UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA BIOQUÍMICO-
FARMACÊUTICA**

ÁREA TECNOLOGIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA

**TRANSPOSIÇÃO DA SÍNTESE DO
(Z)-5-(4-HIDROXIBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA
EM BATELADA PARA MICRORREATOR EM FLUXO CONTINUO**

DANILO DA SILVA PINHEIRO

SÃO PAULO – SP
2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA BIOQUÍMICO-
FARMACÊUTICA**

ÁREA TECNOLOGIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA

**TRANSPOSIÇÃO DA SÍNTESE DO
(Z)-5-(4-HIDROXIBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA
EM BATELADA PARA MICRORREATOR EM FLUXO CONTINUO**

DANILO DA SILVA PINHEIRO

Versão Corrigida

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

Orientador: Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma

SÃO PAULO – SP
2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICM/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira – CRB - 8/5562

P654t	<p>Pinheiro, Danilo da Silva</p> <p>Transposição da Síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona em batelada para microrreator em fluxo contínuo / Danilo da Silva Pinheiro. - São Paulo, 2018.</p> <p>114 p. + Versão Corrigida</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. Glitazonas. 2. Intensificação de Processos. 3. Microrreatores. 4. Química em Fluxo. 5. Batelada. I. T. II. Palma, Mauri Sergio Alves, orientador.</p>
-------	---

DANILO DA SILVA PINHEIRO

**Transposição da síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em
batelada para microrreator em fluxo contínuo**

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

Aprovado em: 12/12/2017

Comissão Julgadora

Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma

Presidente

Prof^a. Dr. Carlota de Oliveira Rangel Yagui

1º Examinador

Prof. Dr. Julio Cezar Pastre

2º Examinador

Prof. Dr. José Luís de Paiva

3º Examinador

São Paulo, 12 de Dezembro de 2017

*Dedico este trabalho à minha família,
à minha namorada e a todos aqueles que de alguma maneira
contribuíram para que ele pudesse ser realizado.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Mauri Sérgio Alves Palma, responsável pelo Laboratório de Tecnologia de Microrreatores – MRT-Lab, pela orientação e ajuda na realização deste estudo e no meu crescimento profissional e intelectual.

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

À Prof^a Dra. Juliana Neves Rodrigues Ract do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pela disponibilização do HPLC, que foi essencial para a realização deste trabalho.

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

Aos Profs. Dr. Hélio Alexandre Stefani e Dr. Roberto Parise Filho do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pelo grande auxílio a esta pesquisa através de sugestões de reações químicas para este estudo.

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

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

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

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

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

Ao Prof. Sênior Dr. Omar Abdel Moneim Abou El Seoud e ao Técnico César Guizzo do Grupo de Tensoativos e Polímeros do Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da USP, pelo tempo e atenção disponibilizados durante o período de estágio que contribuíram para realização deste trabalho e para o meu crescimento intelectual.

À Prof^a Dr. Liliana Marzorati do Laboratório de Catálise de Transferência de Fase do Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da USP pelo fornecimento de reagentes que contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho do Instituto de Química da UNICAMP pelo período de estágio em seu laboratório que contribuiu para o meu crescimento profissional e intelectual.

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

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

Ao Prof. Dr. Claudio Di Vitta do Laboratório de Síntese e Reatividade de Compostos Orgânicos de Enxofre, do Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da USP pelo fornecimento de reagentes que contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ivan da Rocha Pitta do Centro de Ciências Biológicas, do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco pelo fornecimento de reagentes que contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos, do Laboratório de Síntese de Substâncias Bioativas e Metodologias Sintéticas em Ausência de Solventes Orgânicos, do Departamento de Química Fundamental, do Instituto de Química da USP pelo fornecimento de reagentes que contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz e ao Mestre Leandro Giorgetti do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pela realização de análises em HPLC-UV.

À técnica de laboratório Denise Trigilio Tavares do Laboratório de Derivados de Petróleo e Separações Térmicas e Mecânicas, do Departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP pelo auxílio no uso do equipamento de Karl-Fischer para determinação do teor de água em etanol.

Aos meus colegas de laboratório Renan, Rodrigo, Edson e Márcio pelo trabalho em conjunto e companheirismo do início ao fim deste trabalho.

Aos alunos Paulo Victor Cuesta Calvo e Lucas Caetano Araújo Silva pela ajuda ao longo do trabalho nesses 2 anos.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de mestrado.

À minha família, minha mãe Edileuza, meu pai Edgar e minha irmã Dayanne por terem compartilhado comigo cada momento e por terem dado os melhores conselhos e suporte para que pudesse atingir meus objetivos e me tornasse quem eu sou hoje.

Por fim agradeço à minha amiga, companheira e namorada Letícia Cardoso, obrigado por toda paciência, compreensão e ajuda ao longo desses 6 anos juntos.

“Intelligence is the ability to adapt to change.”

Stephen Hawking

RESUMO

PINHEIRO, D. S. **Transposição da síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em batelada para microrreator em fluxo contínuo.** 2017, 124 f. Dissertação (Mestrado em ciências com ênfase em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A ampliação de escala na produção de fármacos é um dos principais gargalos na indústria químico-farmacêutica. A Tecnologia de Microrreatores (TMR) soluciona este problema através da perspectiva de desenvolver uma metodologia dentro do laboratório que facilmente pode ser implementada em escala de produção industrial através do aumento do número de microrreatores arranjados em paralelo ou *numbering-up*. Além disso o uso do microrreator apresenta diversas vantagens, tais como excelente controle de troca térmica, homogeneização mais eficiente, aumento da velocidade da reação, alta conversão e seletividade, segurança ao se trabalhar com reagentes e produtos tóxicos, além da redução da geração de resíduos. O objetivo deste trabalho foi transpor a reação de síntese de um derivado da tiazolidina-2,4-diona, um intermediário para produção de fármacos no combate à diabetes, do processo batelada para microrreator em fluxo contínuo. Através dos resultados foi determinado que não existe a necessidade de mais de 5,5h para se obter o rendimento máximo (96%) da reação em batelada com o n-propanol como melhor solvente a uma velocidade inicial de 1,25 mmol/L.min e utilizando piperidina como melhor base na concentração ideal de 0,053 M. A transposição para o microrreator mostrou que os processos apresentam resultados semelhantes quando utilizada a temperatura de ebulição normal do solvente. Porém, como o microrreator possibilita o aumento da temperatura, foi obtido um rendimento de 76% a 160°C em 20 min de tempo médio de residência utilizando n-propanol como solvente, mostrando um aumento nominal de rendimento de 47%, se comparado com o processo batelada. Esses resultados contribuíram para uma produção cerca de 3 vezes maior atingindo o valor de 3,47 mg/min. Pôde-se concluir que o uso de microrreator deve ser melhor difundido nas indústrias químico-farmacêuticas podendo suprir as produções dos reatores batelada, com maior segurança e eficiência, gerando menos resíduos e ocupando uma área física muito menor.

Palavras chave: Glitazonas, Intensificação de Processos, Microrreatores, Química em fluxo, Processo Batelada.

ABSTRACT

PINHEIRO, D. S. **Transposition of the Synthesis of (Z)-5-(4-hydroxybenzilidene)thiazolidine-2,4-dione from batch to continuous flow in micro reactor.** 2017, 124 f. Dissertação (Mestrado em ciências com ênfase em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Scaling-up in drug production is one of the main bottlenecks in the chemical-pharmaceutical industry. Microreactor Technology (MRT) solves this problem from the perspective of developing a methodology within the laboratory that can easily be implemented on an industrial scale by increasing the number of microreactors arranged in parallel or numbering-up. In addition, the use of microreactor has several advantages, such as excellent thermal exchange control, more efficient homogenization, increased reaction rate, high conversion and selectivity, safety when working with reagents and toxic products, as well as reduction of waste generation. The main objective of this work was to transpose the reaction of a thiazolidine-2,4-dione derivative, an intermediate for the production of drugs against diabetes, from the batch process to the microreactor in a continuous flow. From the results it was determined that there is no need for more than 5.5h to obtain the maximum yield (96%) in the batch reaction with n-propanol as the best solvent and with an initial reaction rate of 1.25 mmol/L.min using piperidine as the best basis at the optimum concentration of 0.053 M. Transposition to the microreactor showed that the processes show similar results when used at the normal boiling temperature of the solvent. However, as the microreactor enables operation with increased temperature, yield of 76% at 16 °C in 20 min of mean residence time was obtained using n-propanol as the solvent, showing a nominal yield increase of 47% when compared to the batch process. These results contributed to about 3 times higher production reaching a value of 3.47 mg/min. It could be concluded that the use of microreactor should be better disseminated in the chemical-pharmaceutical industries, being able to supply batch reactor productions with greater safety and efficiency, generating less waste and occupying a much smaller physical area.

Key-words: Glitazones; Process Intensification, microreactors in flow, batch.

LISTA DE SIGLAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACN	Acetonitrila
ACS	<i>American Chemistry Society</i>
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
API	<i>Actives Pharmaceuticals Ingredients</i>
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DTR	Distribuição de Tempo de Residência
GCI	<i>Green Chemistry Institute</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPLC-UV	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
MIT	<i>Massachussetts Institute of Technology</i>
Mod.	Modelo
MRT-Lab	Laboratório de Microrreatores Aplicados a Síntese Orgânica
n°MR	Número de microrreatores equivalente
OMS	Organização Mundial de Saúde
P.A.	Para análise
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TMR	Tecnologia de Microrreatores
TZD	Tiazolidina-2,4-diona

LISTA DE SÍMBOLOS

pKa	Constante de acidez em escala logarítmica
°C	Graus Celsius
mg	Miligrama
mL	Mililitro
g	Grama
Mol	mol
mmHg	Milímetros de mercúrio
cm ³	Centímetros cúbicos
Z	Zusammen (palavra em alemão que significa “junto”)
E	Entgegen (palavra em alemão que significa “posição contrária”)
Ppm	Parte por milhão
T	Temperatura
Re	Número de Reynolds
τ	Tempo de residência
μm	Micrometros
nL	Nanolitros
Φ	Diâmetro
L	Litro
μL	Micro litro
cm	Centímetro
H	Hora
min	Minutos
mm	Milímetros
s	Segundos
V	Volume
nm	Nanômetros
MHz	Megahertz
s	Singleto
d	Dupleto
δ	Deslocamento químico
μg	Microgramas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular dos fármacos atualmente comercializados, contendo o núcleo da TZD, para o tratamento da Diabetes Mellitus 2.	25
Figura 2 - Esquema de um microrreator utilizado na química em fluxo.	26
Figura 3 – Estrutura molecular da tiazolidina-2,4-diona (TZD).	28
Figura 4 – Reação geral para a obtenção da tiazolidina-2,4-diona.	30
Figura 5 – Reações comumente realizadas no anel de tiazolidina-2,4-diona.	30
Figura 6 – Reação geral da condensação de Knoevenagel.	31
Figura 7 – Mecanismo reacional da síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.	32
Figura 8 – Configuração dos possíveis isômeros Z ou E obtidos na síntese do 5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.	32
Figura 9 – Esquema geral da síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.	39
Figura 10 – Equipamento experimental utilizado nos ensaios com microrreator em fluxo contínuo. (A) Bombas e frascos de alimentação dos reagentes; (B) microrreatores de vidro; (C) sistema de aquecimento com agitação; (D) sistema de resfriamento do meio reacional; regulador de pressão (E) e (F) sistema de coleta automática de amostras utilizados na síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.	42
Figura 11 – Fluxograma de síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em reator batelada.	44
Figura 12 – Fluxograma do procedimento de purificação do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona, por recristalização em etanol.	45
Figura 13 – Esquema de síntese do produto (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em fluxo contínuo em microrreator capilar. (1) tiazolidina-2,4-diona, (2) p-hidroxibenzaldeído, (3) piperidina e (4) produto.	46
Figura 14 – Conversão média da TZD e rendimento médio do produto no processo batelada, utilizando etanol como solvente. Barra de erros: desvio padrão.	54
Figura 15 – Influência do solvente na conversão do reagente limitante (TZD) em processo batelada. Temperaturas de refluxo: metanol (68°C), etanol (78°C) e n-propanol (98°C). Barra de erros: desvio padrão.	56
Figura 16 – Influência do solvente no rendimento do produto em processo batelada. Temperaturas de refluxo: metanol (68°C), etanol (78°C) e n-propanol (98°C). Barra de erros: desvio padrão.	56

Figura 17 – Conversão média da TZD e rendimento médio do produto em processo batelada ao longo de 13h de reação, utilizando n-propanol como solvente. Barra de erros: desvio padrão.	58
Figura 18 – Influência do teor de água no etanol sobre a conversão da TZD.....	59
Figura 19 – Influência do teor de água no etanol sobre a conversão da TZD.....	59
Figura 20 – Rendimento do produto (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona utilizando os catalizadores dietilamina, di-n-butilamina, piperidina e trietilamina usando etanol como solvente.....	61
Figura 21 – Influência da concentração da base piperidina na conversão da TZD usando metanol como solvente.	62
Figura 22 – Influência da concentração da base piperidina no rendimento do produto usando metanol como solvente.	62
Figura 23 – Influência da concentração da base piperidina na conversão da TZD usando etanol como solvente.	63
Figura 24 – Influência da concentração da base piperidina no rendimento do produto usando etanol como solvente.	63
Figura 25 – Influência da concentração da base piperidina na conversão da TZD usando propanol como solvente.....	64
Figura 26 – Influência da concentração da base piperidina no rendimento do produto usando n-propanol como solvente.	64
Figura 27 – Distribuição de tempos de residência (DTR) no microrreator capilar (Tamb, Q total=100 μ L/min, etanol, Vreator=2 mL). Linha vermelha corresponde à perturbação em grau.	65
Figura 28 – Conversão da TZD no processo batelada e em fluxo contínuo no microrreator para os solventes Metanol (T = 67°C), Etanol (T = 78°C) e n-Propanol (T = 98°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ)...66	66
Figura 29 – Rendimento do produto no processo batelada e em fluxo contínuo no microrreator para os solventes Metanol (T = 67°C), Etanol (T = 78°C) e n-Propanol (T = 98°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ)...67	67
Figura 30 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator, utilizando metanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.	68
Figura 31 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando metanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.	69

Figura 32 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator, utilizando etanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.	70
Figura 33 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando etanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.	70
Figura 34 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando n-propanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.	71
Figura 35 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando n-propanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.	71
Figura 36 – Comparação de rendimentos para $T = 160^{\circ}\text{C}$ para os solventes metanol, etanol e n-propanol no microrreator.....	72
Figura 37 – Ensaio de longa duração para se determinar a estabilidade operacional do microrreator.	73
Figura 38 – Comparação da conversão da TZD em metanol em batelada ($T = 67^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 67$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).	74
Figura 39 – Comparação do rendimento do produto em metanol em batelada ($T = 67^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 67$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).	75
Figura 40 – Comparação da conversão da TZD em etanol em batelada ($T = 78^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 78$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).	75
Figura 41 – Comparação do rendimento do produto em etanol em batelada ($T = 78^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 78$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).	76
Figura 42 – Comparação da conversão da TZD em n-propanol em batelada ($T = 98^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 98$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).	76
Figura 43 – Comparação do rendimento do produto em n-propanol em batelada ($T = 98^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 98$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).	77
Figura 44 – Número de microrreatores para metanol. Onde: $n^{\circ}\text{MR}$ mostra o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção de uma batelada.	78
Figura 45 – Número de microrreatores para etanol. Onde: $n^{\circ}\text{MR}$ mostra o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção de uma batelada.	79

Figura 46 – Número de microrreatores, para n-propanol. Onde: n°MR mostra o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção de uma batelada.	79
Figura 47 – Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.	82
Figura 48 – Espectro de ¹ H RMN do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado no microrreator. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO-d ₆ como solvente.....	83
Figura 49 – Espectro de ¹³ C RMN do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado em batelada. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO-d ₆ como solvente.	84
Figura 50 - Análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para a determinação do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.....	85
Figura 51 – Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da TZD MRT-Lab (KBr).	97
Figura 52 – Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da TZD comercial (KBr).	97
Figura 53 – Espectro de ¹ H RMN 2,4-tiazolidinadiona sintetizada em laboratório. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO-d ₆ como solvente.....	98
Figura 54 – Espectro de ¹ H RMN 2,4-tiazolidinadiona comercial. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO-d ₆ como solvente.....	99
Figura 55 – Espectro de ¹³ C RMN 2,4-tiazolidinadiona sintetizada em laboratório.	100
Figura 56 – Espectro de ¹³ C RMN 2,4-tiazolidinadiona comercial.	100
Figura 57 – Determinação de pureza da TZD MRT-Lab através de análise de DSC.	101
Figura 58 – Determinação de pureza da TZD comercial através de análise de DSC.....	101
Figura 59 – Cromatograma de HPLC da TZD com pico apresentando t _{Retenção} = 2,1 min, em 225nm, com proporção 60% ACN/H ₂ O e vazão = 1,2 mL/min.	107
Figura 60 – Cromatograma de HPLC do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona com pico com t _{Retenção} = 2,5 min, em 350nm, com proporção 60% ACN/H ₂ O e vazão = 1,2 mL/min.	107
Figura 61 – Curva de calibração para análises da conversão da TZD em HPLC-UV.	108
Figura 62 – Curva de calibração para análises do rendimento do produto em HPLC-UV. ..	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas da tiazolidina-2,4-diona (TZD).	29
Tabela 2 – Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido (metanol).	47
Tabela 3 – Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido (etanol).	47
Tabela 4 – Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido (n-propanol).	47
Tabela 5 – Tempo médio de residência, tempo de coleta e tempo de descarte no microrreator.	49
Tabela 6 – Temperaturas estudadas no microrreator para os solventes metanol, etanol e n-propanol.	49
Tabela 7 – Valores de desvio padrão, intervalo de confiança da conversão da TZD e rendimento do produto em etanol.	55
Tabela 8 – Valores de desvio padrão, intervalo de confiança da conversão da TZD e rendimento do produto em propanol.	58
Tabela 9 – Produção do (Z)-5(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em microrreator nos solventes metanol, etanol e n-propanol nos diferentes tempos médios de residência estudados a temp. de 160°C.	80
Tabela 10 – Comparação dos resultados de caracterização do produto em ponto de fusão (capilar) e FT-IV (KBr), com a literatura.	81
Tabela 11 – Faixas de temperaturas de fusão para TZD.	96
Tabela 12 – Estiramentos da banda vibracional característicos do anel da TZD.	96
Tabela 13 – Valores da cotação na empresa Labsynth dos reagentes para síntese de TZD. .	102
Tabela 14 – Planejamento de amostragens no microrreator para a determinação do tempo de residência.	105
Tabela 15 – Planejamento de amostragens no microrreator em regime permanente.	110

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Tempo Médio de Descarte.....	48
Equação 2 – Tempo de Descarte	48
Equação 3 – Conversão dos Reagentes	51
Equação 4 – Rendimento do produto	51
Equação 5 – Velocidade Inicial.....	52
Equação 6 – Desvio Padrão Empírico	52
Equação 7 – Produção em processo batelada	52
Equação 8 – Produção no microrreator	52
Equação 9 – Número de microrreatores equivalente ($n^{\circ}\text{MR}$)	53
Equação 10 – Determinação do n° de tanques ideais agitados (1)	105
Equação 11 – Determinação do n° de tanques ideais agitados (2)	105
Equação 12 – Determinação do n° de tanques ideais agitados (3)	105
Equação 13 – Determinação do n° de tanques ideais agitados (4)	105

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Síntese e caracterização da tiazolidina-2,4-diona (TZD)	94
APÊNDICE B - Determinação do tempo de residência (DTR)	104
APÊNDICE C – Cromatogramas HPLC-UV	107
APÊNDICE D - Curva de Calibração	108
APÊNDICE E - Ensaio de Longa Duração em microrreator	109

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Artigos publicados	112
ANEXO B - Trabalhos publicados como autor e coautor.....	113

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 Tecnologia de Microrreatores (TMR)	25
1.1.1 Aplicações	27
1.2 Tiazolidina-2,4-diona (TZD)	28
1.2.1 Síntese e reatividade da TZD	29
1.2.2 Síntese dos derivados da TZD	30
1.3 Diabetes Mellitus tipo 2	33
1.4 Solventes	34
1.5 Intensificação de processos	36
3 OBJETIVOS	39
3.1 Objetivos Gerais	39
3.2 Objetivos Específicos	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1 Materiais	41
4.1.1 Reagentes químicos	41
4.1.2 Equipamentos	41
4.2 Métodos	43
4.2.1 Síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em batelada	43
4.2.1.1 Purificação do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona	44
4.2.2 Síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em fluxo contínuo	45
4.3 Métodos Analíticos	50
4.3.1 Curva de calibração e análise em HPLC-UV	50
4.3.2 Determinação do ponto de fusão	50
4.3.3 Caracterização do Produto por Ressonância Magnética Nuclear	50
4.4 Metodologia de análise dos resultados	51
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	54
5.1 Estudos em processo batelada	54
5.1.1 Determinação do tempo de reação	54
5.1.2 Estudo de solventes	55
5.1.3 Influência do teor de água no Etanol	59
5.1.4 Estudo de bases	60
5.1.5 Estudo da concentração da base	61

5.2 Estudo no microrreator	65
5.2.1 Distribuição do tempo de residência (DTR)	65
5.2.2 Transposição do processo batelada para microrreator	66
5.2.3 Estudo da temperatura	68
5.2.4 Comparação de solventes no microrreator	72
5.2.5 Estudo de longa duração	73
5.3 Comparação batelada x microrreator	74
5.3.1 Conversão e rendimento em 20 min de reação (t) e tempo médio de residência (τ)	74
5.3.2 Produção e número de microrreatores associados em paralelo ($n^{\circ}MR$)	78
5.4 Caracterização do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona	81
6 CONCLUSÕES	86
7 REFERÊNCIAS	88

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a maior parte dos fármacos são sintetizados em processos batelada e para que possam ser comercializados, é necessário aumentar a escala de produção para atender a demanda do mercado e assim recuperar o investimento aplicado durante a pesquisa. No entanto, mesmo sendo o aumento de escala produtiva em reatores batelada usualmente complexo e podendo demandar anos de estudos e testes, a atual indústria farmacêutica ainda está altamente vinculada ao seu uso (PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016).

No entanto, a química em fluxo tem se tornado algo usual em indústrias como a petroquímica, oferecendo alta produção e rentabilidade (PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016). Em escala laboratorial, a aplicação da síntese em fluxo contínuo ocorre através do uso da Tecnologia de Microrreatores (TMR). Essa tecnologia apresenta uma solução para a ampliação de escala através da perspectiva de desenvolver uma metodologia dentro do laboratório que possa ser facilmente implementada em escala de produção industrial sem perda da eficiência do processo. A proposta é reduzir o tempo de escalonamento com o simples aumento do número de microrreatores em paralelo, substituindo o processo atual de *scale-up* para o de *numbering-up*, o que reduz os prazos necessários para que os compostos cheguem à linha de produção (BAXENDALE, 2013; WILES; WATTS, 2014).

Neste trabalho nós investigamos a viabilidade da aplicação da TMR na indústria químico-farmacêutica como uma alternativa para a síntese de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs). Para o estudo foi realizada a síntese de um derivado da tiazolidina-2,4-diona (TZD) através da reação de condensação de Knoevenagel, que é uma das reações clássicas na química orgânica e possui grande importância na formação de ligações C-C. Atualmente existem diversos produtos manufaturados provenientes deste tipo de reação, tais como alcenos substituídos, nitrilas, ésteres, ácidos, fármacos e corantes (PRATAP *et al.*, 2011). A TZD pertence ao importante grupo de heterocíclicos que funcionam como bloco de construção de compostos com atividade biológica comprovada. Alguns desses compostos tornaram-se fármacos, como é o caso da rosiglitazona (Avandia[®]) comercializada na América do Norte, a lobeglitazona (Duvie[®]) comercializada no mercado asiático e a pioglitazona (Actos[®]) comercializada nos Estados Unidos, Europa e Brasil. A Figura 1 mostra a estrutura molecular dos três fármacos contendo o núcleo da TZD.

Figura 1 – Estrutura molecular dos fármacos atualmente comercializados, contendo o núcleo da TZD, para o tratamento da Diabetes *Mellitus* 2.

Fonte: Adaptado de Keil *et al.* (2015).

Especificamente falando da TZD, seus derivados normalmente possuem atividades anti-hipoclicêmica, anti-convulsionante, antifúngica, antimicrobiana, anticancerígena, entre outras (BAHARE *et al.*, 2015; MOHANTY *et al.*, 2014).

1.1 Tecnologia de Microrreatores (TMR)

Na Tecnologia de Microrreatores as reações ocorrem em condições micro fluídicas, dentro de microcanais em dispositivos com dimensões normalmente da ordem de 100 µm cujos volumes abrangem a faixa de microlitros (µL) a mililitros (mL) (MACHADO *et al.*, 2014; WILES; WATTS, 2012). Os microrreatores, dispositivos os quais suportam esses microcanais, podem ser obtidos através de microtecnologia ou também por junção de capilares, e fornecem diferentes tipos de fluxo de acordo com a geometria dos canais formados. Contudo, devido às suas pequenas dimensões, apresentam um número de *Reynolds* (Re) inferior a 10 e, diversas vezes, inferior a 1, o que garante um fluxo laminar (MACHADO *et al.*, 2014).

Em sua maioria, os microrreatores são moldados em um suporte, que pode ser constituído por diversos materiais como cerâmica, vidro, quartzo, aço inoxidável, teflon ou até mesmo algum tipo de material polimérico, que varia de acordo com o tipo de aplicação a qual servirá o microrreator (YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013). A Figura 2 mostra um esquema do tipo de microrreator utilizado no desenvolvimento deste trabalho.

Figura 2 - Esquema de um microrreator utilizado na química em fluxo.

A TMR oferece muitas vantagens quando comparada com o processo batelada para a síntese química. A alta relação superfície/volume proporciona aos microrreatores características como a) excelente controle de troca térmica, b) homogeneização mais eficiente, promovendo o aumento do contato entre moléculas, c) aumento da velocidade da reação, d) alta conversão e seletividade, e) segurança ao se trabalhar com reagentes e produtos tóxicos, f) redução da geração de resíduos e g) aumento da pureza do produto (BAXENDALE; BROCKEN; MALLIA, 2013; PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016; WILES; WATTS, 2012, 2014; XU *et al.*, 2015). Em geral, o controle de temperatura e pressão na TMR são mais fáceis quando comparados com reatores de batelada, possibilitando que reações sejam realizadas sob uma gama mais extensa de condições, e ainda resultando em um processo confiável e reproduzível (BAXENDALE; BROCKEN; MALLIA, 2013; PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016).

Um microrreator de fluxo contínuo é denominado desta forma pois o meio reacional flui continuamente pelos seus microcanais. O tempo médio de reação é determinado pela relação entre o volume do meio reacional pela vazão volumétrica do escoamento e é chamado de tempo médio de residência. Nos microrreatores, os reagentes são introduzidos através de bombeamento, o que permite que o fluxo seja ligado/desligado ou até mesmo alterado por meio de um computador. Vale ressaltar que os microrreatores de fluxo contínuo disponíveis hoje são, em sua maioria, automatizados, o que permite esse monitoramento que muitas vezes não é possível em reatores de batelada (DE SOUZA; MIRANDA, 2014; YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013).

Em reatores tradicionais (batelada), a ampliação de escala se dá por meio do aumento do volume do vaso reacional (*scaling-up*), o que traz o desafio de manter a mesma agitação e troca térmica de um reator menor. Como alternativa a essa problemática, a tecnologia de microrreatores oferece uma ampliação de escala em menor tempo com o simples aumento do número de reatores, processo este denominado de *numbering up*. Isso significa que a transferência do processo em bancada para uma escala industrial se dá pelo simples aumento

do número de microrreatores arranjados em paralelo com as mesmas características de otimização do processo (BAXENDALE, 2013; WILES; WATTS, 2014). Além disso, o uso do microrreator pode proporcionar um outro processo de escalonamento, o *scaling-out*, que consiste em manter um mesmo sistema trabalhando por diversas horas sem interrupção. Isso é possível devido a alimentação de reagentes neste equipamento ser contínua, eliminando assim a necessidade de paradas para reabastecimento.

Contudo, sua principal desvantagem refere-se à impossibilidade de trabalhar com reagentes e produtos insolúveis ou particulados, pois como o volume é muito pequeno, o material sólido pode provocar o entupimento dos microcanais (JENSEN, 2017).

1.1.1 Aplicações

A utilização de microrreatores de fluxo contínuo na indústria químico-farmacêutica apresenta inúmeras vantagens em todas as fases de desenvolvimento de novos fármacos ou até mesmo de fármacos já comercializados, desde a fase inicial até a produção (DE SOUZA; MIRANDA, 2014). Além disso, o uso do microrreator auxilia no desenvolvimento de bibliotecas de novas substâncias, uma vez que possibilita a realização da síntese de inúmeras moléculas de maneira rápida e automatizada. Ele também auxilia na compreensão de mecanismos de reações; na determinação da cinética e também na otimização das condições de uma determinada reação (JENSEN, 2017).

Com o avanço proporcionado pela comunidade científica em química em fluxo, o microrreator se mostrou uma verdadeira ferramenta possibilitando ampla gama de transformações químicas. Principalmente em sínteses contínuas (multi-etapas), através da incorporação de técnicas em pequena escala ou da adição de agentes de captura de fase sólida (JENSEN, 2017). Como resposta a esse avanço, ao longo dos anos tem crescido o número de publicações com APIs sendo produzidos através de síntese contínua em multi-etapas.

Como exemplo, Bogdan *et al.* (2009) fizeram uso da Tecnologia de Microrreatores para síntese do fármaco Ibuprofeno em três etapas sendo apenas a purificação final feita off-line. Em geral, este trabalho pioneiro permitiu a síntese do Ibuprofeno com pureza de 99% em apenas dez minutos de tempo médio de residência. Embora tenha sido atingido um rendimento de apenas 51%, isso foi equivalente a uma produtividade de 9 mg/mL.min.

Heider *et al.* (2013) no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) desenvolveram as etapas de síntese, obtenção e purificação em um sistema totalmente integrado em uma planta de obtenção do fármaco anti-hipertensivo Alisquireno em fluxo contínuo. O processo é iniciado

na síntese dos intermediários farmacêuticos e finalizado com os comprimidos do medicamento. Com uma carga horária total de 240h, aqueles autores obtiveram uma produção nominal de produção de 41g/h do fármaco, mantendo um rendimento de 90 a 95% ao longo de todo o processo.

Estes exemplos mostram a importância da aplicação da TMR na síntese de novos fármacos.

1.2 Tiazolidina-2,4-diona (TZD)

A tiazolidina-2,4-diona (Figura 3) é um derivado da tiazolidina que pertence a um grupo importante de heterocíclicos. Este composto foi sintetizado no final do século XIX por Libermann *et al.* (1881) *apud* Lima (1998), que elucidou sua estrutura através da isomerização do ácido tiocianoacético. Além disso, a TZD foi o primeiro composto que possibilitou a caracterização de um ciclo tiazol (LIMA, 1998).

Figura 3 – Estrutura molecular da tiazolidina-2,4-diona (TZD).

Fonte: Adaptado de Sindhu *et al.* (2015).

Porém, somente cerca de 100 anos após a sua descoberta, em 1975, a literatura informa a descoberta de uma classe de drogas proveniente da tiazolidina-2,4-diona. Após sofrerem modificação estrutural, esses derivados levaram a fármacos com atividade biológica comprovada, como é o caso da pioglitazona, descoberta no início da década de 80. Época também em que vários análogos da TZD condensada à aldeídos aromáticos foram sintetizados e suas respectivas atividades biológicas ligadas à sua estrutura específica foram elucidadas, demonstrando uma vasta e eficiente aplicação no controle de doenças (MOHANTY *et al.*, 2015). Na Tabela 1 estão discriminadas algumas características físico-químicas da TZD.

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas da tiazolidina-2,4-diona (TZD).

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

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

Visto que a TZD afeta genes e a indução destes genes apresentam diferentes atividades biológicas, houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações nesta molécula e utilizá-la para a síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes. Quanto às suas atividades farmacológicas as TZDs são conhecidas por apresentarem atividade anticancerígena, anti-HIV, anti-convulsão, antimicrobiana, anti-histamínica, anti-hipoglicêmica (diabetes *mellitus*) (MOHANTY *et al.*, 2015), antifúngica, anti-inflamatória, entre outros (BAHARE *et al.*, 2015; LIMA, 1998). Porém vale ressaltar que até o momento, a lista de efeitos biológicos induzidos pelos derivados da TZD está longe de ser completa (MOHANTY *et al.*, 2015).

1.2.1 Síntese e reatividade da TZD

Segundo Brown (1961) existem diversas maneiras de se obter a TZD. Porém, a rota mais utilizada, talvez por facilidade ou baixo custo, é através da reação entre tiouréia e ácidos ou ésteres α -halogenados. Para a síntese da TZD utilizamos o método descrito por Pattan *et al.* (2005), utilizando o ácido cloroacético.

O mecanismo reacional para a obtenção da tiazolidina-2,4-diona se dá através do ataque ao carbono 2 do ácido cloroacético pelo par de elétrons livres do enxofre da tiouréia, permitindo uma substituição nucleofílica de 2ª ordem e subsequente eliminação de HCl. A partir deste instante acontece uma clivagem, por ataque nucleofílico intramolecular, do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio sobre o carbono carboxílico, gerando H₂O. Por fim, a hidrólise

na posição 2 do grupo imino catalisada pela consequente formação de HCl durante a reação, leva a formação da tiazolidina-2,4-diona (Figura 4).

Figura 4 – Esquema geral para a obtenção da tiazolidina-2,4-diona.

A reatividade da TZD se concentra, basicamente, nas posições 3 e 5 de sua molécula. Esse fato é comprovado pela literatura, uma vez que a grande maioria dos artigos são voltados para reações nestas posições (LIMA, 1998). As reações comumente utilizadas na síntese de derivados da TZD são n-alquilação, reação de Mannich e condensação de Knoevenagel utilizando aldeídos aromáticos como mostra a Figura 5 (LIMA, 1998).

Figura 5 – Reações comumente realizadas no anel de tiazolidina-2,4-diona.

Fonte: Adaptado de Lima (1998).

Estas reações são utilizadas nos fármacos atualmente comercializados e que possuem a TZD como seu núcleo ativo, como a rosiglitazona (Avandia[®]), a lobeglitazona (Duvie[®]) e a pioglitazona (Actos[®]), citado anteriormente.

1.2.2 Síntese dos derivados da TZD

A condensação de Knoevenagel (Figura 6) é uma das reações clássicas orgânicas que possuem grande importância na formação de ligações C-C. Hoje já existem diversos produtos

manufaturados provenientes deste tipo de reação (PRATAP *et al.*, 2011). Esta síntese consiste na reação entre um composto carbonílico que não possua um H ácido e um composto que contenha grupo metileno ativado, formando um aduto com uma ligação dupla carbono-carbono (C=C). O mecanismo da reação se dá por duas etapas essenciais, sendo a primeira referente à adição nucleofílica à carbonila e a segunda à eliminação de uma molécula de água, ocorrendo a formação de ligação C=C (CUNHA; DE SANTANA, 2012).

Figura 6 – Esquema geral da condensação de Knoevenagel.

Fonte: Sigma-Aldrich, 2017.

Este tipo de reação está normalmente ligada à necessidade do aumento ou da funcionalização da cadeia carbônica. Mishra *et al.* (2015) empregou essa reação tanto para a síntese dos derivados tiazolidínicos como para a síntese da coumarina, outro composto no qual esta reação é largamente utilizada.

A condensação da TZD com aldeídos tem apresentado grande interesse, uma vez que seus derivados são importantes elementos estruturais na química medicinal e são conhecidos como “*building blocks*”, ou seja, blocos de construção de moléculas com atividade biológica (PRATAP *et al.*, 2011).

Na condensação, o grupo metileno na posição 5 do anel apresenta um caráter nucleofílico e a reação ocorre normalmente na presença de uma base com a TZD reagindo sob forma de um ânion que tem o seu favorecimento devido as carbonilas das posições 2 e 4 (LIMA, 1998).

O mecanismo reacional para obtenção do 5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona ocorre basicamente em duas etapas. Inicialmente há a ionização do grupo metileno em presença de uma base, que ocorre com a retirada de um hidrogênio. Posteriormente há um ataque desse carbânion à carbonila do aldeído, ligando-os. O próton inicialmente retirado é sequestrado pelo oxigênio formando uma hidroxila na posição 6. Então, o próton do carbono α-carbonila do anel da TZD é atacado pela base, sendo retirado, formando um novo cátion no metileno do anel tiazolidínico. Rapidamente há um novo sequestro do próton retirado pela base, por parte da hidroxila, formando uma molécula de água. A seguir há eliminação dessa molécula de água

com a formação de uma dupla ligação entre os carbonos, e assim se obtém o composto de interesse. O mecanismo reacional está esquematizado na Figura 7.

Figura 7 – Mecanismo reacional da síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Na síntese de derivados tiazolidínicos existe a possibilidade de formação de isômeros *Z* e *E* devido ao carbono vicinal (Figura 8), porém há divergências quanto a sua formação e proporção uma vez que literaturas se dividem quanto a esse tema.

Figura 8 – Configuração dos possíveis isômeros *Z* ou *E* obtidos na síntese do 5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Lima (1998) afirma que esta reação é estereoespecífica, ou seja, ocorre apenas a síntese de um dos isômeros, mas não informa qual deles. No entanto, ele explica que a partir da constante de acoplamento obtida através da espectrometria de RMN, determina-se a configuração do isômero.

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

O mesmo foi relatado por Otanná *et al.* (2005) que também determinaram a configuração *Z* para análogos 5-arilideno-2-imino-4-tiazolidiona através da determinação da influência magnética sobre o deslocamento do hidrogênio no metileno em análise de ^1H RMN. Quando o singlete aparece entre 7,70 – 7,75 ppm é configuração *Z*, já para *E* o singlete sempre aparecerá em campo inferior a 7,70 ppm.

Bruno *et al.* (2002) afirmam nunca ter obtido isômeros *E*, mesmo fazendo a reação com diferentes procedimentos experimentais, como condensação em temperatura ambiente, adição de ácido acético ao meio reacional na presença de acetato de sódio, ou utilizando tolueno como solvente.

Comparando-se as estruturas moleculares dos 2 isômeros (Figura 7) se verifica que há impedimento estérico quando esta encontra-se na configuração *E* devido à aproximação da carbonila ao próton na posição *orto* do anel, o que não ocorre na configuração *Z*. Essa constatação corrobora com o efeito “*push-pull*”, que consiste na rigidez da dupla ligação devido à presença de um grupo sacador de elétrons de um lado da dupla e um grupo doador do outro lado, fazendo com que a ligação π seja muito polarizada, com o caráter de ligação σ , aumentando sua rotação. Dessa forma, é evidente que a molécula em conformação *Z*, apresenta uma maior estabilidade por apresentar um menor impedimento estérico.

1.3 Diabetes *Mellitus* tipo 2

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). As complicações a longo prazo da diabetes *mellitus* incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, ela está associada ao aumento do risco de doença cardiovascular (RICHTER *et al.*, 2007).

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, que é responsável por uma alimentação inadequada (DARWISH *et al.*, 2016; MAJI; SAMANTA, 2017).

Existem dois tipos de diabetes *mellitus*: a tipo 1 ocorre quando as células do corpo que produzem a insulina são eliminadas pelo sistema imunológico, ocasionando uma deficiência absoluta; enquanto que na do tipo 2, as ações e a secreção da insulina são prejudicadas por dois defeitos fisiopatológicos: (1) resistência à insulina resultando no aumento da glicose hepática e diminuição da glicose periférica, (2) função de secreção das células prejudicadas. Dessa forma o corpo ou não produz insulina suficiente ou não a usa de maneira apropriada (RICHTER *et al.*, 2007).

Não existe uma cura para nenhum dos dois tipos de diabetes. Entretanto, existem maneiras de manter a diabetes sob controle se baseando no controle glicêmico, através da combinação de exercícios físicos regulares, dieta e medicamentos que reduzem o índice de glicose no sangue (ROY *et al.*, 2013; AKHTAR *et al.*, 2014). Para o tratamento de doenças hepáticas gordurosas não alcóolicas (o acúmulo de gordura no fígado) em diabetes *mellitus* tipo 2, a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e *American Gastroenterological Association* (AGA) indicam o uso de derivados da tiazolidinadiona (LEE *et al.*, 2017).

1.4 Solventes

Ao dissolver um soluto em um solvente seus íons ou moléculas são separados pelas moléculas de solvente sendo esse processo denominado de solvatação. Isso significa que o solvente influencia nas interações de dipolo do íon fazendo com que este seja estabilizado. No caso de substâncias sólidas, a estrutura cristalina ordenada é desmontada e, por consequência, ocorre um rearranjo desordenado quando em solução. Além disso, para que esse fenômeno ocorra, existe a necessidade de que haja energia suficiente para que seja possível romper as forças interiônicas ou intermoleculares promovendo a formação de novas forças atrativas entre soluto e o solvente (MORRISON & BOYD, 1996; BRUICE, 2006; SOLOMONS & FRYHLE, 2012).

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 (BYRNE *et al.*, 2016).

A maior parte da síntese de compostos heterocíclicos na química orgânica é realizada através do uso de solventes, dessa forma é essencial a compreensão de como esse componente do meio reacional pode afetar a síntese (MORRISON & BOYD, 1996).

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

A busca por solventes sustentáveis é uma meta da indústria químico-farmacêutica. Grandes indústrias como Pfizer, 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. Através desses estudos as empresas não só reduziram o uso de solventes indesejáveis como também conseguiram promover a substituição por solventes quimicamente semelhantes sem alteração do processo (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, especialmente o metanol e o etanol que são produzidos a partir de fontes renováveis (BYRNE *et al.*, 2016; DUNN, 2012).

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). 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. Já 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).

1.5 Intensificação de processos

O termo Intensificação de Processos (IP) foi introduzido inicialmente como um conceito de redução do tamanho de plantas em várias ordens de grandeza. No entanto, o seu termo ganhou abrangência e atualmente é usado para indicar quando há uma combinação de vários avanços inovadores em engenharia química. A miniaturização da planta e a integração das operações unitárias foram os objetivos dos pioneiros neste campo e, de fato, ainda são vistos como objetivos-chave. Mais tarde, a definição foi ampliada para o desenvolvimento de plantas mais compactas, mais limpas, mais rentáveis e mais seguras, proporcionando o aumento da capacidade, aumento da produção e produtividade, maior vazão mássica ou rendimento, diminuição de uso de energia e redução de resíduos (LUTZE; GANI; WOODLEY, 2010; MOULIJN; MAKKEE; VAN DIEPEN, 2013; STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000).

A intensificação sempre se concentrou na faixa entre macro e meso escala, porém hoje ela abrange toda as escalas, desde a macro até a nano escala. Um exemplo pode ser a catálise, algo intrínseco a uma síntese química e que acontece em escala molecular. Um novo catalisador pode permitir uma rota de processo completamente nova através da otimização da cinética reacional, o que garantiria, por exemplo, maximizar a taxa de reação das reações desejadas e minimizar as taxas de reações indesejadas. Esse pode ser um bom exemplo de intensificação do processo (MOULIJN; MAKKEE; VAN DIEPEN, 2013).

Existem quatro princípios básicos na definição moderna de intensificação de processos, segundo Gerven & Stankiewicz (2009) os princípios são: 1) maximizar a efetividade dos eventos intra e intermolecular, 2) proporcionar a cada molécula a mesma experiência de processo, 3) otimizar as forças motrizes em cada escala e maximizar a área de superfície específica à qual essas forças se aplicam e 4) maximizar os efeitos sinérgicos dos processos parciais. Como vantagens disso, é possível obter grandes melhorias e maior conhecimento sobre todo o processo, com isso há a possibilidade de maior controle no seu interior e no processo como um todo com a eliminação de alguns erros que impedem que o processo atinja o máximo de rendimento executável.

Existem muitas formas de se intensificar um processo, no entanto o que não existe é uma metodologia sistematizada para a escolha de reagentes, rotas ou equipamentos necessários para atingir a intensificação. Sendo assim, para se atingir esse objetivo é necessário pesquisar e estudar diferentes parâmetros do processo desejado com o objetivo de aumentar a probabilidade de sucesso da implantação.

Muito se tem estudado, nas últimas décadas, sobre a miniaturização de equipamentos com o propósito de intensificar processos tecnológicos. Tecnologia de processo e tecnologia de microssistemas são temas interdisciplinares que abrangem as áreas da química, física, biologia e engenharias (KOCKMANN; ROBERGE, 2009; STANKIEWICZ; MOULIJN, 2000).

Em 2005, o *Green Chemistry Institute* (GCI) da *American Chemical Society* (ACS) em conjunto com as indústrias farmacêuticas Pfizer, GlaxoSmithKline, Boehringer, Eli Lilly, DSM, Johnson & Johnson, AstraZeneca e Merck (USA), promoveram uma mesa redonda para discutir a integração da química e da Engenharia verde na indústria farmacêutica afim de desenvolver e produzir novos fármacos. Neste evento foram definidas as principais áreas de pesquisa, sendo a intensificação de processos e, principalmente, o processo em fluxo contínuo foram um dos temas prioritários (JIMÉNEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2011).

2 JUSTIFICATIVA

A Tecnologia de Microrreatores vêm se estabelecendo ao redor do mundo, tanto em aplicações laboratoriais na geração de bibliotecas químicas, quanto na indústria químico-farmacêutica na produção de fármacos e produtos intermediários. Porém, ainda não foi relatada nenhuma aplicação industrial no Brasil e apenas alguns grupos de pesquisa utilizam a TMR na transposição de processos batelada para fluxo contínuo. Desta forma há necessidade de se ampliar o estudo e aplicações de microrreatores na área científica de modo que esta tecnologia possa ser transferida para a indústria químico-farmacêutica nacional.

Neste trabalho, pela primeira vez, foi sintetizado um composto intermediário para a obtenção de um fármaco para tratamento da diabetes *melittus* 2, em fluxo contínuo. Com isso foi possível explorar temperaturas elevadas no microrreator, de modo a obter maiores rendimentos do produto em menor tempo do que na síntese em processo batelada. Essa condição também é possível de ser atingida no processo batelada, porém de maneira muito mais exaustiva e cautelosa.

Os resultados do trabalho poderão auxiliar no desenvolvimento de mini plantas para síntese de fármacos em fluxo contínuo. Algumas mini plantas já estão em operação no mundo, porém, nenhuma no Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Este trabalho visa a transposição da síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em processo batelada para o processo em fluxo contínuo em microrreator capilar. Sua síntese será realizada tanto em batelada quanto em microrreatores, a fim de comparar e demonstrar a eficiência e viabilidade da utilização da TMR em indústrias químico-farmacêuticas.

O esquema geral para obtenção do derivado tiazolidínico se dá através de uma condensação no carbono da função aldeído com o carbono 5 da molécula de TZD, como mostrado na Figura 9.

Figura 9 – Esquema geral da síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar o melhor solvente (metanol, etanol e n-propanol) na síntese do produto no processo batelada;
- Determinar o melhor promotor da reação dentre as bases dietilamina, di-n-butilamina, trietilamina e piperidina na concentração fixa de 0,053 M (3,2mmol) em solvente etanol;
- Determinar as condições operacionais no processo batelada em termos da concentração da base e tempo de reação que maximizam a conversão dos reagentes e rendimento do produto;
- Para as melhores condições operacionais determinadas no processo batelada (conversão dos reagentes, rendimento do produto, velocidade inicial da reação e tempo de reação), transpor a síntese para o processo em fluxo contínuo no microrreator para os 3 solventes testados;

- Determinar as melhores condições operacionais no microrreator em termos de temperatura e tempo médio de residência que proporcionam o aumento da conversão dos reagentes e rendimento do produto além dos obtidos no processo batelada;
- Comparar os processos em batelada e em fluxo contínuo no microrreator em termos de conversão do reagente limitante, rendimento e produção do produto;
- Determinar o número de microrreatores necessários para se obter a mesma produção de uma batelada em cada uma das condições estudadas;
- Caracterizar o produto obtido por ponto de fusão, IR, RMN e DSC.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

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

4.1.1 Reagentes químicos

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

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

4.1.2 Equipamentos

O equipamento utilizado para a obtenção do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em microrreator é constituído de 1 bomba de seringa de 2 canais da marca Syrris, modelo Asia. Cada canal possui duas seringas, uma de 1 mL e outra de 0,5 mL, que foram utilizados para o bombeamento contínuo do meio reacional através de 2 microrreatores de vidro borosilicato com volume interno de 1000 µL com capacidade para pressão máxima de 20 bar e temperatura de 250°C, associados em série. Para que fosse possível realizar ensaios acima da temperatura ambiente, os microrreatores foram imersos em banho termostatizado contendo óleo de silicone, o qual possibilitou a variação e o controle de temperatura. O controle de pressão foi realizado através de um “*back pressure regulator*” (BPR) da empresa Syrris, modelo Asia, pois, pressurizando o sistema pode-se trabalhar em temperaturas muito acima do ponto de ebulição normal dos solventes. Para que fosse possível efetuar as amostragens e coleta do produto à

temperatura ambiente, o meio reacional foi resfriado na saída do microrreator através de um sistema de resfriamento. Isso foi necessário uma vez que o meio estava em temperaturas acima do ponto de ebulição normal do solvente. O sistema de resfriamento consiste de mangueira de PTFE ($L = 1\text{ m}$, $\phi_i = 0,5\text{ mm}$) submersa em um béquer contendo água a 4°C .

A Figura 10 mostra o sistema completo, onde se pode identificar o equipamento experimental utilizado nos ensaios com microrreator em fluxo contínuo consistindo de sistema de bombeamento de 2 canais do tipo seringa e pistão, além dos frascos para alimentação dos reagentes ao microrreator (A), microrreatores de vidro (B), que estão imersos no sistema de aquecimento com agitação (C), sistema de resfriamento do meio reacional (D), regulador de pressão (*Back Pressure Regulator*) (E) e sistema de coleta automática de amostras (F).

Figura 10 – Equipamento experimental utilizado nos ensaios com microrreator em fluxo contínuo. (A) Bombas e frascos de alimentação dos reagentes; (B) microrreatores de vidro; (C) sistema de aquecimento com agitação; (D) sistema de resfriamento do meio reacional; regulador de pressão (E) e (F) sistema de coleta automática de amostras utilizados na síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Para a quantificação e caracterização do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Medidor de ponto de fusão modelo M – 560 da empresa Buchi Labortechnik AG. (Flawil, Suíça), localizado na Central Analítica da FCF/USP;
- Espectrômetro de Infra-Vermelho com transformada de Fourier (FT-IV) utilizado para a determinação dos grupos funcionais dos compostos modelo IRAffinity-1 da Shimadzu (Tokio, JP), localizado na Central Analítica da FCF/USP;

- “*High Performance Liquid Chromatography*” (HPLC-UV) utilizado para a determinação da concentração dos reagentes e produtos e, conseqüentemente, da conversão de reagentes e rendimento de produto modelo Prominence 20AD da Shimadzu, equipado com coluna Ascentis C18, 5µm, 25cm, localizado no Laboratório Instrumental Multi-usuário da FCF/USP;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear – RMN utilizado para a identificação dos compostos modelo Bruker Avance 300, da empresa Bruker Corp (Massachusetts, USA), localizado na Central Analítica da FCF/USP;
- Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) utilizado para a determinação da pureza dos compostos modelo DSC Q10, TA Instruments (Delaware, USA), localizado na Central Analítica do IQ/USP.

4.2 Métodos

4.2.1 Síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em batelada

Em dois frascos reagentes de 100 mL foram preparadas as seguintes soluções: ao frasco (A) foi adicionado 4,0 mmol de TZD em 30 mL de solvente. Ao frasco (B) foi adicionado 4,0 mmol de p-hidroxibenzaldeído em 30 mL de solvente. As soluções foram mantidas sob agitação por 20 minutos entre 22-25°C para garantir a total dissolução da TZD e do aldeído. Em seguida, foram amostrados 20 µL de cada frasco reagente e transferidos para vials contendo 1.500 µL de solução inibidora da reação [993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial] com objetivo de determinar curvas de calibração. Os solventes empregados neste estudo foram metanol, etanol e n-propanol.

Um balão de fundo de redondo de três bocas de 125 mL foi fixado a uma manta aquecedora sob um condensador Allhin. Em uma das bocas foi fixado um termômetro e, através da terceira boca foram adicionadas as soluções A e B e, posteriormente, foi adicionada uma adaptação para coleta de amostragem do meio reacional (uma agulha Medax, mod. Chiba 18G x 200 mm, transpassada por uma rolha de silicone). Aqueceu-se o meio reacional até a temperatura de ebulição do solvente e em seguida foi adicionado 3,2 mmol de piperidina.

A adição da base foi definida como instante inicial da reação (0 min), e a partir deste instante foram efetuadas coletadas ao longo da reação, nos seguintes intervalos: 2, 4, 8, 12, 16, 20, 80, 180, 330, 480, 630 e 780 min. As amostras de 20µL coletadas do meio reacional foram

transferidas para vials para posterior análise em HPLC-UV para quantificação do reagente limitante e do produto. A solução consistia de 1500 μL de solução inibidora da reação [993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial].

Após as 13h de refluxo a reação foi interrompida com a imersão do balão em banho de gelo. Posteriormente o meio reacional foi transferido para um béquer de 250 mL e o produto bruto foi cristalizado com a adição de 5 mL de ácido acético, 60 mL de água destilada e o produto foi transferido a um refrigerador com temperatura próxima a 4°C onde foi mantido por 24h para cristalização do produto. Posteriormente o produto foi transferido para um freezer à -20°C e mantido por mais duas horas para manter aumentar a eficiência da cristalização. O meio foi então filtrado a vácuo e o sólido retido no papel de filtro VETEC (papel filtro quantitativo, modelo 3551, 7,5 μm , ϕ = 9 cm) foi transferido para um dessecador contendo sílica e P₂O₅ onde foi mantido por 24h. Após completamente seco, foi determinada a massa do produto bruto.

A Figura 11 mostra o fluxograma do procedimento de síntese do produto desejado em reator batelada.

Figura 11 – Fluxograma de síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em reator batelada.

4.2.1.1 Purificação do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona

Após a secagem no dessecador, o produto bruto foi retirado do papel de filtro com o auxílio de uma espátula e transferido para um béquer de 250 mL, ao qual foi adicionado

aproximadamente 40 mL de etanol em ebulição. O béquer foi mantido em uma chapa aquecedora com agitação magnética até total solubilização do produto. Em seguida, a solução foi filtrada a quente para outro béquer de 100 mL, usando papel de filtro VETEC (faixa preta, 26-44 μm , $\phi = 15\text{ cm}$) 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 promover uma formação lenta e adequada dos cristais. Após esse período, o béquer contendo o produto foi transferido para o freezer (-20°C) para aumentar a eficiência da cristalização. O produto foi filtrado a vácuo e o papel de filtro (Nalgon, mod. 3551, 7,5 μm , di=9cm) contendo o produto recristalizado foi transferido para um dessecador contendo sílica e P_2O_5 . Após completamente seco foi determinada a massa do produto purificado.

A Figura 12 mostra o procedimento de purificação do produto desejado através de recristalização em etanol.

Figura 12 – Fluxograma do procedimento de purificação do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona, por recristalização em etanol.

4.2.2 Síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em fluxo contínuo

Para a síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona no microrreator foram preparadas, inicialmente, duas soluções em frascos reagentes de 100 mL identificados como A e B. No frasco A foram adicionados 8,0 mmol de TZD em 60 mL de solvente e a solução foi agitada por 20 min à $22-25^{\circ}\text{C}$ para garantir total solubilização. Posteriormente foram adicionados 6,4 mmol de piperidina e houve mais uma breve agitação. Já no frasco B foram adicionados 8,0 mmol de p-hidroxibenzaldeído em 60 mL de solvente e a solução foi agitada por 5 min à $22-25^{\circ}\text{C}$ para garantir total solubilização. Assim como no processo em batelada, foram coletadas amostras de 20 μL de cada frasco reagente e transferidos para vials contendo 1.500 μL de solução inibidora da reação [993,4 mL ACN/ H_2O (50/50) + 6,6 mL ácido acético

glacial] com objetivo de determinar curvas de calibração. Os solventes empregados neste estudo foram os mesmos para o processo batelada: metanol, etanol e n-propanol.

Nos frascos A e B foram imersas mangueiras conectadas às bombas de seringa, que alimentaram, separadamente, as soluções ao microrreator, que por sua vez, estava previamente imerso em banho de óleo já na temperatura desejada. Para o estudo da conversão da TZD e rendimento do produto em função do tempo foram feitas amostragens de 20 μL de cada frasco reagente e transferidos para vials contendo 1.500 μL de solução inibidora da reação [993,4 mL ACN/H₂O (50/50) + 6,6 mL ácido acético glacial] nos tempos médios de residência 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min para cada temperatura estudada (68, 78, 98, 120, 140 e 160°C). O processo de obtenção e purificação do produto foi o mesmo realizado para o processo em batelada. A Figura 13 mostra o esquema básico de síntese em fluxo contínuo no microrreator.

Figura 13 – Esquema de síntese do produto (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em fluxo contínuo em microrreator capilar. (1) tiazolidina-2,4-diona, (2) p-hidroxibenzaldeído, (3) piperidina e (4) produto.

Para que fosse possível trabalhar com solventes acima do seu ponto de ebulição a 1 atm, houve a necessidade de pressurizar o sistema com um *Back Pressure Regulator* (BPR), para de garantir que não houvesse a vaporização do solvente quando o mesmo estivesse dentro do microrreator. A pressão do sistema foi ajustada de acordo com as Tabelas 2, 3 e 4, que mostram a pressão mínima e a ideal de trabalho para os solventes metanol, etanol e n-propanol, respectivamente.

Tabela 2 – Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido (metanol).

Metanol		
Temperatura (°C)	Pressão de vapor (bar)	Pressão de operação mínima (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
150	13,3	14,3
160	16,6	17,6
Obs.: Pressões manométricas		

Tabela 3 – Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido (etanol).

Etanol		
Temperatura (°C)	Pressão de vapor (bar)	Pressão de operação mínima (bar)
78	0,1	1,1
90	0,7	1,7
100	1,2	2,2
110	2,1	3,1
120	3,2	4,2
130	4,6	5,6
140	6,3	7,3
150	8,4	9,4
160	10,7	11,7
Obs.: Pressões manométricas		

Tabela 4 – Temperatura do ensaio e pressão necessária para manter o meio reacional no estado líquido (n-propanol).

n-Propanol		
Temperatura (°C)	Pressão de vapor (bar)	Pressão de operação mínima (bar)
98	0,1	1,1
120	1,6	2,6
140	3,9	4,9
150	5,5	6,5
160	7,1	8,1
Obs.: Pressões manométricas		

Cada ensaio no microrreator correspondia a um determinado valor de temperatura e de tempo médio de residência, que é uma relação entre o volume do microrreator e a vazão total do escoamento (Equação 1).

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

Onde 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.

O ajuste da vazão determina também o tempo de descarte no microrreator. O tempo médio de residência é equivalente ao tempo de reação no reator batelada e significa, em média, o tempo em que a molécula permanece dentro do reator em fluxo contínuo; já o tempo de descarte é o tempo necessário para que, após o ajuste da nova vazão, se possa garantir que todo o meio reacional (do ensaio anterior) contido nos microrreatores e nas mangueiras de saída dos microrreatores sejam descartados e não interfira nos ensaios seguintes. A determinação do tempo de descarte é apresentada na equação 2.

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

Denomina-se “tempo médio de residência”, pois o microrreator não é ideal, conseqüentemente ocorre dispersão axial 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 serão discutidos na seção 5.2.1, já a metodologia utilizada no estudo da DTR, encontra-se no Apêndice B.

A Tabela 5 mostra o planejamento de amostragens de acordo com os tempos médios de residência desejados. Nela são mostradas as vazões necessárias para cada solução, a vazão total de ambas e o tempo para descarte.

Tabela 5 – Tempo médio de residência, tempo de coleta e tempo de descarte no microrreator.

Amostra	Tempo médio de residência (min)	Vazão solução 01 (μL/min)	Vazão solução 02 (μ/min)	Vazão total (μL/min)	Tempo de coleta (s)	Tempo de descarte (min)
01	2	500	500	1000	6	8*
02	4	250	250	500	12	5
03	8	125	125	250	24	10
04	12	83,5	83,5	167	36	15
05	16	62,5	62,5	125	48	20
06	20	50	50	100	60	25

*Os ensaios foram sempre iniciados com a maior vazão e tempo de descarte de 8 min, visto que no início da operação era necessário garantir que todo o volume do sistema, desde as mangueiras de sucção nos frascos de alimentação das soluções A e B, bombas, microrreatores e mangueiras de coleta estivessem preenchidos com o meio reacional do ensaio a ser realizado.

O maior tempo médio de residência utilizado no microrreator foi fixado em 20 min, pois foi o tempo considerado coerente 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 6.

Tabela 6 – Temperaturas estudadas no microrreator para os solventes metanol, etanol e n-propanol.

	Metanol	Etanol	n-Propanol
$T(^{\circ}\text{C})$	67	----	----
	78	78	----
	98	98	98
	120	120	120
	140	140	140
	160	160	160

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.

4.3 Métodos Analíticos

4.3.1 Curva de calibração e análise em HPLC-UV

A Cromatografia líquida de alta performance foi utilizada para determinar a concentração da TZD e do produto em amostras coletadas nos instantes discriminados na seção 4.2.2. Para a TZD e produto, foram utilizadas as seguintes condições:

- TZD ($t_{\text{Retenção}} = 2,1$ min): 225nm, 60% ACN/H₂O (v/v), vazão = 1,2mL/min, volume de injeção = 15µL.
- 5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona ($t_{\text{Retenção}} = 2,4$ min): 350nm, 60% ACN/H₂O (v/v), vazão = 1,2mL/min, volume de injeção = 20µL (0, 4, 20 min), 10µL (80 min), 5µL (330, 360, 600 min).

A quantificação das amostras foi realizada correlacionando-se os resultados a uma curva de calibração previamente obtida com TZD e produto puros. As curvas de calibração utilizadas ao longo do trabalho encontram-se no Apêndice C.

4.3.2 Determinação do ponto de fusão

A determinação do ponto de fusão foi realizada utilizando o equipamento descrito na seção 4.1.2. Para tanto, foram utilizados tubos capilares de diâmetro interno de 1mm com uma das extremidades previamente fechada. A determinação do ponto de fusão de cada ensaio foi realizada em triplicata. O preparo da amostra consistiu em introduzir cerca de 5 mg de produto, equivalente a uma altura de cerca de 7mm de produto dentro do tubo.

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

4.3.3 Caracterização do Produto por Ressonância Magnética Nuclear

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

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

4.4 Metodologia de análise dos resultados

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

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

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

Onde:

N_{A0} = quantidade inicial do reagente limitante (molar);

N_A = quantidade final do reagente limitante (molar).

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 Equação 4:

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

Onde:

N_{P0} = quantidade inicial do produto formado (molar);

N_P = quantidade final do produto formado (molar);

a = coeficiente estequiométrico do reagente limitante;

p = coeficiente estequiométrico do produto formado.

A Velocidade inicial ($V_{inicial}$) é determinada pela eq. (5) e é a razão entre o 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).

Foram determinados os valores de desvio padrão dos ensaios. O desvio padrão, DP , é definido como uma medida de dispersão em torno da média populacional de uma variável aleatória (Eq. 6).

$$DP = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n-1)}} \quad (6)$$

Onde:

$\bar{x}$ = Média das amostras;

n = número de amostras.

Para que fosse possível determinar o número de microrreatores associados em paralelo, antes foi determinado a produção no batelada e no microrreator Equações (7) e (8). A produção é a razão entre a quantidade em massa que é produzida para um determinado tempo de reação.

$$P_{r^{batelada}} = \frac{C_{final} \times V_R}{t_{batelada}} \quad (7)$$

$$P_{r^{microrreator}} = Q_{total} \times C_{saída} \quad (8)$$

Onde:

C_{final} = concentração de produto no final do batelada (g/L);

V_R = volume do reator batelada (L);

$t_{batelada}$ = tempo do batelada (min)

Q_{total} = vazão total do microrreator (L/min)

$C_{\text{saída}}$ = concentração de produto na saída do microrreator (g/L).

Com o objetivo de comparar o processo batelada com o processo em fluxo contínuo no microrreator foi determinado o número de microrreatores ($n^{\circ}MR$) associados em paralelo necessário para se atingir a mesma produção obtida em uma batelada. O $n^{\circ}MR$ é a razão entre a produção no processo batelada após a formação total de produto pela produção no microrreator em fluxo contínuo (Eq. 8).

$$n^{\circ}MR = \frac{p_r^{\text{batelada}}}{p_r^{\text{microrreator}}} \quad (9)$$

Onde:

$n^{\circ}MR$ = número de microrreatores associados em paralelo que correspondem a um batelada;

P_r^{batelada} = produção média no processo batelada (g/min);

$P_r^{\text{microrreator}}$ = produção média no processo em fluxo contínuo (g/min).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Estudos em processo batelada

5.1.1 Determinação do tempo de reação

Os primeiros ensaios foram realizados com o intuito de se determinar o tempo de reação necessário para se obter um elevado rendimento do produto ($> 90\%$) na síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em batelada, utilizando etanol em refluxo (78°C). Mishra *et al.* (2015) informam tempos de reação de 30 a 35h, enquanto outros autores informaram que a mesma síntese ocorrem em tempo de reação de até 24h (GILES *et al.*, 2000; KEIL *et al.*, 2015; PAREKH; JUDDHAWALA; RAWAL, 2013). No entanto, esse tempo de reação ainda é muito longo e, até o momento, nenhum estudo em função do tempo de reação foi encontrado na literatura, portanto um estudo deste tipo foi realizado para verificar se realmente existe a necessidade de um tempo tão longo quanto os que são propostos na literatura. A Figura 14 mostra as curvas médias de conversão do reagente limitante (TZD) e rendimento do produto obtidas através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-UV).

Figura 14 – Conversão média da TZD e rendimento médio do produto no processo batelada, utilizando etanol como solvente. Barra de erros: desvio padrão.

Estes resultados mostram, no geral, que um tempo de reação de apenas 10,5h (instante 630 min) é suficiente para obter rendimento máximo do produto (92%) uma vez que o próximo instante 780 min, já mostra a reação estabilizada após um intervalo de 2,5h. Isso garante que

não existe a necessidade de 24 a 35h de tempo de reação como informa a literatura para que se atinja uma alta conversão. Os resultados obtidos mostram que só essa aplicação no processo já levaria a uma grande redução no tempo de reação atual e consequente diminuição no consumo de energia.

Os resultados do estudo mostrado na Figura 14 foram obtidos de 3 ensaios repetidos. Os resultados estatísticos dos ensaios estão mostrados nas Tabela 7.

Tabela 7 – Valores de desvio padrão, intervalo de confiança da conversão da TZD e rendimento do produto em etanol.

<i>t</i> (min)	Conversão da TZD			Rendimento do produto		
	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	16,9	11,1	11,7	4,1	1,1	1,1
20	22,7	1,8	2,0	18,3	0,6	0,6
80	44,4	2,0	2,2	45,7	0,7	1,2
180	63,3	4,8	5,1	62,9	4,8	4,5
330	76,6	0,4	0,4	80,7	1,5	2,3
480	87,4	3,5	3,6	87,9	0,3	0,3
630	88,0	1,1	1,5	92,5	1,8	1,8
780	89,8	2,2	2,1	91,8	2,2	2,7

Os valores de desvio padrão foram calculados a partir da eq. (6). Um grande desvio padrão indica que os pontos dos dados estão espalhados longe da média e um pequeno desvio padrão indica que os resultados estão agrupados próximo da média. A Tabela 7 mostra que houve precisão nos valores dos ensaios devido ao baixo valor de desvio padrão.

Também foi determinado o intervalo de confiança das médias através da amplitude, que é definida como a maior distância negativa e positiva do valor médio dos ensaios. Desta forma, todos os resultados se encontram dentro do intervalo de confiança mostrados na Tabela 7.

5.1.2 Estudo de solventes

Ainda com o propósito de otimizar a reação em batelada antes de efetuar sua transposição para o microrreator, foi realizado um estudo de solventes, os quais influenciam significativamente a cinética das reações (BYRNE *et al.*, 2016), proporcionando um aumento das taxas de conversão dos reagentes e rendimento do produto, o que consequentemente leva a

uma significativa redução de geração de resíduos e do consumo de energia. Além disso, na síntese de APIs o solvente representa cerca de 80% dos materiais utilizados no processo. Devido a isso, a busca por um solvente que cause menor impacto ambiental se faz necessária. Daí a importância e necessidade de se fazer uma escolha adequada de solvente. Para este estudo de conversão da TZD e rendimento do produto em função do tempo foram utilizados os solventes metanol, etanol e n-propanol. A Figura 15 mostra os resultados para a conversão da TZD e a Figura 16 para rendimento do produto. A escolha dos álcoois foi feita a partir de uma lista de solventes preferíveis para a indústria químico-farmacêutica (BYRNE *et al.*, 2016; DUNN, 2012).

Figura 15 – Influência do solvente na conversão do reagente limitante (TZD) em processo batelada. Temperaturas de refluxo: metanol (68°C), etanol (78°C) e n-propanol (98°C). Barra de erros: desvio padrão.

Figura 16 – Influência do solvente no rendimento do produto em processo batelada. Temperaturas de refluxo: metanol (68°C), etanol (78°C) e n-propanol (98°C). Barra de erros: desvio padrão.

Nas Figuras 15 e 16 é possível observar que com o aumento da temperatura proporcionada pelo aumento do ponto de ebulição do solvente, a cinética da reação foi favorecida, uma vez que o n-propanol apresentou 41% de conversão e de rendimento de produto em apenas 20 min de reação com uma velocidade inicial de 1,25 mmol/L.min enquanto que para o etanol a velocidade inicial foi de 0,547 mmol/L.min, com valores de 22% para conversão e 18% para rendimento. Esses resultados se devem ao fato de que com ponto de ebulição mais alto proporcionado pelo solvente, maior temperatura foi proporcionada ao meio e assim garantindo maior rendimento do produto.

A diferença fica por conta do metanol, que apresenta baixo rendimento ao longo de toda reação atingindo o valor máximo de apenas 37% em 13h de reação e uma velocidade inicial de apenas 0,107 mmol/L.min. No entanto, a Figura 14 mostra que a conversão da TZD em metanol (67% aos 480 min) é muito maior que o rendimento obtido, 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 em metanol.

Os resultados também mostram que ambos os solventes etanol e n-propanol são adequados para a reação, porém como pode ser observado na Figura 16, os maiores rendimentos foram obtidos em n-propanol demonstrando estabilidade já a partir de 5,5h de reação além de atingir rendimento máximo (100%) em 10,5h, enquanto que o etanol necessita de quase o dobro de tempo (10,5h) para apresentar estabilidade e rendimento de 92%. Considerando uma aplicação tecnológica do n-propanol, o tempo de reação seria reduzido na ordem de 5,5h o que é em média, 5 vezes menor do que a literatura propõe.

Os resultados do estudo em n-propanol mostrado na Figura 17 foram obtidos de ensaios repetidos. Os resultados estatísticos destes ensaios estão mostrados na Tabela 8.

Figura 17 – Conversão média da TZD e rendimento médio do produto em processo batelada ao longo de 13h de reação, utilizando n-propanol como solvente. Barra de erros: desvio padrão.

Tabela 8 – Valores de desvio padrão, intervalo de confiança da conversão da TZD e rendimento do produto em propanol.

t (min)	Conversão da TZD			Rendimento do produto		
	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança	Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2
4	23,6	9,8	9,1	10,2	0,3	0,3
20	47,8	9,6	11,2	35,3	6,9	7,4
80	75,6	3,2	3,2	69,6	0,8	0,8
180	89,5	7,4	5,8	86,6	3,8	3,8
330	92,6	9,3	7,4	91,5	6,8	6,8
480	93,7	8,4	6,3	99,5	0,1	0,1
630	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0
780	100,0	0,0	0,0	96,8	0,5	0,5

Assim como discutido na Tabela 7, os valores de desvio padrão e intervalo de confiança (amplitude) na Tabela 8 foram obtidos através da média de 3 ensaios repetidos. Os resultados mais uma vez mostram confiabilidade na reprodutibilidade dos ensaios apresentando baixos valores de desvio padrão e intervalo de confiança.

5.1.3 Influência do teor de água no Etanol

Tendo definido, tanto o n-propanol como o etanol como solventes adequados para a reação em batelada, foi realizado um estudo somente em etanol para verificar como o teor de água no solvente pode influenciar a reação. Este estudo de solventes é interessante, pois existe atualmente uma tendência mundial em se utilizar solventes “verdes” e de baixo custo, como o etanol. No entanto, quanto menor o teor de água no etanol, maior será o seu custo no mercado. Como alternativa, a utilização de um etanol de baixo custo acarretaria em um menor custo de produção e favoreceria ainda mais o seu uso. As Figura 18 e 19 mostram a influência do teor de água no etanol sobre a conversão da TZD e rendimento do produto, respectivamente.

Figura 18 – Influência do teor de água no etanol sobre a conversão da TZD.

Figura 19 – Influência do teor de água no etanol sobre o rendimento do produto.

As Figuras 18 e 19 mostram como a concentração de água influencia diretamente na conversão da TZD e rendimento do produto. Os melhores resultados foram obtidos com etanol anidro (99,8%), no qual foram obtidos valores coincidentes de conversão e rendimento (91% aos 600 min), apresentando velocidade inicial de 0,547 mmol/L.min. Em seguida vem o etanol absoluto (99,5%) no qual foi obtido conversão de 87% e rendimento de 83%, apresentando velocidade inicial de 0,397 mmol/L.min e por fim o etanol (95%), com 57% de conversão e apenas 21% de rendimento e velocidade inicial de 0,031 mmol/L.min.

Isso indica que apenas 0,3% de água foram suficientes para provocar uma diferença de 8% entre o etanol 99,8% e absoluto (99,5%), e uma diferença muito maior (70%) quando o teor de água aumenta para 5%. Essa queda de rendimento é justificada pelo mecanismo da própria reação que gera água como subproduto. Ou seja, com o aumento da concentração de água na reação presente no solvente, além daquela que é produzida pela reação, o seu equilíbrio acaba sendo deslocado no sentido da formação dos reagentes, prejudicando a formação do composto de interesse. Porém, os resultados garantem que dependendo da aplicação tecnológica, o etanol absoluto (99,5%) pode ser utilizado, uma vez que seu valor de mercado é muito inferior ao do etanol anidro (99,8%).

5.1.4 Estudo de bases

Um estudo de bases com o objetivo de determinar a base mais indicada para promover a reação também foi realizado no processo em batelada usando etanol como solvente. No estudo foram fixadas as concentrações de todos os reagentes variando somente a base. A escolha das seguintes bases foi baseada nas informações encontradas na literatura (DRAWANZ *et al.*, 2014; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015; SINDHU *et al.*, 2015). A Figura 20 mostra os resultados obtidos para as bases dietilamina, di-n-butilamina, piperidina e trietilamina.

Figura 20 – Rendimento do produto (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona utilizando os catalizadores dietilamina, di-n-butilamina, piperidina e trietilamina usando etanol como solvente.

Os resultados inicialmente mostram que a base padrão segundo a literatura, a piperidina (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015; SINDHU *et al.*, 2015), ainda é a mais indicada dentre as bases testadas. A hipótese para a diferença no resultado pode estar relacionada com o pKa do ácido conjugado e a configuração eletrônica das moléculas, uma vez que com a diminuição do pKa do ácido conjugado há uma redução na basicidade, que é uma das características para que ocorra a reação, levando assim a uma redução do rendimento da reação. Isso pode ser visualizado observando que a piperidina, tendo um pKa de ácido conjugado de 11,28 apresentou um rendimento de 86% enquanto que a trietilamina que apresenta o menor pKa do ácido conjugado 10,78, praticamente não apresentou reação com rendimento inferior a 2%. No entanto, a di-n-butilamina com pKa do ácido conjugado de 11,31, semelhante ao da piperidina, apresentou um rendimento de apenas 28%, mostrando que além do pKa fatores como estabilidade e impedimento estérico podem influenciar na escolha da base.

5.1.5 Estudo da concentração da base

Uma vez determinada a piperidina como base ideal, um estudo de concentração ideal da base para a reação também foi realizado no processo em batelada para os três solventes estudados: metanol, etanol e n-propanol. No estudo foi variada a quantidade de base utilizada em 25% a menos (2,4 mmol) e 25% a mais (4,0 mmol) a partir da quantidade padrão (3,2 mmol), e foi verificada a influência no rendimento do produto. As Figuras 21 e 22 mostram os resultados obtidos para conversão e rendimento em metanol, respectivamente.

Figura 21 – Influência da concentração da base piperidina na conversão da TZD usando metanol como solvente.

Figura 22 – Influência da concentração da base piperidina no rendimento do produto usando metanol como solvente.

Os resultados para metanol (Figura 21 e 22) inicialmente mostram que independente da concentração de base utilizada, os rendimentos obtidos nesta reação utilizando esse solvente se mantiveram baixos. Além disso, através dos resultados é possível observar que o aumento ou a diminuição em 25% na quantidade de base pouco influenciou na reação. Com uma variação de apenas 3% entre o menor e o maior rendimento, é possível afirmar que a faixa de concentração de piperidina testada não influencia significativamente o processo. Também é observado que assim, como exposto antes, a conversão da TZD foi superior ao rendimento neste solvente,

independente da concentração de base utilizada, o que novamente sugere que o produto não possui estabilidade em metanol como solvente.

As Figuras 23 e 24 mostram os resultados de conversão e rendimento, respectivamente, para etanol.

Figura 23 – Influência da concentração da base piperidina na conversão da TZD usando etanol como solvente.

Figura 24 – Influência da concentração da base piperidina no rendimento do produto usando etanol como solvente.

É possível observar que utilizando etanol, houve uma variação da ordem de 10% tanto para a conversão da TZD como para o rendimento do produto, dentre as três concentrações testadas, e esta variação é significativa em termos de otimização de processo. Dessa forma, os

resultados vão de acordo com o que informa a literatura, sendo sua melhor concentração 0,053 M para este solvente.

Em nenhum dos dois solventes anteriores a influência da concentração da base ficou tão evidente quanto no n-propanol, como pode ser visto nas Figuras 25 (conversão da TZD) e 26 (rendimento do produto).

Figura 25 – Influência da concentração da base piperidina na conversão da TZD usando propanol como solvente.

Figura 26 – Influência da concentração da base piperidina no rendimento do produto usando n-propanol como solvente.

As Figuras 25 e 26 mostram que neste solvente é possível identificar facilmente a tendência apresentada pela concentração padrão de 0,053 M (3,2 mmol) demonstrando maior eficácia em relação às demais concentrações. Além disso, os resultados nos mostram que em

uma concentração maior de base, a reação estabiliza em apenas 180 min, no entanto com um baixo rendimento (76%) se comparado com a concentração ideal de 0,053 M (3,2 mmol). Isso sugere que podem ter ocorrido reações paralelas que levaram a subprodutos além do desejado ou até mesmo a degradação do produto. Com este estudo é possível afirmar que a concentração de 0,053 M (3,2 mmol), proposta pela literatura, é a ideal para os 3 solventes estudados.

5.2 Estudo no microrreator

5.2.1 Distribuição do tempo de residência (DTR)

O microrreator apresenta baixo número de Reynolds, o que caracteriza o seu escoamento como laminar. Porém, para se verificar a idealidade do escoamento no microrreator, como primeiro estudo no microrreator, foi realizado um estudo de distribuição do tempo de residência (DTR) a partir de uma injeção de TZD em degrau, mostrado na Figura 27. Além disso, com esse estudo foi possível avaliar a dispersão axial no microrreator em $\tau = 20\text{min}$, variável que pode causar desvios significativos no tempo médio de residência do microrreator (GUTIERREZ *et al.*, 2010).

Figura 27 – Distribuição de tempos de residência (DTR) no microrreator capilar (T_{amb} , $Q_{\text{total}}=100\text{ }\mu\text{L/min}$, etanol, $V_{\text{reator}}=2\text{ mL}$, $\tau = 20\text{min}$). Linha vermelha corresponde à perturbação em degrau.

Através dos resultados é possível observar uma pequena dispersão axial no início e no final do degrau de concentração, o que sugere que o escoamento é quase pistonado. Para o tratamento de dados da análise de DTR foi adotado o modelo de tanque agitado ideal em série,

que representa o número de reatores de mesmo volume pelo qual o fluído escoar. O ajuste do modelo de tanques agitados aos resultados mostrados na Figura 26 resultou em número de tanques ideais agitados em série de 140, comprovando que o escoamento é praticamente pistonado. No entanto, devido à pequena dispersão axial, o tempo no microrreator foi ajustado para “tempo médio de residência”.

5.2.2 Transposição do processo batelada para microrreator

Estando definidas as melhores condições no processo batelada para obtenção do maior rendimento do produto em menor tempo de reação, como consequência do solvente, base e concentração da base utilizados, foi feita a transposição da reação para o microrreator usando os solventes metanol, etanol e n-propanol em suas temperaturas de ebulição, 67°C, 78°C e 98°C respectivamente, nos seguintes tempos médios de residência: 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. As Figuras 28 e 29 comparam os resultados de conversão da TZD e do rendimento do produto obtidos no microrreator com as mesmas condições operacionais do processo em batelada para cada solvente. Para se manter o meio reacional no estado líquido aumentou-se a pressão no microrreator para 2 atm para todos os 3 solventes.

Figura 28 – Conversão da TZD no processo batelada e em fluxo contínuo no microrreator para os solventes Metanol ($T = 67^\circ\text{C}$), Etanol ($T = 78^\circ\text{C}$) e n-Propanol ($T = 98^\circ\text{C}$). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

Figura 29 – Rendimento do produto no processo batelada e em fluxo contínuo no microrreator para os solventes Metanol ($T = 67^{\circ}\text{C}$), Etanol ($T = 78^{\circ}\text{C}$) e n-Propanol ($T = 98^{\circ}\text{C}$). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

As Figuras 28 e 29 mostram que a transposição da reação para o microrreator foi favorecida na faixa de tempo de reação estudada, apresentando resultados de rendimento e conversão muito próximos aos obtidos no reator batelada, com exceção do n-propanol. Foi obtido no microrreator rendimento de 4% para metanol, que foi semelhante ao obtido em batelada (3%) para $t = 20$ min. Os resultados de conversão no microrreator no mesmo solvente apresentaram a mesma tendência obtida em batelada, ou seja, uma conversão maior do que o rendimento. No microrreator foi obtida uma conversão de 14%, que foi semelhante ao obtido em batelada (15%) para $t = 20$ min.

Para o etanol no microrreator, novamente é observada a semelhança nos resultados obtidos para rendimento em ambos os processos, sendo rendimento de 13% em microrreator, o qual foi um pouco menor do que o obtido no batelada (18%) para $t = 20$ min. Diferentemente do que é observado para metanol, em etanol as conversões acompanharam os valores de rendimento em ambos os processos, ou seja, foi obtida uma conversão de 23% em microrreator que foi semelhante àquela obtida em batelada (22%) para $t = 20$ min.

A maior diferença foi obtida para o n-propanol que no microrreator apresentou rendimento de 30% enquanto que em batelada foi observado um rendimento de 41% para $t, \tau = 20$ min. Os resultados de conversão seguem a tendência observada para os resultados de rendimento neste solvente. Foi obtida uma conversão de 30% em microrreator enquanto que em batelada foi obtida uma conversão de 36%.

5.2.3 Estudo da temperatura

A fim de aprimorar a reação e aumentar o rendimento do produto, foi verificada a influência da temperatura no microrreator. Para tanto, foram realizados ensaios com temperaturas mais elevadas, sendo essa uma das vantagens do microrreator, pois o aumento da pressão possibilita realizar ensaios em temperaturas muito maiores do que a de ebulição do solvente. Sendo assim, foram estudadas temperaturas entre 67°C a 160°C, sob pressão variando entre 2 a 18 atm, de acordo com a temperatura, nos tempos médios de residência de 2 a 20 min para metanol. Para o etanol as temperaturas estudadas variaram entre 78°C a 160°C sob pressão entre 2 a 12 atm, e para n-propanol entre 98°C a 160°C sob pressão entre 2 a 9 atm, também de acordo com a temperatura, com os mesmos tempos médios de residência. As Figuras 30 e 31 mostram os resultados de conversão da TZD e rendimento do produto em metanol, respectivamente.

Figura 30 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator, utilizando metanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.

Figura 31 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando metanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.

A Figura 30 mostra a influência significativa da temperatura no aumento da conversão da TZD em metanol quando é comparada a conversão de apenas 14% à temperatura de 67°C e de 91% à temperatura de 160°C para 20 min de tempo médio de residência no microrreator. Já a Figura 31 mostra a influência significativa da temperatura no aumento do rendimento do produto em metanol quando comparamos o rendimento de apenas 4% à temperatura de 67°C e de 29% à temperatura de 160°C para 20 min de tempo médio de residência no microrreator. As Figuras 30 e 31 mais uma vez mostram a diferença significativa de consumo de reagente se comparado ao rendimento do produto quando utilizado metanol como solvente. Dessa forma, novamente é destacado que, ou parte da TZD reagida não está gerando somente o produto desejado, ou o produto se decompõe gerando subprodutos.

Os resultados também mostram uma informação crucial, quando é observado que entre 140°C e 160°C e tempo médio de residência maior que 8 min o rendimento estabiliza em aproximadamente 28%, indicando que foi atingido o limite da otimização do processo em termos de temperatura e tempo médio de residência para o solvente metanol.

As Figuras 32 e 33 mostram os resultados de conversão da TZD e rendimento do produto em etanol, respectivamente.

Figura 32 – Influência da temperatura na conversão da TZD no microrreator, utilizando etanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.

Figura 33 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando etanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.

A Figura 32 mostra a influência significativa da temperatura no aumento da conversão da TZD usando etanol, quando comparamos a conversão de apenas 23% à temperatura de 78°C e de 74% à temperatura de 160°C para 20 min de tempo médio de residência no microrreator. Já a Figura 33 mostra novamente a influência significativa da temperatura agora no aumento do rendimento do produto em etanol quando comparamos o rendimento de apenas 14% à temperatura de 78°C e de 74% à temperatura de 160°C para 20 min de tempo médio de residência no microrreator.

Os resultados novamente mostram que quando atingidas temperaturas entre 140°C a 160°C e tempo médio de residência maior que 16 min o rendimento estabiliza em

aproximadamente 73%, indicando que assim como no metanol, em etanol também foi atingido o limite da otimização do processo em termos de temperatura e tempo médio de residência.

As Figuras 34 e 35 mostram os resultados de conversão da TZD e rendimento do produto em n-propanol, respectivamente.

Figura 34 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando n-propanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.

Figura 35 – Influência da temperatura no rendimento do produto no microrreator, utilizando n-propanol como solvente. Na abscissa: τ = tempo médio de residência.

Com as Figuras 34 e 35 é possível concluir que independentemente do solvente utilizado, o ganho com o uso do microrreator aliado ao aumento da temperatura é perceptível. Com o n-propanol não foi diferente, pois a conversão da TZD foi de 30% a 98°C para 77% a 160°C, com tempo médio de residência de 20 min. Exatamente os mesmos valores foram

obtidos para o rendimento do produto, indo de 30% a 98°C para 77% a 160°C, com tempo médio de residência de 20 min. Os resultados também mostram que a 160°C e tempo médio de residência maior que 20 min o rendimento estabiliza em aproximadamente 77%, indicando que também o foi atingido o limite da otimização do processo em termos de temperatura e tempo médio de residência para o n-propanol.

5.2.4 Comparação de solventes no microrreator

Com os resultados obtidos no microrreator foi possível constatar a hipótese levantada durante o estudo de solventes em processo batelada. Ou seja, o fato de o n-propanol apresentar maior rendimento está ligado ao seu ponto de ebulição ser maior em relação aos demais solventes estudados e, por este motivo, proporcionando maior temperatura ao meio reacional. A Figura 36 mostra que se atingindo a mesma temperatura, como exemplo 160°C, para ambos os solventes etanol e n-propanol, os valores de rendimento são muito semelhantes em todos os tempos médios de residência. Dessa forma podemos determinar que no microrreator, ambos os solventes são amplamente indicados até a temperatura 160°C. A Figura 36 mostra a comparação de rendimentos no microrreator entre os solventes etanol e n-propanol a 160°C.

Figura 36 – Comparação de rendimentos para $T = 160^{\circ}\text{C}$ para os solventes metanol, etanol e n-propanol no microrreator.

A diferença, mais uma vez, fica por conta do metanol que, mesmo a uma temperatura de 160°C, igual à dos dois outros solventes, apresentou baixo rendimento. Isso sugere que além da temperatura, existem outros fatores que possam estar contribuindo para o rendimento do

produto nos solventes estudados. Mais uma vez destaca-se que a alta conversão e baixo rendimento em metanol, ou seja, parte da TZD reagida não está gerando somente o produto desejado ou o produto se decompõe gerando subprodutos.

5.2.5 Estudo de longa duração

Foi realizado um estudo de longa duração com o objetivo de verificar a estabilidade do microrreator em regime permanente ao longo de 10h de operação contínua, como é mostrado na Figura 36. O objetivo foi determinar se o rendimento do produto se manteria constante indicando que o microrreator pode ser operado continuamente por longos tempos de operação industrial em regime permanente. No estudo de longa duração a temperatura do meio reacional foi fixada em 140°C e o tempo médio de residência em 20 min utilizando etanol como solvente. A Figura 37 apresenta o resultado do rendimento do produto ao longo de 10h de operação.

Figura 37 – Ensaio de longa duração para se determinar a estabilidade operacional do microrreator.

A Figura 37 mostra um rendimento de 12% no instante zero, indicando o comportamento esperado para o tempo médio de residência anterior (2 min). Porém, 5 min após a alteração do tempo médio de residência para 20 min, já é possível observar um aumento do rendimento para 17% que cresce até o instante 25 min quando é atingido o rendimento máximo (68%) para esse tempo médio de residência. A partir deste momento foi observada a estabilidade do microrreator ao longo das 10h de reação que apresentou os mesmos 68% de rendimento em média.

Esses resultados confirmam o potencial do microrreator, que permite operar com solventes a temperaturas maiores do que as de ebulição, mantendo o estado líquido.

5.3 Comparação batelada x microrreator

5.3.1 Conversão e rendimento em 20 min de reação (t) e tempo médio de residência (τ)

Nas Figuras de 38 a 43 são comparados o processo batelada com o processo em fluxo contínuo no microrreator, alternando entre conversão e rendimento para os solventes metanol, etanol e n-propanol, respectivamente. As Figuras 38 e 39 apresentam os resultados de conversão e rendimento, respectivamente, obtidos em 20 min de reação usando metanol como solvente a 67°C, para ambos os processos, e a 160°C no microrreator.

Figura 38 – Comparação da conversão da TZD em metanol em batelada ($T = 67^\circ\text{C}$) e no microrreator ($T = 67$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

Figura 39 – Comparação do rendimento do produto em metanol em batelada ($T = 67^\circ\text{C}$) e no microrreator ($T = 67$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

As Figuras 40 e 41 apresentam os resultados de conversão e rendimento de produto, respectivamente, obtidos em 20 min de reação usando etanol como solvente a 78°C , para ambos os processos, e a 160°C no microrreator.

Figura 40 – Comparação da conversão da TZD em etanol em batelada ($T = 78^\circ\text{C}$) e no microrreator ($T = 78$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

Figura 41 – Comparação do rendimento do produto em etanol em batelada ($T = 78^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 78$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

As Figuras 42 e 43 apresentam os resultados de conversão e rendimento de produto, respectivamente, obtidos em 20 min de reação usando n-propanol como solvente a 98°C , para ambos os processos, e a 160°C no microrreator.

Figura 42 – Comparação da conversão da TZD em n-propanol em batelada ($T = 98^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 98$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

Figura 43 – Comparação do rendimento do produto em n-propanol em batelada ($T = 98^{\circ}\text{C}$) e no microrreator ($T = 98$ e 160°C). Na abscissa: tempo de reação no processo batelada (t) e tempo médio de residência no microrreator (τ).

Aqui fica evidente o quanto a síntese no microrreator é mais eficiente do que no processo batelada. A Figura 39 mostra que o maior rendimento em batelada em 20 min de reação em metanol é de apenas 3%, enquanto que no microrreator o maior rendimento (29%) foi obtido em 12 min de tempo médio de residência e temperatura de 160°C . Isso significa um aumento nominal de rendimento de 26% em comparação ao processo em batelada, cerca de 9 vezes mais. O mesmo pode ser observado para o etanol (Figura 41), que apresenta um rendimento de 18% no batelada nos primeiros 20 min de reação, enquanto que a uma temperatura de 160°C e tempo médio de residência de 20 min foi obtido um rendimento de 74% no microrreator. Isso significa um aumento de rendimento nominal de 56%, cerca de 4 vezes mais. Novamente vemos no n-propanol um rendimento muito superior (Figura 43), apresentando um rendimento de 41% no batelada nos primeiros 20 min de reação, enquanto que no microrreator foi obtido um rendimento de 77% a uma temperatura de 160°C e tempo médio de residência de 20 min, significando um rendimento nominal de 36%, cerca de 2 vezes daquele obtido no batelada.

Esses dados mostram que o uso do microrreator é altamente recomendável para a indústria químico-farmacêutica, na qual o processo usual é o batelada, uma vez que o microrreator permite a utilização de fluxo contínuo, o que favorece a obtenção de rendimentos maiores do que os obtidos em processo batelada. Isso porque com o microrreator é possível operar em regime contínuo 24h por dia, 7 dias da semana, 365 dias por ano, enquanto que no processo batelada existe a necessidade da troca do meio reacional e limpeza a cada batelada.

5.3.2 Produção e número de microrreatores associados em paralelo ($n^{\circ}MR$)

Foram determinados os valores de produção e número de microrreatores associados em paralelo ($n^{\circ}MR$) necessários para se atingir a mesma produção obtida em uma batelada. O objetivo é comparar com melhor eficiência o processo batelada com o processo em fluxo contínuo no microrreator. Dessa forma foram geradas informações relevantes que contribuem para uma possível implementação industrial.

As Figuras 44, 45 e 46 mostram o número de microrreatores ($n^{\circ}MR$) associados em paralelo necessários para se atingir a mesma produção de uma batelada após 13h de reação nos três solventes estudados metanol, etanol e n-propanol, nos tempos médios de residência de 2, 4, 8, 16, 20 min. Esta equivalência também foi calculada para todas as temperaturas estudadas no microrreator capilar.

Figura 44 – Número de microrreatores para metanol. Onde: $n^{\circ}MR$ mostra o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção de uma batelada.

Figura 45 – Número de microrreatores para etanol. Onde: $n^{\circ}MR$ mostra o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção de uma batelada.

Figura 46 – Número de microrreatores, para n-propanol. Onde: $n^{\circ}MR$ mostra o número de microrreatores necessários para se atingir a mesma produção de uma batelada.

As Figuras 44, 45 e 46 inicialmente mostram que, independente do solvente utilizado, conforme a temperatura é aumentada é necessário um menor número de microrreatores para se atingir a mesma produção do reator batelada. Como exposto anteriormente, isso se deve ao aumento da taxa da reação com a temperatura. Pode ser observado que em metanol à temperatura de 98°C são necessários 2 microrreatores com volume de 2 mL cada para atingir a mesma produção em um reator batelada de 60 mL. Similarmente, o mesmo acontece com o etanol a 78°C necessitando de em média de 2 microrreatores, porém para o n-propanol constata-

se que já a essa temperatura (98°C), um único microrreator de 2 mL é equivalente para se obter a mesma produção que um reator batelada de 60 mL. Observando a temperatura de 160°C e $\tau = 20$ min, por exemplo, as Figuras 44, 45 e 46 mostram que 1 microrreator equivale a 1,4, 0,9 e 2 bateladas, operando com metanol, etanol e n-propanol, respectivamente.

A Tabela 9 apresenta os resultados de produção e rendimento em microrreator em função dos tempos médios de residência estudados para a temperatura de 160°C, onde foram obtidos os melhores resultados para os três solventes metanol, etanol e n-propanol.

Tabela 9 – Produção do (Z)-5(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em microrreator nos solventes metanol, etanol e n-propanol nos diferentes tempos médios de residência estudados a temp. de 160°C.

Microrreator capilar à 160°C						
τ (min)	Metanol		Etanol		Propanol	
	Rendimento (%)	Produção (mg/min)	Rendimento (%)	Produção (mg/min)	Rendimento (%)	Produção (mg/min)
2	16,13	2,32	23,56	3,47	23,87	3,29
4	22,95	1,74	40,37	2,79	41,52	2,81
8	28,13	1,00	58,82	1,93	61,53	2,07
12	28,92	0,68	69,12	1,54	73,36	1,59
16	28,10	0,48	71,31	1,20	76,66	1,26
20	28,79	0,39	74,47	0,99	76,60	1,00

Os resultados na Tabela 9 mostram que nos menores tempos médios de residência, são obtidos os maiores valores de produção 2,32, 3,47 e 3,29 mg/min para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente, em $\tau = 2$ min. Esses resultados são previstos, uma vez que a redução do tempo médio de residência é inversamente proporcional à vazão do escoamento do meio reacional pelo microrreator, ou seja, quanto maior a vazão, menor será o tempo em que as moléculas estarão no microrreator. Isso, consequentemente resultará em um produto obtido em menor tempo. Porém, o rendimento do produto em tempos médios de residência menores não é tão elevado como em tempos médios de residência maiores. Por exemplo, em $\tau = 20$ min são obtidos rendimentos de 28%, 74% e 77% para metanol, etanol e n-propanol, respectivamente. Isso indica que mesmo com vazões elevadas e, consequentemente, se obtendo maior produção, o rendimento neste instante é baixo. Isso resulta em descartar boa parte dos reagentes, enquanto que o oposto garante alta conversão dos reagentes em produto garantindo uma menor geração

de resíduos, mas com uma produção menor, de 0,39, 0,99 e 1,00 mg/min para metanol, etanol e n-propanol respectivamente, em $\tau = 20$ min.

5.4 Caracterização do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona

A identificação do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona foi realizada por meio de análises de ponto de fusão, FT-IV e RMN ^1H e ^{13}C . O ponto de fusão informado pela literatura situa-se entre 299 e 304°C (DARWISH *et al.*, 2016; HA *et al.*, 2012; PATIL *et al.*, 2010). Já para o produto obtido o ponto de fusão variou de 300 a 302°C. Essa diferença pode ser atribuída a falta de um padrão para a determinação do fator de correção. Porém, o resultado positivo do ponto de fusão, foi suficiente para encorajar a análise de infravermelho a fim de determinar se todas as funções orgânicas do composto de interesse estavam presentes na amostra. Segundo Patil *et al.* (2010) foram identificadas os seguintes estiramentos de I.V. (KBr): 3404 (N-H), 1718 e 1683 (C=O). Já Darwish *et al.* (2016) identificaram os estiramentos de I.V. (KBr): 3402 (N-H), 1721 e 1677 (C=O) e 900 para (C-S). Para a análise do composto sintetizado foram encontrados os estiramentos (KBr): 3398 (N-H), 1720 e 1672 (C=O) e 821 (C-S) (Figura 47), o que demonstra mais uma vez a sua semelhança com o reportado pela literatura.

A Tabela 10 compara os valores de ponto de fusão e infravermelho obtidos com os valores indicados pela literatura.

Tabela 10 – Comparação dos resultados de caracterização do produto em ponto de fusão (capilar) e FT-IV (KBr), com a literatura.

	Ponto de Fusão*	Estiramento da banda vibracional, FT-IR [KBr v cm^{-1}]		
		N-H	C=O	C-S
Darwish <i>et al.</i> , (2016)	300°C	3402	1721, 1677	900
Ha <i>et al.</i> , (2012)	299.1 - 299.7°C	-	-	-
Patil <i>et al.</i> , (2010)	302 - 304°C	3404	1718, 1683	-
Sintetizado	300 - 302°C	3398	1720, 1672	821
*Não foi aplicado fator de correção tanto na literatura como no composto sintetizado.				

Figura 47 – Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Através das análises de RMN do produto foi possível elucidar que de fato houve a formação do produto desejado. O ^1H RMN apresentou deslocamentos químicos característicos que também estavam de acordo com a literatura. Ha *et al.* (2016) em ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) definiram como majoritários os deslocamentos: δ 12.44 (s, 1H, NH), 10.30 (s, 1H, OH), 7.68 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J ¼ 8.5), 6.89 (d, 2H, J ¼ 8.5). Os deslocamentos encontrados para o produto vão de acordo com a literatura, uma vez que foram obtidos os seguintes valores em ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,41 (s, 1H, NH), um singlete representando o próton da amina do anel tiazolidínico em campo bem desblindado devido além de uma ligação com nitrogênio, a vizinhança com átomos eletronegativos como os oxigênios das carbonilas; 10,27 (s, 1H, OH), novamente um singlete representando o próton da hidroxila ligada ao anel aromático em campo desblindado devido a sua ligação com um átomo sacador de elétrons (O); 7,69 (s, 1H) representando o metileno do aldeído ao qual foi condensado o anel tiazolidínico; 6,90 e 6,93 (d, J ¼ 8.67 Hz, 2H), 7,42 e 7,45 (d, J ¼ 8.67 Hz, 2H), dois dupletos característicos de anéis aromáticos *p*-substituídos (Figura 48).

Figura 48 – Espectro de ^1H RMN do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona sintetizado no microrreator. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO-d_6 como solvente.

Para o ^{13}C RMN, Ha *et al.* (2012) informam os sinais (100 MHz, DMSO-d_6): δ 168,7, 168,2, 160,6, 133,0, 124,6, 119,6 e 117,0. Mais uma vez estão de acordo com os encontrados para o composto sintetizado, sendo que os valores encontrados foram (100 MHz, DMSO-d_6): δ 167,9, 167,4 (desblindados), representando os sinais característicos de carbonos ligados a átomos sacadores de elétrons, no caso oxigênio indicando as carbonila; δ 159,8 indicando o metileno do anel da em campo desblindado devido a vizinhança com átomos eletronegativos; a faixa ocupando os sinais δ 132,3, 132,2, 123,9, 118,9 e 116,2, finalizam compondo o carbonos do anel aromático e o da condensação do aldeído com o anel da TZD (Figura 49).

Figura 49 – Espectro de ^{13}C RMN do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona sintetizado em batelada. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO- d_6 como solvente.

Através dos resultados de ^1H RMN foi possível determinar que a isomeria predominante é a *Z*. Isso foi possível, pois de acordo com a linha de raciocínio de Mohanty *et al.* (2014) e Liesen *et al.* (2008), o próton do metileno ficando em δ 7,76 mostra que ele sofreu maior influência magnética sobre seu deslocamento químico devido a carbonila estar mais próxima, diferentemente do que aconteceria na isomeria *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.

Para a determinação da pureza do composto de interesse, foi realizada uma análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), a qual possibilitou a determinação de pureza de 97%. A análise foi realizada pelo método de depreciação do ponto de fusão, apresentando uma faixa estreita e indicando que houve uma transição de fase bastante linear. A Figura 50 mostra o resultado obtido para a análise de DSC do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Figura 50 - Análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para a determinação do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Sample: 17186- DPOH
Size: 2.2000 mg
Method: MauriPalma-FCF

DSC

File: C:\Mauri-Farmácia\17186- DPOH.002
Operator: Michele
Run Date: 03-Jan-2017 09:31
Instrument: DSC Q10 V9.9 Build 303

6 CONCLUSÕES

Nos estudos em batelada inicialmente foi determinado que não há a necessidade de 20 a 35 horas de reação para que haja conversões e rendimentos superiores a 90%, como relatado na literatura. Os ensaios realizados em laboratório mostram que 5,5h de reação são o suficiente para que sejam atingidos 96% de rendimento do produto utilizando n-propanol, sendo este o melhor solvente. Para o etanol, são necessárias 10,5h para atingir rendimento de produto de 92%.

Com o estudo de bases foi determinado que a piperidina foi a melhor promotora para a reação estudada na concentração de 0,053 M (3,2 mmol) nos 3 solventes estudados, corroborando com a literatura.

O processo em fluxo contínuo no microrreator proporcionou maior conversão e rendimento do produto no processo batelada para condições específicas de temperatura e tempo médio de residência, independente do solvente estudado.

O estudo de Distribuição do Tempo de Residência (DTR) mostrou que o escoamento no microrreator é praticamente pistonado.

O estudo de longa duração no microrreator mostrou a estabilidade operacional do microrreator ao longo de 10h de reação. Desta forma, presume-se que o microrreator pode ser operado industrialmente por longos períodos.

A comparação de solventes à mesma temperatura no microrreator (160°C) permitiu comprovar a hipótese levantada no processo batelada de que a influência do solvente está relacionada ao aumento da temperatura do meio reacional possibilitado pelo aumento do ponto de ebulição do solvente, ou seja, devido seu ponto de ebulição ser maior em relação aos demais solventes estudados, o n-propanol apresentou maior rendimento. No entanto, à mesma temperatura no microrreator, ambos os solventes etanol e n-propanol apresentaram rendimento de produto semelhante em todos os tempos médios de residência estudados. Dessa forma, ambos são solventes adequados para a reação estudada.

Nos estudos de comparação entre processos batelada e fluxo contínuo no microrreator, constatou-se que com o aumento de rendimento no microrreator devido ao aumento da temperatura, foi possível quase duplicar o rendimento da reação em n-propanol. O mesmo foi observado para o etanol, mais uma vez o uso do microrreator possibilitou um rendimento cerca de 4 vezes maior. Para o metanol, mesmo apresentando baixo rendimento do produto em ambos os processos, foi possível obter um rendimento cerca de 7 vezes maior com o microrreator.

Esses dados corroboram os dados encontrados para produção e o número de microrreatores ($n^{\circ}\text{MR}$), onde foi possível determinar que para o n-propanol já na mesma temperatura de ebulição do solvente (98°C) um único microrreator poderia ter a mesma produção de uma batelada. Porém, com o aumento da temperatura para 160°C , um único microrreator apresentou uma produção cerca de 2 vezes maior do que uma batelada. A mesma proporção foi determinada para os demais solventes.

Os valores de produção mostram que nos menores tempos médios de residência, onde são obtidos os menores valores de rendimento de 5, 13 e 29%, foram obtidos os maiores valores de produção 2,32, 3,47 e 3,29 mg/min para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente, em $\tau = 2$ min. Enquanto que em tempos médios de residência maiores, onde são obtidos os maiores rendimentos 28%, 74% e 77%, para $\tau = 20$ min, foram obtidas produções menores, de 0,39, 0,99 e 1,00 mg/min para metanol, etanol e n-propanol, respectivamente.

Isso indica que mesmo se trabalhando com vazões elevadas e, conseqüentemente, se obtendo maior produção, os rendimentos são baixos para tempos médios de residência baixos. Isso resulta em descartar boa parte dos reagentes, enquanto que o oposto garante alta conversão dos reagentes em produto garantindo uma menor geração de resíduos, mas com uma produção menor. Entretanto, essa é uma escolha a ser realizada de acordo com os objetivos que se deseja atingir com o processo utilizado.

Pode-se constatar assim, que o uso de microrreator deve ser melhor difundido nas indústrias químico-farmacêuticas podendo suprir as produções dos reatores batelada, com maior segurança e eficiência, gerando menos resíduos e ocupando uma área física muito menor.

Os resultados obtidos nas análises de ponto de fusão, Infravermelho, ^1H RMN e ^{13}C RMN possibilitaram caracterizar e comprovar que o composto sintetizado era de fato o composto interesse, conforme relata a literatura.

A pureza do produto sintetizado tanto em batelada como em fluxo contínuo, foi de 98% determinada por análise de DSC.

7 REFERÊNCIAS

- ALDER, C. M. *et al.* Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. **Green Chem.**, v. 18, n. 13, p. 3879–3890, 2016.
- BAHARE, R. *et al.* Synthesis, HIV-1 RT inhibitory, antibacterial, antifungal and binding mode studies of some novel N-substituted 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 6, 2015.
- BAXENDALE, I. R. The integration of flow reactors into synthetic organic chemistry. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 88, n. 4, p. 519–552, 2013.
- BAXENDALE, I. R.; BROCKEN, L.; MALLIA, C. J. Flow chemistry approaches directed at improving chemical synthesis. **Green Processing and Synthesis**, v. 2, n. 3, p. 211–230, 1 jan. 2013.
- BOGDAN, A. R. *et al.* The continuous-flow synthesis of ibuprofen. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 48, n. 45, p. 8547–8550, 2009.
- BROWN, F. C. 4-THIAZOLIDINONES review. **Chemical Reviews**, v. 61, p. 463–521, 1961.
- BRUICE, P. Y. **Organic Chemistry**. 4th ed, Perason Prentice-Hall: Upper Saddle River, NJ, 1998, p 1228.
- BRUNO, G. *et al.* Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 4, p. 1077–1084, 2002.
- BYRNE, F. P. *et al.* Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. **Sustainable Chemical Processes**, v. 4, n. 1, p. 7, 2016a.
- CUNHA, S.; DE SANTANA, L. L. B. Condensação de knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de Meldrum em água: Uma aula experimental de química orgânica verde. **Química Nova**, v. 35, n. 3, p. 642–647, 2012.
- DARWISH, K. M. *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR3/FFAR1 dual agonists. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 109, p. 157–172, 2016.
- 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
- 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, p. 34–43, 2014.
- DRAWANZ, B. B. *et al.* Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 21, n. 5, p. 1615–1617, 2014.

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

GILES, R. G. *et al.* Regiospecific Reduction of 5-Benzylidene-2,4-Thiazolidinediones and 4-Oxo-2-thiazolidinethiones using Lithium Borohydride in Pyridine and Tetrahydrofuran. **Tetrahedron**, v. 56, n. 26, p. 4531–4537, 2000.

GUTIERREZ, C.G.C.C.; DIAS, E.F.T.S.; GUT, J.A.W. Residence time distribution in holding tubes using generalized convection model and numerical convolution for non-ideal tracer detection. **Journal of Food Engineering**, v. 98, p. 248-256, 2010.

HA, Y. M. *et al.* Design and synthesis of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as novel tyrosinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 245–252, 2012.

HARRIOT, P. **Chemical Reactor Design**, 1st. Ed., Marcel Dekker AG, Basel, 2003, 431p.

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.

HEIDER, P. L. *et al.* Development of a multi-step synthesis and workup sequence for an integrated, continuous manufacturing process of a pharmaceutical. **Organic Process Research and Development**, v. 18, n. 3, p. 402–409, 2014.

HILL, G.; ROOT, T.W. Introduction to Chemical Engineering Kinetics & Reactor Design. 2nd. Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2014, 575p.

LEVENSPIEL, O. **Chemical Reaction Engineering**, 3rd. Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 1999, p. 321 – 338.

JENSEN, K. F. Flow chemistry-Microreaction technology comes of age. **AIChE Journal**, v. 63, n. 3, p. 858–869, mar. 2017.

JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C. *et al.* Key green engineering research areas for sustainable manufacturing: A perspective from pharmaceutical and fine chemicals manufacturers. **Organic Process Research and Development**, v. 15, n. 4, p. 900–911, 2011.

KEIL, A. M. *et al.* Cytotoxicity of thiazolidinedione-, oxazolidinedione- and pyrrolidinedione-containing compounds in HepG2 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 29, n. 7, p. 1887–1896, 2015.

KOCKMANN, N.; ROBERGE, D. M. Harsh reaction conditions in continuous-flow microreactors for pharmaceutical production. **Chemical Engineering and Technology**, v. 32, n. 11, p. 1682–1694, 2009.

KUMAR, B. R. P. *et al.* 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, n. 3, p. 835–844, 2011.

LEE, Y. *et al.* Lobeglitazone , a Novel Thiazolidinedione , Improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes : Its Efficacy and Predictive Factors Related to Responsiveness Study patients. n. 4, p. 60–69, 2017.

LIESEN, A. P.; AQUINO, T. M.; GOES, A. J. S. Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas. **Quim Nova**, v. 31, n. 2, p. 369-376, 2008.

LIMA, J. G. DE. Alguns Aspectos Químicos do Anel Tiazolidina-2,4-diona. **Revista Universitária Rural. Série Ciências Exatas e da Terra**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 1998.

LUTZE, P.; GANI, R.; WOODLEY, J. M. Process intensification: A perspective on process synthesis. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 49, n. 6, p. 547–558, 2010.

MACHADO, A. H. L. *et al.* Micro reatores: Novas oportunidades em síntese química. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 4, p. 1076–1085, 2014.

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.

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, n. 6, p. 429–455, 4 jun. 2015.

MOHANTY, S. *et al.* Acetic anhydride-promoted one-pot condensation of 2,4-thiazolidinedione with bisulfite adducts of aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 33, p. 4585–4589, 2014.

MOHANTY, S. *et al.* 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, n. 12, p. 4037–4049, 2015.

MORRISON, R.T; BOYD, R. N. **Organic Chemistry**. 6th ed, Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1992, p 1282.

MOULIJN, J. A.; MAKKEE, M.; VAN DIEPEN, A. E. **Chemical process technology**. 2th ed, John Wiley & Son: Chichester, UK, 2011, p 568.

OTTANA, R.; MACCARI, R.; BARRECA, M. L.; BRUNO, G.; ROTONDO, A.; ROSSI, A.; CHIRICOSTA, G.; DI PAOLA, R.; SAUTEBIN, L.; CUZZOCREA, S.; VIGORITA, M. G. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agentes. **Bioorg Med Chem**, v. 13, p. 4243-4252.

PAPA, A. J. Propanols. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim: Wiley VCH Verlag GmbH & Co. v, 30. p. 223-254. 2012.

PAREKH, N. M.; JUDDHAWALA, K. V.; RAWAL, B. M. Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 6, p. 2737–2745, 2013.

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.

PATIL, V. *et al.* Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 10, p. 4539-4544, 2010.

PORTA, R.; BENAGLIA, M.; PUGLISI, A. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. **Organic Process Research and Development**, v. 20, n. 1, p. 2-25, 2016.

PRATAP, U. R. *et al.* Synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones by Knoevenagel condensation catalyzed by baker's yeast. **New Journal of Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 49-51, 2011.

RICHTER, B. *et al.* Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 3, p. CD006063, 18 jul. 2007.

ROY, A. *et al.* Synthesis , Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of 5- [4- (substituted) benzylidene or benzyl] thiazolidine-2 , 4-dione with Oral Antihyperglycemic Activity. v. 5, n. 4, p. 1882-1895, 2013.

SINDHU, J. *et al.* Multicomponent domino process for the synthesis of some novel 5-(arylidene)-3-((1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-thiazolidine-2,4-diones using PEG-400 as an efficient reaction medium and their antimicrobial evaluation. **Chinese Chemical Letters**, v. 26, n. 1, p. 50-54, 2015.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Organic Chemistry**. 10th ed., John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2011, p 1277.

STANKIEWICZ, A. I.; MOULIJN, J. A. Process intensification: Transforming chemical engineering. **Chemical Engineering Progress**, v. 96, n. 1, p. 22-33, 2000.

VAN GERVEN, T.; STANKIEWICZ, A. Structure, Energy, Synergy, Time - The Fundamentals of Process Intensification. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 48, n. 5, p. 2465-2474, 2009.

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.

XIA, Z. *et al.* Synthesis and evaluation of novel inhibitors of Pim-1 and Pim-2 protein kinases. **Journal of medicinal chemistry**, v. 52, n. 1, p. 74-86, 2009.

XU, L. *et al.* Synthesis of copper nanocolloids using a continuous flow based microreactor. **Applied Surface Science**, v. 355, p. 1–6, 2015.

YOSHIDA, J.; TAKAHASHI, Y.; NAGAKI, A. Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 49, n. 85, p. 9896–904, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Síntese e caracterização da tiazolidina-2,4-diona (TZD)

Reagentes utilizados para síntese da TZD:

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

Equipamentos utilizados para a síntese da TZD:

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

Equipamentos utilizados para cristalização e recristalização:

- Papéis de filtro
- Bomba a vácuo
- Baqueta de vidro
- Kitassato
- Béqueres
- Funil de vidro
- Funil de Buchner
- Placa de Petri
- Vidro de relógio

- Agitador magnético
- Chapa com aquecimento.

Procedimento experimental para síntese da TZD

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

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

Após as 10h 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”.

Caracterização da TZD e comparação com padrão

Para a identificação da TZD produzida foram realizadas análises de ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IV) e ressonância magnética

(RMN) para ^1H e ^{13}C . Todas as análises foram comparadas diretamente com as da TZD comercial (Sigma-Aldrich). O ponto de fusão da TZD, segundo a literatura, varia entre 125-127°C (Darwish *et al.* 2006), sendo que o resultado da análise para a TZD sintetizada (TZD MRT-Lab) foi obtido na faixa de 125,6-127,1°C e o obtido para a TZD Comercial foi na faixa de 125,3-127,5°C. Isso evidencia a proximidade entre as TZDs e que ambas estão de acordo com a literatura. A Tabela 11 compara o valor de ponto de fusão obtido na TZD sintetizada com o obtido para a TZD comercial, além do relato da literatura.

Tabela 11 – Faixas de temperaturas de fusão para TZD.

Faixa de fusão		
Literatura (DARWISH et al., 2016)	“TZD MRT-Lab”	TZD comercial
125 - 127 °C	125,6 - 127,1 °C	125,3 - 127,5 °C

Para a análise de FT-IV, o valor de C-H não foi encontrado, para o de C=O varia entre 1681-1739 cm^{-1} e 622 cm^{-1} para o alongamento de C-S (BAHARE et al., 2015; KUMAR et al., 2011; PAREKH; JUDDHAWALA; RAWAL, 2013). Os valores obtidos para a TZD MRT-Lab foram 2985 cm^{-1} para C-H, 1734 e 1651 cm^{-1} para C=O e 709 cm^{-1} para C-S, já para a TZD comercial os resultados foram, 3041 cm^{-1} para C-H, 1649 e 1734 cm^{-1} para C=O e 725 cm^{-1} para C-S, constatando grande semelhança entre as TZDs analisadas e o relatado pela literatura (Figuras 51 e 52). A Tabela 12 compara os valores obtidos pela literatura e os obtidos para a TZD comercial e sintetizada.

Tabela 12 – Estiramentos da banda vibracional característicos do anel da TZD.

	Alargamentos das bandas no FT-IR (KBr)		
	C-H	C=O	C-S
Literatura*	-	1681 a 1739 cm^{-1}	622 cm^{-1}
“TZD MRT-Lab”	2985 cm^{-1}	1734 e 1651 cm^{-1}	709 cm^{-1}
TZD comercial	3041 cm^{-1}	1649 e 1734 cm^{-1}	725 cm^{-1}

*(BAHARE et al., 2015; KUMAR et al., 2011; PAREKH; RAWAL, 2013)

Figura 51 – Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da TZD MRT-Lab (KBr).

Figura 52 – Análise de infravermelho para determinação dos grupos funcionais da TZD comercial (KBr).

Segundo Darwish *et al.* (2016) a análise de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) para TZD apresenta picos de δ 12.02 (s, NH) e 4.14 (s, CH_2). Já a análise de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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 desblindado como característica

da presença de um átomo sacador de elétrons como o nitrogênio e um pico δ 4,13 (s, CH₂), em campo blindado integralizando os dois hidrogênios do único metileno presente na molécula (Figura 53).

Figura 53 – Espectro de ¹H RMN 2,4-tiazolidinadiona sintetizada em laboratório. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO-d₆ como solvente.

Esse resultado está, mais uma vez, está de acordo tanto com o encontrado na literatura como aquele da TZD comercial (Sigma-Aldrich), tendo sido obtido para RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) valores de δ 11,98 (s, NH) e 4,13 (s, CH₂) (Figura 54).

Figura 54 – Espectro de ^1H RMN 2,4-tiazolidinadiona comercial. Em Bruker 300Mhz e utilizando DMSO-d_6 como solvente.

Até o momento não foram encontrados na literatura informações referentes as análises de RMN ^{13}C para a 2,4-tiazolidinadiona. Os resultados de RMN ^{13}C para a TZD MRT-Lab apresentaram picos em δ 173,0 e 173,7 representando as carbonilas, por estarem campo desblindado, e o pico δ 35,7 em campo blindado, representando o único metileno do anel, o qual possui densidade eletrônica por parte dos dois hidrogênios.

Mais uma vez as semelhanças entre a TZD MRT-Lab e a TZD comercial podem ser vistas através dos dados obtidos para de RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO-d_6), que foram quase idênticos, já que a TZD comercial apresentou valores de δ 173,0 e 173,7 (C=O) e δ 35,7 (CH_2) (Figuras 55 e 56).

Figura 55 – Espectro de ^{13}C RMN 2,4-tiazolidinadiona sintetizada em laboratório.

Figura 56 – Espectro de ^{13}C RMN 2,4-tiazolidinadiona comercial.

Para a determinação da pureza da TZD sintetizada foi realizada uma análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), a qual possibilitou a determinação de pureza de 99% para TZD produzida em laboratório (Figura 57), o mesmo resultado foi encontrado para a TZD comercial (Sigma-Aldrich), com pureza de 99% através desta mesma análise (Figura 58).

Figura 57 – Determinação de pureza da TZD MRT-Lab através de análise de DSC.

Figura 58 – Determinação de pureza da TZD comercial através de análise de DSC.

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 13.

Tabela 13 – Valores da cotação na empresa Labsynth dos reagentes para síntese de TZD.

	Cotação Labsynth - Reagentes TZD		
	Preço (R\$)	Quantidade	Data da cotação
Álcool anidro 99,8% P.A.	358,2	20L	20/12/2016
Ácido Cloroacético Mono P.A.	67,67	500g	22/06/2017
Tiouréia P.A.	37,29	500g	22/06/2017
Ácido Clorídrico 37% P.A.	23,63	1L	22/06/2017

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

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

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

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

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

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\$ 0,44/g.

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

APÊNDICE B - Determinação do tempo de residência (DTR)

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

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

Procedimento experimental

Foram preparados dois frascos A e B, o frasco A contendo somente etanol e o frasco B contendo uma solução de 1,34 M de TZD em 60 ml de etanol. Por sua vez, a TZD representa o reagente limitante da reação de interesse.

A bomba do sistema possui 2 seringas onde cada uma transfere uma solução correspondente para o microrreator que por sua vez possui duas entradas que dessa forma faz com que as soluções só sejam misturadas somente dentro do microrreator. O frasco A foi então conectado à Bomba 01 e o frasco B conectado à Bomba 02. Foi tomado o cuidado de encher e esvaziar ambas as seringas para garantir que não houvesse bolhas tanto dentro das seringas bem como ao longo das mangueiras do sistema.

Foi ajustada a vazão de 1000 $\mu\text{L}/\text{min}$ para a Bomba 01. Passados aproximadamente 6 min, tempo necessário (tempo espacial do sistema) para garantir que todo o sistema estivesse preenchido somente com álcool, foi então ajustada a vazão de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ e após alguns instantes foi desligada a Bomba 01 e ligada a Bomba 02 (solução de TZD) a uma vazão de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$, que equivale a um tempo de residência médio de 20 min.

Após 15 min de ligada a Bomba 02 foram iniciadas as coletas das amostras que estão relacionadas na Tabela 14. Foram feitas amostragens de 5 μL transferidas para vials contendo uma solução de 50% ACN/50% Água e 0,66% (v/v). Para a análise em HPLC-UV foram injetados 40 μL da solução de cada vial. O eluente consistia de uma mistura 60% ACN/40% Água, vazão de 1,2 mL/min e comprimento de onda 225 nm. O tempo de retenção da TZD na coluna cromatográfica era de 2,2 min.

Tabela 14 – Planejamento de amostragens no microrreator para a determinação do tempo de residência

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

Após a coleta da mostra aos 40 min (amostra DTR#01_20) foi desligada a Bomba 02 (solução de TZD) e religada a Bomba 01 (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, mostrados na Figura 27 e discutido na seção 5.2.1.

Os dados de concentração gerados em HPLC foram tratados seguindo as Equações 9, 10, 11 e 12 (LEVENSPIEL, 1999):

$$E_{\theta} = \frac{N(N\theta)^{N-1}}{(N-1)!} e^{-N\theta} \quad (10)$$

$$\theta = \frac{t}{t_m} \quad (11)$$

$$t_m = \frac{V}{Q} \quad (12)$$

$$E_i = \frac{c_i}{M/Q} \quad (13)$$

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 escoia

t_m = tempo de residência médio

t = tempo de coleta

V = volume do reator

Q = vazão volumétrica

c_i = concentração do traçador (TZD)

APÊNDICE C – Cromatogramas HPLC-UV

Tiazolidina-2,4-diona.

Figura 59 – Cromatograma de HPLC da TZD com pico apresentando $t_{\text{Retenção}} = 2,1$ min, em 225nm, com proporção 60% ACN/H₂O e vazão = 1,2 mL/min.

(Z)-5-(4-hidroxibnzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Figura 60 – Cromatograma de HPLC do (Z)-5-(4-hidroxibnzilideno)tiazolidina-2,4-diona com pico com $t_{\text{Retenção}} = 2,5$ min, em 350nm, com proporção 60% ACN/H₂O e vazão = 1,2 mL/min.

APÊNDICE D - Curva de Calibração

Tiazolidina-2,4-diona.

Figura 61 – Curva de calibração para análises da conversão da TZD em HPLC-UV.

(Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

Figura 62 – Curva de calibração para análises do rendimento do produto em HPLC-UV.

APÊNDICE E - Ensaio de Longa Duração em microrreator

Foi realizado um estudo de longa duração com o objetivo de verificar a estabilidade do microrreator em regime permanente ao longo de 10h de operação contínua, mostrado e discutido na Figura 37 na seção 5.2.5. O objetivo foi determinar se o rendimento do produto se manteria constante indicando que o microrreator pode ser operado continuamente por longos tempos de operação industrial em regime permanente. O estudo de longa duração foi realizado nas melhores condições encontradas no microrreator no estudo de temperatura, a temperatura do meio reacional foi fixada em 160°C e o tempo médio de residência em 20 min utilizando etanol como solvente.

Procedimento Experimental

Para o estudo de longa duração no microrreator foram preparadas, inicialmente, duas soluções em frascos reagentes de 100 ml identificados como A e B. No frasco A foram adicionados 0,133 M de TZD em 60 mL de etanol e a solução foi agitada por 20 min à 22-25°C para garantir total solubilização. Posteriormente foram adicionados 0,107 M de piperidina e houve mais uma breve agitação. Já no frasco B foram adicionados 0,133 M de p-hidroxibenzaldeído em 60 mL de etanol e a solução foi agitada por 5 min à 22-25°C para garantir total solubilização.

Nos frascos A e B foram imersas mangueiras conectadas as bombas de seringas, que alimentaram, separadamente, as soluções no microrreator, que por sua vez, estava previamente imerso em banho de óleo que já estava a temperatura de 160°C e o sistema pressurizado em 12 atm através do BPR.

Foi ajustada a vazão total de 1000µL/min, o que caracteriza um tempo médio de residência de 2 min e aguardou-se 12 min para que todo volume do sistema fosse substituído pelo meio reacional. Após esse período a vazão total foi reajustada para 100µL/min, obtendo assim um tempo médio de residência de 20 min. O cronometro foi disparado e a amostragem foi iniciada. A Tabela 15 mostra o planejamento de amostragem em função do tempo ao longo de 10h do microrreator em regime permanente.

Tabela 15 – Planejamento de amostragens no microrreator em regime permanente.

Amostragem	t (min)	Amostragem	t (min)	Amostragem	t (min)
1	0	13	23	25	40
2	5	14	23,5	26	50
3	10	15	24	27	60
4	15	16	24,5	28	120
5	19	17	25	29	180
6	19,5	18	25,5	30	240
7	20	19	26	31	300
8	20,5	20	27	32	360
9	21	21	28	33	420
10	21,5	22	29	34	480
11	22	23	30	35	540
12	22,5	24	35	36	600

ANEXOS

ANEXO A - Artigos publicados

PINHEIRO, D.S.; JUNIOR, E.N.S.; CONSOLINI, G.; AGUIAR, M.J.; SILVA, R.R.O.; PALMA, M.S.A. Optimized Synthesis and Characterization of Thiazolidine-2, 4-Dione for Pharmaceutical Application. **MOJ Biorg Org Chem**, v. 1, n. 4, p 022 – 025, 2017.

DOI: 10.15406/mojboc.2017.01.00022

ANEXO B - Trabalhos publicados como autor e coautor

- 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, 40^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, São Paulo, 2017.
- OLIVEIRA, Y. S., CALVO, P.V.C., PINHEIRO, D.S.; PALMA, M.S.A. **Study of the reactivity of aryl aldehydes in microreactors in the synthesis of derivatives of 2,4-thiazolidinedione**. LII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, FCF-USP, São Paulo, 2017.
- PINHEIRO, D.S.; PALMA, M.S.A. **The accelerated preparation of (Z)-5-(4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione using continuous flow microreactor**. LII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, FCF-USP, São Paulo, 2017.
- CALVO, P.V.C.; PINHEIRO, D.S.; PALMA, M.S.A. **Influência do catalisador na síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona**. XII Semana de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP - SEQEP, São Paulo, 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, 2017.
- DOMINGUES, L.; SILVA, R.R.O. ; PINHEIRO, D.S. ; PALMA, M.S.A. . **Otimização das Reações para Obtenção dos Derivados da 2,4-tiazolidinadiona**. XI Semana de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP, USP – AEQ, São Paulo, 2016.
- LIMA, C.O.; PINHEIRO, D.S.; SILVA, R.R.O.; PALMA, M.S.A. **Purificação e caracterização da 5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona**. XI Semana de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP, USP – AEQ, São Paulo, 2016.
- LOURENÇO, C.M. ; SILVA, R.R.O. ; PINHEIRO, D.S.; PALMA, M.S.A. **Influência do 2,2-dimetoxipropano (DMP) como water scavenger na síntese do 5-(benzilideno)tiiazolidina-2,4-diona**. Semana De Engenharia Química Da Escola Politécnica Da USP (SEQEP), USP-AEQ, São Paulo, 2016.

- PINHEIRO, D.S.; PALMA, M.S.A. **Synthesis and optimization of (Z)-5-(4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione using continuous flow microreactor**. XXI Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, FCF-USP, São Paulo, 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 Brasileiro sobre o Ensino de Engenharia Química, Fortaleza, 2016.
- SILVA, L.C.A.; PINHEIRO, D.S.; PALMA, M.S.A. **Reaction between thiazolidine-2,4-dione (TZD) and p-hydroxybenzaldehyde: influence of solvents**. Simpósio Internacional de Iniciação Científica da USP - 24. SIICUSP, São Paulo, 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-AEQ, São Paulo, 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-AEQ, São Paulo, 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-AEQ, São Paulo, SP, 2016.