observa-se um aumento significativo do rendimento,

tendendo à estabilização a partir da temperatura de 140°C, com valores semelhantes aos obtidos para a temperatura de 160°C. O rendimento mantém-se estável a partir de 8 min de tempo médio de residência para a temperatura de 140°C, atingindo 55%, o maior rendimento obtido nestas condições operacionais. Este fato indica que a reação em metanol atingiu o seu limite em relação ao rendimento do produto a partir da temperatura de 140°C. Comparando os resultados de conversão da TZD e rendimento do produto, observa-se que a conversão da TZD é superior à formação de produto, sugerindo que a reação neste solvente não é seletiva, ou seja, ou a TZD está formando outro produto, ou o produto em estudo pode estar formando um subproduto nesta reação. A Figura 22 apresenta a conversão da TZD e rendimento do produto para a temperatura de 160°C, a maior temperatura reacional testada, pois, embora o rendimento tenha atingido o seu limite a 140°C, a conversão da TZD continua subindo.

Figura 22 – Conversão da TZD e rendimento do produto no microrreator capilar (**metanol**, $T = 160^{\circ}\text{C}$, τ = tempo médio de residência).

6.2.2 Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em microrreator capilar utilizando o solvente etanol

Os ensaios de síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar em etanol foram realizados nas temperaturas de 78, 98, 120,

140 e 160°C e nos tempos médios de residência 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. As Figuras 23 e 24 a seguir apresentam os resultados obtidos neste estudo.

Figura 23 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator capilar (**etanol**, τ = tempo médio de residência).

Figura 24 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar (**etanol**, τ = tempo médio de residência).

A Figura 23 mostra que a conversão da TZD cresce com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência. Observa-se que a conversão apresenta tendência de subida, entretanto, é observado o decaimento da conversão da TZD para a temperatura de 160°C em relação à conversão obtida em 140°C. A hipótese sugerida é que a energia de ativação da reação reversa seja menor que a

energia de ativação para formação do produto desejado nesta temperatura. Ou seja, a reação mais facilitada nesta temperatura é a do produto gerando reagentes e não a TZD convertendo ao produto. A conversão máxima foi de 75% a partir de 16 min de tempo médio de residência para a temperatura de 140°C. Os desvios observados para a temperatura de 78°C se deve à imprecisão experimental. A Figura 24 também mostra que o rendimento do produto cresce com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência. Os rendimentos obtidos em 20 min para as temperaturas de 78 e 98°C foram próximos, 15 e 25%, respectivamente. Aumentando a temperatura para 120°C, o rendimento chega a 50%, o valor máximo nesta temperatura, no mesmo tempo médio de residência de 20 min, atingindo um valor próximo ao limite. Observa-se que as curvas de rendimento do produto para as temperaturas de 140 e 160°C são bem semelhantes. O rendimento tende a sua estabilização a partir da temperatura de 140°C, com 60% de rendimento e 16 min de tempo médio de residência. Entretanto, é possível observar que o aumento da temperatura influencia no rendimento do produto em tempos médios de residência inferiores a 16 min. É possível afirmar que a partir de 140°C o rendimento está atingindo o seu limite, ou seja, o aumento da temperatura não vai influenciar no aumento do rendimento. Comparando os resultados de conversão da TZD e rendimento do produto, observa-se que a conversão da TZD é superior à formação de produto, indicando que a reação neste solvente não é seletiva, entretanto, é importante lembrar que um dos frascos de alimentação foi preparado a partir da solução de TZD e piperidina em etanol, e o provável mecanismo reacional indica a ação do nucleófilo piperidina na TZD, A hipótese sugerida é que parte desta conversão provavelmente já aconteceria no frasco da solução de alimentação, porém formando uma espécie intermediária que não é o produto desejado, pois não há ainda o contato entre TZD e benzaldeído, que está presente na outra solução de alimentação. Além disto, estas duas soluções de alimentação são bombeadas à temperatura ambiente, entram no microrreator e levam um certo tempo para o fluido atingir a temperatura do meio reacional. Quando é feita a coleta, parte da TZD ainda não converteu para o produto desejado, pois não foi atingida a temperatura de ativação da reação. A Figura 25 apresenta a conversão da TZD e rendimento do produto para a temperatura de 160°C, onde foi observado o decaimento da conversão da TZD e o limite do rendimento do produto. Nota-se que nesta

temperatura a conversão da TZD e rendimento do produto se sobrepõem, sugerindo que esta temperatura é a ideal neste solvente.

Figura 25 – Conversão da TZD e rendimento do produto no microrreator capilar (**etanol**, $T = 160^{\circ}\text{C}$, τ = tempo médio de residência).

6.2.3 Síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em microrreator capilar utilizando o solvente *n*-propanol

Os ensaios de síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar utilizando o *n*-propanol foram realizados nas temperaturas de 98, 120, 140 e 160°C e nos tempos médios de residência de 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. As Figuras 26 e 27 a seguir apresentam os resultados obtidos deste estudo.

Figura 26 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator capilar (**n-propanol**, τ = tempo médio de residência).

Figura 27 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar (**n-propanol**, τ = tempo médio de residência).

A Figura 26 mostra que a conversão da TZD cresce com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência, atingindo o maior valor em 20 min para a temperatura de 160°C, aproximadamente 45%. A Figura 27 também mostra que o rendimento do produto cresce com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência. Observa-se que em 2 min de tempo médio de residência o rendimento do produto é semelhante para todas as temperaturas, aproximadamente 10%. Com o aumento do tempo médio de residência, as curvas de rendimento se separam e é possível notar a influência da temperatura no rendimento. As curvas de

rendimento para as temperaturas de 120°C e 140°C se sobrepõem, sugerindo que a reação em n-propanol não é favorecida com o aumento da temperatura neste intervalo. Entretanto, a curva de rendimento para a temperatura de 160°C indica uma tendência de que é possível obter rendimentos maiores em temperaturas superiores a 160°C. O maior rendimento observado em n-propanol foi de 35% em 20 min de tempo médio de residência para a temperatura de 160°C. Comparando os resultados de conversão da TZD e rendimento do produto, observa-se que a conversão da TZD é superior à formação de produto, indicando que a reação em n-propanol não é seletiva, ou seja, ou a TZD está formando outro produto, ou o produto pode estar formando um subproduto nesta reação. A Figura 28 apresenta a conversão da TZD e rendimento do produto para a temperatura de 160°C, onde foi observada a maior taxa de conversão da TZD e rendimento do produto neste solvente.

Figura 28 – Conversão da TZD e rendimento do produto no microrreator capilar (**n-propanol**, $T = 160^{\circ}\text{C}$, τ = tempo médio de residência).

A utilização de microrreatores nos permitiu estudar novas características de processo na síntese do produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona. A conversão do reagente e rendimento do produto sempre crescem com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência no metanol, etanol e n-propanol. Este fato era previsível, tendo em vista que a taxa das reações sempre cresce com a temperatura, e quanto maior o tempo em que uma molécula permanece dentro do meio reacional, mais ela tende à reagir, portanto, as maiores conversões e rendimentos foram observados entre 12 e 20 min de tempo médio de residência. O

metanol e o etanol foram os solventes onde o aumento da temperatura mais influenciou a conversão e o rendimento do produto. Nestes dois solventes, e a 140°C, os rendimentos foram bem próximos, 55% em metanol e 60% em etanol. A Figura 29 a seguir, apresenta uma comparação dos rendimentos do produto em cada solvente para todas as temperaturas e tempos médios de residência estudados. É possível observar que as curvas de rendimento do produto em metanol e etanol se sobrepõem nas temperaturas de 78 e 98°C, sendo o rendimento máximo nestas duas temperaturas de 15 e 26%, respectivamente. A 120°C, nota-se que o rendimento em metanol e etanol apresentam alguns desvios, entretanto, é possível afirmar que os seus rendimentos são próximos em todos os tempos médios de residência. A 140°C, o metanol apresenta-se como o solvente que apresenta o maior rendimento do produto dentre os três solventes, considerando que nos primeiros tempos médios de residência ele já promove um alto rendimento, o que não é observado em etanol e n-propanol, e sua estabilização ocorreu a partir de 8 min, entretanto, em 16 e 20 min, o etanol atinge o mesmo rendimento do metanol. Por fim, em 160°C, as curvas de metanol e etanol são semelhantes, com pouca diferença em relação aos rendimentos máximos vistos na temperatura de 140°C, indicando que nos dois solventes os rendimentos máximos foram atingidos. Com esta comparação de solventes e o estudo da influência das temperaturas, nota-se que o solvente que menos sofre influência da temperatura e, conseqüentemente, menos favorece a reação é o n-propanol, pois suas curvas de rendimento sempre estão abaixo das curvas determinadas para o metanol e etanol.

Figura 29 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar nos três solventes em estudo nas temperaturas: (A) 78°C; (B) 98°C; (C) 120°C; (D) 140°C e (E) 160°C.

O comportamento anormal da conversão da TZD em etanol nas temperaturas de 140°C e 160°C, onde foi observado o decaimento da conversão, difere do comportamento teórico de uma reação química. Segundo Levenspiel (1998) a conversão do reagente sempre é favorecida com o aumento da temperatura e do tempo de reação, assim como a formação do produto. Entretanto, com o aumento da temperatura pode ser que a formação do produto desejado seja desfavorecida, e reações consecutivas sejam favorecidas. Desta forma, a conversão do reagente continua crescendo, no entanto, o rendimento do produto principal começa a cair e ocorre a formação de novos produtos no meio reacional. Outra possibilidade é a

conversão dos reagentes em um subproduto. Esta hipótese pode-se aplicar às reações em metanol, tendo em vista que a taxa de conversão da TZD atinge 100% a 160°C sem, no entanto, ocorrer a formação do produto com a mesma velocidade e na mesma temperatura.

Na Figura 30 são apresentados os resultados da influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator nos três solventes, considerando apenas o tempo médio de residência de 20 min. A Figura 30 mostra que: 1) em metanol, para temperaturas entre 140°C e 160°C é nítida a estabilização da reação, uma vez que o rendimento do produto nestas duas temperaturas possui pouca variação; 2) em etanol, o rendimento tende à estabilidade a partir de 140°C, visto que em 160°C o rendimento do produto aumentou apenas 5%; 3) em n-propanol o rendimento apresenta uma clara tendência de aumento para temperaturas acima de 160°C.

Figura 30 – Influência da temperatura no rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em metanol, etanol e n-propanol ($\tau = 20$ min).

6.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS PROCESSOS BATELADA E MICRORREATOR

Após um amplo estudo da síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em batelada e microrreator capilar, é possível apresentar dados comparativos destes dois processos. O objetivo desta comparação não é indicar que um processo é melhor que outro, e sim indicar que cada processo possui suas respectivas características.

No processo em batelada, foi possível notar que o tempo de reação descrito na literatura pode ser reduzido, pois o rendimento atinge sua estabilidade entre 6 h e 8 h, dependendo do solvente reacional. O etanol mostrou-se o solvente que mais favorece a formação do produto desejado. Já no microrreator, o aumento do tempo médio de residência e, principalmente, da temperatura do meio reacional foi determinante para o aumento do rendimento nos três solventes em estudo.

6.3.1 *Comparação entre os processos batelada e microrreator em metanol*

A Figura 31 apresenta o rendimento do produto nos dois processos, utilizando o metanol, em 20 min de tempo de reação (batelada) e tempo médio de residência (microrreator) nas temperaturas de 67°C, temperatura de ebulição do solvente, e em 140°C, onde foi observada a estabilidade da reação de formação do produto no microrreator. Os tempos de amostragem foram 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min.

Figura 31 – Comparação dos rendimentos de produto no processo batelada ($T = 67^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 67$ e 140°C). Solvente: **metanol**.

A Figura 31 acima apresenta dados interessantes dos dois processos. Tanto a reação em batelada quanto no microrreator capilar apresentam rendimentos semelhantes em todos os instantes de amostragem na temperatura de ebulição do solvente, atingindo 10% de rendimento em 20 min. Já a 140°C , o rendimento atinge 55% a partir de 8 min de tempo médio de residência. O rendimento atingido na reação em batelada foi de 50% em 330 min.

6.3.2 Comparação entre os processos batelada e microrreator em etanol

A Figura 32 apresenta o rendimento do produto nos dois processos, utilizando o solvente etanol, em 20 min de tempo de reação (batelada) e tempo médio de residência (microrreator) nas temperaturas de 78°C , temperatura de ebulição do solvente, e em 140°C , onde foi observada a estabilidade da reação de formação do produto. Os tempos de amostragem foram: 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min.

Figura 32 – Comparação dos rendimentos de produto no processo batelada ($T = 78^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 78$ e 140°C). Solvente: **etanol**.

Os resultados de rendimento do produto no etanol foram similares aos obtidos em metanol, onde é possível ver que na temperatura de ebulição do solvente, 78°C , os 20 min iniciais da reação em batelada se sobrepõem aos resultados obtidos no microrreator, e nota-se uma tendência de crescimento do rendimento nos dois processos para tempos médios de residência maiores que 20 min. Ao aumentar a temperatura do meio reacional para 140°C , o rendimento do produto atinge 60% para $\tau = 20$ min. O rendimento no processo em batelada foi de, aproximadamente, 60% aos 80 min.

6.3.3 Comparação entre os processos batelada e microrreator em *n*-propanol

A Figura 33 apresenta o rendimento do produto nos dois processos, utilizando o solvente *n*-propanol, em 20 min de tempo de reação (batelada) e tempo médio de residência (microrreator) nas temperaturas de 98°C , temperatura de ebulição do solvente, e em 160°C , onde foi observado o maior rendimento obtido neste solvente. Os tempos de amostragem foram: 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min.

Figura 33 – Comparação dos rendimentos de produto no processo batelada ($T = 98^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 98$ e 160°C). Solvente: **n-propanol**.

Os resultados apresentados na Figura 33 mostram que os dois processos, batelada e microrreator, atingem o mesmo rendimento até os 16 min de reação na temperatura de ebulição do solvente, entretanto o rendimento em batelada apresenta um pequeno aumento aos 20 min de reação em relação ao microrreator, atingindo 25% de rendimento, enquanto no microrreator o rendimento foi de 15%. Como já observado anteriormente, o rendimento do produto a 160°C no microrreator foi de 35% em 20 min de tempo médio de residência. O rendimento no processo batelada foi de aproximadamente 35% próximo aos 50 min.

A apresentação dos dados comparativos de cada processo nos solventes em estudo indicou que na temperatura de ebulição do solvente, o rendimento do produto nos dois processos é praticamente igual. Uma das características da síntese em microrreatores é devido ao fato de que em pequenos capilares a difusividade molecular das espécies químicas é mais importante para o transporte de massa e homogeneização do meio do que a convecção. A reação realizada em metanol apresentou rendimento do produto 5% maior ao obtido em batelada. No entanto, para a reação no etanol e n-propanol no microrreator, o rendimento do produto foi menor do que no processo em batelada. Devido ao fato de a reação de Knoevenagel ser uma reação lenta, principalmente em etanol e n-propanol sugere que para atingir maiores rendimentos, seria necessário aumentar o tempo médio de residência no microrreator e assim atingir os rendimentos obtidos em batelada.

O estudo da reação de formação do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em batelada e microrreator evidenciaram fatores que geraram dúvidas em relação ao solvente em estudo. Observa-se que no processo batelada, o solvente no qual observou-se maior rendimento do produto foi o etanol, atingindo 90%. Ao transpor a reação para o microrreator, o solvente que fez a reação sofrer maior influência em relação ao aumento da temperatura do meio reacional foi o metanol. Levantamos duas hipóteses aos fatos apontados, sendo elas: 1) o produto possui maior estabilidade e afinidade com o solvente etanol; 2) o aumento da temperatura do solvente gerou maior influencia no rendimento do produto no solvente metanol pelo fato da energia de ativação deste solvente ser menor dentre os três em estudo, ou seja, é preciso fornecer menos energia para a reação ocorrer em metanol se comparada aos outros solventes. Constatamos que existe uma correlação entre a energia de ativação da reação e o número de carbonos dos álcoois testados, no qual quanto maior o número de carbonos, maior a energia de ativação, e conseqüentemente, mais energia é necessária para que haja um contato eficiente entre as moléculas dos reagentes.

6.4 PRODUÇÃO E NÚMERO DE MICRORREACTORES EQUIVALENTES ($N^{\circ}MR$)

Esta última comparação dos processos batelada e de fluxo contínuo em microrreatores capilares tem como objetivo determinar a equivalência entre os dois processos em termos de produção de produto. Com os resultados experimentais obtidos nos dois processos foi possível calcular a produção, isto é, a razão entre a quantidade em massa que é produzida para um determinado tempo de reação, e quantos microrreatores são necessários para se obter a mesma produção produzida no processo batelada, calculada pela razão entre a produção no processo batelada e a produção em fluxo contínuo no microrreator. Será considerado nesta estimativa um reator batelada de 60 mL e um microrreator de 2 mL de volume interno. O tempo de reação no reator batelada foi fixado em 480 min (8 h) para os três solventes.

6.4.1 Produção e número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}MR$) em metanol

Com os resultados experimentais obtidos no estudo dos processos batelada e em fluxo no microrreator capilar, foi possível determinar a massa produzida nos dois processos por unidade de tempo. A equivalência da produção em batelada para o fluxo contínuo em microrreator é apresentada na Figura 34, onde se relaciona o número de microrreatores necessários para produzir a massa equivalente ao processo em batelada em relação ao tempo médio de residência no microrreator. Esta equivalência foi calculada para todas as temperaturas estudadas no microrreator capilar.

Figura 34 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}MR$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: **metanol**.

A Figura 34 mostra que a produção no microrreator está estreitamente ligada à aplicação de condições severas de trabalho, onde se aumenta a temperatura do meio reacional acima da temperatura de ebulição do solvente. A 67°C e a partir de 8 min de tempo médio de residência, onde se observa a estabilidade da produção nestas condições, são necessários aproximadamente 6 microrreatores de volume interno de 2 mL em paralelo para atingir a mesma produção do processo em batelada de 60 mL. O número de microrreatores em paralelo diminui baseado no aumento da temperatura do meio reacional, chegando a valores semelhantes a partir de 120°C. Para uma melhor visualização, a Figura 35 apresenta os resultados de

número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$) em função do tempo médio de residência considerando apenas as temperaturas de 120, 140 e 160°C, onde foi observada a estabilidade do rendimento no microrreator capilar.

Figura 35 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}MR$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: **metanol**.

Observa-se na Figura 35 que o número de microrreatores equivalente é semelhante a 140°C e 160°C, o que também foi constatado no estudo de rendimento do produto no microrreator capilar (Figura 21). Embora a curva apresente uma inclinação com tendência ao aumento de $N^{\circ}MR$ em relação ao tempo médio de residência, deve-se levar em consideração de que o denominador da equação de produção é justamente o tempo médio de residência, logo, se a massa obtida em 8 min é a mesma em 20 min, a tendência da curva de $N^{\circ}MR$ é aumentar, tendo em vista que o valor da massa é sempre dividido por um valor maior de tempo médio de residência. Nas melhores condições operacionais observadas no estudo em metanol, pode-se afirmar que são necessários 0,6 microrreatores em paralelo de volume interno de 2 mL em 8 min de tempo médio de residência e temperatura de, no mínimo 140°C, para obter a mesma produção do reator batelada de 60 mL na temperatura de 67°C e 480 min (8 h) de tempo de reação.

6.4.2 Produção e número de microrreatores equivalentes em etanol

Com os resultados obtidos no estudo de transposição do processo em batelada para o microrreator capilar utilizando como o solvente da reação o etanol, foi possível determinar a massa produzida nos dois processos.

A equivalência desta produção em batelada para o fluxo contínuo é apresentada na Figura 36, onde se relaciona o número de microrreatores necessários para produzir a massa equivalente ao processo em batelada em relação ao tempo médio de residência no microrreator. Esta equivalência foi calculada para todas as temperaturas estudadas no microrreator capilar.

Figura 36 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}MR$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: **etanol**.

A Figura 36 mostra que mais uma vez a produção no microrreator está estreitamente ligada à aplicação de condições severas de trabalho. A 78°C e a partir de 8 min de tempo médio de residência, onde se observa a estabilidade da produção nestas condições, são necessários aproximadamente 7 microrreatores de volume interno de 2 mL em paralelo para atingir a mesma produção do processo em batelada de 60 mL. O número de microrreatores em paralelo diminui baseado no aumento da temperatura do meio reacional, chegando a valores relativamente equivalentes a partir de 120°C, como o observado nos resultados obtidos no solvente metanol. Para uma melhor visualização, a Figura 37 apresenta os

resultados de número de microrreatores equivalentes ($N^{\circ}MR$) em função do tempo médio de residência considerando apenas as temperaturas de 120, 140 e 160°C, onde foi observada a estabilidade do rendimento obtido na reação no microrreator capilar.

Figura 37 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}MR$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: **etanol**.

Observa-se na Figura 37 que o número de microrreatores equivalentes nas três temperaturas apresentadas é bem próximo. Este comportamento era esperado, tendo em vista que os resultados de rendimento do produto em etanol já indicava a sua estabilidade a partir de 120°C. O mesmo foi observado nas curvas de $N^{\circ}MR$ apresentadas em relação ao produto sintetizado no solvente metanol, onde é visto que esta curva exibe uma tendência ao aumento do $N^{\circ}MR$ em relação ao tempo médio de residência, entretanto a explicação deste fato é a mesma apresentada no estudo em metanol, onde o denominador da equação de produção é justamente o tempo médio de residência, logo, se a massa produzida tende à estabilidade a partir de um tempo menor que 20 min de tempo médio de residência. Nas melhores condições operacionais observadas no estudo em etanol, pode-se afirmar que são necessários aproximadamente 2 microrreatores em paralelo de volume interno de 2 mL em 16 min de tempo médio de residência e temperatura de, no mínimo 140°C, para obter a mesma produção do reator batelada de 60 mL na temperatura de 78°C e 480 min (8 h) de tempo de reação.

6.4.3 Produção e número de microrreatores equivalente em *n*-propanol

Com os resultados obtidos no estudo de transposição do processo em batelada para o microrreator capilar utilizando como o solvente da reação o *n*-propanol, foi possível determinar a massa produzida nos dois processos.

A equivalência desta produção em batelada para o fluxo contínuo é apresentada na Figura 38, onde se relaciona o número de microrreatores necessários para produzir a massa equivalente ao processo em batelada em relação ao tempo médio de residência no microrreator. Esta equivalência foi calculada para todas as temperaturas estudadas no microrreator capilar.

Figura 38 – Relação entre o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}MR$) necessários para atingir a mesma produção obtida no processo batelada em relação ao tempo médio de residência. Solvente: ***n*-propanol**.

Assim como nos estudos com metanol e etanol, a aplicação de condições severas de trabalho no estudo da reação de síntese do (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no solvente *n*-propanol indicou o aumento produção, consequentemente, reduz o $N^{\circ}MR$ necessários para se obter a mesma massa produzida no processo em batelada. Na temperatura de ebulição do solvente, 98°C, e a partir do tempo médio de residência de 8 min, são necessários aproximadamente 4 microrreatores em paralelo para atingir a mesma produção obtida no processo em batelada. Ao aumentar a temperatura do meio reacional,

atinge-se o número de aproximadamente 2 microrreatores em paralelo de volume 2 mL em 16 min de tempo médio de residência e temperatura de, no mínimo, 140°C para se obter a mesma produção de um reator batelada de 60 mL e 480 min (8 h) de tempo de reação.

O estudo de produção e número de microrreatores equivalente aborda o aspecto tecnológico deste trabalho de mestrado. Com exceção da reação efetuada em metanol, a produção alcançada no reator batelada foi maior do que a obtida no microrreator capilar. Este fato já era esperado, tendo em vista que a reação realizada em metanol no microrreator foi a única dentre os três solventes onde se obteve rendimento do produto maior do que no processo em batelada, por isso a necessidade de aproximadamente apenas 0,6 microrreatores em paralelo para atingir a produção de uma batelada de 60 mL, nas melhores condições operacionais. O valor de $N^{\circ}MR$ atingido nos processos em etanol e n-propanol também é considerado baixo, 2 microrreatores equivalente.

O principal objetivo da transposição do processo em batelada para o microrreator capilar foi atingido. O intuito deste estudo não foi apenas determinar o melhor solvente e condições operacionais, tendo em vista que cada um apresentou suas peculiaridades. Foi possível sintetizar o produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em três solventes verdes, onde em cada um foram observadas características intrínsecas do solvente em estudo, em seguida foi possível estudar a síntese no microrreator capilar e comparar os resultados obtidos nos dois processos. A seguir são apresentados outros estudos realizados com o objetivo de ampliar os conhecimentos desta síntese no processo batelada e em fluxo contínuo no microrreator.

6.5 ESTUDOS PARALELOS À TRANSPOSIÇÃO DO PROCESSO EM BATELADA PARA O MICRORREATOR CAPILAR DA REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA

Durante este trabalho de pesquisa também foram realizados outros estudos relacionados à reação da TZD com o benzaldeído. Estes estudos, tanto em batelada

quanto no microrreator, foram propostos como forma de aprofundar o conhecimento da reação e o conhecimento científico sobre esta síntese. A seguir serão apresentados os estudos mais relevantes e seus resultados.

6.5.1 Estudos no processo em batelada

6.5.1.1 Estudo da alta concentração dos reagentes

O objetivo deste estudo foi acompanhar o comportamento da reação de síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona aumentando a concentração total dos reagentes e catalisador no meio reacional. Para isto, foram utilizadas as seguintes concentrações molares: 0,187 (padrão), 0,280, 0,373 e 0,467 M. Todas as reações foram realizadas com 60 mL de etanol. Foram realizadas amostragens até 780 min de reação para comparação direta com os ensaios realizados com na concentração de 0,187 M, utilizada nos estudos até agora. Com a formação do produto, observou-se a sua precipitação durante os ensaios, prejudicando a sua amostragem. Entretanto, como já estudado no solvente etanol, o consumo da TZD e a formação de produto são equivalentes, portanto só serão apresentados os resultados de conversão da TZD, comparando com os valores obtidos com a concentração do meio reacional 0,06 M, mostrados na Figura 39.

Figura 39 – Conversão da TZD no processo batelada para diferentes concentrações totais do meio reacional.

A Figura 39 mostra que o aumento da concentração do meio interfere na conversão da TZD. No entanto, a partir de 480 min a diferença entre as curvas vai diminuindo. Os resultados iniciais (até 20 min de reação) mostram claramente que a velocidade inicial da reação cresce como o aumento da concentração total do meio reacional. A equação de velocidade da reação eq. (9) mostra que a velocidade da reação cresce com o aumento da concentração dos reagentes. A conversão da TZD para 0,187 M é a menor dentre as concentrações estudadas. Ao aumentar a concentração do meio, notamos o favorecimento da taxa da conversão da TZD, sugerindo que para concentrações maiores do meio reacional a velocidade da reação será ainda maior.

$$r_A = k [A]^x [B]^y \quad (9)$$

onde:

r_A = velocidade da reação ($\text{mol L}^{-1} \text{min}^{-1}$)

k = constante da taxa (unidades dependem dos valores de x e y)

$[A]$ = concentração molar do reagente A (mol L^{-1})

$[B]$ = concentração molar do reagente B (mol L^{-1})

x = ordem da reação em relação ao reagente A

y = ordem da reação em relação ao reagente B

A conversão máxima obtida em todas as concentrações estudadas foi de aproximadamente 90%, entretanto, em 0,280, 0,373 e 0,467 M esta conversão foi obtida em 480 min, enquanto na concentração de 0,187 M a conversão foi de aproximadamente 85%, comprovando assim que o aumento da concentração também aumenta a conversão máxima da reação.

6.5.1.2 Síntese da piperidina e sua aplicação na síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

Atualmente a importação da piperidina está proibida pelos EUA e Europa. A partir de uma adaptação de um procedimento da literatura (MARVEL; LAZIER; 1941) foi realizada a síntese da piperidina no laboratório, seguida por uma investigação confirmatória de sucesso no procedimento adaptado, utilizando a piperidina sintetizada no laboratório como o catalisador da reação da TZD com o benzaldeído. O procedimento de síntese da piperidina é apresentado no Apêndice F. É importante ressaltar que não existe na literatura um grande número de protocolo de síntese da piperidina, sendo o procedimento utilizado neste estudo o mais recente encontrado e mesmo assim, foi feita uma adaptação do procedimento original.

A reação utilizando a piperidina sintetizada no laboratório foi feita a partir do procedimento experimental padrão dos estudos em batelada, apresentado em “Materiais e métodos”, usando como o solvente da reação o etanol. A Figura 40 apresenta o resultado de rendimento do produto com a piperidina sintetizada comparado com a piperidina de referência, adquirida da empresa Sigma-Aldrich.

Figura 40 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona usando a piperidina sintetizada e a piperidina de referência

A síntese da piperidina não fazia parte do planejamento do projeto e após o início do mesmo foi verificada a proibição da importação do catalisador. Após a adição da piperidina sintetizada no balão reacional foi notada a mudança de cor do meio reacional, ficando com coloração amarela, característico da reação. Esta mudança de cor indicou que a reação estava ocorrendo. O resultado da análise do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona usando a piperidina sintetizada como catalisador foi satisfatório, tendo em vista a dificuldade de sintetizar este material. O rendimento final obtido após 8 h de reação foi de 15%, muito abaixo dos 90% obtido com a piperidina de referência. Evidentemente a piperidina sintetizada não estava purificada, entretanto foi possível obter produto mesmo com o material impuro, provando que a síntese da piperidina foi realizada de maneira correta.

6.5.1.3 Uso da amônia como catalisador da reação de síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

O uso da amônia como o nucleófilo na condensação de Knoevenagel havia sido descrito logo na primeira publicação sobre este mecanismo reacional (KNOEVENAGEL, 1898), utilizando outros reagentes. Como forma de aprofundar os conhecimentos sobre a condensação de Knoevenagel foi realizada a síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona em batelada usando a amônia como catalisador.

A problemática desta síntese foi a geração de amônia em gás e borbulha-la constantemente no meio reacional, por isso, não foi considerada uma concentração ideal do catalisador, ou seja, esta investigação foi realizada para verificar se era possível sintetizar o produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona utilizando como o nucleófilo a amônia. Foram testados dois meios de geração de amônia 1) solução saturada de hidróxido de amônio em água sob leve aquecimento em um erlemeyer conectado a uma mangueira de silicone com um tubo secante e esta conectada ao balão reacional, 2) a partir de uma mistura de 20 g de hidróxido de cálcio e 10 g de cloreto de amônio sob leve aquecimento em um erlemeyer conectado a uma mangueira de silicone. Esta mangueira passava por um sistema de *trap* contendo óxido de cálcio. Este sistema de *trap* possuía uma saída com uma mangueira de silicone conectada ao balão reacional. Não foi determinada a temperatura de aquecimento dos dois testes. O propósito deste teste foi, a princípio, de gerar o produto da reação. A formação da amônia é apresentada na eq. (10):

O primeiro teste não foi bem sucedido, pois o tubo secante não foi suficiente para evitar a entrada de água no meio reacional. Já na segunda tentativa o uso do sistema de *trap* com o óxido de cálcio foi determinante para realização da síntese, evitando a entrada da água gerada no meio reacional. A reação utilizando o gás amônia como catalisador foi feita a partir do procedimento experimental já utilizado nos estudos em batelada, usando como o solvente da reação o etanol e o catalisador piperidina. A Figura 41 apresenta o resultado de rendimento do produto utilizando a amônia como catalisador e uma comparação com os dados de reprodutibilidade.

Figura 41 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona usando a amônia e piperidina como catalisadores.

Os resultados mostrados na Figura 41 mostram que a reação com o catalisador amônia apresentou um rendimento de 55% em 330 min. O uso da amônia como catalisador da reação é interessante no aspecto da química verde, tendo em vista que é um gás produzido na natureza.

6.6 ESTUDOS NO MICRORREATOR CAPILAR

6.6.1 Estudo de estabilidade da reação em regime permanente

Este estudo teve como objetivo o uso do microrreator sob regime permanente de 10 h de fluxo contínuo sem interrupções nas melhores condições observadas no estudo de transposição do processo batelada. Para esta investigação foi fixada a temperatura do meio reacional de 140°C e 20 min de tempo médio de residência utilizando como solvente o etanol. O procedimento descrito para este ensaio é apresentado no Apêndice G. A Figura 42 apresenta o resultado de rendimento do produto após as 10 h de fluxo contínuo.

Figura 42 – Rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar sob regime permanente ($T = 140^{\circ}\text{C}$, solvente **etanol**, $\tau = 20$ min)

A Figura 42 acima apresenta dados interessantes sobre a síntese em regime permanente no microrreator. Considerando a vazão total estabelecida no sistema de 100 uL min^{-1} , para preencher todo o sistema do microrreator (isto inclui as seringas, mangueiras e dois microrreatores ligados em série) são necessários 60 minutos, sem contar a dispersão axial do sistema. Nota-se que o produto começou a ser observado na saída do reator a partir dos 80 min, cerca de 1% de rendimento, e só foi estabelecido o equilíbrio a partir de 240 min e manteve-se até a última amostragem em 600 min (10 h). O valor do rendimento obtido neste estudo corresponde ao obtido nos estudos de transposição da reação, 55%. Com este estudo, concluímos que o *setup* utilizado nesta pesquisa opera de forma estável, tendo em vista que o rendimento não se alterou após atingida a sua estabilização.

6.6.2 Estudo de mudança da solução de alimentação no microrreator

Esta investigação teve como objetivo verificar se existe diferença na forma de alimentação dos reagentes no microrreator. Todas as sínteses realizadas no microrreator foram feitas a partir das composições dos frascos de alimentação (1) TZD e piperidina no solvente em estudo, (2) benzaldeído no solvente em estudo. Para esta investigação as soluções de alimentação testadas estão descritas a seguir:

a) Padrão (utilizada em todos os estudos apresentados até agora):

- Solução de alimentação (1): TZD, piperidina em etanol;
- Solução de alimentação (2): Benzaldeído em etanol.

b) Estudo 1:

- Solução de alimentação (1): TZD e benzaldeído em etanol;
- Solução de alimentação (2): Piperidina em etanol.

c) Estudo 2:

- Solução de alimentação (1): TZD em etanol;
- Solução de alimentação (2): Benzaldeído e piperidina em etanol.

Desta forma, é possível verificar se a forma de alimentação influencia no rendimento do produto e conversão dos reagentes. Os dados obtidos foram comparados com os resultados do estudo de transposição da reação do processo em batelada para o microrreator capilar utilizando o etanol como o solvente da reação na temperatura de 140°C, onde em cada estudo foram realizados 6 ensaios com amostragem nos seguintes tempos médios de residência: 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. As Figuras 43 e 44 a seguir apresentam os resultados dos dois estudos e a comparação com os resultados já obtidos no estudo de transposição de processo.

Figura 43 – Influência da forma de alimentação no microrreator em relação à conversão da TZD ($T = 140^{\circ}\text{C}$, **etanol**, τ = tempo médio de residência).

Figura 44 – Influência da forma de alimentação no microrreator em relação ao rendimento do produto ($T = 140^{\circ}\text{C}$, **etanol**, τ = tempo médio de residência).

Os resultados apresentados correspondentes aos dois estudos indicam que a hipótese da piperidina reagir com a TZD antes da entrada no microrreator é factível. Observa-se na Figura 43 que a conversão da TZD utilizando as duas composições de solução de alimentação do Estudo 1 e Estudo 2 se sobrepõem em todos os tempos médios de residência, e suas conversões são menores que as observadas no procedimento Padrão, indicando que uma parte da TZD é convertida a uma forma intermediária antes da entrada no microrreator.

Não foi observada influência da forma de alimentação dos reagentes no rendimento do produto. A Figura 44 mostra que o rendimento do produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona com as três formas de alimentação são semelhantes. A conversão máxima da TZD nos Estudos 1 e 2 foi de 60% e 65%, respectivamente, e o rendimento máximo atingindo foi de 60% para as três formas de alimentação no microrreator.

6.6.3 Estudo de pré-aquecimento da solução de alimentação

A hipótese deste estudo refere-se ao fato de que as duas soluções de alimentação são bombeadas em temperatura ambiente para o microrreator, que está imerso no banho de óleo na temperatura do estudo, e não há a certeza de que as soluções com os reagentes atingem a temperatura do banho de óleo desde a sua entrada no microrreator. Com o presente equipamento, não é possível medir o tempo que leva para a solução atingir a temperatura do banho de óleo, entretanto, é possível aquecer as mangueiras que saem da bomba de pistão para a entrada do microrreator, e o *chip header*, que conecta as duas mangueiras ao misturador interno do microrreator. Este pré-aquecimento das correntes de alimentação não é possível nem mesmo no aquecedor da empresa Syrris, fabricante do equipamento de fluxo contínuo, tendo em vista que o equipamento de aquecimento da empresa, o *heater*, mantém o *chip header* sem o aquecimento (Figura 45).

Figura 45 – Sistema de aquecimento da empresa Syrris onde (A) *chip header*, (B) sistema de indução térmica.

Fonte: Syrris (2017).

Neste estudo, o *chip header* e 14 cm das mangueiras (0,1 mL) de conexão foram imersos no banho de óleo na temperatura de 140°C. Os resultados obtidos foram comparados com os resultados obtidos anteriormente para as mesmas condições operacionais (solvente etanol, $T = 140^{\circ}\text{C}$, tempos médios de residência 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min, sem pré-aquecimento das mangueiras de conexão). Este estudo foi realizado em triplicata, com amostragem nos tempos médios de residência 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. A Figura 46 apresenta a comparação dos dados obtidos neste estudo de pré-aquecimento da solução de alimentação com os resultados já obtidos anteriormente.

Figura 46 – Comparação do rendimento do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona com o pré-aquecimento da solução de alimentação ($T = 140^{\circ}\text{C}$, solvente **etanol**, τ = tempo médio de residência).

A Figura 46 acima mostra que o pré-aquecimento das soluções de alimentação promoveu o aumento no rendimento do produto para todos os tempos médios de residência. Fazendo uma média dos intervalos de rendimento obtido nos dois casos, o rendimento produto aumenta, em média, 10% com o pré-aquecimento das mangueiras. O resultado indica que as soluções de alimentação demoram algum tempo para atingir a temperatura do banho de óleo e que, embora não seja indicado pela fabricante do equipamento, o pré-aquecimento das mangueiras e do *chip header* propicia o aumento do rendimento do produto desta reação. Além disso, com o pré-aquecimento das soluções de alimentação, TZD e produto atingem

valores praticamente iguais de conversão e rendimento, respectivamente, em todos os tempos médios de residência, conforme é apresentado na Figura 47.

Figura 47 – Conversão da TZD e rendimento do produto com as soluções de alimentação pré-aquecidas ($T = 140^{\circ}\text{C}$, solvente **etanol**, τ = tempo médio de residência).

A equação de Einstein-Stokes (eq. 11) mostra que a difusividade (D) está diretamente relacionada à viscosidade (η_a) e a temperatura do meio (T). Com o aumento da temperatura, a viscosidade diminui, aumentando a difusão das moléculas. Ou seja, a velocidade da reação pode crescer devido ao aumento da difusividade dos reagentes. Por outro lado, a menor viscosidade do fluido permite o choque com maior energia entre moléculas. Na prática, supõe-se que, ao entrar no reator, as soluções pré-aquecidas permitem maior difusividade das moléculas e o contato necessário entre as moléculas dos reagentes para que a reação ocorra. A Figura 47 também indica que a reação no microrreator em etanol é equimolar, o que não foi observado sem o pré-aquecimento das mangueiras de entrada.

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta_a} \quad (11)$$

7 CONCLUSÃO

7.1 CONCLUSÕES DOS ENSAIOS EM BATELADA

Com os ensaios em batelada, foi possível observar que a reação de formação do produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona apresenta diferentes características reacionais em relação ao solvente utilizado, o que motivou um amplo estudo de aprofundamento do conhecimento científico sobre esta síntese, tendo em vista que a abordagem com amostragens em função do tempo reacional nunca foi descrita na literatura. Os ensaios preliminares no processo batelada foram realizados para verificação se ocorria sólidos no meio reacional, fato que impediria a realização desta reação no microrreator. Com o procedimento da literatura, foi observada a formação de sólido no meio reacional ao final da reação. Foi realizado um novo teste, porém este com o volume de solvente duplicado e não foi detectada a formação de sólidos ao final da reação. Embora a conversão da TZD no meio reacional tenha se apresentado pouco superior no meio reacional mais concentrado, foi adotada como procedimento padrão a reação menos concentrada, para evitar avarias ao microrreator. Nesta etapa também foi verificado que a conversão da TZD e do benzaldeído é equimolar, portanto foi definido que só seriam apresentadas as conversões da TZD nos estudos seguintes. O estudo seguinte definiu a concentração do catalisador piperidina no meio reacional nos três solventes em estudo, metanol, etanol e n-propanol. Estes solventes foram escolhidos neste trabalho científico por serem recomendados pela indústria químico-farmacêutica. Nesta etapa constatamos que a cinética da reação é influenciada pelo solvente para o catalisador piperidina. A concentração de piperidina empregada para os estudos seguintes foi de 0,053 M, pois foi a concentração que apresentou o maior rendimento em etanol e mesmo as melhores concentrações de piperidina em outros solventes não atingiu o maior rendimento em etanol. Após a etapa de investigação da concentração do catalisador, foi determinado o tempo de reação ótimo e de estabilidade da reação para os três solventes em estudo, onde o solvente que apresentou maior rendimento do produto foi o etanol, cerca de 90% após 480 min. O metanol apresentou rendimento de 50% em 330 min e o n-propanol 70% em 330

min. Estes resultados já são um avanço científico, tendo em vista que a literatura define tempos entre 16 e 24 h de reação para formação deste mesmo produto.

Também foi verificado durante o estudo da síntese em batelada que a formação do produto não é seletiva nos solventes metanol e n-propanol, já que parte da TZD reagida não gera o produto desejado. A hipótese apontada para este fato é que ou a TZD está produzindo outro produto ou o produto não é estável nestes solventes.

7.2 CONCLUSÕES DOS ENSAIOS DE SÍNTESE DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA NO MICRORREATOR CAPILAR

Após definida as melhores condições operacionais no processo batelada, foi realizado então o estudo da síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar em fluxo contínuo, onde foi possível variar o tempo médio de residência (que é correspondente ao tempo de reação no processo batelada) e trabalhar com os solventes em temperaturas acima do ponto de ebulição, de maneira segura, e mantendo-os no estado líquido. As temperaturas de estudo variaram desde a temperatura de ebulição do solvente até 160°C. Os resultados mostraram que a conversão da TZD e o rendimento do produto sempre crescem com o aumento da temperatura e do tempo médio de residência nos três solventes, fato este que está de acordo com o comportamento teórico de uma reação química. Em relação à temperatura, as curvas de rendimento do produto apresentaram tendência à estabilização a partir da temperatura de 140°C em metanol e etanol. Este fato não foi observado em n-propanol, para o qual o rendimento do produto indica que temperaturas maiores que 160°C e tempos médios de residência acima de 20 min favorecem o aumento da conversão e do rendimento do produto. A maior conversão de TZD foi observada em metanol, atingindo 100% de conversão a partir de 16 min de tempo médio de residência, entretanto, o rendimento do produto atingiu cerca de 55%. O maior rendimento do produto (60%) foi obtido em etanol, seguido pelo metanol, com aproximadamente 55%. A conversão da TZD e o rendimento do produto em n-propanol foram os menores dentre os três solventes em todas as temperaturas e tempos médios de residência. A maior conversão e rendimento neste solvente foram de 45 e 35%, respectivamente, para a temperatura

de 160°C e 20 min de tempo médio de residência. A conversão da TZD em etanol a 140°C foi maior que a obtida a 160°C. Para este fato, sugere-se que tenha ocorrido uma reação reversa. Foi observado que a reação sofreu maior influência da temperatura no solvente metanol. Possivelmente esta maior influência da temperatura no metanol deve-se ao fato da energia de ativação neste solvente ser a menor dentre os três solventes.

7.3 CONCLUSÕES DOS ESTUDOS DE COMPARAÇÃO ENTRE OS PROCESSOS BATELADA E MICRORREATOR

Comparando os resultados obtidos no processo batelada e no microrreator capilar, foi possível observar que o rendimento do produto obtido entre os tempos 0 e 20 min é praticamente igual na temperatura de ebulição do solvente. A comparação de processos também evidenciou que o maior rendimento do produto em metanol no microrreator foi de 60% a partir de 16 min de tempo médio de residência e temperatura de 140°C, enquanto o maior rendimento em batelada para o mesmo solvente a 67°C foi de 55% em 330 min de reação. Mesmo considerando que a temperatura do meio reacional de fato não é a mesma, é indiscutível a vantagem e o aprofundamento tecnológico desta síntese realizada no microrreator para o solvente metanol. Os resultados de comparação de processos em etanol e n-propanol mostraram que o maior rendimento obtido nesses dois solventes foi menor que o rendimento final obtido no processo batelada, entretanto, se comparado apenas os 20 min iniciais da reação, é evidente que o rendimento do produto nas melhores condições operacionais no microrreator é superior ao obtido no processo batelada no mesmo tempo reacional, sendo o rendimento do produto em etanol no microrreator aproximadamente 35% maior que o obtido em batelada, e em n-propanol no microrreator, 10% maior que o obtido em batelada.

Ainda em relação à comparação de processos e a característica da reação no determinado solvente de estudado, foram observados dois fatos importantes: 1) o produto possui mais estabilidade no etanol, pois a reação neste solvente apresentou-se seletiva; 2) a maior influência da temperatura no rendimento do produto foi observado no metanol, pois a energia de ativação do solvente é a menor

dentre os três solventes em estudo, ou seja, é necessário fornecer menos energia para que a reação aconteça em metanol, se comparado aos outros solventes.

7.4 CONCLUSÕES DO ESTUDO DE PRODUÇÃO E NÚMERO DE MICRORREATORES EQUIVALENTE ($N^{\circ}MR$)

Como forma de determinar a equivalência entre os dois processos em termos de produção do produto, foi estimado quantos microrreatores são necessários para se obter a mesma produção do processo batelada. Nesta equivalência, foi observado que o aumento da temperatura e, conseqüentemente, o aumento do rendimento do produto, aumenta a produção no microrreator, reduzindo o número de microrreatores equivalente ($N^{\circ}MR$). Nas melhores condições operacionais de cada solvente, é possível afirmar que: (1) em metanol, são necessários aproximadamente 0,6 microrreatores em paralelo de volume interno de 2 mL em 8 min de tempo médio de residência e temperatura de, no mínimo 140°C, para se obter a mesma produção de uma batelada de 60 mL; (2) em etanol, são necessários aproximadamente 2 microrreatores em paralelo de volume interno de 2 mL em 16 min de tempo médio de residência e temperatura de, no mínimo 140°C, para se obter a mesma produção de uma batelada de 60 mL; e (3) em n-propanol, são necessários aproximadamente 2 microrreatores em paralelo de volume interno de 2 mL em 16 min de tempo médio de residência e temperatura de, no mínimo 140°C, para se obter a mesma produção de uma batelada de 60 mL.

7.5 CONCLUSÕES DOS ENSAIOS DE ESTUDOS PARALELOS À TRANSPOSIÇÃO DO PROCESSO BATELADA PARA O MICRORREATOR CAPILAR DA REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA

Como forma de aprofundar o conhecimento da reação e o conhecimento científico sobre esta síntese foram realizados estudos paralelos à transposição do processo batelada para o microrreator capilar.

O estudo da concentração total do meio reacional no processo batelada teve como objetivo verificar se haveria aumento da conversão dos reagentes e rendimento do produto. Este estudo mostrou que a concentração do meio reacional influencia na velocidade da reação, conversão e rendimentos máximos obtidos no processo. Observou-se que no meio reacional mais concentrado (0,467 M) a velocidade inicial da reação e conversão máxima foram de $6\% \text{ min}^{-1}$ e 90% em 480 min, respectivamente.

Tendo em vista a proibição da importação da piperidina pelos EUA e Europa, foi realizada, de forma preliminar, a síntese da piperidina, a partir de um procedimento adaptado da literatura. É importante destacar que foi encontrado na literatura somente um procedimento de síntese da piperidina, sendo o utilizado neste estudo, que foi uma adaptação de um protocolo publicado no ano de 1941, e não foi encontrado outro mais recente. Esta piperidina sintetizada foi utilizada como o nucleófilo na reação da TZD com o benzaldeído em batelada, onde foi observado que, mesmo esta piperidina sintetizada encontrando-se impura, foi possível obter o rendimento do produto de aproximadamente 15% ao final de 480 min de reação.

Como forma de aprofundar os conhecimentos sobre a reação de condensação de Knoevenagel, foi realizada a síntese em batelada do produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona utilizando como nucleófilo o gás amônia, gerado a partir do aquecimento de uma mistura de cloreto de amônio com hidróxido de cálcio. O gás amônia foi adicionado ao meio reacional via uma mangueira de silicone conectada ao balão reacional, por isso, não foi possível estipular a concentração em mmol do gás adicionado. O rendimento máximo do produto neste estudo foi de 55% em 330 min de reação. Embora o rendimento obtido tenha sido abaixo do observado utilizando a piperidina como catalisador, é interessante o uso da amônia tendo em vista a proibição de importação da piperidina e o aspecto de química verde, tendo em vista que a amônia é um gás produzido naturalmente.

Em relação aos estudos complementares da reação de síntese do (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona no microrreator capilar, foi realizado um estudo de estabilidade da reação em regime permanente, com o objetivo de observar o comportamento da reação e do microrreator funcionando por 10 h sem interrupções. Foi fixada a temperatura de 140°C e a vazão total de $100 \mu\text{L min}^{-1}$, que corresponde à 20 min de tempo médio de residência. Foi observado que a formação de produto

deu-se a partir de 70 min de tempo de funcionamento das bombas de seringa e o rendimento do produto atingiu o seu maior valor de 55%, e sua estabilização até as 10 h de regime permanente, a partir dos 240 min de tempo de funcionamento das bombas de seringa, ou seja, é possível conduzir o microrreator em funcionamento por um longo período de tempo sem interrupções do fluxo.

Também foi realizado um estudo de mudança da forma de alimentação das soluções de reagentes no microrreator capilar. Neste estudo variou-se a composição das duas soluções de alimentação de forma que fosse possível serem feitas todas as combinações possíveis de alimentação dos reagentes no microrreator capilar em etanol, desta forma, foi possível verificar se a forma de alimentação interfere na conversão da TZD e no rendimento do produto. Para este estudo foi fixada a temperatura de 140°C, nos tempos médios de residência padrão. Os resultados mostraram que a forma de alimentação no microrreator não interfere no rendimento máximo do produto obtido a partir do procedimento padrão. Foi observado que todas as combinações das soluções de alimentação produziram o rendimento final de 60%, a partir de 16 min de tempo médio de residência.

Para concluir deste trabalho este estudo, foi realizado um estudo de pré-aquecimento das soluções de alimentação, com o objetivo de verificar se este pré-aquecimento influencia no rendimento final do produto, tendo em vista que as soluções de alimentação são bombeadas para o microrreator em temperatura ambiente. Os resultados mostraram que este pré-aquecimento aumentou em média 10% do rendimento em todos os tempos médios de residência, indicando que as soluções de alimentação de fato demoram um tempo para atingir a temperatura do banho de óleo. Tendo em vista que a difusividade tem relação direta com a temperatura e viscosidade, sugere-se que, como a solução de alimentação entra no microrreator na temperatura do banho de óleo, as moléculas dos reagentes têm maior difusividade e o meio reacional menor viscosidade.

7.6 CONCLUSÕES FINAIS E SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.

Este trabalho de pesquisa abordou temas importantes relacionados à síntese de fármacos, como a mudança de processo de síntese, solventes verdes e diminuição do tempo reacional. Além disto, a interdisciplinaridade deste estudo enriqueceu esta pesquisa científica. Ao longo de seu desenvolvimento, pode-se aprimorar e conhecer novos conceitos relacionados às áreas de química, engenharias, farmácia, biologia, bioquímica, física e etc. É importante destacar que o objetivo deste trabalho não foi indicar o melhor processo e o melhor solvente, e sim fazer observações empíricas dos acontecimentos que cercam esta reação em estudo. A partir da metodologia estabelecida de análise de resultados, foi possível apresentar as características intrínsecas de cada solvente e cada processo.

Nesta perspectiva, o objetivo deste trabalho de mestrado foi a transposição da síntese do produto (*Z*)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona, um intermediário farmacêutico da classe das glitazonas, do processo batelada para o processo em microrreator capilar de fluxo contínuo. Importante destacar que cada processo apresenta suas vantagens e desvantagens. Enquanto o processo batelada apresenta custos menores, devido ao seu inventário usual, a síntese em fluxo contínuo pode até ser nos dias de hoje uma tecnologia de alto custo, entretanto, proporciona maiores rendimentos em menor tempo, uso de reagentes perigosos e condições severas de reação de maneira segura. A reação de formação deste produto é realizada pela condensação de Knoevenagel, e para atingir altos rendimentos, são necessários longos tempos de reação, da ordem de 20 a 35 h. tendo em vista este longo tempo reacional, o uso da TMR apresenta-se como uma ótima alternativa para a redução deste tempo reacional. Para definir as melhores condições operacionais no processo batelada e em seguida transpor esta reação para o microrreator, foram definidas as melhores concentrações de catalisador em solventes considerados verdes pela indústria químico-farmacêutica. Os solventes selecionados foram o metanol, etanol e n-propanol. Estes solventes foram escolhidos por serem álcoois que estão presentes na natureza, usualmente a partir do processo de fermentação. A produção industrial do metanol é usualmente feita pela reação de gás de síntese, que não é um processo verde, entretanto, já existem

plantas industriais na Europa que produzem metanol a partir de biomassa e estudos acadêmicos indicam a sua produção a partir de subprodutos do biodiesel. O etanol, solvente que já foi bastante discutido ao longo dos anos a respeito de sua sustentabilidade, tem uma boa parte da sua produção industrial realizada a partir da fermentação da cana-de-açúcar e do milho, e o n-propanol, embora sua produção industrial não seja por processos verdes, este álcool está presente no óleo fúsel bruto e na decomposição e fermentação de vários vegetais. Em relação ao aspecto tecnológico e industrial, o uso destes três solventes é interessante, pois são considerados de baixo custo, verdes e para retirar o produto do meio reacional é simples. O processo laboratorial requer um inventário comum e conceitos básicos de cristalização e recristalização e, no caso, da sua aplicação industrial, seria possível utilizar equipamentos como o *spray dryer*, um equipamento de separação usual na indústria químico-farmacêutica que pulveriza o solvente e seca o pó do produto. Este equipamento seria muito eficaz sendo utilizado nestes solventes estudados, tendo em vista que suas temperaturas de ebulição são baixas, particularmente para o metanol.

Por fim, conclui-se que o objetivo proposto para este trabalho foi atingido de maneira eficiente e com resultados confiáveis. Além disto, é possível prosseguir com o estudo desta reação, investigando novos catalisadores, solventes, cinética das reações, energia de ativação, parâmetros termodinâmicos e continuar a reação deste derivado, abordando uma rota de síntese para a formação de um dos fármacos da classe das glitazonas, tanto em batelada, quanto no microrreator capilar.

REFERÊNCIAS

- AKHTAR, T.; SAINI, B.; KHAN, A. R.; KUMAR, A. Design And Synthesis Of Benzylidene Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives With Their Anticancer And Antidiabetic Biological Screening. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, i. 1, p. 1131 – 1243. 2014.
- ALDER, C. M.; HAYLER, J. D.; HENDERSON, R. K.; REDMAN, A. M.; SHUKLA, L.; SHUSTER, L. E.; SNEDDON, H. F. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. **Green Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 3879–3890, 2016.
- ALFONSI, K.; COLBERG, J.; DUNN, P. J.; FEVIG, T.; JENNINGS, S.; JOHNSON, T. A.; KLEINE, H. P.; KNIGHT, C.; NAGY, M. A.; PERRY, D. A.; STEFANIAK, M. Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. **Green Chemistry**, v. 10, p. 31–36, 2008.
- AMMAR, H.B.; CHTOUROU, M.; FRIKHA, M.H.; TRABELSI, M. Green condensation reaction of aromatic aldehydes with active methylene compounds catalyzed by anion-exchange resin under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**. v. 22, p. 559–564. 2014
- BAHARE, R. S.; GANGULY, S.; CHOOWONGKOMON, K.; SEETAHA, S. Synthesis, HIV-1 RT inhibitory, antibacterial, antifungal and binding mode studies of some novel N-substituted 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23:6, p. 1-15, 2015.
- BARALDI, P.T.; NOËL, T.; WANG Q.; HESSEL V. The accelerated preparation of 1,4-dihydropyridines using microflow reactors. **Tetrahedron Letters**. v. 55, p. 2090-2092. 2014.
- BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R. The synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs) using continuous flow chemistry. **Beilstein Journal of Organic Synthesis**. Durham, v. 11, p. 1194-1219. 2015.
- BIOMCN. Disponível em: <<http://www.biomcn.eu/>>. Acesso em: 08 ago. 2017.
- BOGDAN, A.R.; POE, S.L.; KUBIS, D.C.; BROADWATER, S.J.; MCQUADE, D.T. The Continuous-flow Synthesis of Ibuprofen. **Angewandte Chemie. International Edition**, v. 48, i. 45, p. 8547-8550. 2009.

BRITTON, J.; RASTON, C.L. Multi-step continuous-flow system. **Chemical Society Review**, v.46, p.1250-1271, 2017.

BROWN, F. C. 4-thiazolidinones. **Chemical Review**. v. 61: p. 463-521. 1961

BRUNO, G.; COSTANTINO, L.; CURINGA, C.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; NICOLO, F.; OTTANA, R.; VIGORITA, F. Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 1077-1084, 2002.

BYRNE, F. P. JIN, S.; PAGGIOLA, G.; PETCHEY, T. H.M.; CLARK, J. H. FARMER, T. J.; HUNT, A. J.; MCELROY, R. C.; SHERWOOD, J. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. **Sustainable Chemical Processes**, v. 4, n. 1, p. 1–24, 2016.

CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. **Green Chemistry**, v. 9, n. 9, p. 927, 2007.

DARWISH, K. M.; SALAMA, I.; MOSTAFA, S.; GOMAA, M. S.; HELAL, M. A. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR3/FFAR1 dual agonists. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 109, p. 157–172, 2016.

DE SOUZA, R.O.M.A.; MIRANDA, L.S.M. Reações Sob Fluxo Contínuo: da Química Verde a um Processo Verde. **Revista Virtual de Química**, v.6, n.1, 2013.

DEUTSCHMANN, O.; KNÖZINGER, H.; KOCHLOEFL, K.; TUREK, T. Heterogeneous Catalysis and Solid Catalysts, 3. Industrial Applications. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. v. 30, p. 551-567. 2012

DUNN, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 4, p. 1452–1461, 2012.

EKINS, S. CLARK, A. M.; WILLIAMS, A. J. Incorporating Green Chemistry Concepts into Mobile Chemistry Applications and Their Potential Uses Incorporating Green Chemistry Concepts into Mobile Chemistry Applications and Their Potential Uses. **Sustainable Chemistry & Engineering**. v. 1. p. 8–13. 2012.

- FANELLI, F.; PARISI, G.; DEGENARO, L.; LUISI, R. Contribution of microreactor technology and flow chemistry to the development of green and sustainable synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v.13, p.520-542, 2017.
- GRUNDEMANN, L.; SCHOENITZ, M.; SCHOLL, S. Shorter time-to-market with micro-conti processes. **Chemie Ingenieur Technik**, v.84, n.5, p.685-693, 2012.
- GUSTAFSSON, T.; PONTÉN, F.; SEEBERGER P. H. Trimethylaluminium mediated amide bond formation in a continuous flow microreactor as key to the synthesis of rimonabant and efaproxiral. **Chemical Community**. p. 1100-1102.
- GUTIERREZ, C.G.C.C.; DIAS, E.F.T.S.; GUT, J.A.W. Residence time distribution in holding tubes using generalized convection model and numerical convolution for non-ideal tracer detection. **Journal of Food Engineering**, v. 98, p. 248-256.
- GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. Continuous-flow technology - A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 54, n. 23, p. 6688–6728, 2015.
- HAIDER, M. H.; DUMMER, N. F.; KNIGHT, D. W.; JENKINS, R. L.; HOWARD, M.; MOULIJN, J.; TAYLOR, S. H.; HUTCHINGS, G. J. Efficient green methanol synthesis from glycerol. **Nature Chemistry**. v. 7, p. 1028-032. 2015.
- HARRIOT, P. **Chemical Reactor Design**, 1st. Ed., Marcel Dekker AG, Basel, 2003, 431p.
- HILL, G.; ROOT, T.W. **Introduction to Chemical Engineering Kinetics & Reactor Design**, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2014, 575p.
- JAIN, V.S.; VORA, D. K.; RAMAA, C.S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, i. 7, p. 1599-1620, 2013.
- JIMENÉZ-GONZÁLEZ, C.; POECHLAUER, P.; BROXTERMAN, Q. B.; YANG, B.S.; AM ENDE, D.; BAIRD, J.; BERTSCHC.; HANNAH, R. E.; DELL'ORCO, P.; NOORMAN, H.; YEE, S.; REINTJEIN R.; WELLS, A.; MASSONNEAU, V.; MANLEY, J. Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers. **Organic Process Research and Development**, v. 15, i. 4, p. 900-911. 2011.

- JIWANE, S. K.; SINGH, V. K.; NAMDEO, K. P.; PRAJAPATI, S.K. Synthesis of Some Novel 2,4-Thiazolidinedione Derivatives and Their Biological Screening as Antidiabetic Agents. **Asian Journal of Chemistry**. v. 21, n. 7, p. 5068-5072. 2009.
- KNOEVENEGEL, E. Condensation von Malondiuure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. p. 2596- 2619. 1898.
- KOCKMANN, N. **Transport Phenomena in Micro Process Engineering**. Freiburg: Springer. 2008. 365 p. ISBN 978-3-540-74616-4.
- 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.
- KRTSCHIL, U. HESSEL, V.; REINHARD, D.; STARK, A. Flow chemistry of the Kolbe-Schmitt synthesis from resorcinol: Process intensification by alternative solvents, new reagents and advanced reactor engineering. **Chemical Engineering and Technology**, v. 32, n. 11, p. 1774–1789, 2009.
- KUMAR, B. R. P.; KARVEKAR, M. D.; ADHIKARY, L.; NANJAN, M. J.; SURESH B. Microwave Induced Synthesis of the Thiazolidine-2,4-dione Motif and the Efficient Solvent Free-Solid Phase Parallel Synthesis of 5-Benzylidene-thiazolidine-2,4-dione and 5-Benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one Compounds. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 43, p. 897-903. 2006.
- 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, J.; PARK, J.; HONG, V. S. Synthesis and Evaluation of 5-(3-(Pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione Derivatives as Pan-Pim Kinases Inhibitors. *Chemical Pharmaceutical Bulletins*. v. 69, n. 9, p. 906–914. 2014.
- 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.

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.

MAHALLE, S.R.; NETANKAR, P.D.; BONDGE, S.P.; MANE, R.A. An efficient method for Knoevenagel condensation: a facile synthesis of 5-aryldenyl 2,4-thiazolidinedione. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v.1, n.2, p.103-106, 2008.

MAJI, D.; SAMANTA, S. Novel thiazolidinedione-5-acetic-acid-peptide hybrid derivatives as potent antidiabetic and cardioprotective agents. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 88, p. 1163–1172, 2017.

MALIK, N.; PRASAD, D. N. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of N-Substituted-5-Benzylidene-2,4-Thiazolidinedione Derivatives. **Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 8, n. 3, p. 209–214, 2012.

MALIK, S.; UPADHYAYA, P. K.; MIGLANI, S. Thiazolidinediones: A plethora of biological load. **International Journal of PharmTech Research**, v. 3, n. 1, p. 62–75, 2011.

MANDITY, I.M.; OTVOS, S.B.; FULOP, F. Strategic application of residence-time control in continuous-flow reactors. **Chemistry Open**, v.4, p. 212-223, 2015.

MARVEL, C.S.; LAZIER, W. A. Benzoyl Piperidine. **Organic Syntheses Collection**. v. 1, p. 99. 1941.

METWALLY, K.; PRATSINIS, H.; KLETSAS, D. Novel 2,4-thiazolidinediones: Synthesis, in vitro cytotoxic activity, and mechanistic investigation. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v 133, p. 340 – 350. 2017

- MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. **Letters in Organic Chemistry**, v.12, p.429-445, 2015.
- MOHANTY, S.; ROY, A.K.; KUMAR, V.K.P.; REDDY, S.G.; KARMAKAR, A.C. Acetic anhydride-promoted one-pot condensation of 2,4-thiazolidinedione with bisulfite adducts of aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v.55, p.4585–4589, 2014.
- MOHANTY, S.; REDDY, S.G.; RAMADEVI, B.; KARMAKAR, A.C. An assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-thiazolidinedione and studies of their biological activity. **Medicinal Chemistry Research**, v.24, p.4037–4049, 2015.
- MOMOSE, Y.; MEGURO, K.; IKEDA, H.; HATANAKA, C.; OI, S.; SOHDA, T. Studies on antidiabetic agents. X. 1) Synthesis and biological activities of Pioglitazone and related compounds. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v.39, n.6, p.1440-14445, 1991.
- MOREIRA, G. F.; BALBO, A.; BARIN, J.; NOGUEIRA, R.; BITTENCOURT, C. F.; RODRIGUES, J.; Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos. **Produto & Produção**. v. 11, n.1, p. 22-2. 2010
- PAPA, A. J. Propanols. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim: Wiley VCH Verlag GmbH & Co. v, 30. p. 223-254. 2012.
- PATTAN, S. R.; SURESH, C.; PUJAR, V. D.; REDDY, V. V. K.; RASAL, V. P.; KOTI, B. C. Synthesis and antidiabetic activity of 2-amino[5'-(4-sulphonylbenzylidene)-2,4-thiazolidinedione]-7-chloro-+6-fluorobenzothiazole. **Indian Journal of Chemistry**, v. 44B, p. 2404-2408. 2005.
- 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 and Development**, v. 20, n. 1, p. 2–25, 2016.
- 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.
- SCHWALBE, T.; KADZIMIRSZ, D.; JAS, D. Synthesis of a Library of Ciprofloxacin Analogues By Means of Sequential Organic Synthesis in Microreactor. **QSAR & Combination Science**, v. 24, i. 6, p. 758-768. 2005.
- SCHWALBE, T.; KADZIMIRSZ, D.; JAS, D. Synthesis of a Library of Ciprofloxacin Analogues By Means of Sequential Organic Synthesis in Microreactor. **QSAR & Combination Science**, v. 24, i. 6, p. 758-768. 2005.
- SHAIKH, F. M.; PATEL, N. B.; RAJANI, D. Synthesis of New Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives and Their Antimicrobial and Antitubercular Activity. **Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology**. v. 1, n. 4, p. 469-503. 2013.
- SHYAM, S. k.; SANDEEP, R.; CH.; SOWJANYA, S.; SPANDANA, J. C.; SRINIVAS, A. Synthesis and biological evaluation Of novel 5-benzylidene-[3-(diethyl amino) methyl]-thiazolidine-2, 4-dione derivatives having anti-diabetic activity. **International Journal of Pharmaceutical Scientific Review and Research**. v. 22, i. 5, p. 23-29. 2013.
- SINGH, S.P., PARMAR, S.S., RAMAN, K., STENBERG, V.I. Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones. **Chemical Reviews**, v. 81, p. 175-203. 198.
- STANKIEWICZ, A. J.; MOULIJN, J. A. Process Intensification: Transforming Chemical Engineering. **Chemical Engineering Process**, v. 96, i. 1, p. 22-33, 2000.
- STOUTEN, S.C.; NOEL, T.; WANG, Q.; HESSEL, V. A view through novel process windows. **Australian Journal of Chemistry**. v.66, p.121-130, 2013.
- SYRRIS. Asia Climate Controller. Disponível em: <<http://syrris.com/flow-products/asia-modules/asia-climate-controller>>. Acesso em: 25 jul 2017.
- TANAKA. K.; MOTOMATSU, S.; KOYAMA, K.; TANAKA, S.I.; FUKASE, K. Large Scale Synthesis of Immunoactivating Natural Product, Pristane, by Continuous

Microfluidic Dehydration as the Key Step. **Organic Letters**. v. 9, i. 2, p. 299-302. 2007.

UFRJ. EQ. Produção de etanol. Disponível em <http://www.eq.ufrj.br/biose/nukleo/aulas/Microbiol/eqb353_aula_12.pdf>. Acesso em 09 ago 2017.

TONHAUSER, C.; NATALELLO, A.; LÖWE, H.; FREY, H. Micro flow Technology in Polymer Synthesis. **Macromolecules**. v.45, p. 9551–9570 2012.

WILES, C.; WATTS, P. Continuous flow reactors: a perspective. **Green Chemistry**, v. 14, n. 1, p. 38–54, 2012.

WILES, C.; WATTS, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. **Green Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 55–62, 2014.

WILES, C.; WATTS, P. The scale-up of organic synthesis using micro reactors. **chimica oggi/Chemistry Today**, v. 28, n. June, p. 3–5, 2010.

WIRTH, T. **Microreactors in Organic Chemistry Catalysis**. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2013.

XIA, Z.; KNAAK, C.; MA, J.; BEHARRY, Z.; MCINNES, C.; WANG, W.; KRAFT, A.; SMITH, C. Synthesis and Evaluation of Novel Inhibitors of Pim-1 and Pim-2 Protein Kinases. **Journal of Medicinal Society**, v. 52, n. 1, 2009.

XU, H.; PAN, L.; FANG, X.; LIU, B.; ZHANG, W.; LU, M.; XU, Y.; DING, T.; CHANG, H. Knoevenagel condensation catalyzed by novel Nmm-based ionic liquids in water. **Tetrahedron Letters**. v. 58, p. 2360–2365. 2017.

XU, L.; PENG, J.; SRINIVASAKANNANC, C.; CHENA, G.; SHEN, A.Q. Synthesis of copper nanocolloids using a continuous flow based microreactor. **Applied Surface Science**, v.355, p.1-6, 2015.

YANG, D.H.; CHEN, Z. C.; CHEN, S. Y.; ZHENG, Q. G. A convenient synthesis of 5 benzylidenethiazolidine-2,4-diones under microwave irradiation without solvent. **Journal of Chemical Researches**, p. 330-331, 2003.

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.

ZHANG, C.; ZHANG, J.; LUO, G. Kinetic study and intensification of acetyl guaiacol nitration with nitric acid-acetic acid system in a microreactor. **Journal of Flow Chemistry**, v.6, n.4, p.309-314, 2016.

APÊNDICE A – SÍNTESE OTIMIZADA E CARACTERIZAÇÃO DA -2,4-TIAZOLIDINADIONA

Reagentes utilizados para síntese da TZD:

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

Equipamentos utilizados para a síntese da TZD:

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

Equipamentos utilizados para cristalização e recristalização:

- Papéis de filtro
- Bomba a vácuo
- Baqueta de vidro
- Kitassato
- Béqueres
- Funil de vidro
- Funil de Buchner

- Placa de Petri
- Vidro de relógio
- Agitador magnético
- Chapa com aquecimento.

Procedimento experimental para síntese da TZD

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

Foram preparadas duas soluções: a) em um béquer de 250 mL foi solubilizado, com agitação, 0,6 mol de ácido cloroacético em 60 mL, por ser uma solução endotérmica foi observado o resfriamento da solução; b) foram adicionados 0,6 mol de tioureia em 60 mL de água. A solução de ácido cloroacético foi adicionada, sob agitação, à mistura de tioureia 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 h a uma temperatura de 110°C.

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

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

A TZD sintetizada foi denominada de “TZD MRT-Lab” e para sua caracterização foram utilizadas as técnicas de ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), Calorimetria Diferencial de

Varredura (DSC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para ^1H e ^{13}C . Todas as análises tiveram como objetivo a comparação da TZD comercial (Sigma-Aldrich) com a “TZD MRT-Lab”.

Identificação e caracterização da TZD

- Ponto de fusão:

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

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

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

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

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

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

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

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

Figura A.1 - Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da “TZD MRT-Lab”.

Figura A.2 - Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da TZD comercial.

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

- Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para ^1H e ^{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 A.3).

Figura A.3 - Espectro de ^1H RMN "TZD MRT-Lab".

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

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

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

Referente às análises de RMN ^{13}C para a TZD, até o momento não foram encontrados resultados na literatura. Os resultados de RMN ^{13}C para a "TZD MRT-Lab" apresentaram picos em δ 173,016 e 173,786 representando as carbonilas, por estarem em campo baixo (desblindado), e o pico δ 35,759 em campo alto (blindado), representando o único metileno do anel (Figura A.5).

Figura A.5 - Espectro de ^{13}C RMN para TZD MRT-Lab.

A análise de RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO-d_6) para a TZD comercial demonstra a equivalência das TZDs, apresentando valores de δ 173,0182 e 173,7860 (C=O) e δ 35,7593 (CH_2) (Figura A.6).

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

- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC):

A análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) foi utilizada para a determinação da pureza da “TZD MRT-Lab”. O resultado mostrou 99,60% de pureza, sendo este observado na Figura A.7.

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

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

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

Esses resultados proveram a confiança necessária para utilizar a TZD sintetizada no laboratório para os próximos ensaios, com o intuito de sintetizar o derivado da TZD com benzaldeído nas melhores condições de processo. Estas condições, portanto, foram determinadas e serão apresentadas nos itens seguintes.

Custos da TZD

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

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

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

Tabela A.3. Cotação Labsynth dos reagentes para síntese de TZD.

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

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

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

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

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

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

O rendimento médio das reações realizadas no laboratório é de 47% após a recristalização, obtendo-se em média 30 g de TZD purificada por batelada, sendo portando o custo médio por grama para síntese da TZD no laboratório de R\$ 0,7/g.

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

APÊNDICE B – ENSAIO DE DISTRIBUIÇÃO DO TEMPO DE RESIDÊNCIA (DTR)

Com o intuito de verificar se o escoamento do fluido é ideal no microrreator, foi realizado um ensaio para analisar a distribuição do tempo de residência (DTR). Em razão de o microrreator apresentar um valor muito pequeno de número de Reynolds, imagina-se que o escoamento seria pistonado, no entanto, é necessário verificar tal hipótese. Além disso, com esse estudo foi possível avaliar a dispersão axial no microrreator, variável esta que poderia causar desvios significativos no tempo de residência do microrreator (GUTIERREZ *et al.*, 2010).

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

Procedimento experimental

Foram preparados duas soluções de alimentação em dois frascos contendo os seguintes componentes:

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

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

Após 15 min foram iniciadas as coletas de amostras conforme Tabela B.1. Foram feitas amostragens de cerca de $10 \mu\text{L}$ (1 gota), coletados em *eppendorfs* de 1 mL, do qual foram coletados $5 \mu\text{L}$ da amostra e transferido para *vials* de HPLC

constituída de uma solução composta por 50% ACN e 50% de água Milli-Q. As amostras foram analisadas em HPLC-UV com a fase móvel constituída de uma solução composta por 60% ACN e 40% de água Milli-Q, a vazão foi ajustada para $1,2 \text{ mL min}^{-1}$ e comprimento de onda de 225 nm. Nestas condições, o tempo de retenção da TZD na coluna cromatográfica é de 2,2 min.

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

Tabela B.1 – Tempos de amostragem

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

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

Tratamento de dados

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

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

Pode-se observar uma dispersão axial no início e no final do degrau, o que sugere que o escoamento é quase pistonado. Para o tratamento de dados de DTR, foi adotado o modelo de tanques de mistura completa em série, que representa o número de reatores de mesmo volume, igualmente agitados, em série, pelo qual o fluido escoar. Desta forma os dados de concentração gerados em *HPLC* foram tratados seguindo as Eq. B.1, B.2, B.3 e B.4:

$$E_{\theta} = \frac{N(N\theta)^{N-1}}{(N-1)!} e^{-N\theta} \quad (\text{B.1})$$

$$\theta = \frac{t}{t_m} \quad (\text{B.2})$$

$$t_m = \frac{V}{Q} \quad (\text{B.3})$$

$$E_i = \frac{c_i}{M/Q} \quad (\text{B.4})$$

Onde:

E_{θ} = distribuição do tempo de residência do fluido;

θ = parâmetro de adimensionalização da escala de tempo;

N = número de reatores de mesmo volume, igualmente agitados, em série, através dos quais o fluido escoar;

t_m = tempo de residência médio;

t = tempo de coleta;

V = volume do reator.

Q = vazão volumétrica;

c_i = concentração do traçador (TZD).

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

APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA

Para a identificação do produto foram realizadas análises da faixa de fusão, FT-IR, RMN, espectroscopia de massa, análise elementar e determinação de pureza por DSC.

Faixa de fusão

Yang et al., (2003) determinaram a faixa de fusão do produto em 245-247°C. O ponto de fusão do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona sintetizado no microrreator tem em média ponto de fusão entre 246,6-248,8°C.

Infravermelho

No espectro do IR apresentado na Figura C.1 observam-se deformações em 3140,11 que corresponde à ligação NH, 3034,04 corresponde a ligação CH com o anel aromático e 1734,86 e 1691,57 corresponde às carbonilas do anel da TZD. Comparando com a literatura (BAHARE et al., 2015) as bandas apresentadas do mesmo produto são: 3146 (NH); 3039 (Ar-CH); 1741, 1693 (C=O).

Figura C.1 - Análise de Infravermelho do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

Análise de RMN do produto

^1H RMN

A análise de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , em δ ppm) apresentada na Figura C.2, teve picos um singlete em 12,60 correspondente ao hidrogênio presente na amina secundária do anel da TZD, saindo em campo baixo (desblindado) como característica da presença de um átomo sacador de elétrons como o nitrogênio; singlete em 7,79, correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono e que define a conformação *Z* da molécula. Segundo Mohanty et al., (2014) este singlete aparece nesta região, pois demonstra que ele sofreu maior influência magnética sobre seu deslocamento químico devido a carbonila estar mais próxima, diferentemente do que aconteceria em *E* já que passaria a sofrer uma menor influência magnética sendo o átomo de enxofre o seu vizinho e consequentemente aparecendo em um campo

mais protegido; e o multiplete entre 7,60–7,45 correspondente aos hidrogênios do anel aromático. Comparando com a literatura (MOHANTY et al., 2014), os picos obtidos foram (400 MHz, CDCl_3 , em δ ppm): 12,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60–7,45 (m, 5H) demonstra que ele sofreu maior influência magnética sobre seu deslocamento químico devido a carbonila estar mais próxima, diferentemente do que aconteceria em *E* já que passaria a sofrer uma menor influência magnética sendo o átomo de enxofre o seu vizinho e consequentemente aparecendo em um campo mais protegido (MOHANTY et al., 2014).

Figura C.2- Espectro de ^1H RMN do produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

^{13}C RMN

Os resultados de RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO-d_6 , em δ ppm) apresentado na Figura C.3 mostra os picos em 167,79 e 167,24 representando os carbonos presentes nas carbonilas ($\text{C}=\text{O}$), por estarem campo baixo (desblindado), em 133,01

corresponde ao carbono ligando os dois anéis e os picos entre 131 – 129 correspondem aos carbonos do anel aromático, 123,5 corresponde ao carbono da posição 5 do anel da TZD. Comparando com a literatura (MOHANTY et al., 2014), os picos obtidos foram (100 MHz, CDCl_3 , em δ ppm): 167,8, 167,2 (C=O), 133,0 (C-H), 131,7, 130,3, 129,9, 129,2 (Ar.) 123,5 (C-H – posição 5 do anel da TZD)

Figura C.3 - Espectro de ^{13}C RMN do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

Espectroscopia de Massa (MS) do produto final

Mohanty et al. (2014) determinaram o pico majoritário do produto em m/z 204,1 (M-1). O espectro de massa do produto sintetizado no microrreator está na Figura C.4, onde comprova-se que o pico majoritário do produto sintetizado no microrreator também ocorre em m/z 204,0123 (M-1).

Figura C.4 - Análise de Espectroscopia de Massa do (Z)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona sintetizado no microrreator

Análise elementar

Mishra, Sachan e Chawla (2015) determinaram os seguintes resultados para a Análise Elementar do produto em estudo: C (Carbono), 58.54%; H (Hidrogênio), 3.49% e N (Nitrogênio), 6.80%. A porcentagem de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio do produto sintetizado no microrreator é: C, 58,57%; H, 3,66% e N, 6,63%, portanto de acordo com a literatura.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Além da caracterização do produto, foi feita a análise utilizando a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), que calcula a pureza do produto a partir da depreciação do ponto de fusão do composto puro relacionado à presença de impurezas (MOREIRA et al., 2010). A curva em verde representa a curva do ponto de fusão do produto, enquanto a curva azul representa os pontos utilizados pelo *software* para determinação da pureza através do método dos mínimos quadrados. Observando a curva em verde, nota-se uma banda pra baixo e bem definida, que indica uma transformação endotérmica e estável, além da linha base próxima do zero, indicando que a capacidade térmica do material não se alterou durante o processo. O produto da reação apresentou um alto grau pureza de 99,47% e pode

ser observado um pico na curva verde com base estreita o que confirma a elevada pureza do composto. A Figura C.5 apresenta o resultado da análise de DSC.

Figura C.5 - Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para o produto (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

APÊNDICE D – CURVAS DE CALIBRAÇÃO

Figura D.1 - Curva de calibração da TZD

Figura D.2 - Curva de calibração do benzaldeído

Figura D.3 - Curva de calibração (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona

APÊNDICE E – ESTUDO DA CONVERSÃO DO BENZALDEÍDO

Os resultados a seguir apresentam a concentração do benzaldeído em relação à TZD e o produto ao longo da reação no processo batelada em metanol, etanol e n-propanol.

- **Metanol:**

A Figura E.1 apresenta a relação entre a concentração do benzaldeído em relação à TZD ao longo da reação no processo batelada em metanol. Observa-se que os valores de concentração do benzaldeído e da TZD estão quase perfeitamente correlacionados, o que pode ser constatado com a inclinação da reta com valor de 1,0863 e o coeficiente de correção de 0,9946, indicando que a estequiometria é equimolar neste caso. 1 mol de TZD reage com 1 mol de benzaldeído. Neste caso, foi considerado um ensaio em batelada de 6 h com a composição do meio seguindo o procedimento padrão apresentado no item 5.2 de “Materiais e Métodos”.

Figura E.1- Relação da concentração do benzaldeído x concentração da TZD em **metanol**.

A Figura E.2 apresenta a relação entre a concentração do benzaldeído em relação ao rendimento do produto ao longo da reação no processo batelada em

metanol. Observa-se que os valores de concentração do benzaldeído e do produto não estão correlacionados, o que pode ser constatado com a inclinação da reta com valor de -0,6253 e o coeficiente de correção de 0,8955, indicando que a relação estequiométrica entre benzaldeído e produto não é equimolar, sugerindo que a reação não é seletiva neste solvente. Neste caso, foi considerado um ensaio em batelada de 6 h com a composição do meio seguindo o procedimento padrão apresentado no item 5.2 de “Materiais e Métodos”.

Figura E.2 - Relação da concentração do benzaldeído x concentração do produto em metanol.

- **Etanol**

A Figura E.3 apresenta a relação entre a concentração do benzaldeído em relação à TZD ao longo da reação no processo batelada em etanol. Observa-se que os valores de concentração do benzaldeído e da TZD estão quase perfeitamente correlacionados, o que pode ser constatado com a inclinação da reta com valor de 0,9047 e o coeficiente de correção de 0,9986, indicando que a estequiometria é equimolar neste caso. 1 mol de TZD reage com 1 mol de benzaldeído. Neste caso, foi considerado um ensaio em batelada de 8 h com a composição do meio seguindo o procedimento padrão apresentado no item 5.2 de “Materiais e Métodos”.

Figura E.3 - Relação da concentração do benzaldeído x concentração da TZD em **etanol**.

A Figura E.4 apresenta a relação entre a concentração do benzaldeído em relação ao rendimento do produto ao longo da reação no processo batelada em etanol. Observa-se que os valores de concentração do benzaldeído e do produto estão quase perfeitamente correlacionados, o que pode ser constatado com a inclinação da reta com valor de -0,9573 e o coeficiente de correção de 0,9966, indicando que a relação estequiométrica entre benzaldeído e produto é equimolar, sugerindo que a reação é seletiva neste solvente. Neste caso, foi considerado um ensaio em batelada de 8 h com a composição do meio seguindo o procedimento padrão apresentado no item 5.2 de “Materiais e Métodos”.

Figura E.4 - Relação da concentração do benzaldeído x concentração do produto em **etanol**.

- **n-Propanol**

A Figura E.5 apresenta a relação entre a concentração do benzaldeído em relação à TZD ao longo da reação no processo batelada em n-propanol. Observa-se que os valores de concentração do benzaldeído e da TZD estão quase perfeitamente correlacionados, o que pode ser constatado com a inclinação da reta com valor de 0,9798 e o coeficiente de correção de 0,9941, indicando que a estequiometria é equimolar neste caso. 1 mol de TZD reage com 1 mol de benzaldeído. Neste caso, foi considerado um ensaio em batelada de 8 h com a composição do meio seguindo o procedimento padrão apresentado no item 5.2 de “Materiais e Métodos”.

Figura E.5 - Relação da concentração do benzaldeído x concentração da TZD em **n-propanol**.

A Figura E.6 apresenta a relação entre a concentração do benzaldeído em relação ao rendimento do produto ao longo da reação no processo batelada em n-propanol. Observa-se que os valores de concentração do benzaldeído e do produto não estão correlacionados, o que pode ser constatado com a inclinação da reta com valor de -0,5073 e o coeficiente de correção de 0,7186, indicando que a relação estequiométrica entre benzaldeído e produto não é equimolar, sugerindo que a reação não é seletiva neste solvente. Neste caso, foi considerado um ensaio em

batelada de 6 h com a composição do meio seguindo o procedimento padrão apresentado no item 5.2 de “Materiais e Métodos”.

Figura E.6 - Relação da concentração do benzaldeído x concentração do produto em **etanol**.

APÊNDICE F – PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DA PIPERIDINA

A síntese da piperidina é feita através da hidrogenação do anel da piridina (Figura F.1).

Figura F.1 – Esquema da reação de síntese da piperidina.

Materiais utilizados

13 g de piridina (0,164 mol) ($\rho = 0,982$), $V = 13,2$ mL;

300 mL etanol anidro + 150 mL de etanol anidro

45 g de Na° (46,2 g)

Procedimento

Em um balão de 1 L com duas bocas acoplado a um condensador adicionou-se 13 g de piridina e 300 mL de etanol anidro. Adicionou durante 40 – 50 min, 45 g de Na°, em pedaços grandes o suficiente que pudessem passar por uma das bocas do balão. Adicionou-se 150 mL de etanol anidro e aquecer o balão com banho de óleo (a ebulição) por 2 – 3 até que todo o sódio desapareça, tomando cuidado para que o meio reacional não esfriasse, pois o solidificaria. Em seguida foi adicionado mais 46,8 g Na° e 300 mL de etanol de etanol (despejou-se 150 mL e em seguida gotejou-se os outros 150 mL restante). Quando o meio reacional atingiu a temperatura de 103,5°C, o gotejamento foi interrompido.

O condensador foi retirado e no lugar dele foi acoplado uma coluna de destilação. Em outra boca do balão reacional foi inserido um funil de separação e deu-se início à destilação do etanol.

Durante a destilação, foi adicionado 170 – 180 mL de água pelo funil de separação (Figura F.2), lentamente no início e rápido ao final, tomando cuidado, pois nesta parte ocorre uma reação muito exotérmica.

Figura F.2 – Meio reacional da síntese da piperidina. Etapa da adição de água.

A mistura começou a solidificar e permaneceu semi sólida até que a maior parte da água tenha sido adicionada.

Continuou-se com a destilação até que quase todo o etanol fosse destilado (3 – 4 h).

Após as 3 - 4 h restou no balão cerca de 256 mL de resíduo, o qual foi descartado.

Foi destilado de cerca de 885 mL.

Neste destilado, foi adicionar 37 mL de ácido clorídrico

O destilado foi levado a um novo balão de destilação, seguido por outra destilação durante 2 – 3 h.

O meio reacional da última destilação foi transferido para um balão de menor volume e realizada uma nova destilação.

A temperatura estabilizou em 76°C e foi retirada a “cabeça” da destilação. Quando a temperatura voltou a subir, foi coletada a última porção da destilação.

Foi feita análises em HPLC-UV destas duas porções retiradas da última destilação. Estas análises mostraram que na etapa onde foi retirada a “cabeça” da destilação foi encontrada a piperidina. A análise piperidina destilada e da piperidina de referência são apresentadas nas Figuras F.3 e F.4, onde fica claro que a piperidina sintetizada ainda permanece impura, pois existem picos com áreas consideráveis em seu cromatograma.

Cromatogramas

Figura F.3 – Cromatograma de HPLC-UV da piperidina de referência

Tempo de retenção = 2,6 min

Área = 2143260

Comprimento de onda; 245 nm

Composição da fase móvel: 50/50 ACN + H₂O

Volume de injeção = 30 µL

Piperidina sintetizada

Tempo de retenção = 2,6 min

Área = 2332816

Comprimento de onda = 245 nm

Composição da fase móvel: 50/50 ACN + H₂O

Volume de injeção = 30 µL

APÊNDICE G – PROCEDIMENTO PARA O ENSAIO DE LONGA DURAÇÃO EM REGIME PERMANENTE NO MICRORREATOR CAPILAR

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

Frasco 1, solução contendo:

-60 mL de etanol anidro;

-936 mg de TZD (8 mmol).

Frasco 2, solução contendo:

-60 mL de etanol anidro;

-848 mg (8 mmol) de benzaldeído.

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

PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE

- Colocar as mangueiras de sucção das bombas P1 e P2 em um recipiente contendo 50 mL de etanol;

- Colocar cerca de 800 mL de óleo de silicone em um béquer de 1 L e manter o sistema de aquecimento;

- No menu das bombas selecionar P1. No menu seguinte, selecionar a opção 4 – “Fill”. Repetir o procedimento para P2;

- Ajustar a vazão de P1 e P2 para $500 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ e aguardar até que a temperatura de 140°C e pressão de 9,0 bar sejam atingidas.

- Uma vez atingidas a temperatura e a pressão desejadas, pausar a vazão de ambas as bombas e trocar o recipiente do etanol pelos frascos dos reagentes;

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

OBS:

O ensaio será realizado durante 10 horas ininterruptas.

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

Tempo de residência médio em todo sistema: 60 min

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

Tabela G.1 - Tempos para amostragem

Tempo para Amostragem (min)	Tempo para Amostragem (min)	Tempo para Amostragem (min)
0	23	40
5	23,5	50
10	24	60
15	24,5	120
19	25	180
19,5	25,5	240
20	26	300
20.5	27	360
21	28	420
21,5	29	480
22	30	540
22,5	35	600

ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO

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**. Submetido em jul de 2017.

ANEXO B – TRABALHOS SUBMETIDOS COMO AUTOR

SILVA, R.R.O.; PALMA, M.S.A. SYNTHESIS OF (Z)-5-BENZILIDENE-2,4-THIAZOLIDINEDIONE:TRANSPOSITION OF THE BATCH TO CONTINUOUS FLOW PROCESS IN CAPILLARY MICROREACTOR. **52ª Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica**. FCF/USP, São Paulo, SP, de 01 a 05 de out. 2017. (a ser apresentado).

OLIVEIRA, Y. S.; SILVA, R.R.O.; LAZAROTTO, M.; COUTINHO, K.; PALMA, M.S.A. Dice® Software Applied To The Synthesis Of (Z)-5-Benzylidene-2,4-Thiazolidinedione In Continuous Flow In Capillary Microreactor. **52ª Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica**. FCF/USP, São Paulo, SP, de 01 a 05 de out. 2017. (a ser apresentado).

OLIVEIRA, Y. S.; SILVA, R.R.O.; COUTINHO, K.; PALMA, M.S.A. Obtenção de Dados Para Simulação Computacional Como Ferramenta Para Previsão da Reação de Síntese de (Z)-5-Benzilideno-2,4-Tiazolidinadiona: Uso do Método Monte Carlo Para Escolha do Solvente. **XXII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica (COBEQ IC)**. UFSCar, São Carlos, SP, apresentado entre 16 a 19 jul. 2017.

CALVO, P.V.C.; PINHEIRO, D. S.; SANTOS JUNIOR, E. N.; CONSOLINI, G.; SILVA, R. R. O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M. S. A. Microrreator Capilar na Síntese de Derivados da Tiazolidina-2,4-Diona Com Aldeídos Arílicos: Influência da Temperatura no Rendimento do Produto. **XXII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica (COBEQ IC)**. UFSCar, São Carlos, SP, apresentado entre 16 a 19 jul. 2017.

CALVO, P.V.C.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; SANTOS JUNIOR, E. N.; CONSOLINI, G.; VIEIRA, R. O. PALMA, M. S. A. Transposition of the batch process for continuous flow in microreactors in the synthesis of thiazolidine-2,4-dione derivatives. **46th World Chemistry Congress, 40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly**. São Paulo, SP, apresentado entre 7 a 14 jul. 2017.

LOURENÇO, C. M.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Estudo da Concentração do Catalisador na Reação de Síntese do (Z)-5-Benzilideno-2,4-Tiazolidinadiona. **24º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP (SIICUSP)**, USP, São Paulo, SP, apresentado entre 19 a 20 out. 2016.

SILVA, R.R.O.; WILLENSINN, S.; BART, H. J.; PALMA, M.S.A. Raman Spectroscopy of Continuous Flow In Microchannel. **51ª Semana Universitária Paulista de**

Farmácia e Bioquímica. FCF/USP, São Paulo, SP, apresentado entre 26 a 30 de set. 2016.

LOURENÇO, C. M.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. The Influence Of The Solvent In The Synthesis Of (Z)-5-Benzilidene-2,4-Thiazolidinedione In Batch Process. **51ª Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica. FCF/USP**, São Paulo, SP, apresentado entre 26 a 30 de set. 2016.

PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M.S.A. Otimização das Condições Operacionais da Reação da Tiazolidinadiona (TZD) Com Aldeídos Visando a Sua Síntese em Micro Reatores Capilares. **XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Química (COBEQ) e XVI Encontro Brasileiros Sobre o Ensino de Engenharia Química**, Fortaleza, CE, apresentado entre 25 a 29 de set. 2016.

DOMINGUES, L.; D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Otimização das Reações Para Obtenção dos Derivados da 2,4-Tiazolidinadiona. **Semana De Engenharia Química Da Escola Politécnica Da USP (SEQEP)**, USP, São Paulo, SP, apresentado entre 18 a 22 Jan de 2016.

LIMA, C. O.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Purificação e caracterização da 5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona. **Semana De Engenharia Química Da Escola Politécnica Da USP (SEQEP)**, USP, São Paulo, SP, apresentado entre 18 a 22 Jan de 2016.

SILVA, L. C. A.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Síntese do alil 2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetato em micro reator. **Semana De Engenharia Química Da Escola Politécnica Da USP (SEQEP)**, USP, São Paulo, SP, apresentado entre 18 a 22 Jan de 2016.

SOTER, G. L. A.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M.S.A. Comparação da Reação de Hidrólise do Acetato de Etila em Batelada e no Micro Reator. **Semana De Engenharia Química Da Escola Politécnica Da USP (SEQEP)**, USP, São Paulo, SP, apresentado entre 18 a 22 Jan de 2016.

ZIM, H. B.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Síntese do 5-(Benzilideno) Tiazolidina-2,4-Diona em Processo Batch. **Semana De Engenharia Química Da Escola Politécnica Da USP (SEQEP)**, USP, São Paulo, SP, apresentado entre 18 a 22 Jan de 2016.

ANEXO C – PARTICIPAÇÕES EM EVENTOS

XXII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica (COBEQ IC), UFSCar, São Carlos, SP, de 16 a 19 jul. 2017, com apresentação dos trabalhos:

OLIVEIRA, Y. S.; SILVA, R.R.O.; COUTINHO, K.; PALMA, M.S.A. Obtenção de Dados Para Simulação Computacional Como Ferramenta Para Previsão da Reação de Síntese de (Z)-5-Benzilideno-2,4-Tiazolidinadiona: Uso do Método Monte Carlo Para Escolha do Solvente.

CALVO, P.V.C.; PINHEIRO, D. S.; SANTOS JUNIOR, E. N.; CONSOLINI, G.; SILVA, R. R.. O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M. S. A. Microrreator Capilar na Síntese de Derivados da Tiazolidina-2,4-Diona Com Aldeídos Arílicos: Influência da Temperatura no Rendimento do Produto.

46th World Chemistry Congress, 40^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly. São Paulo, SP, de 7 a 14 jul. 2017, com apresentação do trabalho:

CALVO, P.V.C.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R.. O.; SANTOS JUNIOR, E. N.; CONSOLINI, G.; VIEIRA, R. O. PALMA, M. S. A. Transposition of the batch process for continuous flow in microreactors in the synthesis of thiazolidine-2,4-dione derivatives.

Evento Inovação e Saúde no Brasil, Clarivate Analytics. São Paulo, SP, em 25 maio 2017. Sem apresentação de trabalho.

Integrity, muito mais que uma ferramenta, um conceito fundamental para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos, UNIFESP, São Paulo, SP, em 23 mai 2017. Sem apresentação de trabalho.

Cromatografia: Aspectos práticos de seleção de colunas de HPLC, GC e preparo de amostra. FCF/USP, São Paulo, SP, em 15 abril de 2017. Sem apresentação de trabalho.

24^o Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP (SIICUSP), USP, São Paulo, SP, de 19 a 20 out. 2016, com apresentação do trabalho:

LOURENÇO, C. M.; SILVA, R. R.. O.; PALMA, M. S. A. Estudo da Concentração do Catalisador na Reação de Síntese do (Z)-5-Benzilideno-2,4-Tiazolidinadiona.

51ª Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica. FCF/USP, São Paulo, SP, de 26 a 30 de set. 2016, com apresentação dos trabalhos:

SILVA, R.R.O.; WILLENSINN, S.; BART, H. J.; PALMA, M.S.A. Raman Spectroscopy of Continuous Flow In Microchannel.

LOURENÇO, C. M.; SILVA, R. R.. O.; PALMA, M. S. A. The Influence Of The Solvent In The Synthesis Of (Z)-5-Benzilidene-2,4-Thiazolidinedione In Batch Process.

51ª Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica. FCF/USP, São Paulo, SP, de 26 a 30 de set. 2016, presente nas palestras:

Palestra Institucional da Merck

Toxicologia

Farmacovigilância e Uso Abusivo de Psicotrópicos e Drogas de Abuso

A Atuação do Farmacêutico em Acompanhamento na Prática Esportiva

Vírus da Dengue e Vacinas

Upstream: Automação e Novidades em Biorreatores

Conhecendo o Núcleo da Inovação do Aché Laboratórios

Química Forense

XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Química (COBEQ) e XVI Encontro Brasileiros Sobre o Ensino de Engenharia Química, Fortaleza, CE, de 25 a 29 de set. 2016, com apresentação do trabalho:

PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R.. O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M.S.A. Otimização das Condições Operacionais da Reação da Tiazolidinadiona (TZD) Com Aldeídos Visando a Sua Síntese em Micro Reatores Capilares.

39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Goiânia, GO, de 30 mai a 2 jun de 2016, sem apresentação de trabalhos.

Semana De Engenharia Química Da Escola Politécnica Da USP (SEQEP), USP, São Paulo, SP, de 18 a 22 Jan de 2016, com apresentação dos trabalhos:

DOMINGUES, L.; D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Otimização das Reações Para Obtenção dos Derivados da 2,4-Tiazolidinadiona.

LIMA, C. O.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Purificação e caracterização da 5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona.

SILVA, L. C. A.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Síntese do alil 2-(1H-indol-3-ila)-2-oxoacetato em micro reator.

SOTER, G. L. A.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M.S.A. Comparação da Reação de Hidrólise do Acetato de Etila em Batelada e no Micro Reator.

ZIM, H. B.; PINHEIRO, D. S.; SILVA, R. R. O.; PALMA, M. S. A. Síntese do 5-(Benzilideno) Tiazolidina-2,4-Diona em Processo Batch.

ANEXO D – PARTICIPAÇÃO EM MINICURSOS E WORKSHOP

Otimização e Escalonamento de Processos de Cristalização, Mettler Toledo, Barueri, São Paulo, SP em 14 de mar de 2017.

Workshop de Suplementação Alimentar. 51ª Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica. FCF/USP, São Paulo, SP, de 26 a 30 de set. 2016.

Continuous-flow microreactors - a new enabling technology for chemists. 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Goiânia, GO, de 30 mai a 2 jun de 2016.

ANEXO E – CERTIFICADOS DE ESTÁGIO

ANEXO F – FICHA DO ALUNO

ANEXO G – CURRÍCULO LATTES

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

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutico

São Paulo, 17 de Agosto de 2017

DECLARAÇÃO

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

Cordialmente,

Renan Rodrigues de Oliveira Silva

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