

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICA

PAULO VICTOR CUESTA CALVO

**Desenvolvimento de rota sintética da Rosiglitazona em processo batelada e microrreator  
capilar**

São Paulo

2021

PAULO VICTOR CUESTA CALVO

**Desenvolvimento de rota sintética da Rosiglitazona em processo batelada e microrreator capilar**

**Versão corrigida da Tese conforme resolução CoPGr 6018.**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo como exigência para obtenção de título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma

Coorientador: Prof. Dr. Lucas Colucci Ducati

São Paulo

2021

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 ICMC/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

C169d	Calvo, Paulo Victor Cuesta Desenvolvimento de rota sintética da Rosiglitazona em processo batelada e microrreator capilar / Paulo Victor Cuesta Calvo. - São Paulo, 2021. 221 p.
	Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica. Orientador: Palma, Mauri Sergio Alves Coorientador: Ducati, Lucas Colucci
	1. Síntese em fluxo. 2. Síntese Orgânica. 3. Glitazonas. 4. Transposição batelada para fluxo contínuo. 5. Elucidação Teórica. I. T. II. Palma, Mauri Sergio Alves, orientador. III. Ducati, Lucas Colucci, coorientador.

Paulo Victor Cuesta Calvo

**Desenvolvimento de rota sintética da Rosiglitazona em processo batelada e microrreator capilar**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo como exigência para obtenção de título de Doutor em Ciências.

Comissão Julgadora  
da Tese para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

---

Prof. Dr. Mauri Sergio Alves Palma  
orientador/presidente

---

1o. examinador

---

2o. examinador

---

3o. examinador

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021.

A Deus, à minha família, professores,  
amigos e a todos aqueles que de alguma  
maneira contribuíram para que esta  
monografia pudesse ser realizada

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda a sabedoria, paciência, guia, força, fé e por ter estado comigo desde o início, até o presente momento.

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 Prof. Dr. Lucas Colluci Ducati, responsável pelo Laboratório CORSE e seu aluno de Doutorado Patrick Rodrigues Batista pela coorientação e ajuda na realização deste período de realização no projeto.

Agradeço à Universidade de São Paulo (USP) e todos os seus funcionários, professores e colaboradores por fazerem a USP se tornar cada dia mais importante para o mundo.

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 Profa 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 Profa 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. Dra. Carlota de Oliveira Rangel Yagui, Dra. Gisele Monteiro 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.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo: 2018/26717-2 e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) processo: 140061/2019-3 pelo auxílio financeiro durante esta pesquisa.

Aos meus colegas de laboratório Renan, Micael, Paula, Gabriel, Ana Paula, Gustavo, Carol, Leandro, Thayana, Wesley, Daniel, Diego, Carol e todos os outros alunos que tive a oportunidade de conviver.

Às Faculdades Oswaldo Cruz pela estrutura disponibilizada para a realização da minha graduação, professores, funcionários e meus colegas de graduação pelo companheirismo ao longo dessa jornada.

À Congregação Cristã no Brasil e todos os meus queridos irmãos e irmãs pelos conselhos, apoio e orações ao longo dessa jornada.

À todos os meus queridos irmãos e irmãs da CCB USP Capital e Tagarelas pelos conselhos, apoio, companheirismo e orações neste período do Doutorado.

Por fim agradeço à minha família, minha mãe Marili, meu pai Paulo e minha irmã Aline e a toda a minha família 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.

*A simplicidade é o último degrau da sabedoria.*

*Khalil Gibran*

## RESUMO

CALVO, Paulo Victor Cuesta. Desenvolvimento de rota sintética da Rosiglitazona em processo batelada e microrreator capilar. 2021. 221 f. Tese (Doutorado em ciências com ênfase em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Para que os fármacos possam ser comercializados economicamente, a sua escala de produção deve ser aumentada para atender à demanda do mercado. Atualmente, a maior parte dos fármacos são sintetizados em processos batelada que possuem limitações quanto à eficiência de mistura, temperatura e pressão. O uso de microrreatores surge como alternativa na indústria químico-farmacêutica, aumentando a eficiência dos processos de maneira segura. Ferramentas utilizadas no segmento computacional multidisciplinar teórico, como o DFT (*Density Functional Theory*), podem prever e compreender o comportamento das reações químicas, podendo ter grande utilidade na síntese de novos fármacos economizando tempo, investimento e reduzindo a geração de resíduos. A diabetes *mellitus* é uma doença de caráter epidêmico, que a cada ano vem aumentando o número de casos. O emprego de fármacos derivados das glitazonas no tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 é recomendado devido ao excelente controle glicêmico que esta classe de fármacos oferece. Neste trabalho, foi sintetizada a Rosiglitazona, um fármaco derivado das glitazonas, que auxilia no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, sendo estudadas duas rotas de síntese distintas, que foram otimizadas com o intuito de maximizar o rendimento de seus intermediários, obtendo a Rosiglitazona com pureza de cerca de 94%. Foi realizada, para os intermediários, aqui denominados, 1R, 2R2 e 3R2 a síntese *one-pot* e para os intermediários 1R, 2R1 e 3R2 foi realizada a transposição do processo usual em batelada para fluxo contínuo no microrreator, com rendimentos de até 93%. Com o auxílio da química quântica computacional, a reação de síntese do intermediário 1R, foi elucidada teoricamente e determinadas as grandezas termodinâmicas ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$ ) no estado de transição, que foram comparadas com os valores experimentais, sendo constatada uma boa concordância, com desvio máximo de 14%.

**Palavras-chave:** Síntese em fluxo, Síntese Orgânica, Glitazonas, Transposição batelada para fluxo contínuo, Elucidação Teórica, Density Functional Theory - DFT.

## ABSTRACT

CALVO, Paulo Victor Cuesta. Rosiglitazone synthetic route development in batch process and capillary microreactor. 2021. 221 f. Tese (Doutorado em ciências com ênfase em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

In order for drugs to be commercialized economically, their production scale must be increased to meet market demand. Currently, most drugs are synthesized in batch processes that have limitations in terms of mixing efficiency, temperature and pressure. The use of microreactors appears as an alternative in the chemical-pharmaceutical industry, increasing the efficiency of the synthesis processes in a safe way. Tools used in the theoretical multidisciplinary computational segment, such as DFT (*Density Functional Theory*), can predict and understand the behavior of chemical reactions, and can be very useful in the synthesis of new drugs, saving time, investment and reducing waste generation. Diabetes *mellitus* is an epidemic disease that has been increasing the number of cases every year. The use of drugs derived from glitazones in the treatment of type 2 diabetes *mellitus* is recommended due to the excellent glycemic control that this class of drugs offers. In this work, Rosiglitazone, a drug derived from glitazones, which helps in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*, was synthesized. Two different synthetic routes were studied and optimized in order to maximize the yield of its intermediates, obtaining Rosiglitazone with purity of about 94%. *One-pot* synthesis was performed to 1R, 2R2 and 3R2 intermediates, and the transposition from the usual batch process to continuous flow in microreactor was performed to 1R, 2R1 and 3R2 intermediates, with yields of up to 93%. With the aid of computational quantum chemistry, the intermediate 1R synthesis reaction was theoretically elucidated and the thermodynamic properties were determined ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$  and  $\Delta S^\ddagger$ ) in the transition state, which were compared with the experimental results, obtaining good agreement, with a maximum deviation of 14%.

**Keywords:** Flow Synthesis, Organic Synthesis, Glitazones, Transposition from batch to flow, Theoretical Elucidation, Density Functional Theory – DFT.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Microrreatores Asia de 1000 $\mu\text{L}$ associados em série. ....	37
<b>Figura 2</b> - Canais de mistura para microrreatores de volumes de 62,5, 250 e 1000 $\mu\text{L}$ . ....	38
<b>Figura 3</b> - Esquema de reações sequenciais na síntese <i>one-pot</i> . ....	41
<b>Figura 4</b> - Estrutura molecular da Tiazolidina-2,4-diona. ....	44
<b>Figura 5</b> - Mecanismo geral das reações de <i>Knoevenagel</i> . ....	44
<b>Figura 6</b> - Estrutura molecular da Rosiglitazona. ....	45
<b>Figura 7</b> - Rota sintética 1 da Rosiglitazona. ....	47
<b>Figura 8</b> - Rota sintética 2 da Rosiglitazona. ....	48
<b>Figura 9</b> - Sistema de microrreatores disponível no MRT-Lab. ....	53
<b>Figura 10</b> - Esquema de síntese do intermediário 1R. ....	54
<b>Figura 11</b> - Esquema de síntese do intermediário 2R1. ....	55
<b>Figura 12</b> - Esquema de síntese do intermediário 3R1. ....	57
<b>Figura 13</b> - Esquema de síntese da Rosiglitazona. ....	59
<b>Figura 14</b> - Esquema de síntese do intermediário 2R2. ....	59
<b>Figura 15</b> - Esquema de síntese do intermediário 3R2. ....	61
<b>Figura 16</b> - Esquema de síntese <i>one-pot</i> dos intermediários 1R, 2R2 e 3R2 em processo batelada. ....	63
<b>Figura 17</b> - Curva do gradiente para análise de 1R em HPLC-UV. ....	67
<b>Figura 18</b> - Cromatogramas em HPLC-UV para o intermediário 1R nas condições 1 (A) e 2 (B). ....	67
<b>Figura 19</b> - Curva do gradiente para análise da TZD em HPLC-UV. ....	68
<b>Figura 20</b> - Cromatogramas em HPLC-UV para o intermediário 2R1 (A) e para o reagente TZD (B). ....	69
<b>Figura 21</b> - Cromatograma em HPLC-UV para o intermediário 2R2. ....	69
<b>Figura 22</b> - Cromatogramas em HPLC-UV para o intermediário 3R nas condições 1 (A) e 2 (B). ....	70
<b>Figura 23</b> - Cromatograma em HPLC-UV para o fármaco Rosiglitazona. ....	70
<b>Figura 24</b> - Esquema de síntese do intermediário 1R. ....	80
<b>Figura 25</b> - Rendimento do produto 1R ( $Y_p$ ) em função do tempo de reação ( $t$ ) no processo em batelada. Temperaturas: ( $\diamond$ ) 120 e ( $\Delta$ ) 140 $^{\circ}\text{C}$ . Reações realizadas sem solvente. ....	81
<b>Figura 26</b> - Comparação dos rendimentos de 1R ( $Y_p$ ) no processo em batelada a 120 ( $\bullet$ ) e 140 $^{\circ}\text{C}$ ( $\circ$ ) e em fluxo contínuo no microrreator a diferentes temperaturas: ( $\diamond$ ) 120, ( $\square$ ) 130, ( $\Delta$ )	

- 140, (X) 150 e (\*) 160 °C.  $\tau$  = tempo médio de residência em fluxo contínuo.  $t$  = tempo de reação no processo batelada. .... 82
- Figura 27** - Formação de material particulado nos microcanais. Microrreator Syrris, Asia. Dimensões 90x28x2,3 mm,  $V$  = volume do reator (1 mL). Dimensão do canal de reação 1240x391  $\mu\text{m}$ . .... 83
- Figura 28** - Comparação dos rendimentos ( $Y_p$ ) de 1R no processo batelada em (a) 120 e (b) 140 °C e 20 min, e em fluxo contínuo em  $\tau = 20$  min e diferentes temperaturas: (c) 120, (d) 130, (e) 140, (f) 150 e (g) 160 °C. .... 84
- Figura 29** - Comparação entre os cromatogramas de HPLC-UV obtidos no (a) microrreator e (b) processo batelada, ambos operando a 160 °C. Condições de análise: comprimento de onda de 260 nm, eluente isocrático 60/40% metanol/água com vazão de 0,6 mL min<sup>-1</sup>. .... 85
- Figura 30** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ ,  $\circ$ ) e rendimento do produto 1R ( $Y_p$ ,  $\diamond$ ) em fluxo no microrreator. Condições no microrreator: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 160$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. .... 86
- Figura 31** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ ,  $\circ$ ) e número de microrreatores equivalentes ( $N^oMR$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produção média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 160$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. Condições no processo batelada: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 120$  °C,  $t_{reação} = 24$  h,  $Y_p = 50,2\%$ , produção média no processo batelada,  $Pr^{batch} = 1,13 \times 10^{-7}$  mol s<sup>-1</sup>,  $V_R = 3,49$  mL. .... 87
- Figura 32** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ,  $\circ$ ) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 160$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. Condições no processo batelada: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 120$  °C,  $t_{reação} = 24$  h,  $Y_p = 50,2\%$ , produtividade média no processo batelada,  $Prdt^{batch} = 3,25 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>,  $V_R = 3,49$  mL. .... 88
- Figura 33** - Diagrama de energia do mecanismo de formação de 1R.  $TS^\ddagger$  = estado de transição; (1) diferença de energia entre o estado de transição e reagentes; (2) diferença de

energia entre os produtos e reagentes. Todas as energias foram calculadas no nível teórico M06-2X/6-311++G (d,p).....	91
<b>Figura 34</b> - Formação do complexo de <i>Meisenheimer</i> para o produto intermediário 1R.....	94
<b>Figura 35</b> - Esquema de síntese do intermediário 1R com o reagente 2-fluorpiridina.....	94
<b>Figura 36</b> - Rendimento do produto ( $Y_p$ ) 1R no processo em batelada para o reagente 2-fluorpiridina em diferentes temperaturas: (■) 120, (■) 130, (■) 140, (■) 150 e (■) 160 °C. Reações realizadas sem solvente. $t = 120$ min.....	95
<b>Figura 37</b> – Comparação dos rendimentos ( $Y_p$ ) de 1R em fluxo contínuo no microrreator para o reagente 2-fluorpiridina em diferentes temperaturas: (◇) 120, (□) 130, (Δ) 140, (X) 150 e (○) 160 °C. $\tau =$ tempo médio de residência em fluxo contínuo. ....	96
<b>Figura 38</b> - Comparação dos rendimentos ( $Y_p$ ) de 1R no processo batelada (■) e em fluxo contínuo (■) para tempo de reação e tempo médio de residência de 20 min e temperaturas de 120, 130, 140, 150 e 160 °C.....	97
<b>Figura 39</b> - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ , ○) e rendimento do produto 1R ( $Y_p$ , ◇) em fluxo no microrreator. Condições no microrreator: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M, $T = 160$ °C e $V_{MR} = 1,0$ mL.....	98
<b>Figura 40</b> – Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ , ○) e número de microrreatores equivalentes ( $N^{oMR}$ , ◇), necessários para atingir a mesma taxa de produção média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M, $T = 160$ °C e $V_{MR} = 1,0$ mL. Condições no processo batelada: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M, $T = 160$ °C, $t_{reação} = 2$ h, $Y_p = 99,0\%$ , produção média no processo batelada, $Pr^{batch} = 2,69 \times 10^{-6}$ mol $s^{-1}$ , $V_R = 3,32$ mL. ....	99
<b>Figura 41</b> - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ , ○) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ , ◇), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M, $T = 160$ °C e $V_{MR} = 1,0$ mL. Condições no processo batelada: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M, $T = 160$ °C, $t_{reação} = 2$ h, $Y_p = 99,0\%$ , produtividade média no processo batelada, $Prdt^{batch} = 8,12 \times 10^{-4}$ mol $L^{-1} s^{-1}$ , $V_R = 3,32$ mL. ....	100
<b>Figura 42</b> – Esquema de síntese do produto intermediário 2R1.....	103

- Figura 43** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: metanol (65 °C); concentrações de pirrolidina: (□) 0,017, (◇) 0,033, (Δ) 0,050, (X) 0,067 e (○) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t =$  tempo de reação..... 104
- Figura 44** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: etanol (78 °C); concentrações de pirrolidina: (□) 0,017, (◇) 0,033, (Δ) 0,050, (X) 0,067 e (○) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t =$  tempo de reação..... 105
- Figura 45** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: n-propanol (98 °C); concentrações de pirrolidina: (□) 0,017, (◇) 0,033, (Δ) 0,050, (X) 0,067 e (○) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t =$  tempo de reação..... 106
- Figura 46** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: n-butanol (118 °C); concentrações de pirrolidina: (□) 0,017, (◇) 0,033, (Δ) 0,050, (X) 0,067 e (○) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t =$  tempo de reação..... 107
- Figura 47** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solventes: (◇) metanol, (□) etanol, (Δ) n-propanol e (X) n-butanol; temperatura = 65 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t =$  tempo de reação..... 109
- Figura 48** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solventes: (□) etanol, (Δ) n-propanol e (X) n-butanol; temperatura = 78 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t =$  tempo de reação..... 110
- Figura 49** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solventes: (Δ) n-propanol e (X) n-butanol; temperatura = 98 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t =$  tempo de reação. .... 110
- Figura 50** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (Δ) 160 °C; concentração de pirrolidina = 0,017 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $\tau =$  tempo médio de residência..... 112
- Figura 51** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (Δ) 160 °C; concentração de

pirrolidina = 0,033 M;  $C_{TZD}$  = 0,067 M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M;  $\tau$  = tempo médio de residência..... 113

**Figura 52** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (Δ) 160 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD}$  = 0,067 M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M;  $\tau$  = tempo médio de residência..... 114

**Figura 53** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (Δ) 160 °C; concentração de pirrolidina = 0,067 M;  $C_{TZD}$  = 0,067 M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M;  $\tau$  = tempo médio de residência..... 115

**Figura 54** - Produção média ( $Pr^{MR}$ , ○) e rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ , ◇) em fluxo no microrreator em função do tempo médio de residência,  $\tau$ .  $V_{MR}$  = 1,0 mL e  $T$  = 120 °C.  $C_{TZD}$  = 0,067 M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M,  $C_{\text{pirrolidina}}$  = 0,050 M, Concentração total = 0,184 M. Solvente: etanol..... 117

**Figura 55** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ , ○) e número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ , ◇) ( $V_{MR}$  = 1,0 mL,  $T$  = 120 °C) do produto 2R1 necessários para atingir a mesma taxa de produção média ( $3,33 \times 10^{-7} \text{ mol s}^{-1}$ ) de um reator batelada ( $V_R$  = 60 mL,  $T$  = 78 °C e  $t$  = 120 min).  $C_{TZD}$  = 0,067 M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M,  $C_{\text{pirrolidina}}$  = 0,050 M, Concentração total = 0,184 M. Solvente: etanol. .... 118

**Figura 56** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ , ○) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ , ◇), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator:  $C_{TZD}$  = 0,067 M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M,  $C_{\text{pirrolidina}}$  = 0,050 M, solvente etanol,  $T$  = 120 °C e  $V_{MR}$  = 1,0 mL. Condições no processo batelada:  $C_{TZD}$  = 0,067 M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M,  $C_{\text{pirrolidina}}$  = 0,050 M, Concentração total = 0,184 M, Solvente etanol,  $T$  = 78 °C,  $t_{\text{reação}}$  = 2 h,  $Y_p$  = 70,0%, produtividade média no processo batelada,  $Prdt^{batch}$  =  $5,55 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,  $V_R$  = 60 mL. . 119

**Figura 57** - Esquema de síntese do produto intermediário 3R1. .... 121

**Figura 58** - Porcentagem de área de 3R1 nas reações preliminares de *screening* para as combinações de base e solvente: (a) KF/DCM, (b) KF/DMF, (c) KOH/DMF, (d) NaH/DMSO, (e) NaOH/DMSO e (f) KOH/DMSO. .... 123

**Figura 59** - Cromatogramas em HPLC-UV para a síntese de 3R1 em processo batelada. Base: KOH e solvente DMSO. (a) tempo de reação de 8 min e (b) tempo de reação de 240 min. Condições de análise: comprimento de onda de 360 nm, eluente isocrático 99/1% acetonitrila/água com vazão de  $0,5 \text{ mL min}^{-1}$ ..... 124

<b>Figura 60</b> - Esquema de síntese do produto intermediário 2R2. ....	125
<b>Figura 61</b> - Porcentagem de área obtida dos cromatogramas por UHPLC-MS <sup>(1)</sup> e HPLC-UV <sup>(2)</sup> de 2R2 nas reações preliminares de <i>screening</i> para as combinações de base e solvente: (a) NaH/DCM, (b) KOH/DIOX, (c) NaH/DMF, (d) NaOH/DMF, (e) KOH/DMF, (f) NaOH/THF, (g) KOH/THF, (h) NaH/DMSO, (i) NaOH/DMSO, (j) KOH/DMSO, (k) NaH/MeOH, (l) NaH/EtOH, (m) NaOH/EtOH e (n) KOH/EtOH. ....	127
<b>Figura 62</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( <i>Y<sub>p</sub></i> ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,17 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C; <i>t</i> = tempo de reação. ....	128
<b>Figura 63</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( <i>Y<sub>p</sub></i> ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,34 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C; <i>t</i> = tempo de reação. ....	129
<b>Figura 64</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( <i>Y<sub>p</sub></i> ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,17 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C; <i>t</i> = tempo de reação. ....	130
<b>Figura 65</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( <i>Y<sub>p</sub></i> ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,34 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C; <i>t</i> = tempo de reação. ....	131
<b>Figura 66</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( <i>Y<sub>p</sub></i> ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,17 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C; <i>t</i> = tempo de reação. ....	133
<b>Figura 67</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( <i>Y<sub>p</sub></i> ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,34 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C; <i>t</i> = tempo de reação. ....	134
<b>Figura 68</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( <i>Y<sub>p</sub></i> ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,17 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C; <i>t</i> = tempo de reação. ....	135

- Figura 69** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,34 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação..... 136
- Figura 70** - Comparação do rendimento de 2R2 ( $Y_p$ ) em processo batelada para as combinações base e solvente NaH/DMF ( $\blacksquare$ ) e KOH/DMF ( $\blacksquare$ ). ..... 138
- Figura 71** - Purificação em coluna cromatográfica do produto 2R2 obtido com a utilização da base KOH e solvente DMF. Fase móvel de hexano e acetato de etila (5:1 v/v).  $R_f$  (2R2) = 0,48. .... 138
- Figura 72** - Produção média ( $Pr^{Batch}$ ) de um reator batelada com volume total de 10 mL à 25 °C, para as combinações de solvente e base KOH/DMF ( $\circ$ ) e NaH/DMF ( $\diamond$ ). ..... 139
- Figura 73** - Esquema de síntese do produto intermediário 3R2. .... 140
- Figura 74** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solvente: metanol (65 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\diamond$ ) 0,025, ( $\square$ ) 0,029 e ( $\Delta$ ) 0,033 M;  $C_{TZD}$  = 0,033 M;  $C_{2R2}$  = 0,033 M;  $t$  = tempo de reação. .... 141
- Figura 75** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solvente: etanol (78 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\diamond$ ) 0,025, ( $\square$ ) 0,029 e ( $\Delta$ ) 0,033 M;  $C_{TZD}$  = 0,033 M;  $C_{2R2}$  = 0,033 M;  $t$  = tempo de reação. .... 142
- Figura 76** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no em processo batelada. Solvente: n-propanol (98 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\diamond$ ) 0,025, ( $\square$ ) 0,029 e ( $\Delta$ ) 0,033 M;  $C_{TZD}$  = 0,033 M;  $C_{2R2}$  = 0,033 M;  $t$  = tempo de reação..... 143
- Figura 77** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solventes: ( $\diamond$ ) metanol, ( $\square$ ) etanol e ( $\Delta$ ) n-propanol; temperatura = 65 °C;  $C_{pirrolidina}$  = 0,029 M;  $C_{TZD}$  = 0,033 M;  $C_{2R2}$  = 0,033 M;  $t$  = tempo de reação..... 145
- Figura 78** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solventes: ( $\square$ ) etanol e ( $\Delta$ ) n-propanol; temperatura = 78 °C;  $C_{pirrolidina}$  = 0,029 M;  $C_{TZD}$  = 0,033 M;  $C_{2R2}$  = 0,033 M;  $t$  = tempo de reação..... 146
- Figura 79** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = ( $\diamond$ ) 65, ( $\square$ ) 78, ( $\Delta$ ) 100, (X) 120, ( $\circ$ ) 140 e (+) 160 °C;  $C_{pirrolidina}$  = 0,025 M;  $C_{TZD}$  = 0,033 M;  $C_{2R2}$  = 0,033 M;  $\tau$  = tempo médio de residência. .... 147
- Figura 80** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = ( $\diamond$ ) 65, ( $\square$ ) 78, ( $\Delta$ ) 100, (X) 120, ( $\circ$ ) 140 e (+) 160 °C;  $C_{pirrolidina}$  = 0,029 M;  $C_{TZD}$  = 0,033 M;  $C_{2R2}$  = 0,033 M;  $\tau$  = tempo médio de residência. .... 148

- Figura 81** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = ( $\diamond$ ) 65, ( $\square$ ) 78, ( $\Delta$ ) 100, (X) 120, ( $\circ$ ) 140 e (+) 160 °C;  $C_{pirrolidina} = 0,033$  M;  $C_{TZD} = 0,033$  M;  $C_{2R2} = 0,033$  M;  $\tau$  = tempo médio de residência. .... 149
- Figura 82** - Produção média ( $Pr^{MR}$ ,  $\circ$ ) e rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ,  $\diamond$ ) em fluxo no microrreator em função do tempo médio de residência,  $\tau$ .  $V_{MR} = 1,0$  mL e  $T = 100$  °C.  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M, Concentração total = 0,091 M. Solvente: etanol. .... 151
- Figura 83** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ ,  $\circ$ ) e número de microrreatores equivalentes ( $N^{MR}$ ,  $\diamond$ ) necessários para atingir a mesma taxa de produção média ( $6,85 \times 10^{-8}$  mol s<sup>-1</sup>) que um reator batelada ( $V_R = 15$  mL,  $T = 78$  °C e  $t = 80$  min). Condições no microrreator:  $V_{MR} = 1,0$  mL e  $T = 100$  °C.  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M, Concentração total = 0,091 M e solvente etanol. .... 152
- Figura 84** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ,  $\circ$ ) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator:  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M, Concentração total = 0,091 M, solvente etanol,  $T = 100$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. Condições no processo batelada:  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M, Concentração total = 0,091 M, solvente etanol,  $T = 78$  °C,  $t_{reação} = 80$  min,  $Y_p = 75,5\%$ , produtividade média no processo batelada,  $Prdt^{batch} = 4,56 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>,  $V_R = 15$  mL. .... 154
- Figura 85** -Esquema reacional da síntese *one-pot* dos intermediários 2R2 e 3R2. .... 156
- Figura 86** - Esquema de síntese da Rosiglitazona. .... 157
- Figura 87** - Reator batelada pressurizado para hidrogenação. (a) Vista geral do reator com suporte, mangueiras de silicone, tubos pescadores e agitador magnético; (b) Detalhe do reator e tubos pescadores; (c) Detalhe superior dos tubos pescadores e mangueiras de alimentação e de purga; (d) Cilindro de H<sub>2</sub> (pureza grau CG) e manômetros. .... 158
- Figura 88** - Mecanismo de reação de hidrogenação catalítica heterogênea. .... 159
- Figura 89** – Picos isolados em HPLC-UV para o fármaco Rosiglitazona: (A) Rosiglitazona sintetizada em laboratório e (B) Rosiglitazona comercial. Condições de análise: comprimento de onda de 270 nm, eluente isocrático 99/1% acetonitrila / água com vazão de 0,7 mL min<sup>-1</sup>. .... 160

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Propriedades físicas e químicas da Rosiglitazona. ....	45
<b>Tabela 2</b> - Produtos químicos utilizados na rota de síntese 1 da Rosiglitazona. ....	51
<b>Tabela 3</b> - Produtos químicos utilizados na rota de síntese 2 da Rosiglitazona. ....	51
<b>Tabela 4</b> - Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o etanol. ....	64
<b>Tabela 5</b> - Tempos médios de residência, vazão total e tempo de descarte para garantir a amostragem no microrreator. ....	65
<b>Tabela 6</b> - Método gradiente para análise de 1R em HPLC-UV. ....	67
<b>Tabela 7</b> - Método gradiente para análise de TZD em HPLC-UV. ....	68
<b>Tabela 8</b> – Planejamento fatorial completo para o estudo de solvente e base. ....	78
<b>Tabela 9</b> – Planejamento fatorial completo para as reações em reator batelada. ....	79
<b>Tabela 10</b> - Constante da taxa de reação de segunda ordem global ( $k$ ) no processo batelada e no microrreator; energia de ativação ( $E_a$ ) estimada pela equação de Arrhenius; entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), Energia de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura e entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimado para o <i>TS</i> utilizando o modelo de Eyring ou DFT, e para a reação utilizando o DFT ( $\bullet$ ). ....	90
<b>Tabela 11</b> - Parâmetros termodinâmicos ( $\Delta G^\ddagger$ , $\Delta H^\ddagger$ e $T\Delta S^\ddagger$ ) estimados na faixa de temperatura de 120-160 °C, para os eventos (1) e (2) na síntese de 1R em nível teórico M06-2X/6-311++G ( <i>d,p</i> ). Transformação (1): reagentes para o <i>TS</i> , (2) produtos para os reagentes. ....	92
<b>Tabela 12</b> - Constante da taxa de reação de segunda ordem global ( $k$ ) no processo batelada e no microrreator; energia de ativação ( $E_a$ ) estimada pela equação de Arrhenius; entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), Energia de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura e entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimado para o <i>TS</i> utilizando o modelo de Eyring. ....	101
<b>Tabela 13</b> - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em processo batelada. <i>C</i> <sub>pirrolidina</sub> = concentração de pirrolidina; Solventes = metanol (65 °C), etanol (78 °C), n-propanol (98 °C) e n-butanol (118 °C). $t$ = tempo de reação. ....	108
<b>Tabela 14</b> - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em processo batelada. $T$ = temperatura; Solventes: metanol, etanol, n-propanol e n-butanol; $t$ = tempo de reação no processo batelada; <i>C</i> <sub>pirrolidina</sub> = 0,050 M. ....	111
<b>Tabela 15</b> - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo (120 °C) e em processo batelada (78 °C). <i>C</i> <sub>pirrolidina</sub> = concentração molar de pirrolidina; solvente = etanol; $t$ = tempo de reação no processo batelada = 20 min; $\tau$ = tempo médio de residência em fluxo contínuo = 20 min; $C_{TZD}$ = 0,067 M; $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$ = 0,067 M. ....	116

<b>Tabela 16</b> – Constante da taxa de reação de segunda ordem ( $k$ ) no processo batelada e em fluxo. Energia de ativação ( $E_a$ ) estimada através do modelo de Arrhenius; entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), variação da energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura com a variação de entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimados para o $TS$ através do modelo de Eyring; Solvente = etanol, $C_{pirrolidina} = 0,050$ M, $C_{TZD} = 0,067$ M, $C_{4-fluorbenzaldeído} = 0,067$ M.....	120
<b>Tabela 17</b> - Resultados das reações preliminares de screening para o produto intermediário 3R1.....	122
<b>Tabela 18</b> - Resultados das reações preliminares de <i>screening</i> para o produto intermediário 2R2.....	126
<b>Tabela 19</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) em processo batelada. Base: NaH; reagente: 4-fluorbenzaldeído; solvente: DMF; tempo de desprotonação = 10, 20 e 30 min; $t$ = tempo de reação. ....	132
<b>Tabela 20</b> - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) em processo batelada. Base: KOH; reagente: 4-fluorbenzaldeído; solvente: DMF; tempo de desprotonação = 10, 20 e 30 min; $t$ = tempo de reação. ....	137
<b>Tabela 21</b> – Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. $C_{pirrolidina}$ = concentração de pirrolidina; Solventes = metanol (65 °C), etanol (78 °C) e n-propanol (98 °C); $t$ = tempo de reação = 80 min. ....	144
<b>Tabela 22</b> - Rendimento do produto 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada para os solventes metanol, etanol e n-propanol. $T$ = temperatura; $C_{pirrolidina} = 0,029$ M; $t$ = tempo de reação. ....	146
<b>Tabela 23</b> - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo (100 °C) e em processo batelada (78 °C). $C_{pirrolidina}$ = concentração de pirrolidina; solvente = etanol; $t$ = tempo de reação no processo batelada = 20 min; $\tau$ = tempo médio de residência em fluxo contínuo = 20 min.....	150
<b>Tabela 24</b> - Constante da taxa de reação de segunda ordem ( $k$ ) no processo batelada e em fluxo; Energia de ativação ( $E_a$ ) estimada através do modelo de Arrhenius; variação da entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), variação da energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura com a variação de entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimados para o $TS$ através do modelo de Eyring. Solvente = etanol, $C_{pirrolidina} = 0,025$ M, $C_{TZD} = 0,033$ M, $C_{2R2} = 0,033$ M. ....	155
<b>Tabela 25</b> - Metodologias de hidrogenação do intermediário 3R.....	157
<b>Tabela 26</b> – Comparação em HPLC-UV da Rosiglitazona MRT-Lab e Rosiglitazona Targetmol.....	160

## LISTA DE EQUAÇÕES

**Eq. 1** – Conversão dos reagentes

**Eq. 2** – Rendimento do produto

**Eq. 3** – Seletividade média

**Eq. 4** – Produção média em batelada

**Eq. 5** – Produção média no microrreator

**Eq. 6** – Produtividade média em batelada

**Eq. 7** – Produtividade média no microrreator

**Eq. 8** – Taxa de intensificação

**Eq. 9** – Número de microrreatores equivalentes

**Eq. 10** – Modelo matemático de primeira ordem de reação

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

**Eq. 12** – Modelo matemático de segunda ordem global da reação para alimentação em quantidade estequiométrica

**Eq. 13** – Equação de Arrhenius

**Eq. 14** – Equação de Eyring

**Eq. 15** – Cálculo da energia livre de Gibbs

## LISTA DE SIGLAS

ACN	Acetonitrila
CsF	Fluoreto de Césio
DCM	Diclorometano
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIOX	1,4-Dioxano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTR	Distribuição do tempo médio de residência
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EtOH	Etanol
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FBT/FCF/USP	Departamento de Tecnologia Bioquímica-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
H <sub>2</sub>	Hidrogênio
HCl	Ácido Clorídrico
H <sub>2</sub> O	Água
HPLC-UV	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
I	Intermediário
IQ/USP	Instituto de Química da USP
IRC	<i>The Intrinsic Reaction Calculation</i>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Potássio
KF	Fluoreto de Potássio
K <sub>m</sub>	Constante de Michaelis-Menten
KOH	Hidróxido de Potássio
MeOH	Metanol
Mg	Magnésio
MRT-Lab	Laboratório de Tecnologia de Microrreatores
MS	<i>Mass Spectroscopy</i>
NaH	Hidreto de Sódio
NaF	Fluoreto de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de Sódio
N <sup>o</sup> MR	Número de microrreatores equivalentes

OMS	Organização Mundial da Saúde
Pd/C	Paládio sob Carbono
Pd(OH) <sub>2</sub>	Hidróxido de Paládio
PES	Energia Potencial Superficial
pH	Potencial Hidrogeniônico de uma solução
PPAR $\gamma$	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
<i>Pr</i>	Produção média
<i>Prdt</i>	Produtividade média
PTFE	Politetrafluoretileno
PVC	Policloreto de Vinila
Q	Vazão
<i>Re</i>	Reynolds
Rf	Fator de Retenção
RT	<i>Room Temperature</i>
SrF <sub>2</sub>	Fluoreto de Estrôncio
Teb	Temperatura de ebulição normal
THF	Tetraidrofurano
<i>TI</i>	Taxa de Intensificação
TMR	Tecnologia de Microrreatores
TOL	Tolueno
TS	Estado de Transição ( <i>Transition State</i> )
TS <sub>PT</sub>	Estado de Transição Protonado
TZD	Tiazolidina-2,4-diona
UHPLC-MS	<i>Ultra-High Performance Liquid Chromatography</i>
UV	Ultravioleta

## LISTA DE SÍMBOLOS

atm	Unidade de pressão atmosférica
bar	Unidade de pressão em bar
°C	Temperatura em Celsius
<i>C<sub>pirrol</sub></i>	Concentração de Pirrolidina
<i>E<sub>a</sub></i>	Energia de Ativação
eq.	Concentração em equivalente
g	gramas
<i>G</i>	Energia de Gibbs
<i>H</i>	Entalpia
<i>h</i>	Tempo em horas
<i>k</i>	Constante da taxa de reação de 2ª ordem global
K	Temperatura em Kelvin
kJ	Energia em quiloJoule
L	Litro
M	Concentração Molar
mg	Miligrama
min	Tempo em minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetros
mM	Concentração em milimolar
mol	Grandeza de quantidade de substância em mol
mmol	Grandeza de quantidade de substância em milimol
nL	Nanolitro
nm	Nanômetros
ppb	Partes por bilhão
ppm	Partes por milhão
<i>R</i>	Constante ideal dos gases
<i>S</i>	Entropia
s	Tempo em segundos
<i>T</i>	Temperatura
<i>t</i>	Tempo de reação
$\tau$	Tempo médio de residência
<i>t</i> <sub>(1/2)</sub>	Tempo de reação de meia-vida
<i>TΔS</i>	Produto da temperatura e entropia

$\mu\text{g}$	Micrograma
$\mu\text{L}$	Microlitro
$\mu\text{M}$	Concentração em micromolar
$\mu\text{m}$	Micrometros
$Y_P$	Rendimento do produto
$\Delta$	Operador matemático de diferença - Delta

## LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A – Espectros de massa na síntese de Rosiglitazona

APÊNDICE B – Curvas de calibração

APÊNDICE C – Elucidação da reação de síntese de 1R em nível teórico

APÊNDICE D – Síntese de um fármaco análogo à Rosiglitazona

APÊNDICE E – Simulação teórica com CFD

## **LISTA DE ANEXOS**

ANEXO A – Relação de trabalhos, artigos, patentes e capítulos de livro publicados, apresentados e submetidos.

ANEXO B – Ficha do Aluno

ANEXO C – Currículo Lattes

ANEXO D – Declaração comitê de ética: não uso de animais

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>36</b>
2.1	GREEN CHEMISTRY .....	36
2.2	TECNOLOGIA DE MICRORREACTORES (TMR) .....	36
2.2.1	<i>Design e técnicas de fabricação de microrreatores capilares</i> .....	38
2.2.2	<i>Aplicações</i> .....	39
2.2.2.1	<b>Síntese de intermediários farmacêuticos .....</b>	<b>39</b>
2.2.2.2	<b>Microrreatores enzimáticos .....</b>	<b>40</b>
2.2.2.3	<b>Síntese de Biodiesel .....</b>	<b>40</b>
2.3	SÍNTESE ONE-POT .....	40
2.4	TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE - DFT .....	41
2.5	DIABETES <i>MELLITUS</i> .....	42
2.6	GLITAZONAS .....	43
2.6.1	<i>Rosiglitazona</i> .....	44
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>
3.1	OBJETIVOS GERAIS .....	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	47
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>49</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>50</b>
5.1	MATERIAIS .....	50
5.1.1	<i>Produtos químicos para a síntese da Rosiglitazona</i> .....	50
5.1.2	<i>Produtos químicos para purificação</i> .....	51
5.1.3	<i>Produtos químicos para os métodos analíticos</i> .....	52
5.1.4	<i>Equipamentos</i> .....	52
5.2	MÉTODOS .....	53
5.2.1	<i>Síntese da Rosiglitazona a partir da rota sintética 1</i> .....	53

<b>5.2.1.1 Procedimento experimental para a síntese de 1R</b> .....	<b>53</b>
5.2.1.1.1 Síntese de 1R em processo batelada.....	54
5.2.1.1.2 Síntese de 1R em fluxo no microrreator.....	54
5.2.1.1.3 Amostragem de 1R para análise quantitativa em HPLC-UV.....	55
<b>5.2.1.2 Procedimento experimental para a síntese de 2R1</b> .....	<b>55</b>
5.2.1.2.1 Síntese de 2R1 em processo batelada.....	55
5.2.1.2.2 Síntese de 2R1 em fluxo no microrreator.....	56
5.2.1.2.3 Amostragem de 2R1 para análise quantitativa em HPLC-UV.....	56
<b>5.2.1.3 Procedimento experimental para a síntese de 3R1.</b> .....	<b>57</b>
5.2.1.3.1 Síntese de 3R1 em processo batelada.....	57
5.2.1.3.2 Procedimento de 3R1 para reações de <i>screening</i> .....	58
5.2.1.3.3 Amostragem de 3R1 para análise quantitativa em HPLC-UV.....	58
<b>5.2.1.4 Procedimento experimental para a síntese da Rosiglitazona</b> .....	<b>58</b>
5.2.1.4.1 Síntese da Rosiglitazona em processo batelada .....	59
5.2.2 <i>Síntese da Rosiglitazona a partir da rota sintética 2</i> .....	59
<b>5.2.2.1 Procedimento experimental para a síntese de 2R2</b> .....	<b>59</b>
5.2.2.1.1 Síntese de 2R2 em processo batelada.....	60
5.2.2.1.2 Procedimento de 2R2 para reações de <i>screening</i> .....	60
5.2.2.1.3 Amostragem de 2R2 para análise quantitativa em HPLC-UV.....	60
<b>5.2.2.2 Procedimento experimental para a síntese de 3R2</b> .....	<b>61</b>
5.2.2.2.1 Síntese de 3R2 em processo batelada.....	61
5.2.2.2.2 Síntese de 3R2 em fluxo no microrreator.....	62
5.2.2.2.3 Amostragem de 3R2 para análise quantitativa em HPLC-UV.....	62
<b>5.2.2.3 Procedimento experimental para a síntese <i>one-pot</i></b> .....	<b>62</b>
5.2.2.3.1 Síntese <i>one-pot</i> em processo batelada.....	63
5.3 PARÂMETROS COMPUTACIONAIS.....	63

5.4	AMOSTRAGEM E CONDIÇÕES OPERACIONAIS DO PROCESSO EM FLUXO NO MICRORREATOR.....	64
5.5	MÉTODOS ANALÍTICOS.....	66
5.5.1	<i>Análise qualitativa em UHPLC-MS</i> .....	66
5.5.2	<i>Análise quantitativa em HPLC-UV</i> .....	66
5.5.2.1	<b>Método analítico para 1R</b> .....	<b>66</b>
5.5.2.2	<b>Método analítico para 2R1</b> .....	<b>68</b>
5.5.2.3	<b>Método analítico para 2R2</b> .....	<b>69</b>
5.5.2.4	<b>Método analítico para 3R</b> .....	<b>69</b>
5.5.2.5	<b>Método analítico para Rosiglitazona</b> .....	<b>70</b>
5.6	TRATAMENTO DE DADOS.....	71
5.6.1	<i>Conversão dos reagentes</i> .....	71
5.6.2	<i>Rendimento do produto</i> .....	71
5.6.3	<i>Seletividade média</i> .....	72
5.6.4	<i>Produção média</i> .....	72
5.6.5	<i>Produtividade média</i> .....	72
5.6.6	<i>Taxa de intensificação</i> .....	73
5.6.7	<i>Número de microrreatores equivalentes (N°MR)</i> .....	73
5.6.8	<i>Determinação da cinética da reação e parâmetros termodinâmicos</i> .....	74
<b>6</b>	<b>PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>76</b>
6.1	PLANEJAMENTO PARA A SÍNTESE DE 1R.....	76
6.2	PLANEJAMENTO PARA AS REAÇÕES 2R1 E 3R2.....	76
6.3	PLANEJAMENTO PARA AS REAÇÕES 3R1 E 2R2.....	77
6.4	DETERMINAÇÃO DA METODOLOGIA DE SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA.. .....	79
<b>7</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>80</b>
7.1	RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 1R.....	80
7.1.1	<i>Síntese de 1R em processo batelada</i> .....	80

7.1.2	<i>Síntese de 1R no Microrreator</i> .....	82
7.1.3	<i>Comparação entre o processo batelada e processo em fluxo no microrreator</i> .	83
7.1.4	<i>Produção média no microrreator</i> .....	85
7.1.5	<i>Número de microrreatores equivalentes</i> .....	86
7.1.6	<i>Produtividade média e taxa de intensificação</i> .....	88
7.1.7	<i>Determinação da cinética da reação e parâmetros termodinâmicos da síntese de 1R</i> .....	89
7.1.8	<i>Mecanismo reacional de formação de 1R via DFT</i> .....	91
7.1.9	<i>Substituição do reagente 2-cloropiridina por 2-fluorpiridina</i> .....	93
7.1.9.1	<b>Síntese de 1R com o reagente 2-fluorpiridina em processo batelada</b> .....	<b>94</b>
7.1.9.2	<b>Síntese de 1R com o reagente 2-fluorpiridina no microrreator</b> .....	<b>95</b>
7.1.9.3	<b>Comparação entre o processo batelada e em fluxo para o reagente 2-fluorpiridina</b> .....	<b>96</b>
7.1.9.4	<b>Produção média no processo em fluxo para o reagente 2-fluorpiridina</b> ..	<b>97</b>
7.1.9.5	<b>Número de microrreatores equivalentes para o reagente 2-fluorpiridina</b> ..	<b>98</b>
7.1.9.6	<b>Produtividade média e taxa de intensificação para o reagente 2-fluorpiridina</b> .....	<b>100</b>
7.1.9.7	<b>Determinação da cinética e parâmetros termodinâmicos de 1R com o reagente 2-fluorpiridina</b> .....	<b>101</b>
7.1.10	<i>Comparação entre os reagentes 2-cloropiridina e 2-fluorpiridina na síntese de 1R</i> .....	102
7.2	<b>RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 2R1</b> .....	<b>103</b>
7.2.1	<i>Síntese de 2R1 em processo batelada</i> .....	103
7.2.1.1	<b>Determinação da concentração ótima de pirrolidina</b> .....	<b>103</b>
7.2.1.2	<b>Determinação do solvente e temperatura mais adequados na síntese de 2R1</b> .....	<b>108</b>
7.2.2	<i>Síntese de 2R1 no microrreator</i> .....	112
7.2.3	<i>Comparação entre o processo batelada e microrreator</i> .....	116

7.2.4	<i>Produção média no microrreator</i> .....	117
7.2.5	<i>Número de microrreatores equivalentes</i> .....	118
7.2.6	<i>Produtividade média e taxa de intensificação</i> .....	119
7.2.7	<i>Determinação da cinética da reação de síntese de 2R1 e parâmetros termodinâmicos</i> .....	120
7.3	RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 3R1 .....	121
7.3.1	<i>Reações de screening de bases e solventes para a síntese de 3R1</i> .....	121
7.3.2	<i>Síntese de 3R1 em processo batelada</i> .....	123
7.4	RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 2R2 .....	125
7.4.1	<i>Reações de screening de bases e solventes para a síntese de 2R2</i> .....	125
7.4.2	<i>Síntese de 2R2 em processo batelada</i> .....	127
7.4.2.1	<b>Síntese de 2R2 para a base NaH e solvente DMF</b> .....	<b>128</b>
7.4.2.2	<b>Síntese de 2R2 para a base KOH e solvente DMF</b> .....	<b>133</b>
7.4.2.3	<b>Comparação entre as combinações de base e solvente NaH/DMF e KOH/DMF</b> .....	<b>137</b>
7.5	RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 3R2 .....	140
7.5.1	<i>Síntese de 3R2 em processo batelada</i> .....	140
7.5.1.1	<b>Determinação da concentração ótima de pirrolidina</b> .....	<b>140</b>
7.5.1.2	<b>Determinação do solvente e temperatura mais adequados na síntese de 3R2</b> .....	<b>144</b>
7.5.2	<i>Síntese de 3R2 no microrreator</i> .....	147
7.5.3	<i>Comparação entre o processo batelada e processo em fluxo no microrreator</i>	150
7.5.4	<i>Produção média no microrreator</i> .....	151
7.5.5	<i>Número de microrreatores equivalentes</i> .....	152
7.5.6	<i>Produtividade média e taxa de intensificação</i> .....	153
7.5.7	<i>Determinação da cinética da reação de síntese de 3R2 e parâmetros termodinâmicos</i> .....	154
7.6	SÍNTESE ONE-POT DE 2R2 E 3R2 NO PROCESSO BATELADA.....	156

7.7	RESULTADOS DA SÍNTESE DO FÁRMACO ROSIGLITAZONA.....	157
7.7.1	<i>Comparação da Rosiglitazona MRT-Lab com a disponível comercialmente ..</i>	<i>159</i>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>161</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>164</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>173</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>204</b>

## 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 estudo e testes, a atual indústria químico-farmacêutica ainda está altamente vinculada ao seu uso (PORTA; BENAGLIA; PUGLISI, 2016).

Em escala laboratorial, a aplicação da síntese em fluxo contínuo pode ser realizada 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 sem perda da eficiência do processo na indústria farmacêutica. 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* (aumento do volume do meio reacional) para o *numbering-up* (aumento do número de reatores em paralelo), o que reduz o tempo necessário para se chegar à escala de produção industrial (BAXENDALE, 2013; WILES; WATTS, 2014).

Microrreatores de fluxo contínuo são dispositivos tubulares feitos de material com resistência química e mecânica, utilizados na intensificação de processo e vêm sendo aplicados em laboratórios de pesquisa em todo o mundo devido às melhorias que proporcionam às transformações químicas. Do ponto de vista econômico e ambiental o uso de microrreatores se mostra revolucionário, uma vez que permite o controle das condições reacionais, em altas pressões e temperaturas, de forma que as torne mais seguras e eficientes, tais condições são difíceis de obter em reatores batelada devido à segurança do processo. Além disso, exige pouco espaço físico para sua instalação e possui uma maior viabilidade na implementação de técnicas de análise em linha para o controle do processo (MACHADO et al., 2014).

A utilização de microrreatores nas indústrias químico-farmacêuticas possibilita uma série de vantagens devido a seu tamanho reduzido comparado aos reatores usuais de tanque agitado operando em batelada, pois propiciam uma altíssima taxa de transferência de calor devido à sua elevada relação superfície/volume e homogeneização mais eficiente do meio, que ocorre principalmente por difusão molecular por conta dos pequenos diâmetros de seus capilares, da ordem de  $\mu\text{m}$ , fazendo com que as reações químicas tenham taxas de conversão

maiores (XU et al., 2015). Outra ferramenta importante no estudo de reações químicas é a química quântica computacional. Um dos métodos de cálculo mais utilizados na química computacional é o método da Teoria Funcional de Densidade (*Density functional theory*), DFT, possibilitando evidenciar as reações químicas, elucidar mecanismos de reação e prever a reatividade de compostos e parâmetros termodinâmicos, através de quebra e formação de ligações, provenientes de mudanças de estados eletrônicos entre os reagentes e produtos (ABDULLAYEV et al., 2016; PREMKUMAR et al., 2014).

A diabetes *mellitus* é uma das maiores preocupações na área da saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 180 milhões de pessoas tenham esta doença e este número pode chegar a 366 milhões em 2030 (DARWISH et al., 2016). Uma das estratégias no combate à doença é o uso de medicamentos da classe das glitazonas, que atuam como sensibilizadores da insulina em seres humanos promovendo um controle glicêmico mais eficiente (BAZARGAN et al., 2017). A Rosiglitazona é um derivado da tiazolidina-2,4-diona (TZD), que é utilizada como *building block*, bloco de construção de moléculas com atividade biológica, além disso, é um dos agentes antiglicêmicos desta classe de fármacos por tornar as células mais sensíveis à insulina e, deste modo, com sua administração o corpo faz melhor uso da insulina que produz, sendo um importante elemento estrutural na química medicinal (CANTELLO et al., 1994).

Portanto, é de suma importância o uso de microrreatores associados à química quântica na síntese de fármacos da classe das glitazonas, como a Rosiglitazona, pois, estas ferramentas podem aprimorar e facilitar a síntese desta família de fármacos, trazendo grandes benefícios para a indústria químico-farmacêutica.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 GREEN CHEMISTRY

O conceito de química verde (*green chemistry*) surgiu nos anos 90 e é definida como a química no desenvolvimento de produtos e processos menos danosos ao meio ambiente e que diminuam a geração de poluentes (IVANKOVIĆ, 2017). Com o intuito de minimizar a geração de resíduos e os impactos ambientais gerados nas atividades industriais, a química verde é fundamentada pelos seguintes princípios: prevenção, economia de átomos, síntese de produtos com baixa toxicidade, uso de fontes renováveis, economia de energia, prevenção da poluição e de acidentes (DE MARCO et al., 2019; IVANKOVIĆ, 2017; MORE et al., 2020).

Atualmente, o conceito de química verde se tornou um dos temas mais pesquisados nos seguimentos da química e isso se deve principalmente à conscientização das indústrias e pesquisadores em atender a alta demanda de produção, gerando uma variedade de novos produtos, minimizando os impactos gerados ao meio ambiente e principalmente mantendo a geração de capital (GUJRAL et al., 2012; IVANKOVIĆ, 2017).

Na síntese de novos fármacos, um dos grandes desafios da indústria químico-farmacêutica é o desenvolvimento de processos que causem o mínimo de impacto ambiental. O surgimento de novas tecnologias, como a tecnologia de microrreatores e novos conceitos, como a síntese *one-pot*, associados às novas tendências da química verde, como a busca por novas condições que aumentem a seletividade da reação, sem a geração de subprodutos tóxicos, surgem como um novo segmento no desenvolvimento de processos químico-farmacêuticos sustentáveis (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; HAYASHI, 2016; IVANKOVIĆ, 2017; PINHEIRO et al., 2018; VIEIRA et al., 2020).

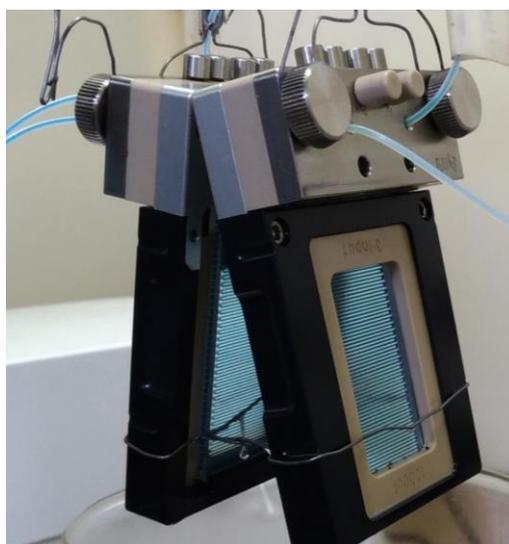
### 2.2 TECNOLOGIA DE MICRORREACTORES (TMR)

A primeira citação de um microrreator em uma publicação científica foi nos anos 60, e o aumento do sucesso da TMR se deve principalmente às vantagens relevantes destes microdispositivos em relação aos reatores do tipo batelada (LAURENTI; DOS SANTOS VIANNA JR., 2016).

Um microrreator (Figura 1) é, por definição, um reator de tamanho pequeno que possui microestruturas, isto é, microcanais, gerados por microtecnologia ou por junção de

capilares, com dimensões que podem variar entre 10 e 100  $\mu\text{m}$  e é capaz de operar em reatores com volumes que variam de 15 nL a 1 L. Essas microestruturas propiciam diferentes tipos de fluxo, de acordo com a geometria dos canais formados e seu pequeno tamanho, com números de Reynolds ( $Re$ ) geralmente baixos, da ordem de 1 a 10, o que garante um fluxo laminar do fluido (DE SOUZA; MIRANDA, 2014; WILES; WATTS, 2012).

**Figura 1** - Microrreatores Asia de 1000  $\mu\text{L}$  associados em série.



Fonte: Arquivo pessoal. 2018.

O uso de microrreatores em processos químicos gera uma série de vantagens interessantes, sendo as principais: facilidade de homogeneização do meio reacional devido às curtas distâncias para difusão e, conseqüentemente, maior eficiência de mistura em menor tempo, alta conversão e seletividade, alta relação de área/volume e pequeno tempo médio de residência, o que proporciona taxas mais altas de transferência de massa e calor. Esses fatores afetam diretamente o desempenho das reações químicas, tornando promissor o uso dessa tecnologia (PLUTSCHACK et al., 2017; SANTANA et al., 2016; XU et al., 2015).

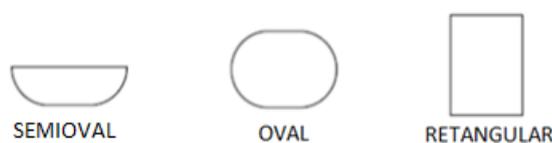
Além disso, os microrreatores fornecem a capacidade de intensificar processos através de *screening* rápido de reações e suas otimizações, que são resultantes dos pequenos volumes de meio reacional empregados, facilitando a rápida transposição do laboratório para a produção em larga escala. No nível da pesquisa, microrreatores permitem maior controle da reação através da alteração de parâmetros reacionais, como tempo médio de residência, vazão dos reagentes e temperatura (WILES; WATTS, 2014).

Devido à maior eficiência do processo em fluxo em microrreator e o menor volume do meio reacional, há menor geração de resíduos, o que, por sua vez, gera menor impacto ambiental e menor custo no descarte e tratamento de efluentes para indústria química e economia de energia, uma vez que seus produtos podem ser purificados mais facilmente (LAURENTI; DOS SANTOS VIANNA JR., 2016; WILES; WATTS, 2012). Em resumo, a TMR foi favorecida por proporcionar a obtenção dos produtos com maior pureza, de forma rápida e com menor custo de produção (GERNAEY; CERVERA-PADRELL; WOODLEY, 2012).

### 2.2.1 *Design e técnicas de fabricação de microrreatores capilares*

O projeto de um reator em microescala tem como um de seus pilares a definição da geometria de seus microcanais, diretamente relacionadas à eficiência de mistura dos reagentes. A mistura dos reagentes afeta o perfil do escoamento e a cinética da reação, portanto, vários projetos diferentes dos canais de mistura foram desenvolvidos nos últimos anos. Atualmente, os mais comuns disponibilizados pela empresa Syrris são semiovais, ovais e retangulares, para volumes de reatores de 62,5, 250 e 1000  $\mu\text{L}$ , respectivamente (LAURENTI; DOS SANTOS VIANNA JR., 2016). A Figura 2 apresenta diferentes formas dos canais de mistura de um microrreator.

**Figura 2** - Canais de mistura para microrreatores de volumes de 62,5, 250 e 1000  $\mu\text{L}$ .



Fonte: Adaptação (LAURENTI; DOS SANTOS VIANNA JR., 2016).

Os microcanais do microrreator podem ser moldados em um suporte, como microcapilares ou chips, e várias técnicas podem ser aplicadas, entre elas, como micro-usinagem (metais), técnica LIGA (litografia, galvanoplastia e moldagem) (metais, polímeros e plásticos), ataque químico (metais) e muitos outros (LAURENTI; DOS SANTOS VIANNA JR., 2016; SURYAWANSHI et al., 2018). Os materiais utilizados na fabricação de microrreatores podem ser o vidro, quartzo, cerâmica, silicone, teflon, aço inoxidável e materiais poliméricos, os quais podem apresentar uma grande diversidade em seu uso. O tipo certo de material varia com as propriedades físico-químicas dos reagentes, solventes e

catalisadores, por exemplo, *pH*, viscosidade e corrosividade, e as condições do processo (pressão e temperatura) em que o reator será utilizado (SURYAWANSHI et al., 2018; YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013).

### 2.2.2 Aplicações

Na literatura, a TMR é difundida em muitos campos da química orgânica e inorgânica. Neste tópico, o uso de microrreatores está apresentado em três segmentos diferentes da química, para enfatizar a aplicabilidade desta tecnologia.

#### 2.2.2.1 Síntese de intermediários farmacêuticos

Os primeiros reatores em microescala utilizados na síntese de produtos intermediários farmacêuticos surgiram nos anos 2000, geralmente feitos de polímeros orgânicos ou silicone, porque são materiais baratos e descartáveis. No entanto, apesar de apresentarem inúmeras vantagens em comparação com o processo em batelada, o microrreator ainda não está amplamente presente nos processos industriais, porém, atualmente o seu uso começou a ficar mais evidente (BARALDI; HESSEL, 2012).

Alguns exemplos da aplicação da TMR na síntese de API'S (*Active Pharmaceutical Ingredient*) são: a síntese completa do fármaco Ibuprofeno realizada por Bogdan et al. (2009) em microrreator, através da associação de microrreatores em série, com rendimento final de 51% do fármaco ibuprofeno purificado, a síntese de derivados da tiazolidina-2,4-diona, que é uma estrutura base para medicamentos que tratam a diabetes *mellitus* tipo 2 e muitas outras doenças importantes (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015). De Oliveira Silva et al. (2019), Pinheiro et al. (2018) e Vieira et al. (2020), realizaram uma comparação entre o processo em batelada e em fluxo nos microrreatores capilares na síntese de derivados da tiazolidina-2,4-diona (TZD) e verificaram que os microrreatores reduzem o tempo de reação em até 20 vezes e proporcionam maiores rendimentos do produto quando comparados ao processo em batelada. Além disso, a cinética das reações foi determinada no processo contínuo e foi possível obter a mesma produção de um reator batelada utilizando cerca de 1 a 8 microrreatores de 1 mL de volume associados em paralelo. Por fim, podemos citar a síntese do primeiro intermediário da Rosiglitazona, (1R) em fluxo contínuo, realizada pelo presente autor em colaboração com demais pesquisadores (CALVO et al., 2021a) e, foi verificado que apenas um microrreator é capaz de atingir a mesma produção de um reator batelada. Ademais,

foi realizada a elucidação teórica via DFT desta reação e os resultados teóricos apresentaram boa concordância com os experimentais.

#### 2.2.2.2 Microrreatores enzimáticos

Os primeiros microrreatores enzimáticos foram construídos nos anos 70 e 80, no entanto, o aumento de suas aplicações práticas teve início somente no final dos anos 90 (URBAN; GOODALL; BRUCE, 2006). Os microrreatores enzimáticos podem ser utilizados para realizar reações de biocatálise homogênea e heterogênea com enzimas imobilizadas, identificar proteínas e peptídeos e analisar ácidos nucleicos, possibilitando a automação da amplificação do DNA. Além disso, os microrreatores podem ser usados para determinar os parâmetros cinéticos como a constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ), que é a concentração de substrato que permite que a enzima atinja metade de sua velocidade máxima ( $v_{max}$ ) (SWARTS, 2009; URBAN; GOODALL; BRUCE, 2006).

#### 2.2.2.3 Síntese de Biodiesel

A intensificação do processo de produção do biodiesel aumentou nos últimos anos, visando otimizar sua síntese, principalmente com a busca por recursos renováveis (QIU; ZHAO; WEATHERLEY, 2010). De acordo com Qiu, Zhao e Weatherley (2010), microrreatores foram utilizados como uma tecnologia de intensificação de processos, atingindo rendimentos de biodiesel superiores a 99% em pequenos tempos de residência. Rahimi et al. (2014) otimizou a síntese de biodiesel a partir do óleo de soja e obteve até 97% de rendimento de biodiesel em 180 s de reação. Outros parâmetros como razão molar metanol/óleo, concentração de catalisador e temperatura também foram investigados.

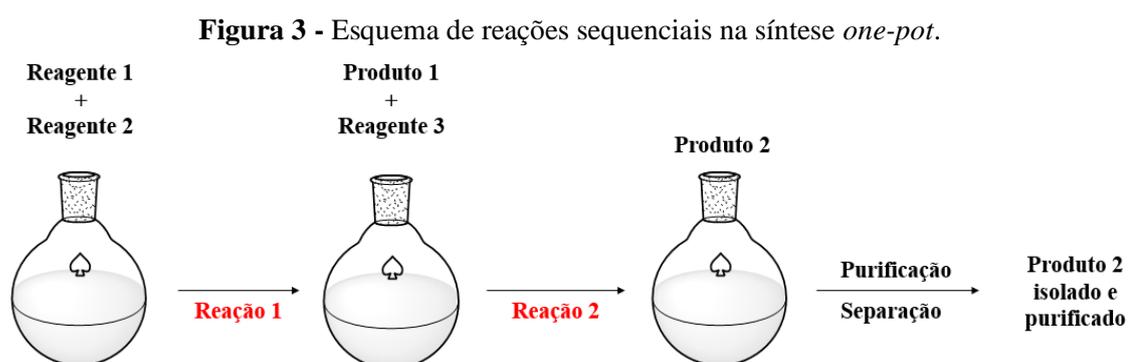
### 2.3 SÍNTESE ONE-POT

Ao sintetizar uma molécula, a minimização do número de etapas, assim como, o número de reações, são fundamentais para se atingir a eficiência global do processo. No entanto, na química orgânica contemporânea é essencial considerar a sustentabilidade e a química verde no desenvolvimento de processos (HAYASHI, 2016; ZHAO; CHEN, 2013).

O processo *one-pot* consiste na realização de reações químicas consecutivas em um único reator sem a necessidade de isolar os intermediários, reduzindo o número de etapas de

purificação, obtendo o produto final em menor tempo reacional (MORADI; ATAEI, 2017; ZHAO; CHEN, 2013). O emprego de sistemas *one-pot* pode, principalmente, minimizar a geração de resíduos, promover o menor consumo de produtos químicos utilizados nas etapas de separação e purificação e simplificar o processo de síntese (HAYASHI, 2016; MORADI; ATAEI, 2017).

A síntese *one-pot* é aplicada principalmente em reações sequenciais e multicomponentes e são necessárias ao menos duas etapas de síntese (ZHAO; CHEN, 2013). A Figura 3 apresenta o esquema de reações sequenciais *one-pot*.



Para a realização de reações *one-pot*, é importante manter para todas as etapas o mesmo vaso de reação e de preferência as mesmas condições de reação. Para sistemas nos quais não é possível manter as mesmas condições de reação, recomenda-se a otimização de cada etapa de síntese, visando a aumentar a seletividade do produto de interesse (CLIMENT; CORMA; IBORRA, 2011; ZHAO; CHEN, 2013).

## 2.4 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE - DFT

Na década de 50, teve início uma revolução no campo da química computacional ao utilizar funções gaussianas e com o avanço da tecnologia ao longo dos anos, com o surgimento de “super computadores” houve aumento da eficiência, rapidez e poder dos cálculos computacionais, tornando os super computadores protagonistas em diversas áreas da pesquisa (DICKINSON, 1950; MARTINS, 2017). A química quântica é fundamentada principalmente no cálculo de propriedades eletrônicas de átomos e moléculas e aplicada a diversas áreas da ciência, desde materiais até reações químicas, se tornando uma ferramenta

multidisciplinar. Para o cálculo dessas propriedades, muitos métodos baseados na estrutura eletrônica foram desenvolvidos e baseiam-se principalmente na equação de Hartree-Fock, sendo uma das grandes diferenças entre eles, a referência à dados experimentais (JENSEN, 2017a; MARTINS, 2017). Se o método de cálculo não apresentar referência aos dados experimentais, é denominado como *ab initio* (“desde o princípio”), já o oposto, é denominado como semiempírico (JENSEN, 2017a).

Ao relacionar o uso de cálculos quânticos com reações químicas, o objetivo é prever e compreender a reatividade dos compostos, tendo como base sua estrutura, a estática molecular e a aproximação dinâmica (NALEWAJSKI, 2003). De acordo com Jensen (2017) a Teoria do Funcional de Densidade, DFT, pode ser considerada como um aprimoramento do modelo de Hartree-Fock, porém, de forma independente e com resultados significativamente melhores.

A DFT tem como objetivo a determinação de funcionais através da correlação da densidade eletrônica com a energia, sendo aplicada na elucidação estrutural do equilíbrio conformacional de moléculas orgânicas e inorgânicas e seu emprego possibilita elucidar mecanismos de formação e prever a reatividade de compostos, seus parâmetros termodinâmicos, a interação de orbitais, os parâmetros espectroscópicos e a dinâmica molecular (CONTRERAS et al., 2014; DUCATI et al., 2006, 2008; DUCATI; MARCHENKO; AUTSCHBACH, 2016; JENSEN, 2017a).

Ao elucidar uma reação química em nível molecular através do método DFT, deve-se pensar no funcional, no conjunto de bases, na otimização das estruturas, na dinâmica de interação entre os reagentes, nas frequências geradas para cada ponto estacionário a fim de verificar sua natureza como um mínimo ou um estado de transição (*TS*) e principalmente na superfície de energia potencial (PES) (CORMANICH; DUCATI; RITTNER, 2011; MCLEAN; CHANDLER, 1980; NALEWAJSKI, 2003; SCHLEGEL, 2011; ZHAO; TRUHLAR, 2008). Esses fatores podem gerar propriedades físico-químicas quantificáveis como energia de Gibbs, entropia e entalpia, podendo assim corroborar com os resultados experimentais ou prever o comportamento energético de uma reação química antes mesmo de ser realizada experimentalmente (ANTONCZAK, 2008).

## 2.5 DIABETES MELLITUS

A diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela hiperglicemia no sangue devido à defeitos de secreção ou ação da insulina, ocasionando falhas no metabolismo. Existem dois tipos de diabetes *mellitus*: a tipo 1 ocorre quando as

células do corpo que produzem a insulina são eliminadas pelo sistema imunológico, enquanto que na do tipo 2, a ação e a secreção da insulina são prejudicadas por defeitos fisiopatológicos, como a resistência à insulina, que resulta no aumento da glicose hepática e diminuição da glicose periférica (GROSS et al., 2002; MOREIRA et al., 2003; RICHTER et al., 2007).

A Diabetes é uma doença de caráter epidêmico e fatores como a falta de exercícios, alimentação e dieta inadequada e excesso de peso, elevam a letalidade desta doença, que a cada ano vem aumentando o número de casos, acometendo cerca de 7,6% da população adulta entre 30 e 69 anos e cerca de 50% dos portadores de diabetes desconhecem o diagnóstico (DARWISH et al., 2016; GROSS et al., 2002; MAJI; SAMANTA, 2017; MOREIRA et al., 2003).

Os pacientes diagnosticados com diabetes sofrem uma mudança radical em seu estilo de vida, principalmente na alimentação onde passam a seguir uma dieta rígida e com restrições. Em sua rotina, os pacientes passam a medir a glicemia diariamente, além de utilizar medicamentos para o controle da glicemia e, se necessário, a aplicação de insulina. Estes fatores associados à convivência do paciente com uma doença crônica geram alterações no humor, tornando-se uma realidade para os pacientes diabéticos o desenvolvimento de depressão (GROSS et al., 2002; MOREIRA et al., 2003).

O diagnóstico precoce da diabetes é de suma importância, pois, se tratada corretamente pode diminuir a mortalidade e retardar complicações a longo prazo, que incluem a retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, ela está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, falência de órgãos, nervos e vasos sanguíneos (AKHTAR et al., 2015; GROSS et al., 2002; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015; RICHTER et al., 2007; ROY et al., 2013).

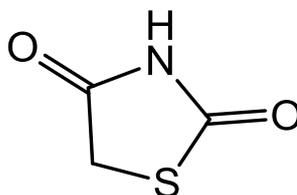
O emprego de fármacos da classe das glitazonas no tratamento de diabetes *mellitus* do tipo 2 é recomendado devido ao excelente controle glicêmico que esta classe de fármacos oferece (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

## 2.6 GLITAZONAS

As glitazonas são compostos sintéticos, que possuem o núcleo da tiazolidina-2,4-diona (TZD) e ao longo dos anos muitos estudos a seu respeito foram publicados, ganhando grande

importância na comunidade científica (MOHANTY et al., 2015). A Figura 4 apresenta a estrutura molecular da TZD.

**Figura 4** - Estrutura molecular da Tiazolidina-2,4-diona.

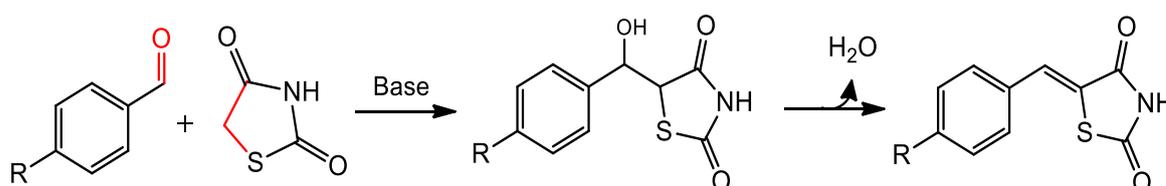


Fonte: Adaptação (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

A TZD é utilizada como *building block* para a síntese de diversos compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes, como atividade anti-inflamatória, antioxidativa, bactericida, antifúngica, anticonvulsivante, anti-isquêmica e anti-HIV, por isso houve um grande incentivo para pesquisadores fazerem substituições nesta molécula.

Em uma das etapas na síntese das glitazonas ocorre a reação de aldeídos aromáticos com a TZD, conhecida como reação de *Knoevenagel* (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015; PINHEIRO et al., 2018). A reação de *Knoevenagel* consiste na reação entre uma carbonila proveniente do aldeído aromático e um metileno ativado proveniente da TZD, formando um aduto com uma ligação dupla de carbono-carbono, C=C. Esta reação ocorre em duas etapas, apresentadas na Figura 5. A primeira é a adição nucleofílica à carbonila e a segunda é a eliminação de uma molécula de água, ocorrendo a formação da ligação carbono-carbono (CUNHA; DE SANTANA, 2012).

**Figura 5** - Mecanismo geral das reações de *Knoevenagel*.



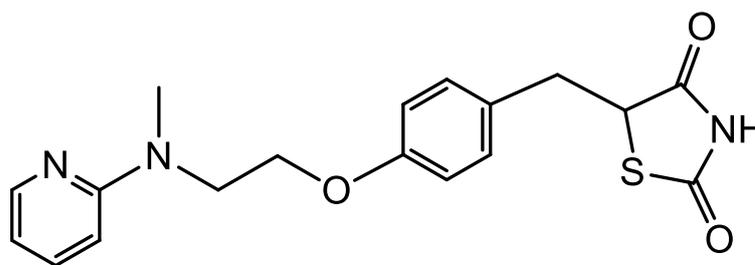
Fonte: Adaptação (MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

### 2.6.1 Rosiglitazona

A Rosiglitazona é um dos agentes antiglicêmicos da classe das tiazolidinadionas utilizada no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, que funciona como sensibilizador da

insulina em seres humanos. A Rosiglitazona liga-se ao receptor PPAR $\gamma$  em células de gorduras e promove um controle glicêmico mais eficiente por tornar as células mais sensíveis à insulina e, deste modo, com sua administração o corpo faz melhor uso da insulina que produz (BAZARGAN et al., 2017). A Figura 6 mostra a estrutura molecular da Rosiglitazona e a Tabela 1 apresenta algumas das propriedades físicas e químicas desta molécula.

**Figura 6** - Estrutura molecular da Rosiglitazona.



Fonte: (PUBCHEM, 2020).

**Tabela 1** - Propriedades físicas e químicas da Rosiglitazona.

Peso Molecular	357,43 g mol <sup>-1</sup>
Fórmula Molecular	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
Aparência	Pó
Estado Físico	Sólido
Solubilidade	Solúvel em DMSO (10 mg mL <sup>-1</sup> )
Armazenamento	Entre 2-8 °C
Ponto de Fusão	122-133 °C
pKa	6,8

Fonte: (PUBCHEM, 2020).

Em 1999, após aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) o fármaco foi lançado nos EUA com o nome comercial de Avandia<sup>®</sup> pela empresa farmacêutica GlaxoSmithKline (GSK) na forma de complemento da dieta e de exercícios físicos para os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e, no ano seguinte, o seu uso, com restrições, foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) (EMA, 2010; NISSEN; WOLSKI, 2010).

Após uma sequência de estudos realizados por órgãos americanos e europeus foi constatado que a Rosiglitazona provocava efeitos colaterais como, insuficiência renal e cardiovascular e, por esse motivo, a EMA optou por sua total descontinuação em 2010 (EMA, 2010). Porém, em novembro de 2013 a FDA, após revisar os resultados dos ensaios clínicos determinou que os benefícios dos medicamentos contendo a Rosiglitazona superam os seus riscos e, assim, voltaram a ser comercializados (FDA, 2013).

Atualmente mais dois fármacos contendo a Rosiglitazona encontram-se disponíveis no mundo, sendo eles o Avandamet<sup>®</sup>, uma combinação com metformina, e o Avaglim<sup>®</sup>, resultado de uma combinação com glimepirida (EMA, 2010; FDA, 2013).

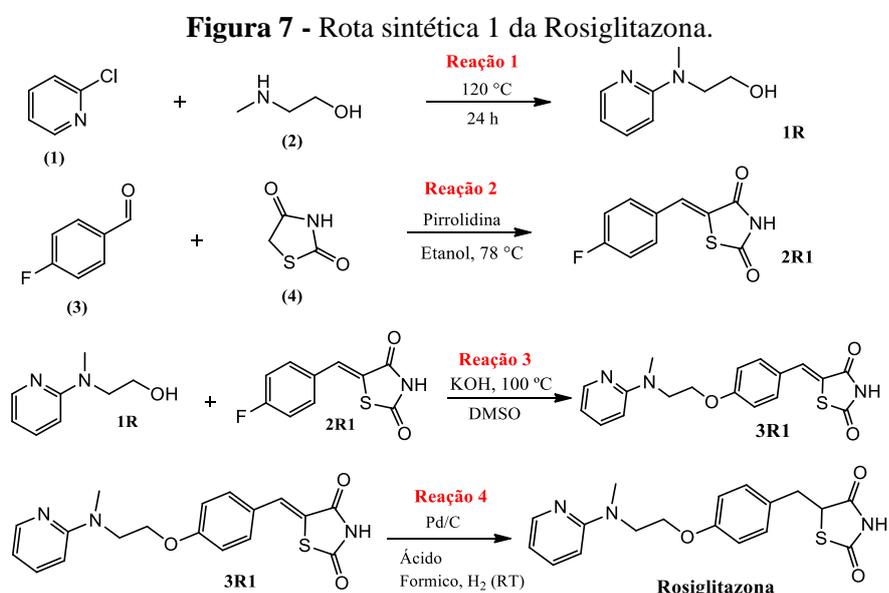
### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

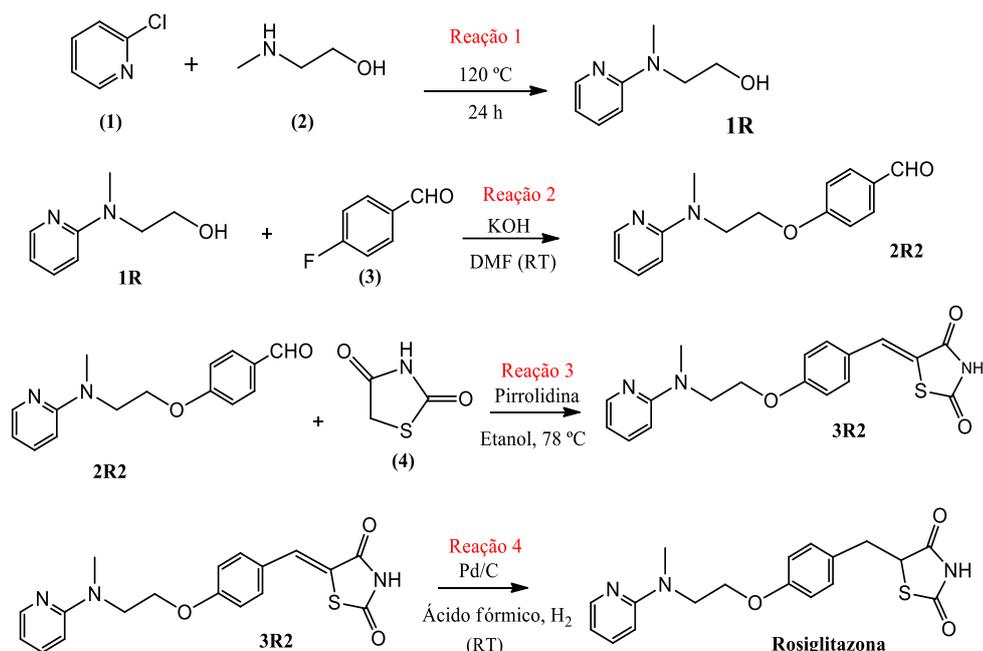
O objetivo geral deste trabalho foi transpor o processo de síntese em batelada do fármaco Rosiglitazona para o processo em fluxo contínuo em sistema de microrreatores em série. Sua síntese foi realizada e otimizada tanto em batelada quanto em microrreatores por duas rotas distintas adaptadas da literatura, a fim de comparar e demonstrar a eficiência e viabilidade da utilização da Tecnologia de Microrreatores em indústrias químico-farmacêuticas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Um dos objetivos deste trabalho foi realizar a síntese da Rosiglitazona a partir de duas rotas distintas adaptadas da literatura e denominadas respectivamente como Rota 1 e Rota 2. A Rota 1 foi adaptada de De Oliveira Silva et al., 2019; Gowda; Gowda, 2000; Jawale; Pratap; Mane, 2012 e Pinheiro et al., 2018. Já a rota 2, foi adaptada de Cantello et al., 1994; De Oliveira Silva et al., 2019; Gowda; Gowda, 2000; Jawale; Pratap; Mane, 2012 e Pinheiro et al., 2018. As Figuras 7 e 8 apresentam respectivamente as rotas 1 e 2 de síntese da Rosiglitazona.



Fonte: Adaptação (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; GOWDA; GOWDA, 2000; JAWALE; PRATAP; MANE, 2012; PINHEIRO et al., 2018).

**Figura 8 - Rota sintética 2 da Rosiglitazona.**

Fonte: Adaptação (CANTELLO et al., 1994; DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; GOWDA; GOWDA, 2000; JAWALE; PRATAP; MANE, 2012; PINHEIRO et al., 2018).

Este trabalho visou determinar as melhores condições operacionais para cada etapa das rotas sintéticas da Rosiglitazona em termos de solvente, base, catalisador, concentração do catalisador, concentração de base, concentração total dos reagentes e temperatura em reator batelada para se obter os maiores valores de conversão dos reagentes, velocidade da reação, rendimento e seletividade do produto.

Para a transposição para o processo em fluxo no microrreator, buscou-se determinar para cada reação, quando possível, as condições operacionais para as quais não houvesse material particulado e foi feita a otimização do processo em termos de temperatura e tempo médio de residência, para se obter a maior conversão dos reagentes, velocidade da reação, rendimento e seletividade do produto. Adicionalmente, determinou-se a cinética das reações de formação dos produtos intermediários, a Energia de ativação através do ajuste da equação cinética adequada e o modelo de Arrhenius, e os parâmetros termodinâmicos  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  no estado de transição e no modelo de Eyring. Já  $\Delta G^\ddagger$  no estado de transição foi determinado pela relação de Gibbs-Helmholtz.

Por fim, este trabalho aplicou a ferramenta computacional DFT, quando possível, para realizar uma comparação dos resultados em nível teórico com os experimentais.

#### 4 JUSTIFICATIVA

A Tecnologia de Microrreatores está bem estabelecida no 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 processo 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 indústria químico-farmacêutica nacional.

Neste projeto, pela primeira vez, foram sintetizados intermediários 1R, 2R1 e 3R2 do fármaco Rosiglitazona em fluxo contínuo. Com isso foi possível explorar temperaturas elevadas dos solventes, até mesmo acima da temperatura de ebulição normal no microrreator, que são difíceis de serem atingidas no processo batelada, de modo a obter maiores rendimentos e seletividade dos produtos em menor tempo do que na síntese em processo batelada. Também foi determinada pela primeira vez, a cinética das reações de 1R, 2R1 e 3R2, assim como os parâmetros termodinâmicos.

O estudo deste fármaco pode contribuir para o desenvolvimento de mini plantas para síntese de fármacos em fluxo contínuo. Algumas mini plantas já estão em operação no mundo, porém, nenhuma no Brasil. A síntese orgânica em fluxo contínuo em sistemas de múltiplos microrreatores em série contribuirá substancialmente com o futuro da Indústria Químico-Farmacêutica.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Tecnologia de Microrreatores (MRT-Lab) localizado no Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da FBT/FCF/USP. O estudo teórico por DFT foi realizado em conjunto com o Grupo de Pesquisa Computacional em Simulação e Espectroscopia (CORSE:\$ group) localizado no Instituto de Química do IQ/USP, com a coorientação do Prof. Dr. Lucas Colucci Ducati e colaboração do Doutorando Msc. Patrick Rodrigues Batista.

Neste capítulo serão descritos os procedimentos experimentais para a obtenção da Rosiglitazona e de seus intermediários em ambas as rotas de síntese. Desta maneira, para os intermediários provenientes das rotas sintéticas 1 e 2 foram adotadas as seguintes nomenclaturas **XR1** e **XR2**, respectivamente. Para os intermediários que possuem os mesmos procedimentos de síntese em ambas as rotas foi adotado somente a nomenclatura **XR**, onde **X** corresponde a respectiva reação de síntese do intermediário. O planejamento experimental para cada reação de síntese dos intermediários do fármaco Rosiglitazona está descrito no **Capítulo 6**.

### 5.1 MATERIAIS

#### 5.1.1 *Produtos químicos para a síntese da Rosiglitazona*

A relação de produtos químicos utilizados na síntese dos intermediários da Rosiglitazona através das rotas de síntese 1 e 2, estão apresentados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

**Tabela 2** - Produtos químicos utilizados na rota de síntese 1 da Rosiglitazona.

2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol ( <b>1R</b> )
<sup>(a)</sup> 2-cloropiridina ( <b>1</b> ) (99%) e <sup>(a)</sup> 2-flúorpiridina (99%)
<sup>(a)</sup> 2-metilaminoetanol ( <b>2</b> ) (98%)
(Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>2R1</b> )
<sup>(b)</sup> 4-Fluorbenzaldeído ( <b>3</b> ) (98%)
Tiazolidina-2,4-diona ( <b>4</b> ) (Fabricação Própria, 90%)
<sup>(d)</sup> Metanol (99,8%), <sup>(c)</sup> etanol (99,8%), <sup>(c)</sup> n-propanol (99,5%) e <sup>(c)</sup> n-butanol (99%)
<sup>(a)</sup> Pirrolidina (99%)
(Z)-5-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>3R1</b> )
2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol ( <b>1R</b> )
(Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>2R1</b> )
<sup>(a)</sup> NaH (60% em óleo mineral), <sup>(c)</sup> NaOH (97%), <sup>(a)</sup> NaF (99%), <sup>(a)</sup> KOH (85%), <sup>(c)</sup> K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (99%),
<sup>(a)</sup> KF (99%), <sup>(e/f)</sup> SrF <sub>2</sub> (97%) e <sup>(a)</sup> CsF (99%)
<sup>(a)</sup> Diclorometano (99,8%), <sup>(c)</sup> 1,4-dioxano (99%), <sup>(a)</sup> DMF (99,8%), <sup>(a)</sup> THF (99,9%), <sup>(c)</sup> DMSO (99,8%),
<sup>(a)</sup> Tolueno (99,9%), <sup>(a)</sup> Acetonitrila (grau HPLC-UV), <sup>(d)</sup> Metanol (99,8%) e <sup>(c)</sup> Etanol (99,8%)
<b>Rosiglitazona</b>
(Z)-5-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>3R1</b> )
<sup>(b)</sup> Paládio sob Carbono (5%)
<sup>(c)</sup> Ácido Fórmico (85%)
<sup>(a)</sup> Sigma Aldrich / Merck; <sup>(b)</sup> Oakwood Chemical; <sup>(c)</sup> LabSynth; <sup>(d)</sup> Vetec; <sup>(e)</sup> Merck; <sup>(f)</sup> BDH Chemicals LTD. Fonte: Autoria própria, 2021.

**Tabela 3** - Produtos químicos utilizados na rota de síntese 2 da Rosiglitazona.

2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol ( <b>1R</b> )
<sup>(a)</sup> 2-cloropiridina ( <b>1</b> ) (99%) e <sup>(a)</sup> 2-flúorpiridina (99%)
<sup>(a)</sup> 2-metilaminoetanol ( <b>2</b> ) (98%)
2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído ( <b>2R2</b> )
2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol ( <b>1R</b> )
<sup>(b)</sup> 4-Fluorbenzaldeído ( <b>3</b> ) (98%)
<sup>(a)</sup> NaH (60% em óleo mineral), <sup>(c)</sup> NaOH (97%), <sup>(a)</sup> NaF (99%), <sup>(a)</sup> KOH (85%), <sup>(c)</sup> K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (99%),
<sup>(a)</sup> KF (99%), <sup>(e/f)</sup> SrF <sub>2</sub> (97%) e <sup>(a)</sup> CsF (99%)
<sup>(a)</sup> Diclorometano (99,8%), <sup>(c)</sup> 1,4-dioxano (99%), <sup>(a)</sup> DMF (99,8%), <sup>(a)</sup> THF (99,9%), <sup>(c)</sup> DMSO (99,8%),
<sup>(a)</sup> Tolueno (99,9%), <sup>(a)</sup> Acetonitrila (grau HPLC-UV), <sup>(d)</sup> Metanol (99,8%) e <sup>(c)</sup> Etanol (99,8%)
(Z)-5-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>3R2</b> )
2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído ( <b>2R2</b> )
Tiazolidina-2,4-diona ( <b>4</b> ) (Fabricação Própria, 90%)
<sup>(d)</sup> Metanol (99,8%), <sup>(c)</sup> etanol (99,8%) e <sup>(c)</sup> n-propanol (99,5%)
<sup>(a)</sup> Pirrolidina (99%)
<b>Rosiglitazona</b>
(Z)-5-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>3R2</b> )
<sup>(b)</sup> Paládio sob Carbono (5%)
<sup>(c)</sup> Ácido Fórmico (85%)
<sup>(a)</sup> Sigma Aldrich / Merck; <sup>(b)</sup> Oakwood Chemical; <sup>(c)</sup> LabSynth; <sup>(d)</sup> Vetec; <sup>(e)</sup> Merck; <sup>(f)</sup> BDH Chemicals LTD. Fonte: Autoria própria, 2021.

### 5.1.2 Produtos químicos para purificação

Para purificação dos intermediários, foi utilizado, quando necessário, cloreto de amônio, água deionizada, acetato de etila, hexano, sulfato de sódio, ácido acético glacial, ácido clorídrico e etanol.

### 5.1.3 Produtos químicos para os métodos analíticos

As soluções para análise foram preparadas com água deionizada, acetonitrila grau HPLC, acetonitrila grau UHPLC-MS e metanol grau HPLC. As demais soluções foram preparadas utilizando água purificada por osmose reversa.

### 5.1.4 Equipamentos

O equipamento utilizado para a obtenção dos intermediários da Rosiglitazona em microrreator é constituído de 2 bombas de seringa de 2 canais, 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 do microrreator de vidro borossilicato com volume interno de 1000  $\mu$ L com pressão máxima de operação de 20 bar e temperatura de 250 °C. Para que seja possível realizar ensaios acima da temperatura ambiente, o microrreator foi aquecido com um aquecedor Asia da empresa Syrris, que possibilitou a variação e o controle de temperatura. O controle de pressão foi realizado através de um *back pressure regulator* (BPR) da empresa Syrris e modelo Asia, pois pressurizando o sistema pode-se trabalhar em temperaturas acima do ponto de ebulição normal dos solventes.

O equipamento instalado foi adquirido com auxílio financeiro da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), com o projeto no. 2014/07757-2, intitulado “Microrreatores na Síntese de Fármacos”, vigente de setembro/2014 a fevereiro/2017. Este equipamento foi complementado através dos recursos do auxílio Fapesp no. 2017/12830-9 que esteve em vigência de outubro/2017 a julho/2020. Com este auxílio foram adquiridos mais uma bomba de seringa de dois canais, um aquecedor automatizado para microrreator, acessórios e reagentes químicos suficientes para a realização dos experimentos.

A Figura 9 apresenta o sistema de microrreatores instalado no Laboratório de Microrreatores (MRT-Lab).

**Figura 9** - Sistema de microrreatores disponível no MRT-Lab.



Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

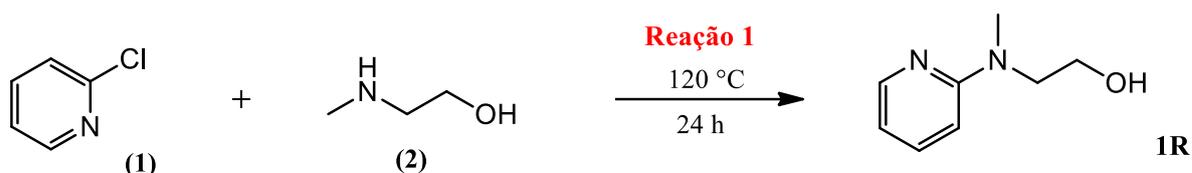
A quantificação dos reagentes e produtos foi determinado por HPLC-UV (*High Performance Liquid Chromatography*) modelo Prominence 20AD (Shimadzu, Kyoto, Japão), equipado com coluna modelo Ascentis C18, 3  $\mu$ m, 25 cm (Sigma-Aldrich / Merck, Darmstadt, Alemanha). A caracterização dos produtos foi realizada com UHPLC-MS (*Ultra-High Performance Liquid Chromatography*) modelo LC-20AD UFLC (Shimadzu, Tóquio, Japão), conectado à coluna Restek Ultra C18, 5  $\mu$ m (Sigma-Aldrich / Merck, Darmstadt, Alemanha) e ao equipamento de espectrometria de massa modelo Amazon Speed ESI-MS (Bruker, Bremen, Alemanha).

## 5.2 MÉTODOS

### 5.2.1 Síntese da Rosiglitazona a partir da rota sintética 1

#### 5.2.1.1 Procedimento experimental para a síntese de 1R

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do intermediário 1R (Figura 10) foi adaptado de Jawale, Pratap e Mane (2012).

**Figura 10** - Esquema de síntese do intermediário 1R.

Fonte: Adaptação (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012).

#### 5.2.1.1.1 Síntese de 1R em processo batelada

Primeiramente foram adicionados **(1)** (20 mmol; 1,00 eq.) e **(2)** (20 mmol; 1,00 eq.) a um balão de fundo redondo de 50 mL, imerso em um banho contendo etilenoglicol, com temperatura e agitação controladas através da chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha). A mistura foi aquecida sob agitação de 350 rpm e mantida por 24 h, sendo realizadas amostragens em tempos predeterminados para análise quantitativa em HPLC-UV. Após o término da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foram adicionados 25 mL de água a 4 °C e cloreto de amônio (11,2 mmol). A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila (40 mL), seguida por lavagem com solução saturada de cloreto de sódio (2 M) e, por fim, secagem do acetato de etila com sulfato de sódio. O produto foi obtido por rotoevaporação sob pressão reduzida.

#### 5.2.1.1.2 Síntese de 1R em fluxo no microrreator

Para a síntese no microrreator, **(1)** (115 mmol; 1 eq.) e **(2)** (115 mmol; 1 eq.) foram filtrados separadamente com filtros de seringa de PTFE (0,22 µm, Analítica, São Paulo, Brasil). Após, os reagentes foram misturados em um frasco reagente e que foi deixado sob agitação sob temperatura ambiente por 20 min. Em seguida, o meio reacional foi bombeado para o microrreator de 1,0 mL. Para este estudo foram testados os tempos médios de residência, ( $\tau$ ), 1, 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. Para as reações em fluxo no microrreator foi aplicado o mesmo processo de purificação descrito acima. As quantidades dos reagentes utilizados para as reações em fluxo são maiores do que as utilizadas no processo em batelada, pois, em fluxo é possível realizar mais de um ensaio para uma mesma solução de alimentação.

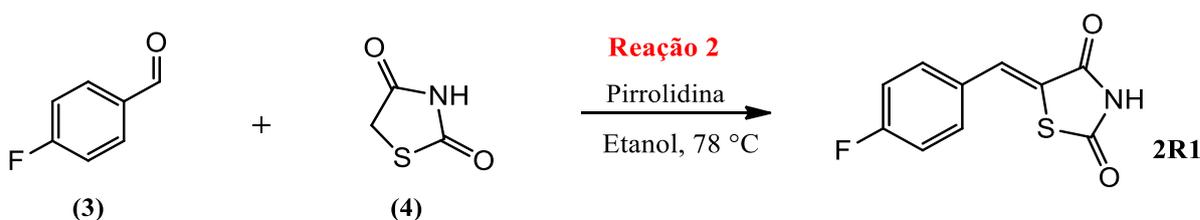
### 5.2.1.1.3 Amostragem de 1R para análise quantitativa em HPLC-UV

Para a síntese deste intermediário, as amostragens foram realizadas em dois vials, respectivamente, denominados vial 1 e 2. Com auxílio de uma micropipeta, 20  $\mu\text{L}$  foram retirados do meio reacional e colocados no vial 1, contendo 1,5 mL de solução de amostragem. Em seguida, foram coletados 30  $\mu\text{L}$  do vial 1 que foram transferidos para o vial 2, contendo 1,5 mL de solução de amostragem. A Solução de amostragem de 1R consistiu de uma mistura 50% acetonitrila/50% água (v/v).

### 5.2.1.2 Procedimento experimental para a síntese de 2R1

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do intermediário 2R1 (Figura 11) foi adaptado segundo De Oliveira Silva et al. (2019), Jawale, Pratap e Mane (2012) e Pinheiro et al. (2018).

**Figura 11** - Esquema de síntese do intermediário 2R1.



Fonte: Adaptação (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012).

#### 5.2.1.2.1 Síntese de 2R1 em processo batelada

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 125 mL, conectado a um condensador, sobre uma chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha), colocou-se 60 mL de etanol anidro, (3) (4 mmol; 1 eq.) e (4) (4 mmol; 1 eq.). Após a solução entrar em ebulição, foi adicionada a pirrolidina (3 mmol; 0,75 eq.). A reação ficou sob refluxo durante 120 min, sendo realizadas amostragens para análise quantitativa em HPLC-UV nos instantes 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 60, 80 e 120 min.

Após o final do ensaio, a mistura reacional foi resfriada até atingir a temperatura ambiente. Posteriormente, transferiu-se o conteúdo do balão a um béquer de 125 mL, previamente identificado, onde foram adicionados 5 mL de ácido acético glacial e 60 mL de água destilada gelada, agitando o sistema manualmente. O produto então foi levado ao freezer

à 4 °C por 12 h. Após esse período, a mistura foi filtrada à vácuo, sendo o conteúdo do papel de filtro deixado no dessecador à vácuo durante 24 h. Na etapa seguinte, cristalização, na qual o conteúdo do papel de filtro foi dissolvido em etanol em ebulição em um béquer de 250 mL. Logo após a total solubilização a mistura foi filtrada a quente, armazenada em um béquer coberto com filme de PVC, mantido em repouso à temperatura ambiente por 2 dias, sendo posteriormente transferido ao freezer onde permaneceu por 24 h. Foi realizada uma nova filtração a vácuo, sendo obtido o produto purificado que foi mantido em dessecador com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à vácuo durante 24 h.

#### 5.2.1.2.2 Síntese de 2R1 em fluxo no microrreator

Para a síntese no microrreator, foram preparadas duas soluções. A solução 1, contendo **(4)** (4 mmol; 1 eq.), pirrolidina (3 mmol; 0,75 eq.) e 30 mL de etanol anidro e a solução 2, contendo **(3)** (4 mmol; 1 eq.) e 30 mL de etanol anidro. Em seguida, o meio reacional foi bombeado separadamente para o microrreator de 1,0 mL. Para este estudo foram testados os tempos médios de residência, ( $\tau$ ), 1, 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. Para as reações em fluxo no microrreator foi aplicado o mesmo processo de purificação descrito anteriormente.

#### 5.2.1.2.3 Amostragem de 2R1 para análise quantitativa em HPLC-UV

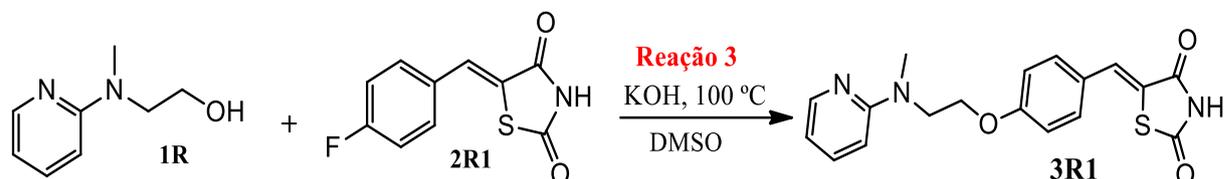
Por se tratar de reações em refluxo, ao balão de reação de três bocas, foi acoplado um tubo de vidro preso a uma rolha que é tampado com a seringa de 1,0 mL utilizada para amostragem. No instante da amostragem, com o auxílio da seringa, foram coletados 100  $\mu$ L do meio reacional, que foram transferidos para um frasco de vidro. Em seguida com o auxílio de uma micropipeta, foram coletados 20  $\mu$ L que foram colocados em vials contendo 1,5 mL de solução de amostragem.

Para o microrreator, 5 gotas da saída foram colocadas em um eppendorf e com o auxílio de uma micropipeta, 20  $\mu$ L foram transferidos do eppendorf para os vials contendo 1,5 mL de solução de amostragem. A Solução de amostragem de 2R1 consistiu de uma mistura 50% acetonitrila/50% água (v/v) e ácido acético glacial (6,6 mL/L de solução).

### 5.2.1.3 Procedimento experimental para a síntese de 3R1.

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do intermediário 3R1 (Figura 12) foi adaptado de Jawale, Pratap e Mane (2012).

**Figura 12** - Esquema de síntese do intermediário 3R1.



Fonte: Adaptação (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012).

#### 5.2.1.3.1 Síntese de 3R1 em processo batelada

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocado **1R** (1 mmol; 1 eq.) e 5 mL de DMSO. Após, introduzir a barra magnética no balão, foi adicionado cuidadosamente KOH 85% (1 mmol; 1 eq.) ao longo de 1 min e em seguida, foi acoplado um balão contendo gás nitrogênio, para deixar a atmosfera inerte. A solução foi deixada em agitação sob temperatura ambiente por 30 min, que é considerado como o tempo de desprotonação do reagente **1R**. Após esse período, foi adicionado cuidadosamente o derivado **2R1** (1 mmol; 1 eq.) e a mistura mantida em agitação por mais 2 min. Então, o balão de reação foi imerso em um banho contendo etilenoglicol, com temperatura e agitação controladas com chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha). A mistura foi aquecida a 100 °C sob agitação (350 rpm) e mantida por 4 h, sendo realizadas amostragens nos instantes de 2, 4, 8, 12, 16, 20, 40, 80, 120, 180 e 240 min.

Após o final do ensaio, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente e transferido para um béquer. Gelo triturado foi adicionado ao béquer contendo o meio reacional e então, agitou-se manualmente. Com o auxílio de fitas de indicação de *pH*, o meio foi neutralizado com solução HCl:H<sub>2</sub>O 1/10 (v/v) até *pH* 7. O produto foi então mantido à 4 °C por pelo menos 12 h. Após esse período, a mistura foi filtrada à vácuo, sendo o conteúdo do papel de filtro deixado no dessecador a vácuo durante 24 h. Na etapa seguinte, o conteúdo do papel de filtro foi adicionado a etanol em ebulição em um béquer de 250 mL. Logo após a total solubilização, a mistura foi filtrada a quente, armazenada em um béquer coberto com

filme de PVC, mantido em repouso à temperatura ambiente por 2 dias, sendo posteriormente transferido ao freezer à 4 °C onde permaneceu por 24 h. Foi realizada uma nova filtração a vácuo, sendo obtido o produto purificado que foi mantido em dessecador com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à vácuo durante 24 h.

#### 5.2.1.3.2 Procedimento de 3R1 para reações de *screening*

Em um vial de 1,5 mL, foi colocado **1R** (0,5 mmol; 1 eq.) e 1 mL de Solvente. Após, a barra magnética foi introduzida no vial e foi adicionada cuidadosamente a respectiva base (1 mmol; 2 eq.) ao longo de 1 min e, em seguida, o vial foi purgado com gás nitrogênio, para deixar a atmosfera inerte, tampado e selado com parafilm. A solução foi deixada em agitação sob temperatura ambiente por 30 min, para desprotonação do reagente **1R**. Após esse período, foi adicionado cuidadosamente o derivado **2R1** (0,5 mmol; 1 eq.) e a mistura mantida em agitação por mais 2 min. Então, o vial de reação foi imerso em um banho contendo etilenoglicol, com temperatura e agitação controladas através da chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha). A mistura foi aquecida a 100 °C sob agitação de 350 rpm e mantida por 4 h. Ao final da reação, amostras qualitativas para análise em UHPLC-MS foram retiradas.

Os solventes e bases empregados nesta etapa estão descritos no **Capítulo 6** de planejamento experimental.

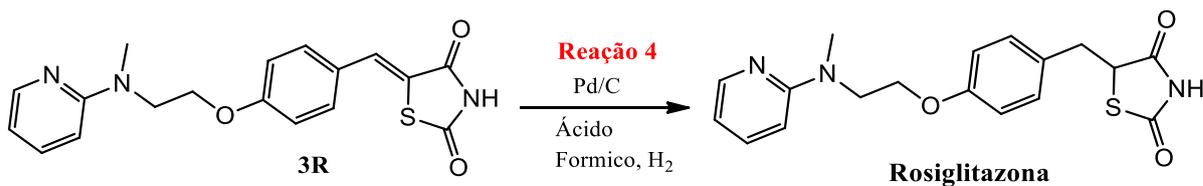
#### 5.2.1.3.3 Amostragem de 3R1 para análise quantitativa em HPLC-UV

Com o auxílio de uma micropipeta, foram coletados 30 µL do meio reacional que foram diretamente transferidos para vials contendo 1,5 mL de solução de amostragem. A Solução de amostragem consiste em uma mistura 50% acetonitrila/50% água (v/v) e ácido trifluoracético (750 µL/L de solução).

#### 5.2.1.4 Procedimento experimental para a síntese da Rosiglitazona

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do fármaco Rosiglitazona (Figura 13) foi adaptado de Gowda e Gowda (2000).

**Figura 13** - Esquema de síntese da Rosiglitazona.



Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

#### 5.2.1.4.1 Síntese da Rosiglitazona em processo batelada

Foi adicionado ao reator em batelada para hidrogenação, **3R** (0,14 mmol, 1 eq.) e 5 mL de Ácido fórmico. A seguir, foi adicionado Paládio sobre carbono 5% (0,028 mmol; 0,2 eq.) e a solução foi mantida sob agitação e temperatura ambiente. Em seguida, o meio reacional foi purgado e preenchido com H<sub>2</sub>, o reator foi pressurizado a 5 atm e a reação foi mantida por 24 h. Ao final da reação, amostras qualitativas para análise em UHPLC-MS foram retiradas. O meio reacional foi então filtrado e lavado com metanol para a recuperação do catalisador, que foi armazenado, e a fase líquida foi rotoevaporada sob pressão reduzida. O produto resultante foi mantido sob refrigeração.

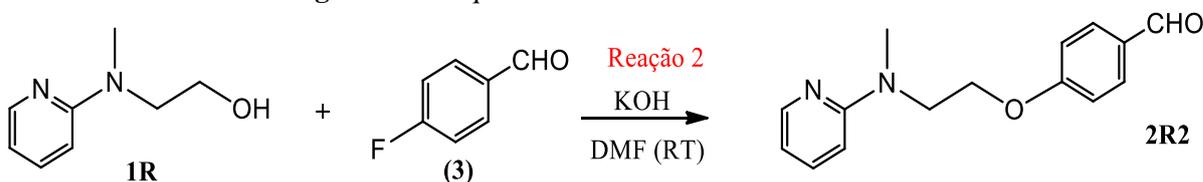
#### 5.2.2 Síntese da Rosiglitazona a partir da rota sintética 2

Ambas as rotas de síntese da Rosiglitazona seguem os mesmos procedimentos de síntese do intermediário 1R e do fármaco Rosiglitazona. Portanto, neste item serão descritos somente os procedimentos de síntese para os intermediários **2R2**, **3R2** e síntese *one-pot*.

##### 5.2.2.1 Procedimento experimental para a síntese de 2R2

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do intermediário 2R2 (Figura 14) foi adaptado de Cantello et al. (1994).

**Figura 14** - Esquema de síntese do intermediário 2R2.



Fonte: Adaptação (CANTELLO et al., 1994).

#### 5.2.2.1.1 Síntese de 2R2 em processo batelada

Em um balão de reação de 50 mL, o derivado **1R** (1,67 mmol; 1 eq.) foi diluído em 8 mL de DMF e após, introduzir a barra magnética no balão, foi adicionado cuidadosamente KOH 85% (1,67 mmol; 1 eq.) ao longo de 1 min e em seguida, foi acoplado um balão contendo gás nitrogênio, para inertização. A solução foi deixada em agitação sob temperatura ambiente por 30 min, para desprotonação do reagente **1R**. Após esse período, o reagente (**3**) (1,67 mmol; 1 eq.) diluído em 2 mL de DMF foi cuidadosamente gotejado com o auxílio de uma seringa ao meio reacional. A reação ficou sob agitação em temperatura ambiente por 4 h, sendo realizadas amostragens para análise quantitativa em HPLC-UV nos instantes 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 60, 120, 180 e 240 min.

Após o término da reação, foi adicionado ao meio reacional 50 mL de água destilada gelada. A solução foi extraída com acetato de etila (4 x 40 mL) em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução de salmoura (4 x 40 mL) e em seguida foi seca com NaSO<sub>4</sub> anidro e rotaevaporada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 5:2 v/v – *R<sub>f</sub>*: 0,48).

#### 5.2.2.1.2 Procedimento de 2R2 para reações de *screening*

Em um vial de 1,5 mL, o derivado **1R** (0,17 mmol; 1 eq.) foi diluído em 1 mL de solvente. Após, a barra magnética foi introduzida no vial e foi adicionada cuidadosamente a respectiva base (0,187 mmol; 1,1 eq.) ao longo de 1 min e em seguida, o vial foi purgado com nitrogênio, para inertização e tampado. A solução foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 30 min, para desprotonação do reagente **1R**. Após esse período, o reagente (**3**) (0,187 mmol; 1,1 eq.) foi cuidadosamente adicionado ao meio reacional. A reação ficou sob agitação em temperatura ambiente por 24 h. Ao final da reação, amostras qualitativas para análise em UHPLC-MS foram retiradas.

Os solventes e bases empregados nesta etapa estão descritos no capítulo de planejamento experimental.

#### 5.2.2.1.3 Amostragem de 2R2 para análise quantitativa em HPLC-UV

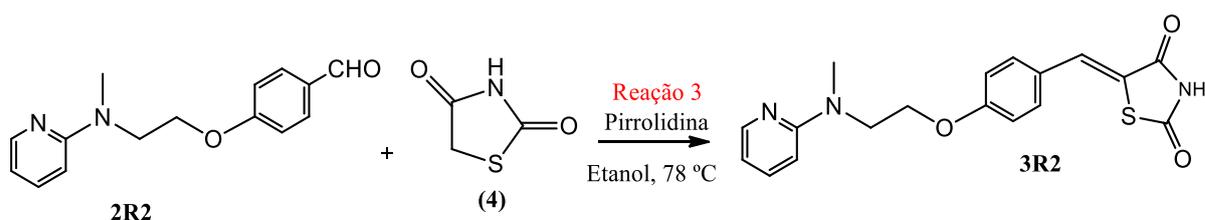
Com o auxílio de uma micropipeta, foram coletados 30 µL do meio reacional que foram diretamente transferidos para vials contendo 1,5 mL de solução de amostragem. A

Solução de amostragem de consiste em uma mistura 50% acetonitrila / 50% água (v/v) e ácido trifluoracético (750 µL/L de solução).

### 5.2.2.2 Procedimento experimental para a síntese de 3R2

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do intermediário 3R2 (Figura 15) foi adaptado de De Oliveira Silva et al. (2019) e Pinheiro et al. (2018).

**Figura 15** - Esquema de síntese do intermediário 3R2.



Fonte: Adaptação (CANTELLO et al., 1994; JAWALE; PRATAP; MANE, 2012; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

#### 5.2.2.2.1 Síntese de 3R2 em processo batelada

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 50 mL, conectado a um condensador, sobre uma chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha), colocou-se 15 mL de etanol anidro, **2R2** (0,5 mmol; 1 eq.) e **(4)** (0,5 mmol; 1 eq.). Após a solução entrar em ebulição, foi adicionado pirrolidina (0,375 mmol; 0,75 eq.). A reação ficou sob refluxo durante 80 min, sendo realizadas amostragens para análise quantitativa em HPLC-UV nos instantes 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 60 e 80 min.

Após, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente e levado ao freezer por 12 h e em seguida a mistura foi filtrada à vácuo, sendo o conteúdo do papel de filtro deixado no dessecador à vácuo durante 24 h. Na etapa seguinte, o conteúdo do papel de filtro foi adicionado a etanol em ebulição em um béquer de 250 mL. Logo após a total solubilização a mistura foi filtrada a quente, armazenada em um béquer coberto com filme de PVC, mantido em repouso à temperatura ambiente por 2 dias, sendo posteriormente transferido ao freezer à 4 °C onde permaneceu por 24 h. Foi realizada uma nova filtração a vácuo, sendo obtido o produto purificado que foi mantido em dessecador com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> à vácuo durante 24 h.

#### 5.2.2.2.2 Síntese de 3R2 em fluxo no microrreator

Para a síntese no microrreator, foram preparadas duas soluções. A solução 1, contendo **(4)** (1 mmol; 1 eq.), pirrolidina (0,75 mmol; 0,75 eq.) e 15 mL de etanol anidro e a solução 2, contendo **2R2** (1 mmol; 1 eq.) e 15 mL de etanol anidro. Em seguida, o meio reacional foi bombeado separadamente para o microrreator de 1,0 mL. Para este estudo foram testados os tempos médios de residência, ( $\tau$ ), 1, 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. Para as reações em fluxo no microrreator foi aplicado o mesmo processo de purificação descrito acima.

#### 5.2.2.2.3 Amostragem de 3R2 para análise quantitativa em HPLC-UV

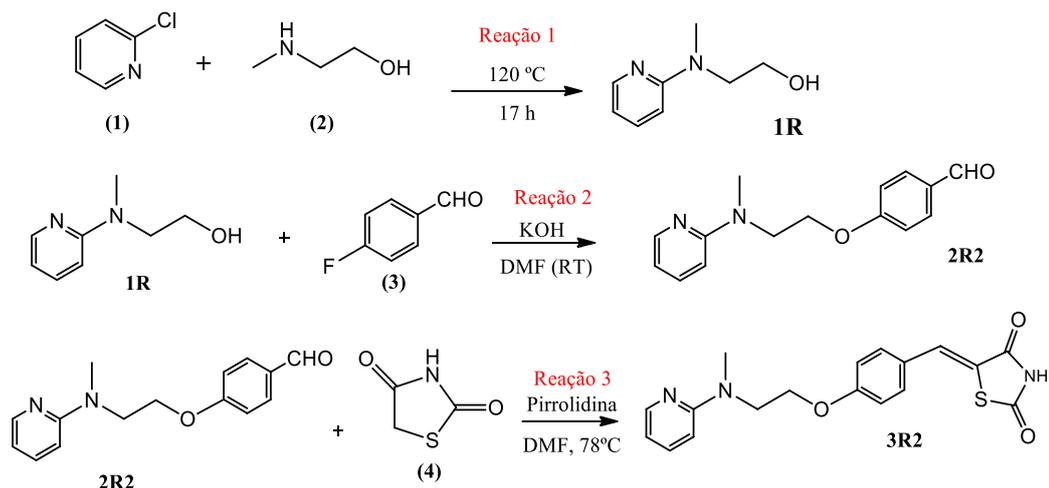
Por se tratar de reações em refluxo, ao balão de reação de três bocas, foi acoplado um tubo de vidro preso a rolha que é tampado com a seringa de 1,0 mL utilizada para amostragem. No instante da amostragem, com o auxílio da seringa, foram coletados 100  $\mu$ L do meio reacional, que foram transferidos para um frasco de vidro. Em seguida com o auxílio de uma micropipeta, foram coletados 20  $\mu$ L que foram colocados em vials contendo 1,5 mL de solução de amostragem.

Para o microrreator, 5 gotas da saída foram colocadas em um eppendorf e com o auxílio de uma micropipeta, 20  $\mu$ L foram transferidos do eppendorf para os vials contendo 1,5 mL de solução de amostragem. A Solução de amostragem de 3R2 consistiu de uma mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético (375  $\mu$ L/L de acetonitrila).

#### 5.2.2.3 Procedimento experimental para a síntese *one-pot*

Para a reação *one-pot* foi adotado um único solvente para as diversas reações em sequência. Na síntese da Rosiglitazona conforme o esquema reacional apresentado na Figura 16, as reações possíveis de estudo sequencial *one-pot* em processo batelada são: Reação 1 + Reação 2 + Reação 3.

**Figura 16** - Esquema de síntese *one-pot* dos intermediários 1R, 2R2 e 3R2 em processo batelada.



Fonte: Adaptação (CANTELLO et al., 1994; JAWALE; PRATAP; MANE, 2012; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

#### 5.2.2.3.1 Síntese *one-pot* em processo batelada

O procedimento experimental em processo batelada (Figura 16) foi adaptado de Cantello et al. (1994), De Oliveira Silva et al. (2019), Jawale, Pratap e Mane (2012) e Pinheiro et al. (2018). Na Reação 1, em um balão de reação de 50 mL, (1) (5,5 mmol) e (2) (5,5 mmol) foram mantidos a 120 °C sob agitação e atmosfera inerte de nitrogênio por 17 h. A seguir, na Reação 2, a mistura foi diluída em 16,7 mL de DMF e então foi adicionado 3,67 mmol de KOH ao longo de 3 min. Sob atmosfera de nitrogênio, a solução foi mantida em agitação por 40 min. Após a formação e dispersão de todo o hidrogênio formado, foi adicionado cuidadosamente 3,67 mmol de (3) com o auxílio de uma seringa, e então a reação foi mantida por 21 h. Em seguida, na Reação 3, foram adicionados 2,7 mmol de (4) e a solução foi aquecida até 78 °C. Então, foram adicionados 2 mmol de pirrolidina. A reação foi refluxada por 2 h. Ao final de cada reação, amostras qualitativas para análise em UHPLC-MS foram retiradas.

### 5.3 PARÂMETROS COMPUTACIONAIS

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados utilizando o método DFT com o programa Gaussian09. O funcional híbrido M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2008) foi utilizado juntamente com o conjunto de bases 6-311++G (*d,p*) (MCLEAN; CHANDLER, 1980) para todos os átomos. Cálculos de otimização de geometria molecular foram realizados

seguidos por cálculos de frequência harmônica para cada ponto estacionário a fim de verificar sua natureza como um mínimo ou um *TS* em uma curva de energia potencial (PES) (CORMANICH; DUCATI; RITTNER, 2011). A análise vibracional foi realizada dentro da aproximação harmônica com dados termoquímicos calculados nas mesmas temperaturas adotadas para os ensaios experimentais e pressão de 1 atm em fase gasosa. *The Intrinsic Reaction Calculation* (IRC) (GONZALEZ; BERNHARD SCHLEGEL, 1989) foram utilizados para autenticar os *TSs*. Assim, o mecanismo da reação de formação do intermediário 1R, a variação da energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e a variação da entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ) no estado de transição do intermediário foram determinados. Com a aplicação da equação de Gibbs-Helmholtz também foi possível determinar a variação da entropia ( $\Delta S^\ddagger$ ) na reação em estudo. As energias relativas de todos os mínimos e *TSs* são apresentadas em termos de energias livres em  $\text{kJ mol}^{-1}$  em relação aos reagentes infinitamente separados.

#### 5.4 AMOSTRAGEM E CONDIÇÕES OPERACIONAIS DO PROCESSO EM FLUXO NO MICRORREATOR

Nos ensaios no microrreator foram determinadas as influências da temperatura e do tempo médio de residência para o solvente etanol. Para garantir que o solvente permanecesse líquido durante o ensaio, mesmo a temperaturas acima do ponto de ebulição normal, foi necessário pressurizar o sistema através do pressurizador, *back pressure*. Para cada temperatura foi determinada a pressão mínima do sistema através da equação de Antoine mostrada na Tabela 4.

**Tabela 4** - Temperatura e pressão para manter o meio reacional líquido para o etanol.

Temperatura (°C)	Pressão mínima (bar)	Pressão de operação (bar)
65	0,1	1,1
78*	0,1	1,1
100	2,0	3,0
120	3,2	4,2
140	6,3	7,3
160	10,7	11,7

\**T<sub>eb</sub>* = temperatura de ebulição normal. Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

Na Tabela 5 são discriminados os tempos médios de residência, bem como as vazões e tempo mínimo de descarte para garantir que seja coletado, de fato, o produto gerado no tempo médio de residência indicado. Vale ressaltar que para garantir a confiabilidade dos ensaios no

microrreator, foi realizado um estudo de distribuição do tempo médio de residência (DTR) no mesmo sistema de microrreatores (SIGUEMOTO et al., 2020).

**Tabela 5** - Tempos médios de residência, vazão total e tempo de descarte para garantir a amostragem no microrreator.

Tempo médio de residência (min)	Vazão total ( $\mu\text{L}/\text{min}$ )	Tempo de descarte (min)
1	1000	6,0* / 1,5
2	500	3,0
4	250	6,0
8	125	12,0
12	83,3	18,0
16	62,5	24,0
20	50	30,0

\*OBS: No início da operação, o tempo de descarte é maior porque o sistema está preenchido com solvente puro e não com meio reacional. Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

$$\text{Onde: Tempo médio de residência} = \tau = \frac{\text{volume do reator } (\mu\text{L})}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})}$$

Volume do reator = 1000  $\mu\text{L}$

Volume de descarte = 1480  $\mu\text{L}$  (1206  $\mu\text{L}$  mangueira de entrada das bombas + 100  $\mu\text{L}$  mangueira de saída das bombas/entrada no microrreator + 114  $\mu\text{L}$  mangueira de saída do microrreator/entrada do pressurizador + 60  $\mu\text{L}$  mangueira saída do pressurizador e descarte do sistema).

$$\text{Tempo de descarte} = \frac{\text{volume de descarte } (\mu\text{L})}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})} = \frac{1480 \mu\text{L}}{\text{vazão total } (\frac{\mu\text{L}}{\text{min}})}$$

Através da Tabela 5, para o tempo de residência de 1 min, são observados dois tempos de descarte. Isso se deve à possibilidade do sistema de microrreatores realizar mais de uma reação química para uma mesma solução de alimentação. Desta forma, o tempo de descarte de 5,4 min é correspondente ao tempo necessário para preencher o sistema partindo das bombas vazias e para a condição seguinte, já com o sistema preenchido, é adotado o tempo de descarte de 1,5 min.

## 5.5 MÉTODOS ANALÍTICOS

### 5.5.1 *Análise qualitativa em UHPLC-MS*

Os espectros de massa obtidos na síntese da Rosiglitazona estão apresentados no **Apêndice A**. Para a análise em UHPLC-MS, foi coletado uma pequena quantidade de amostra com o auxílio de uma pipeta de Pasteur que em seguida foi transferida para um frasco âmbar e foi adicionado 1 mL de acetonitrila grau UHPLC-MS. O frasco foi agitado manualmente até a solubilização da amostra e com o auxílio de uma seringa com volume 1 mL, a amostra foi coletada e filtrada com filtros de seringa de PTFE (0,22 µm, Analítica, São Paulo, Brasil). A solução filtrada foi colocada em um vial e identificada corretamente.

Condição para análise em UHPLC-MS: isocrático 60% acetonitrila/40% água (v/v); A fase móvel foi ionizada com 0,1% de ácido fórmico; vazão (Q) de 0,6 mL min<sup>-1</sup>; tempo de análise = 15 min.

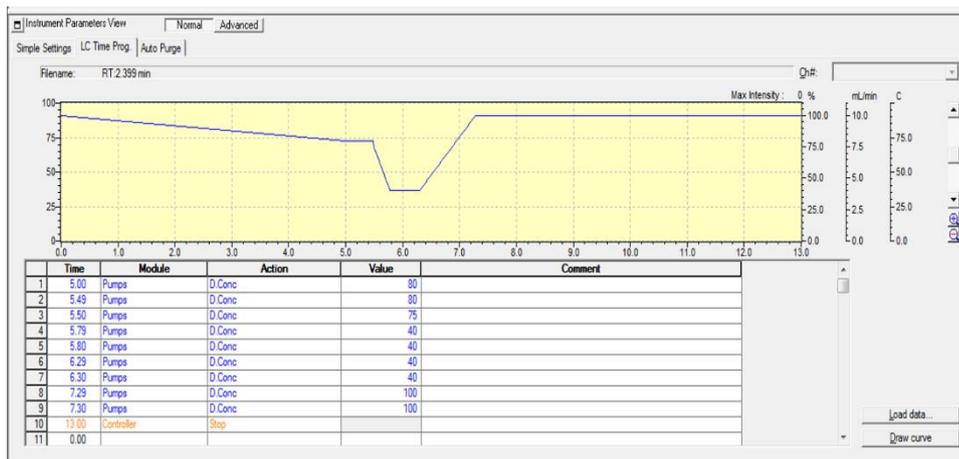
### 5.5.2 *Análise quantitativa em HPLC-UV*

As curvas de calibração realizadas na síntese da Rosiglitazona estão apresentadas no **Apêndice B**. Para os métodos analíticos desenvolvidos buscou-se, quando possível, desenvolver mais de uma condição de análise a fim de se obter a melhor separação dos compostos, menor tempo de análise e economia de fase móvel.

#### 5.5.2.1 **Método analítico para 1R**

Condição 1 para análise de 1R: 260 nm; isocrático 60% metanol/40% água (v/v); Q = 0,6 mL min<sup>-1</sup>; tempo de retenção ( $t_{retenção}$ ) = 10,4 min.

Condição 2 para análise de 1R: 260 nm; gradiente acetonitrila/água (v/v); Q = 0,6 mL min<sup>-1</sup>;  $t_{retenção}$  = 5,8 min. O gradiente utilizado está presente na Figura 17 e Tabela 6.

**Figura 17** - Curva do gradiente para análise de 1R em HPLC-UV.

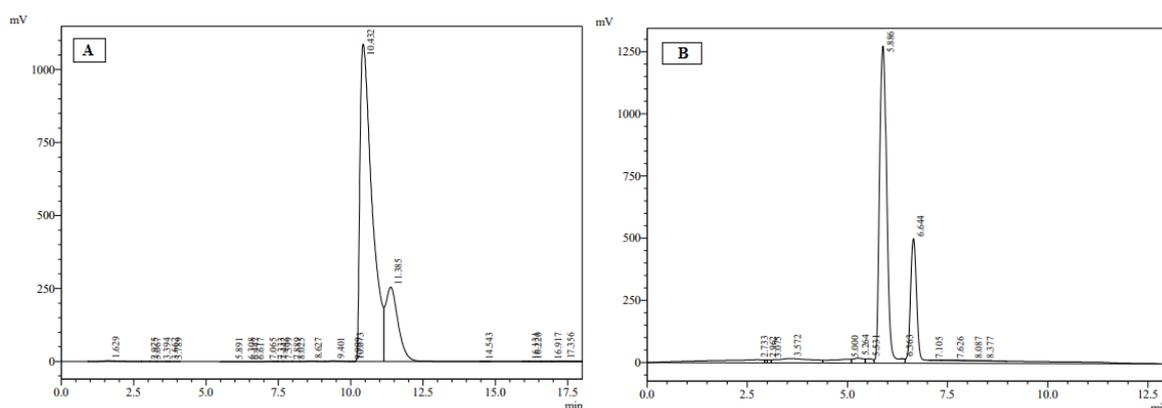
Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

**Tabela 6** - Método gradiente para análise de 1R em HPLC-UV.

t (min)	% Inicial Acetonitrila	% Final Acetonitrila	Q (mL min <sup>-1</sup> )
1,00 – 5,00	100	80	0,6
5,00 – 5,49	80	80	0,6
5,49 – 5,50	80	75	0,6
5,50 – 5,79	75	40	0,6
5,80 – 6,29	40	40	0,6
6,30 – 7,29	40	100	0,6
7,30 – 13,0	100	100	0,6

Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura 18 apresenta os cromatogramas obtidos com HPLC-UV para o produto 1R nas condições 1 e 2.

**Figura 18** - Cromatogramas em HPLC-UV para o intermediário 1R nas condições 1 (A) e 2 (B).

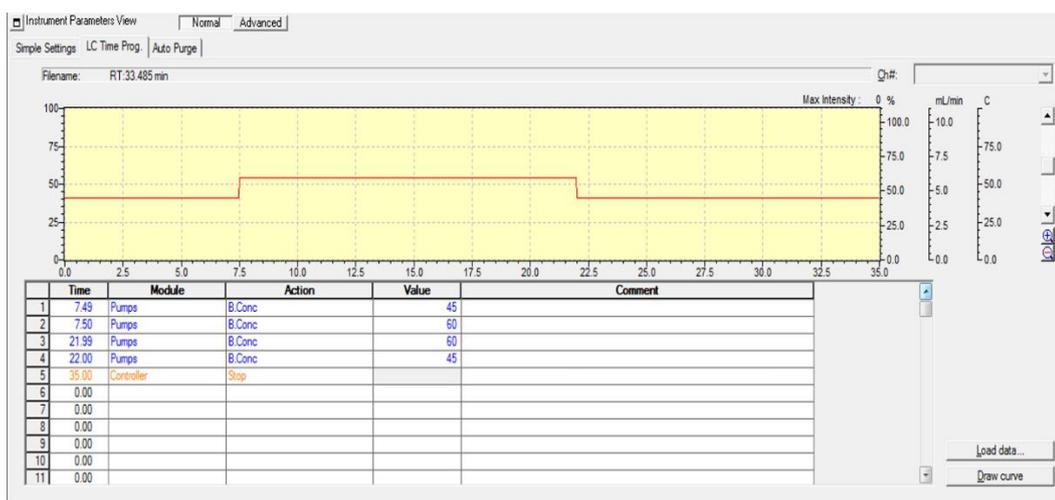
Fonte: Autoria própria, 2021.

### 5.5.2.2 Método analítico para 2R1

Condição para análise de 2R1: 322 nm; isocrático 99% acetonitrila/1% água (v/v);  $Q = 0,6 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $t_{\text{retenção}} = 6,6 \text{ min}$ .

Condição para análise de TZD: 225 nm; gradiente acetonitrila/água (v/v);  $Q = 0,6 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $t_{\text{retenção}} = 6,4 \text{ min}$ . O gradiente utilizado está presente na Figura 19 e Tabela 7.

**Figura 19** - Curva do gradiente para análise da TZD em HPLC-UV.



Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

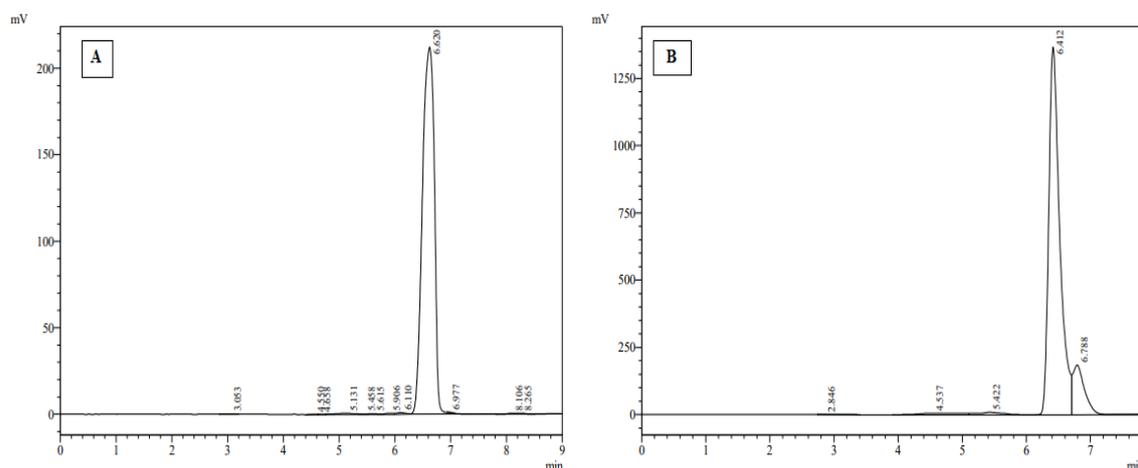
**Tabela 7** - Método gradiente para análise de TZD em HPLC-UV.

t (min)	% Inicial Acetonitrila	% Final Acetonitrila	Q (mL min <sup>-1</sup> )
1,00 – 7,49	45	45	0,6
7,49 – 7,50	45	60	0,6
7,50 – 21,99	60	60	0,6
21,99 – 22,00	60	45	0,6
22,00 – 35,00	45	45	0,6

Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura 20 apresenta os cromatogramas obtidos com HPLC-UV para o produto 2R1 e para o reagente TZD.

**Figura 20** - Cromatogramas em HPLC-UV para o intermediário 2R1 (A) e para o reagente TZD (B).



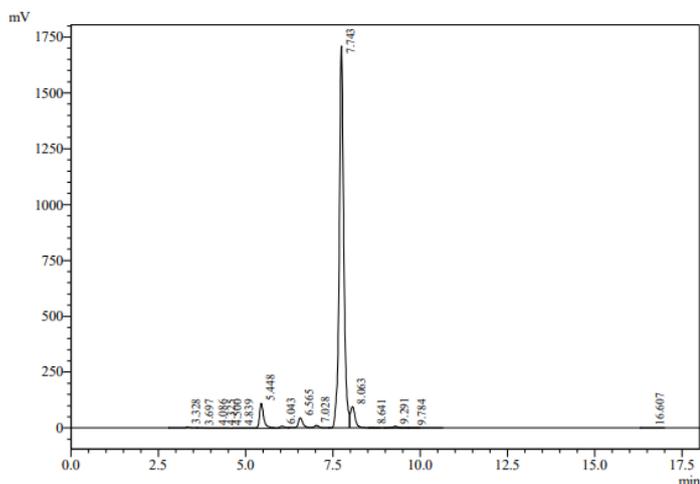
Fonte: Autoria própria, 2021.

### 5.5.2.3 Método analítico para 2R2

Condição para análise de 2R2: 285 nm; isocrático 99% acetonitrila/1% água (v/v); Q = 0,6 mL min<sup>-1</sup>  $t_{retenção} = 7,7$  min.

A Figura 21 apresenta o cromatograma obtido com HPLC-UV para o produto 2R2.

**Figura 21** - Cromatograma em HPLC-UV para o intermediário 2R2.



Fonte: Autoria própria, 2021.

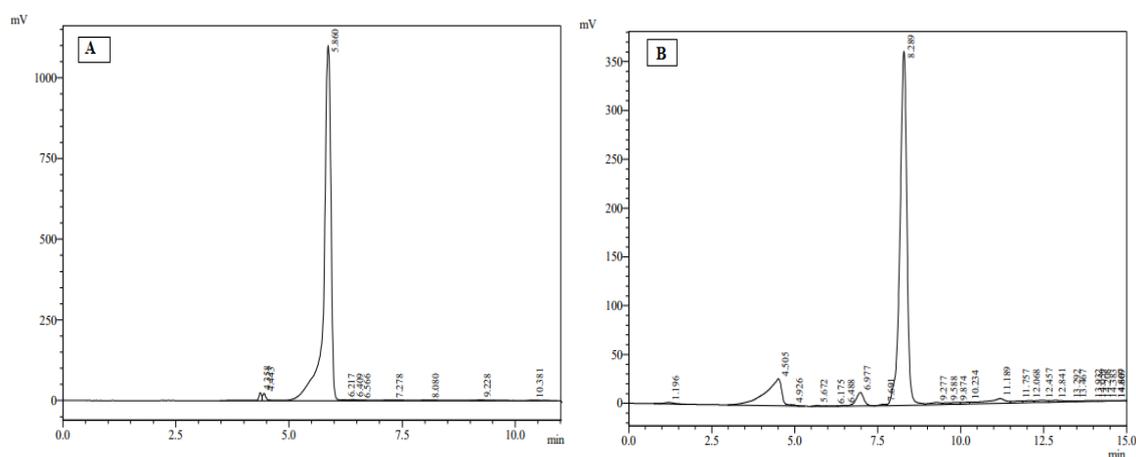
### 5.5.2.4 Método analítico para 3R

Condição 1 para análise de 3R: 360 nm; isocrático 99% acetonitrila/1% água (v/v); Q = 0,5 mL min<sup>-1</sup>;  $t_{retenção} = 5,8$  min.

Condição 2 para análise de 3R: 342 nm; isocrático 70% acetonitrila/30% água (v/v);  $Q = 0,5 \text{ mL min}^{-1}$ ;  $t_{\text{retenção}} = 8,2 \text{ min}$ .

A Figura 22 apresenta os cromatogramas obtidos com HPLC-UV para o produto 3R nas condições 1 e 2.

**Figura 22** - Cromatogramas em HPLC-UV para o intermediário 3R nas condições 1 (A) e 2 (B).



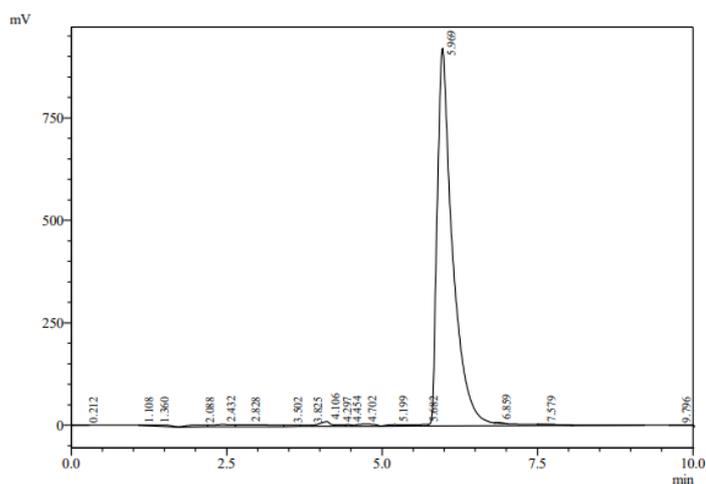
Fonte: Autoria própria, 2021.

### 5.5.2.5 Método analítico para Rosiglitazona

Condição para análise de Rosiglitazona: 270 nm; isocrático 99% acetonitrila/1% água (v/v);  $Q = 0,7 \text{ mL min}^{-1}$   $t_{\text{retenção}} = 5,969 \text{ min}$ .

A Figura 23 apresenta o cromatograma obtido com HPLC-UV para a Rosiglitazona.

**Figura 23** - Cromatograma em HPLC-UV para o fármaco Rosiglitazona.



Fonte: Autoria própria, 2021.

## 5.6 TRATAMENTO DE DADOS

O tratamento dos dados obtidos foi feito de acordo com os procedimentos descritos a seguir. Foram calculadas as conversões do reagente limitante, rendimento do produto de interesse, seletividade, produção média, produtividade média, taxa de intensificação e número de microrreatores equivalentes. Também foi determinada a cinética das reações através do modelo de 2ª ordem, Energia de Ativação ( $E_a$ ) pelo modelo de Arrhenius e os parâmetros termodinâmicos experimentais no estado de transição ( $TS$ ) através pelo modelo de Eyring.

### 5.6.1 Conversão dos reagentes

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

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

Na Eq. (1)  $C_{A0}$  e  $C_A$  são as concentrações inicial e final do reagente limitante, respectivamente.

### 5.6.2 Rendimento do produto

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

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

Na Eq. (2)  $C_{P0}$  e  $C_P$  são as concentrações inicial e final do produto formado, respectivamente,  $C_{A0}$  = concentração inicial do reagente limitante,  $a$  e  $p$  são os coeficientes estequiométricos do reagente limitante e do produto, respectivamente.

### 5.6.3 Seletividade média

O cálculo da seletividade média,  $S$ , é determinado através da relação entre o rendimento de produto formado ( $Y_p$ ) e a conversão do reagente limitante da reação ( $X_{limitante}$ ). A expressão matemática para o cálculo da seletividade está descrita pela Eq. (3):

$$S = \frac{Y_p}{X_{limitante}} \quad (3)$$

### 5.6.4 Produção média

A produção média no processo batelada e em fluxo no microrreator são calculadas pelas Eqs. (4) e (5):

$$Pr^{Batch} = \frac{C_{Final} \times V_R}{t_{Batch}} \quad (4)$$

Onde:  $C_{Final}$  = Concentração de produto no final do batelada ( $\text{mol L}^{-1}$ ),  $V_R$  = Volume do reator batelada (L) e  $t_{Batch}$  = Tempo da batelada (s).

$$Pr^{MR} = Q_{Total} \times C_{exit} \quad (5)$$

Onde:  $Q_{total}$  = Vazão total no microrreator ( $\text{L s}^{-1}$ ) e  $C_{exit}$  = Concentração do produto na saída do produto ( $\text{mol L}^{-1}$ ).

### 5.6.5 Produtividade média

A produtividade média no processo batelada e em fluxo no microrreator são calculadas pelas Eqs. (6) e (7):

$$Prdt^{Batch} = \frac{Pr^{Batch}}{V_R} \quad (6)$$

$$Prdt^{MR} = \frac{Pr^{MR}}{V_{MR}} \quad (7)$$

Onde:  $Pr^{batch}$  = produção média no batelada ( $\text{mol s}^{-1}$ ),  $Pr^{MR}$  = produção média no microrreator ( $\text{mol s}^{-1}$ ),  $V_R$  = Volume do reator batelada (L) e  $V_{MR}$  = Volume do microrreator (L).

#### 5.6.6 Taxa de intensificação

Nós definimos a Taxa de Intensificação,  $TI$ , como a relação entre a produtividade média no processo em fluxo no microrreator pela produtividade média no processo batelada, calculada pela Eq. (8):

$$TI = \frac{Prdt^{MR}}{Prdt^{Batch}} \quad (8)$$

Onde:  $Prdt^{MR}$  = produtividade média no microrreator ( $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) e  $Prdt^{Batch}$  = produtividade média no batelada ( $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$ ).

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

O cálculo de número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ), apresentado na Eq. (9), é a razão entre a produção média no processo batelada após estabilização da reação pela produção média no microrreator em fluxo contínuo. Este cálculo serve para estimar quantos microrreatores em paralelo é necessário para produzir a mesma quantidade de produto que é produzida no reator batelada, no tempo desta batelada (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2018).

$$N^{\circ}MR = \frac{Pr^{Batch}}{Pr^{MR}} \quad (9)$$

Onde:  $N^{\circ}MR$  = Número de microrreatores equivalentes,  $Pr^{Batch}$  = Produção média no processo batelada ( $\text{mol s}^{-1}$ ) e  $Pr^{MR}$  = Produção média no microrreator ( $\text{mol s}^{-1}$ ).

### 5.6.8 Determinação da cinética da reação e parâmetros termodinâmicos.

Para a determinação da ordem da reação para cada reagente, foi utilizado o método de excesso de cada reagente, e ajustados os modelos de primeira ordem para cada reagente ( $-r_A = kC_A$ ), utilizando a Eq. (10).

$$-\ln \frac{C_A}{C_{A0}} = k_1 t \quad (10)$$

Sendo  $k_1$  = constante da taxa de 1º ordem. Para comprovação da ordem global da reação, foi testado o modelo de segunda ordem ( $-r_A = kC_A C_B$ ), dada pelas Eqs. (11) e (12).

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

$$\frac{1}{C_A} = \frac{1}{C_{A0}} + kt \quad (C_{B0}/C_{A0} = 1) \quad (12)$$

Sendo  $C_{A0}$  e  $C_{B0}$  as concentrações iniciais de dos reagentes,  $k$  é a constante da taxa da reação de segunda ordem e  $t$  o tempo.

A energia de ativação,  $E_a$ , foi obtida através do modelo de Arrhenius (HARRIOT, 2003; HILL; ROOT, 2014), mostrado pela Eq. (13):

$$k = k_0 e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (13)$$

Na Eq. (13)  $k$  = constante da taxa da reação de segunda ordem ( $L \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ),  $k_0$  = fator de frequência de colisão das moléculas ( $L \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ),  $R$  = constante dos gases ideais (8,31 J/mol.K),  $T$  = temperatura absoluta (K).

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

A entalpia,  $\Delta H^\ddagger$ , a entropia,  $\Delta S^\ddagger$  e a energia de Gibbs,  $\Delta G^\ddagger$ , no estado de transição,  $TS$ , foram estimadas experimentalmente através do gráfico  $\ln(k/T)$  versus  $1/T$ , de acordo com o modelo de Eyring, expresso na Eq. (14) (HARRIOT, 2003; HILL; ROOT, 2014):

$$\ln \frac{k}{T} = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \quad (14)$$

Na Eq. (14)  $k$  = constante da taxa da reação de segunda ordem ( $\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ ),  $k_B$  = constante de Boltzmann ( $1,38 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ ),  $R$  = constante dos gases ideais ( $8,31 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ),  $T$  = temperatura absoluta (K),  $h$  = constante de Planck ( $6,63 \times 10^{-34} \text{ J s}^{-1}$ ).

A inclinação da reta permitiu calcular  $\Delta H^\ddagger$ , e com o coeficiente linear foi calculado  $\Delta S^\ddagger$ . Através da Eq. (15) determinou-se  $\Delta G^\ddagger$ :

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (15)$$

A determinação das grandezas termodinâmicas  $E_a$ ,  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  e  $\Delta G^\ddagger$ , que são experimentais, são importantes para caracterizar as reações químicas estudadas e permite compará-las entre si e com outras reações químicas também obtidas por modelos teóricos, como o DFT.

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

## 6 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Neste capítulo está apresentado o planejamento experimental detalhado, adotado para cada reação de síntese da Rosiglitazona.

### 6.1 PLANEJAMENTO PARA A SÍNTESE DE 1R

Nesta reação foram determinadas as melhores condições operacionais para a reação no processo batelada sem que haja a geração de sólidos e então, a reação foi transposta para fluxo contínuo nos microrreatores. Por se tratar de uma reação *solvent-free* e sem catalisador, foi testado no processo em batelada as temperaturas de reação de 120, 140 e 160 °C. Para o microrreator foram adotadas as temperaturas de 120, 130, 140, 150 e 160 °C. Para a síntese em fluxo foram adotadas duas novas temperaturas (130 e 150 °C) para que a cinética e os parâmetros termodinâmicos fossem determinados de forma mais precisa.

### 6.2 PLANEJAMENTO PARA AS REAÇÕES 2R1 E 3R2

Ambas as reações são reações de *Knoevenagel*, porém, a síntese de 2R1 (Figura 7) é realizada a partir de reagentes disponíveis comercialmente. Já a síntese de 3R2 (Figura 8) se dá pela reação da TZD com o intermediário 2R2, não disponível comercialmente.

Para a síntese de 2R1 foi adotado um planejamento experimental mais abrangente. Para o processo em batelada, foi determinada a concentração mais adequada da base pirrolidina e foram testadas 5 concentrações (0,017 (0,25 eq.), 0,033 (0,50 eq.), 0,050 (0,75 eq.), 0,067 (1,0 eq.) e 0,083 M (1,25 eq.)). Outro estudo realizado foi o da determinação do solvente mais adequado para a reação e foram testados 4 solventes: metanol, etanol n-propanol e n-butanol. Uma vez realizados os ensaios no processo batelada, foi feita a transposição para o processo em fluxo nos microrreatores. Para os ensaios em fluxo, foi testado o solvente que possibilitou os maiores valores de rendimento no processo em batelada, nas temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C. Quanto à pirrolidina, foram testadas as mesmas concentrações utilizadas em batelada de 0,017, 0,033, 0,050 e 0,067 M.

Para a síntese de 3R2 foi adotado um planejamento experimental a partir dos resultados obtidos na síntese de 2R1. Para o processo em batelada, foi determinada a concentração mais adequada de pirrolidina e foram testadas 3 concentrações diferentes (0,025

(0,75 eq.), 0,029 (0,875 eq.) e 0,033 M (1,0 eq.)). Outro estudo realizado foi o da determinação do solvente mais adequado para a reação e foram testados 3 solventes: metanol, etanol e n-propanol. Uma vez realizados os ensaios no processo batelada, foi feita a transposição para o processo em fluxo nos microrreatores. Para os ensaios em fluxo, foi testado o solvente que possibilitou os maiores valores de rendimento no processo em batelada, nas temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C. Quanto à pirrolidina, foram testadas as mesmas concentrações utilizadas em batelada.

### 6.3 PLANEJAMENTO PARA AS REAÇÕES 3R1 E 2R2

Ambas as reações ocorrem em duas etapas, sendo a primeira etapa de desprotonação, seguida por uma substituição nucleofílica. Para o processo em batelada, inicialmente visando verificar se houve a formação do produto desejado, foram realizadas reações de *screening* e foram testadas as bases: Hidreto de sódio (NaH), Hidróxido de Sódio (NaOH), Fluoreto de Sódio (NaF), Hidróxido de Potássio (KOH), Carbonato de Potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), Fluoreto de Pótássio (KF), Fluoreto de Estrôncio (SrF<sub>2</sub>) e Fluoreto de Césio (CsF), e os solventes: Diclorometano (DCM), 1,4-dioxano (DIOX), Dimetilformamida (DMF), Tetraidrofurano (THF), Dimetilsulfóxido (DMSO), Tolueno (TOL), Acetonitrila (ACN), Metanol (MeOH) e Etanol (EtOH), nas concentrações equivalentes aos respectivos procedimentos experimentais de 3R1 e 2R2. Para este estudo foi empregado um planejamento fatorial completo totalizando 72 combinações diferentes de solvente e base que estão presentes na Tabela 8.

A justificativa para a utilização dos alcoóis metanol e etanol nesta etapa é que estes solventes solubilizam maioria das bases e sais empregados para o *screening*, mesmo que estas bases e sais ataquem a hidroxila dos solventes e a hidroxila presente no reagente 1R. Desta forma, o metanol e o etanol surgem como uma alternativa para transposição das reações para o microrreator, onde, a geração de partículas sólidas pode obstruir os microcanais, comprometendo o uso desta tecnologia.

**Tabela 8** – Planejamento fatorial completo para o estudo de solvente e base.

Base	Solvente	Base	Solvente	Base	Solvente	Base	Solvente
NaH	DCM	NaF	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	SrF <sub>2</sub>	ACN
NaOH	DCM	KOH	DMF	KF	DMSO	CsF	ACN
NaF	DCM	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	SrF <sub>2</sub>	DMSO	NaH	MeOH
KOH	DCM	KF	DMF	CsF	DMSO	NaOH	MeOH
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	SrF <sub>2</sub>	DMF	NaH	TOL	NaF	MeOH
KF	DCM	CsF	DMF	NaOH	TOL	KOH	MeOH
SrF <sub>2</sub>	DCM	NaH	THF	NaF	TOL	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH
CsF	DCM	NaOH	THF	KOH	TOL	KF	MeOH
NaH	DIOX	NaF	THF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	TOL	SrF <sub>2</sub>	MeOH
NaOH	DIOX	KOH	THF	KF	TOL	CsF	MeOH
NaF	DIOX	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	SrF <sub>2</sub>	TOL	NaH	EtOH
KOH	DIOX	KF	THF	CsF	TOL	NaOH	EtOH
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DIOX	SrF <sub>2</sub>	THF	NaH	ACN	NaF	EtOH
KF	DIOX	CsF	THF	NaOH	ACN	KOH	EtOH
SrF <sub>2</sub>	DIOX	NaH	DMSO	NaF	ACN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH
CsF	DIOX	NaOH	DMSO	KOH	ACN	KF	EtOH
NaH	DMF	NaF	DMSO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ACN	SrF <sub>2</sub>	EtOH
NaOH	DMF	KOH	DMSO	KF	ACN	CsF	EtOH

Fonte: Autoria própria, 2021.

A partir das combinações base e solvente que geraram o produto desejado, foram verificadas as influências da concentração da base, do tempo de desprotonação e da concentração do reagente 2R1, para a síntese de 3R1, e de 4-fluorbenzaldeído, para a síntese de 2R2, a fim de maximizar o rendimento do produto desejado. Para esta etapa, visando um planejamento fatorial completo com o total de 12 ensaios com combinações diferentes, foram empregadas as seguintes condições: as quantidades de base de 1,0 e 2,0 eq., sendo para as reações de 3R1 as respectivas concentrações de base de 0,2 e 0,4 M e para as reações de 2R2 de 0,17 e 0,34 M; os tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min; as quantidades de reagente de 1,0 e 2,0 eq., sendo para o reagente 2R1, respectivamente, 0,2 e 0,4 M, e para o reagente 4-fluorbenzaldeído 0,17 e 0,34 M. A Tabela 9 apresenta o planejamento de ensaios realizados no processo em batelada.

**Tabela 9** – Planejamento fatorial completo para as reações em reator batelada.

<b>Ensaio</b>	<b>Base (eq.)</b>	<b>Desprotonação (min)</b>	<b>Reagente (eq.)</b>
1	1	10	1
2	1	20	1
3	1	30	1
4	2	10	1
5	2	20	1
6	2	30	1
7	1	10	2
8	1	20	2
9	1	30	2
10	2	10	2
11	2	20	2
12	2	30	2

Fonte: Autoria própria, 2021.

Devido à geração de sólidos no meio reacional, as reações de síntese de 3R1 e 2R2 não foram transpostas para fluxo contínuo nos microrreatores.

#### 6.4 DETERMINAÇÃO DA METODOLOGIA DE SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA

Nesta etapa foi realizada uma busca por diferentes processos de hidrogenação a fim de desenvolver uma metodologia que possibilitasse a formação do produto desejado. Para a determinação da pureza, foi realizada uma comparação com o fármaco Rosiglitazona disponível comercialmente através de análises em HPLC-UV.

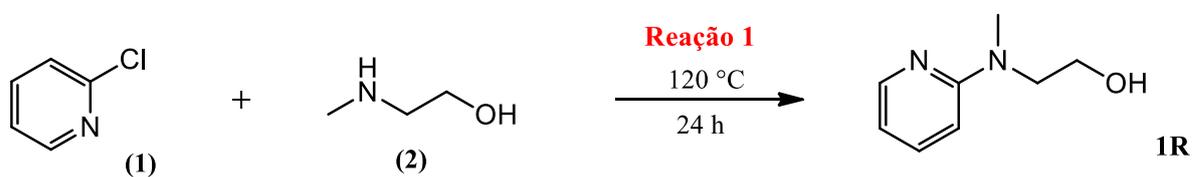
## 7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste Capítulo estão apresentados os resultados obtidos na síntese da Rosiglitazona. Vale ressaltar que todos os ensaios foram realizados em duplicata e os resultados de seletividade média se mantiveram quase sempre próximos a 1.

### 7.1 RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 1R

Nesta seção estão apresentados os resultados da síntese do intermediário 1R (Figura 24). Os resultados desta síntese com o reagente 2-cloropiridina foram publicados em Calvo et al. (2021a).

**Figura 24** - Esquema de síntese do intermediário 1R.

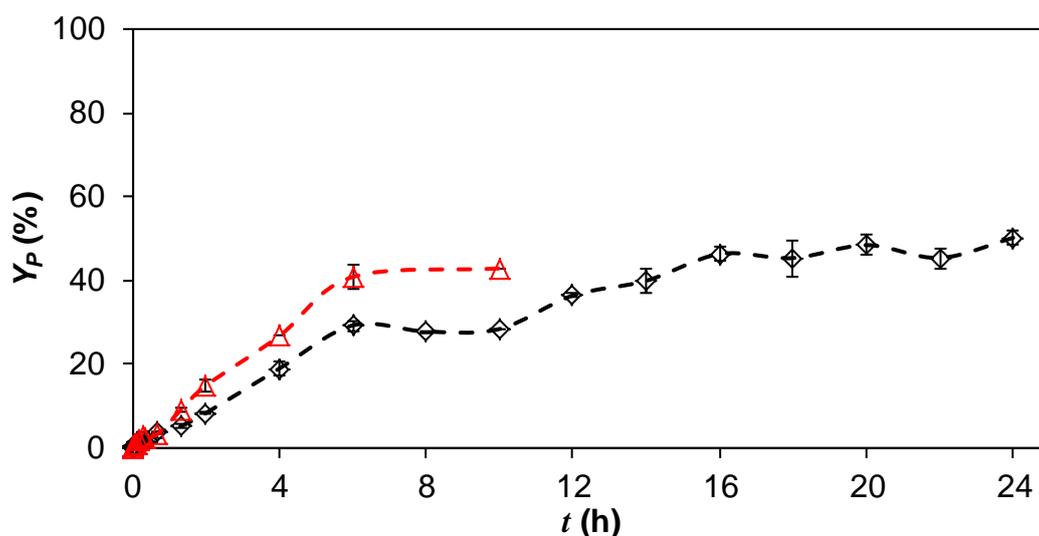


Fonte: Adaptação (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012).

#### 7.1.1 Síntese de 1R em processo batelada

Inicialmente, foram realizados ensaios em batelada para determinar o tempo de reação necessário para se obter alto rendimento de 1R próximo à estabilidade da reação e verificar a influência da temperatura, seguindo o planejamento experimental descrito no item 6.1. Os resultados de rendimento de 1R em função do tempo de reação nas temperaturas de 120 e 140 °C estão mostrados na Figura 25.

**Figura 25** - Rendimento do produto 1R ( $Y_P$ ) em função do tempo de reação ( $t$ ) no processo em batelada. Temperaturas: ( $\diamond$ ) 120 e ( $\Delta$ ) 140 °C. Reações realizadas sem solvente.



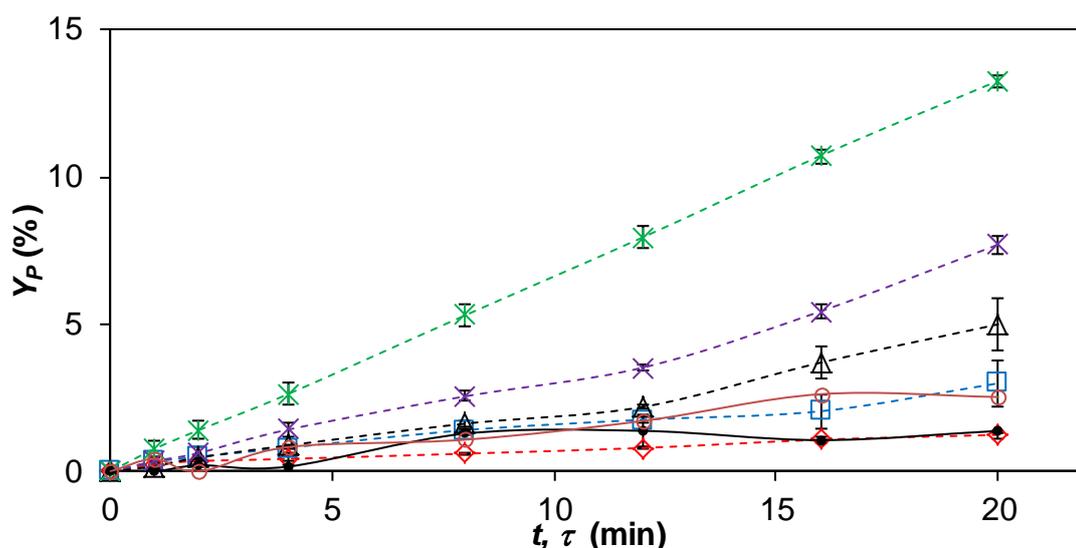
Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

Os resultados em batelada na síntese de 1R, apresentados na Figura 25, indicam que a 120 °C foi obtido o rendimento de  $50,2 \pm 1,6\%$  em 24 h, no entanto, mais de 92% deste valor foi obtido a partir de 16 h, indicando que a reação pode ser interrompida neste instante. Vale ressaltar que não houve a formação de partículas sólidas, que inviabilizariam a transposição do processo para fluxo contínuo no microrreator. Jawale, Pratap e Mane (2012) e Cantello et al. (1994) reportaram valores maiores de rendimento para a mesma temperatura em 13 h (90,0% vs.  $37,5 \pm 1,0\%$ ) e 15 h (63,0% vs.  $42,5 \pm 1,5\%$ ), respectivamente. Esta disparidade se dá devido a diferentes métodos de determinação do rendimento do produto, principalmente em termos de procedimentos analíticos, purificação e balanço material. Onde, para este estudo, foi considerada uma metodologia mais detalhada, que levou em consideração a pureza dos reagentes e curva de calibração do produto. A síntese de 1R a 140 °C apresentou rendimento de  $42,9 \pm 0,0\%$  em 10 h, e para tempos de reação maiores a quantificação não foi possível devido à possíveis reações consecutivas do produto ou paralelas dos reagentes. No entanto, depois de 6h de reação não foram observadas variações significativas no rendimento de 1R. A 160 °C não foram obtidos resultados experimentais devido à rápida deterioração do meio reacional.

### 7.1.2 Síntese de 1R no Microrreator

As reações em fluxo contínuo foram realizadas no microrreator em diferentes temperaturas ( $120 \leq T \leq 160$  °C) e tempos médios de residência ( $1 \leq \tau \leq 20$  min) com o intuito de otimizar a síntese de 1R, conforme planejamento experimental. Os resultados das reações em fluxo e do processo batelada para o instante de 20 min estão apresentados na Figura 26.

**Figura 26** - Comparação dos rendimentos de 1R ( $Y_P$ ) no processo em batelada a 120 (•) e 140 °C (○) e em fluxo contínuo no microrreator a diferentes temperaturas: (◇) 120, (□) 130, (△) 140, (×) 150 e (✱) 160 °C.  $\tau$  = tempo médio de residência em fluxo contínuo.  $t$  = tempo de reação no processo batelada.



Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

Os resultados apresentados na Figura 26 mostram que os rendimentos no processo em batelada e em fluxo contínuo a 120 °C são praticamente coincidentes, devido à reação ser lenta, com tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ) maior que 24 h, indicando que a reação é controlada principalmente pela cinética e temperatura e não pela difusão dos reagentes. Os resultados do processo em batelada e fluxo contínuo a 140 °C praticamente dobraram, aumentando de  $2,5 \pm 0,2$  % para  $5,0 \pm 0,9$ %. Também pôde ser observado que o aumento de  $\tau$  e  $t$ , para 20 min, e da temperatura de 120 para 160 °C levaram a um aumento de cerca de 10 vezes no rendimento de 1R, partindo de  $1,2 \pm 0,1$ % para  $13,3 \pm 0,2$ %.

Vale ressaltar que o rendimento de 1R aparentemente tende a aumentar para  $\tau > 20$  min para todas as temperaturas, no entanto, em 20 min e 160 °C houve deposição de material sólido no microrreator, resultando em sua obstrução, o que sugere a ocorrência de reações consecutivas de degradação do produto. Por teste motivo e para preservar o reator, não foram

realizados ensaios adicionais em temperaturas e tempos médios de residência superiores a 160 °C e 20 min, respectivamente. Na Figura 27 está mostrada a formação de material sólido no microrreator durante a síntese de 1R.

**Figura 27** - Formação de material particulado nos microcanais. Microrreator Syrris, Asia. Dimensões 90x28x2,3 mm,  $V$  = volume do reator (1 mL). Dimensão do canal de reação 1240x391  $\mu\text{m}$ .

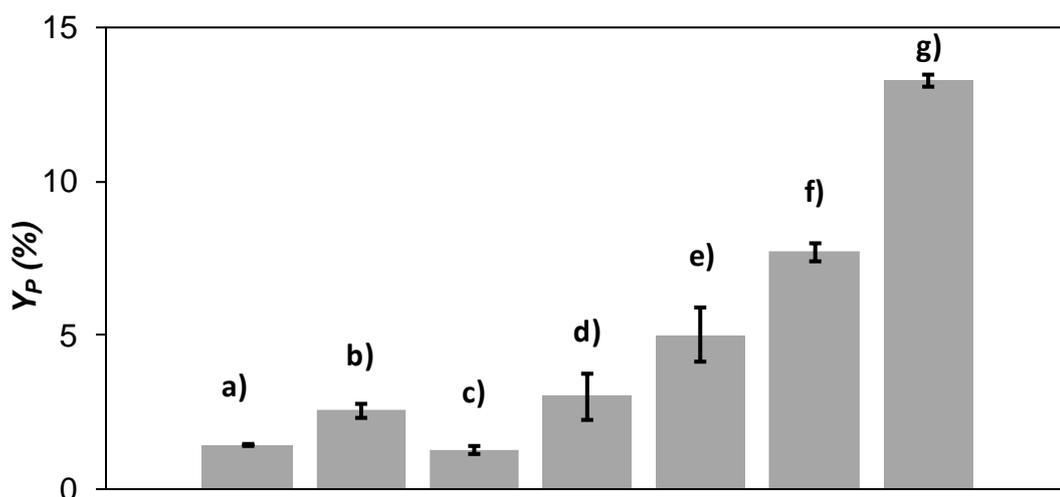


Fonte: Autoria própria, 2020.

### 7.1.3 Comparação entre o processo batelada e processo em fluxo no microrreator

A Figura 28 permite uma comparação mais abrangente entre os valores de rendimentos obtidos em batelada em 120 e 140 °C e 20 min de reação e em fluxo contínuo na faixa de temperatura de 120-160 °C e  $\tau = 20$  min.

**Figura 28** - Comparação dos rendimentos ( $Y_p$ ) de 1R no processo batelada em (a) 120 e (b) 140 °C e 20 min, e em fluxo contínuo em  $\tau = 20$  min e diferentes temperaturas: (c) 120, (d) 130, (e) 140, (f) 150 e (g) 160 °C.

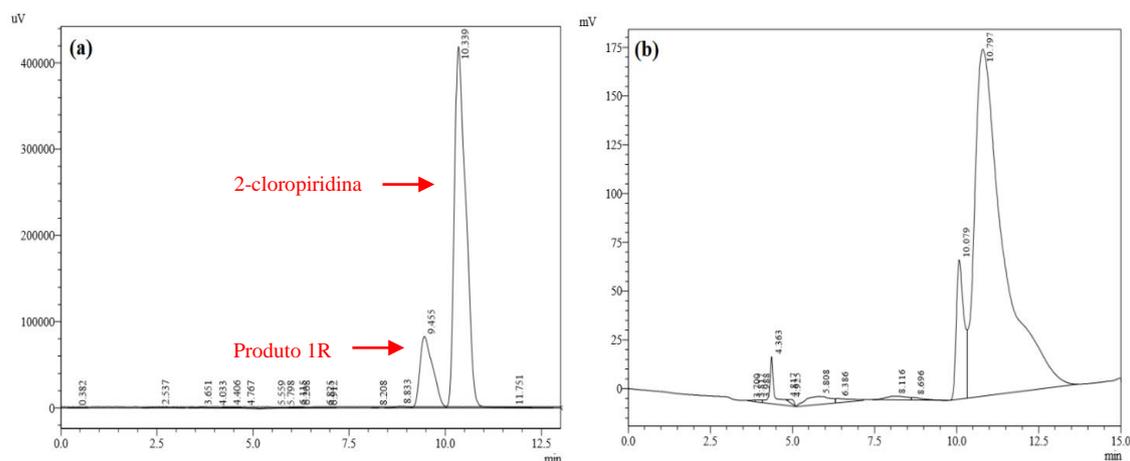


Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 28 indicam que os rendimentos entre os dois processos foram praticamente coincidentes a 120 °C (1,2-1,4%) e aumentaram de 2 vezes a 140 °C (2,5-5,0%). Vale ressaltar que o rendimento no processo em fluxo aumentou progressivamente em mais de 10 vezes na faixa de temperatura adotada.

As reações no processo em batelada em temperaturas superiores a 140 °C não apresentaram resultados satisfatórios, sugerindo que reações consecutivas de degradação do produto ou reações paralelas dos reagentes possam ter ocorrido. Esta hipótese é suportada pela mudança de coloração do meio reacional de amarelo claro para marrom escuro e por mudanças relevantes entre os dois processos nos cromatogramas de HPLC-UV (Figura 29).

**Figura 29** - Comparação entre os cromatogramas de HPLC-UV obtidos no **(a)** microrreator e **(b)** processo batelada, ambos operando a 160 °C. Condições de análise: comprimento de onda de 260 nm, eluente isocrático 60/40% metanol/água com vazão de 0,6 mL min<sup>-1</sup>.



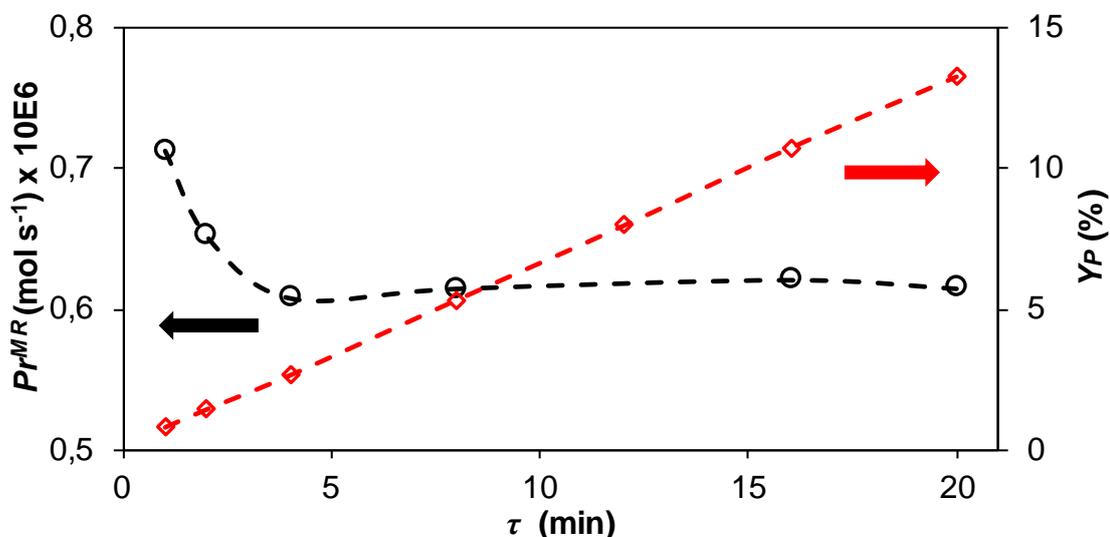
Fonte: Autoria própria, 2020.

Os cromatogramas de HPLC-UV apresentados na Figura 29 mostram que no microrreator **(a)** são observados dois picos bem definidos e separados com tempos de retenção de 9,455 e 10,339 min, correspondendo ao produto 1R e ao reagente 2-cloropiridina, respectivamente. No entanto, para a mesma temperatura no processo batelada **(b)** o cromatograma não apresenta uma separação clara entre o produto e o reagente 2-cloropiridina, não sendo possível realizar a quantificação. O mesmo fato foi observado no processo em batelada a 140 °C e tempos de reação maiores que 10 h.

#### 7.1.4 Produção média no microrreator

A produção média,  $Pr^{MR}$ , é calculada pela Eq. (5) e é de suma importância no cálculo do número de microrreatores equivalentes,  $N^{MR}$ , calculado pela eq. (9) (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2018). A Figura 30 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na produção média e no rendimento do produto obtido em fluxo no microrreator a 160 °C.

**Figura 30** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ ,  $\circ$ ) e rendimento do produto 1R ( $Yp$ ,  $\diamond$ ) em fluxo no microrreator. Condições no microrreator: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 160\text{ }^\circ\text{C}$  e  $V_{MR} = 1,0\text{ mL}$ .



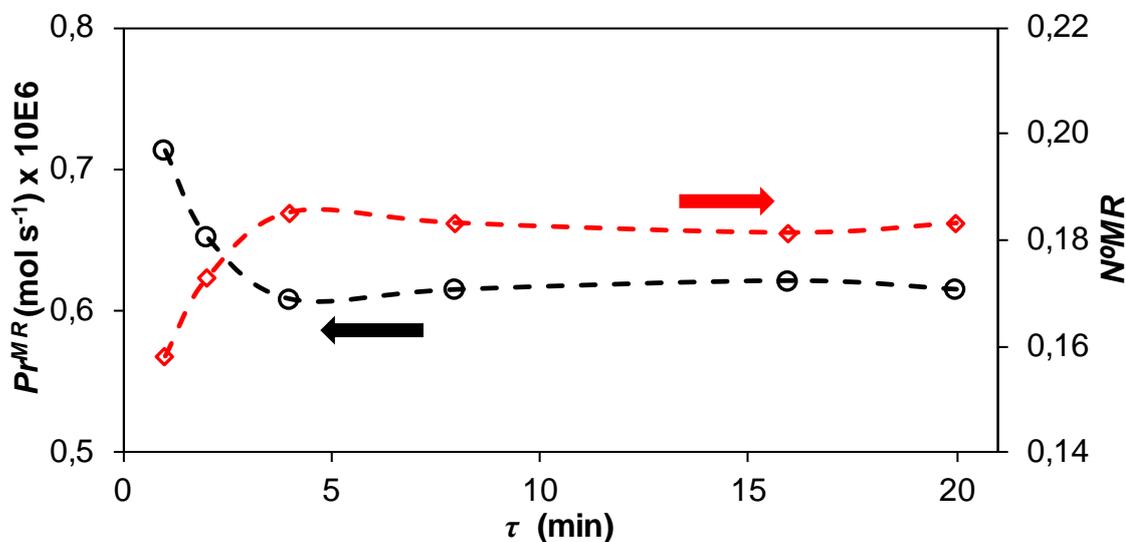
Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 30 mostram, que para a síntese no microrreator a  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , a produção média diminuiu de  $0,71 \times 10^{-6}$  para  $0,62 \times 10^{-6}\text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 4 min e permanece praticamente constante para valores maiores de  $\tau$ . Quanto ao rendimento do produto, foi observado o oposto, este parâmetro aumentou linearmente de 0,8 para 13,3% com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min. Para tempos de residência pequenos, são obtidas altas taxas de produção devido ao aumento da vazão e, com o aumento de  $\tau$ , a taxa de produção se mantém constante, apesar do aumento de rendimento, devida à diminuição da vazão.

### 7.1.5 Número de microrreatores equivalentes

Outro parâmetro utilizado na comparação entre o processo batelada e em fluxo nos microrreatores é o número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ). Este parâmetro é de suma importância para verificação da viabilidade da aplicação dos microrreatores em escala industrial. O cálculo deste parâmetro leva em consideração a produção média obtida em ambos os processos. A Figura 31 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na taxa de produção média em fluxo nos microrreatores na temperatura de  $160\text{ }^\circ\text{C}$  e no número de microrreatores equivalentes para se obter a mesma produção média de um reator batelada.

**Figura 31** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $P_{r^{MR}}$ ,  $\circ$ ) e número de microrreatores equivalentes ( $N^{oMR}$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produção média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 160\text{ }^\circ\text{C}$  e  $V_{MR} = 1,0\text{ mL}$ . Condições no processo batelada: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $t_{reação} = 24\text{ h}$ ,  $Y_p = 50,2\%$ , produção média no processo batelada,  $P_{r^{batch}} = 1,13 \times 10^{-7}\text{ mol s}^{-1}$ ,  $V_R = 3,49\text{ mL}$ .



Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

Os resultados apresentados na Figura 31 mostram, que para a síntese no microrreator a  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , a produção média diminui de  $0,71 \times 10^{-6}$  para  $0,62 \times 10^{-6}\text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 4 min. Devido à baixa vazão e, conseqüentemente, menor disponibilidade dos reagentes, não houve variações significativas da taxa de produção média para  $\tau > 4\text{ min}$ , o que indica que em nenhuma das condições testadas o sistema estava próximo da situação de *washout*.

Quanto ao número de microrreatores equivalentes, foi observado o oposto, este parâmetro aumentou de 0,16 para 0,19 com o aumento de  $\tau$  de 1 para 4 min, porém, se manteve praticamente constante para tempos de residências mais longos. Isto significa que em tempos de residência menores, um menor número de microrreatores são necessários para se obter altas taxas de produção média e, conforme a produção decresce, é necessário um maior número de microrreatores para compensar essa queda de produção.

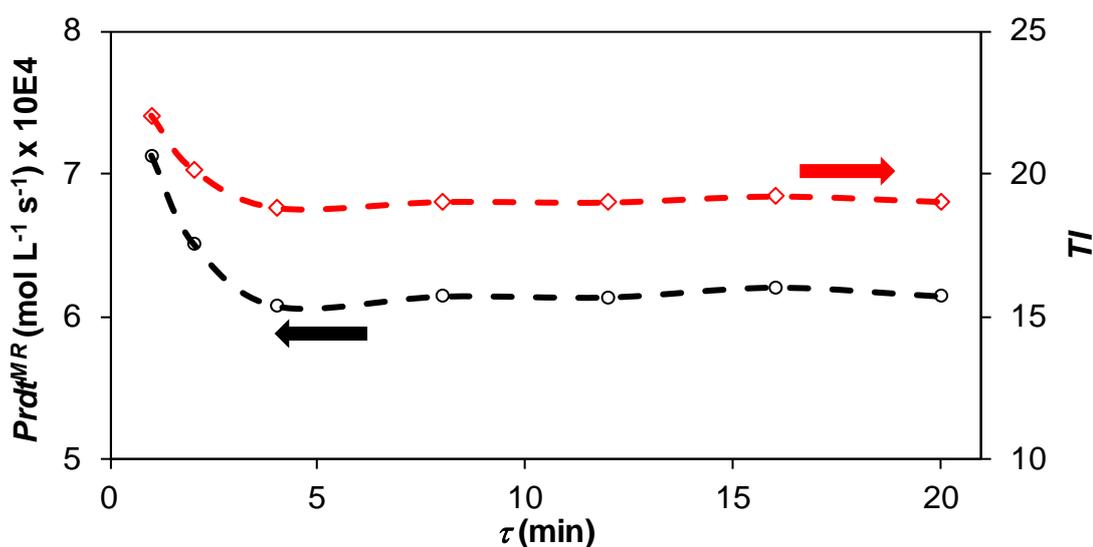
Para a síntese de 1R, independentemente do tempo médio de residência adotado, são necessários mais de 5 reatores em batelada para se obter a mesma produção média de um microrreator. Esta enorme vantagem do processo em fluxo em microrreatores capilares, neste caso, se deve ao fato de que a reação é lenta e controlada pela cinética. Desta forma, para a síntese industrial de 1R são recomendados  $\tau$  entre 1 e 20 min e temperatura de  $160\text{ }^\circ\text{C}$ ,

lembrando que, nesta condição operacional, 1 microrreator pode produzir o equivalente a 5 bateladas de 3,49 mL, tornando promissora a utilização desta tecnologia, diminuindo o tempo de reação de 24 h (batelada) para 20 min (microrreator) e obtendo o produto final com rendimento cerca de 10 vezes maior do que no processo batelada.

### 7.1.6 Produtividade média e taxa de intensificação

A produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ) no microrreator, Eq. (6), e a taxa de intensificação ( $TI$ ), eq. (8), são parâmetros utilizados na comparação entre o processo batelada e o processo em fluxo. A Figura 32 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na produtividade média e taxa de intensificação com a utilização do microrreator de 1,0 mL a 160 °C para se obter a mesma produtividade média de um reator batelada de 3,49 mL a 120 °C.

**Figura 32** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ,  $\circ$ ) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 160$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. Condições no processo batelada: Concentração de 2-cloropiridina = 5,73 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 5,73 M, Concentração total = 11,46 M,  $T = 120$  °C,  $t_{reação} = 24$  h,  $Y_p = 50,2\%$ , produtividade média no processo batelada,  $Prdt^{batch} = 3,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,  $V_R = 3,49$  mL.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 32 mostram que para a síntese no microrreator a 160 °C, a produtividade média diminui de  $0,71 \times 10^{-4}$  para  $0,62 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$  com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 4 min. Para  $\tau > 4$  min a produtividade se manteve praticamente constante, devida à baixa vazão e ao pequeno aumento do rendimento

do produto, mostrado na Figura 30. A taxa de intensificação apresentou comportamento semelhante, indo de 22 para 19 com o aumento de  $\tau$  de 1 para 4 min, porém, se manteve praticamente constante para tempos de residências maiores. Isto significa que para tempos médios de residência pequenos, um único microrreator de 1,0 mL é capaz de produzir a 160 °C, 22 vezes mais de produto 1R do que um reator batelada de 3,49 mL à 120 °C com a mesma composição e concentração total do meio.

#### 7.1.7 Determinação da cinética da reação e parâmetros termodinâmicos da síntese de 1R

Para a determinação da cinética de uma reação química, o uso de microrreatores proporciona resultados reprodutíveis e confiáveis em regime estacionário e possibilita operar com tempos de residência da ordem de segundos e é bastante utilizado com reações orgânicas (GHOLAMIPOUR-SHIRAZI; ROLANDO, 2012; JENSEN, 2017b; MARALLA et al., 2017; PATEL; DAVIS, 2010; PLUTSCHACK et al., 2017; SURYAWANSHI et al., 2018; VALERA et al., 2010; ZABORENKO et al., 2011).

As constantes cinéticas e os parâmetros termodinâmicos, estimados pela primeira vez para esta reação e para o estado de transição (*transition state* - *TS*), estão apresentados na Tabela 10, juntamente com os resultados de simulação matemática de acordo com a teoria DFT, que serão discutidos posteriormente na sessão 7.1.8.

**Tabela 10** - Constante da taxa de reação de segunda ordem global ( $k$ ) no processo batelada e no microrreator; energia de ativação ( $E_a$ ) estimada pela equação de Arrhenius; entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), Energia de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura e entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimado para o  $TS$  utilizando o modelo de Eyring ou DFT, e para a reação utilizando o DFT (\*).

Determinação	Parâmetro	Temperatura (°C)				
		120	130	140	150	160
Experimental	$k \times 10^6$ [ $M^{-1} s^{-1}$ ]	1,69	4,09	4,73	9,29	19,16
	$k \times 10^6$ [ $M^{-1} s^{-1}$ ]	2,27 <sup>b)</sup>		4,16 <sup>b)</sup>		
	$E_a$ <sup>a)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	80,1				
Experimental	$\Delta H^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	76,6				
Eyring	$T\Delta S^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-76,0	-77,9	-79,8	-81,8	-83,7
$TS$	$\Delta G^\ddagger$ <sup>c)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	153	155	156	158	160
DFT Teórico	$\Delta H^\ddagger$ <sup>d)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	87,4	87,5	87,6	87,6	87,7
$TS$	$T\Delta S^\ddagger$ <sup>d)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-72,7	-74,5	-76,2	-78,0	-79,8
	$\Delta G^\ddagger$ <sup>e)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	160	162	164	166	167
DFT Teórico	$\Delta H^\bullet$ <sup>f)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-84,3	-84,1	-83,9	-83,7	-83,5
Reação	$T\Delta S^\bullet$ <sup>f)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-56,7	-57,9	-59,2	-60,4	-61,6
	$\Delta G^\bullet$ <sup>g)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-27,6	-26,2	-24,7	-23,3	-21,9

a) Energia de ativação estimada através do modelo de Arrhenius; b) Valores estimados para o estado de transição ( $TS$ ) utilizando a equação de Eyring; c) Valores calculados para o  $TS$  utilizando a equação de Gibbs-Helmholtz  $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ ; d) Valores estimados para o estado de transição ( $TS$ ) através do método DFT; e) Valores calculados para o  $TS$  utilizando a equação Gibbs-Helmholtz:  $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ ; f) Valores estimados para a reação através do método DFT; g) Valores calculados para a reação utilizando a equação de Gibbs-Helmholtz:  $\Delta G^\bullet = \Delta H^\bullet - T\Delta S^\bullet$ ; h) Valores estimados através dos resultados em processo batelada. Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

A constante da taxa da reação no processo batelada a 120 e 140 °C ( $2,27 \times 10^{-6}$  e  $4,16 M^{-1} s^{-1}$ , respectivamente) apresentam valores próximos aos obtidos no microrreator ( $1,69 \times 10^{-6}$  e  $4,73 M^{-1} s^{-1}$ ). Esta observação confirma os resultados experimentais e se deve ao fato de a reação ser muito lenta e, assim, ser controlada principalmente pela cinética e não por processo difusivo. Vale ressaltar que o aumento de cerca de 10 vezes na constante da taxa de reação de 1R pode ser explicado pela alta energia de ativação ( $E_a = 80,1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). De acordo com a equação de Arrhenius, quanto maior for este parâmetro, maior será a sensibilidade da reação a temperatura.

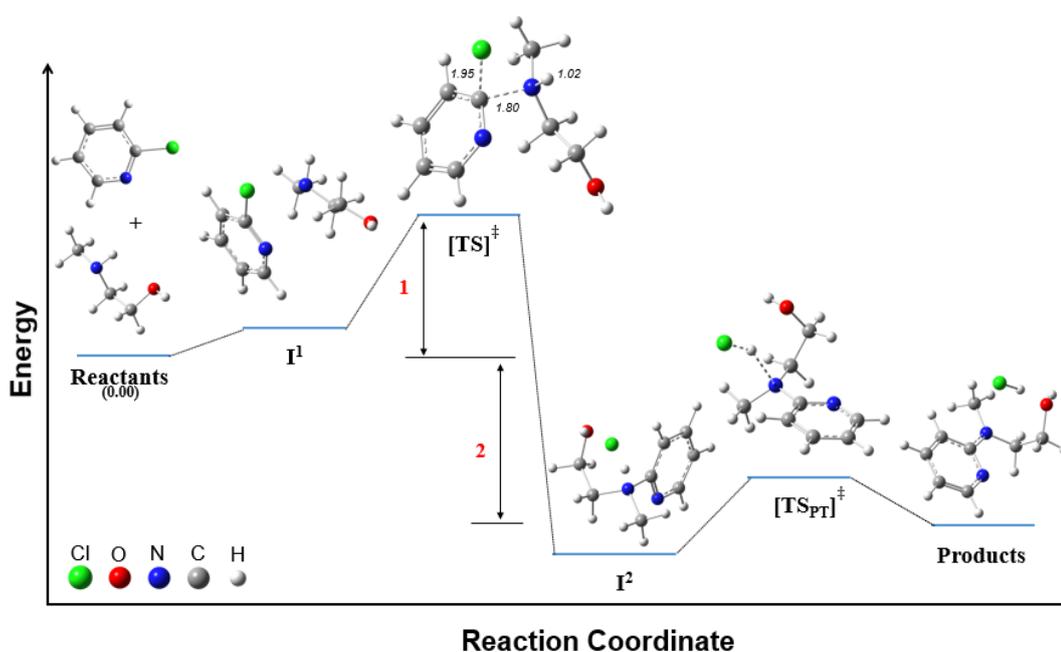
Em relação ao modelo de Eyring, com o aumento da temperatura houve um acréscimo nos valores de  $\Delta G^\ddagger$ , e, então, um decréscimo na constante de equilíbrio do complexo ativado ( $K^\ddagger = e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$ ). Considerando que  $\Delta G^\ddagger$  possui contribuição entálpica e entrópica e que no estado de transição a entalpia é constante, sugere-se que o aumento nos valores da energia livre de Gibbs está relacionado diretamente com a variação dos valores de  $T\Delta S^\ddagger$ . A obtenção de valores negativos de  $T\Delta S^\ddagger$ , indicam que a entropia dos produtos é menor que a dos reagentes, confirmando que a reação de síntese de 1R é bimolecular, como sugerido pelo

modelo cinético de segunda ordem. No entanto, experimentalmente foi observado que a 160 °C houve formação de material particulado no microrreator, sugerindo que houve uma degradação do produto ou reações paralelas dos reagentes. Por estes motivos, o mecanismo reacional de síntese de 1R foi elucidado teoricamente para compreender o comportamento energético da reação.

### 7.1.8 Mecanismo reacional de formação de 1R via DFT

Com o intuito de investigar com mais profundidade as reações realizadas em fluxo no microrreator, a metodologia DFT foi utilizada. O diagrama de energia na formação de 1R está mostrada na Figura 33. Vale ressaltar que todas as estruturas dos reagentes e produtos foram otimizadas e correspondem a mínimos da curva de energia potencial (PES). Como ponto de referência do diagrama de energia, foi adotada a somatória das energias dos reagentes 2-cloropiridina e 2-metilaminoetanol otimizados infinitamente separados.

**Figura 33** - Diagrama de energia do mecanismo de formação de 1R.  $TS^\ddagger$  = estado de transição; (1) diferença de energia entre o estado de transição e reagentes; (2) diferença de energia entre os produtos e reagentes. Todas as energias foram calculadas no nível teórico M06-2X/6-311++G (d,p).



Fonte: Autoria própria, 2020.

O mecanismo de formação do produto 1R consiste de uma substituição nucleofílica aromática de adição-eliminação. Cálculos DFT mostraram que o átomo de carbono ligado ao

cloro da 2-cloropiridina é atacado pelo 2-metilaminoetanol e o *TS* resultante leva diretamente à expulsão do grupo de saída Cl<sup>-</sup> e à formação do produto intermediário protonado (I<sup>2</sup>), estado antecessor à formação da ligação H-Cl, em um processo concertado em vez do mecanismo clássico de adição-eliminação de duas etapas (KWAN et al., 2018; LENNOX, 2018; ROHRBACH et al., 2019). Então, o I<sup>2</sup> é desprotonado pelo ânion Cl<sup>-</sup> e o ácido clorídrico é formado. Um mecanismo de reação semelhante também foi mostrado por Stenlid e Brinck no estudo de arenos com uma variedade de grupos de saída (STENLID; BRINCK, 2017).

Para melhor compreender o diagrama de energia ilustrado acima, foi estimado nas temperaturas testadas, os parâmetros termodinâmicos ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$  e, através da equação de Gibbs-Helmholtz,  $T\Delta S$ ) em dois eventos da formação de 1R: (1) a transformação dos reagentes para o *TS*, que é o passo determinante para a reação, e (2) a variação da energia dos produtos para os reagentes, estes valores estão resumidos na Tabela 11. Para os demais passos da reação os valores das propriedades termodinâmicas estão apresentados no **Apêndice C**.

**Tabela 11** - Parâmetros termodinâmicos ( $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  e  $T\Delta S^\ddagger$ ) estimados na faixa de temperatura de 120-160 °C, para os eventos (1) e (2) na síntese de 1R em nível teórico M06-2X/6-311++G (*d,p*).  
Transformação (1): reagentes para o *TS*, (2) produtos para os reagentes.

<i>T</i> <sup>a</sup>	$\Delta G$ (kJ mol <sup>-1</sup> )		$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )		$T\Delta S$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	
	1	2	1	2	1	2
120 (393)	160	-27,6	87,4	-84,3	-72,7	-56,7
130 (403)	162	-26,2	87,5	-84,1	-74,5	-57,9
140 (413)	164	-24,1	87,6	-83,9	-76,2	-59,2
150 (423)	166	-23,3	87,6	-83,7	-78,0	-60,4
160 (433)	167	-21,9	87,7	-83,5	-79,8	-61,6

<sup>a</sup> Temperaturas em °C e K (valores entre parênteses). Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Tabela 11 mostram que os valores de  $\Delta G^\ddagger$  do estado intermediário para o *TS* (evento 1) apresentaram pouca variação (160 kJ mol<sup>-1</sup> – 167 kJ mol<sup>-1</sup>) com o aumento da temperatura de 120 para 160 °C. Para a mesma faixa de temperatura, foi possível obter experimentalmente um aumento de rendimento de cerca de 10 vezes, de  $1,2 \pm 0,1\%$  para  $13,3 \pm 0,2\%$ , mostrando que este crescimento mínimo na barreira energética não afetou diretamente a formação de 1R.

Em contrapartida, os valores de  $\Delta G^\ddagger$  no evento 2 diminuíram significativamente (-27,6 kJ mol<sup>-1</sup> a 120 °C para -21,9 kJ mol<sup>-1</sup> a 160 °C), diminuindo a estabilidade do produto. Esta queda está relacionada com a diminuição dos valores de  $T\Delta S$ , fazendo com que a reação seja menos favorável ao aumento de temperatura, já que os valores de  $\Delta H$  não sofreram variações significativas. Além disso, as supostas reações de degradação do produto ou reações paralelas

dos reagentes mencionadas anteriormente para  $T > 160$  °C podem ter contribuído para a estabilidade da reação. Desta maneira, o aumento da temperatura favoreceu cineticamente a formação de 1R, porém, foi termodinamicamente desfavorecida. Os valores negativos  $\Delta G$  em todas as temperaturas testadas indicam que os produtos são mais estáveis que os reagentes e, a síntese de 1R foi termodinamicamente viável sob todas as condições testadas.

Para a síntese de 1R na faixa de temperatura de 120-160 °C, a equação de Eyring foi utilizada para estimar os parâmetros termodinâmicos no *TS* a partir dos resultados experimentais, enquanto o nível M06-2X/6-311++G (*d,p*) foi utilizado para estimar teoricamente os mesmos parâmetros para o *TS* ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $T\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$ ) e para a reação ( $\Delta H^\circ$ ,  $T\Delta S^\circ$ ,  $\Delta G^\circ$ ). A porcentagem máxima de erros entre os valores estimados para o *TS* utilizando a DFT e a equação de Eyring foi de +14% para entalpia, e somente +4,7% para ambos,  $T\Delta S$  e  $\Delta G$ . Esta concordância entre os resultados obtidos através de simulação computacional e dados experimentais confirmam que a DFT é uma excelente ferramenta para prever e compreender fenômenos que ocorrem durante uma reação química. Os resultados inéditos de  $\Delta H^\circ$ ,  $T\Delta S^\circ$  e  $\Delta G^\circ$  para a reação provam a aplicabilidade da DFT em estimar valores de energia que não podem ser determinados experimentalmente e servem como base para o desenvolvimento de um reator industrial para a síntese de 1R.

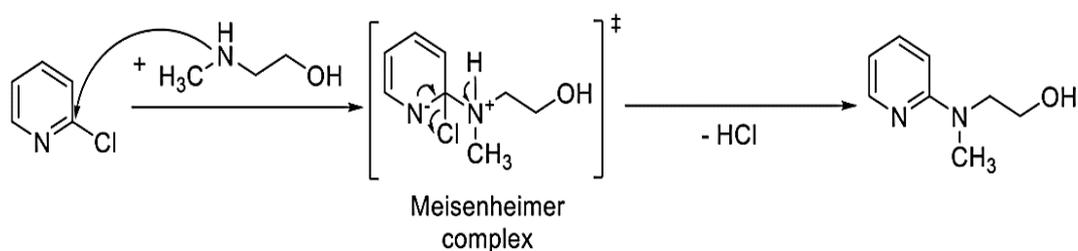
#### 7.1.9 Substituição do reagente 2-cloropiridina por 2-fluorpiridina

Após o estudo da reação da síntese de 1R com o reagente 2-cloropiridina, foi feita uma busca por reagentes similares que pudessem aumentar o rendimento de 1R. Para esta etapa, foi identificado que o reagente 2-fluorpiridina possui grande potencial para substituir a 2-cloropiridina na síntese de 1R.

O principal fator adotado para o emprego de compostos clorados em reações orgânicas está na reatividade do halogênio, onde o ânion ( $\text{Cl}^-$ ) é mais reativo que o flúor ( $\text{F}^-$ ), sendo um melhor grupo abandonador. No entanto, a síntese do intermediário 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol segue o mecanismo de uma substituição nucleofílica aromática, tendo a formação do complexo de *Meisenheimer* (Figura 34). A utilização de compostos fluorados é um melhor estabilizador deste complexo, além de diminuir a barreira energética na etapa de adição, devido ao seu maior efeito indutivo negativo em relação ao cloro, causado pela sua elevada eletronegatividade, o que aumenta a reatividade na posição *Ipsó* devido à carga positiva parcial. Assim, para este tipo de reação a eletrofilicidade está diretamente ligada à

reatividade, tornando promissor o uso deste tipo de composto na síntese do produto 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol (LENNOX, 2018; LIU; ROBINS, 2007; SCHLOSSER; RAUSIS, 2005; TOLEDO et al., 2020).

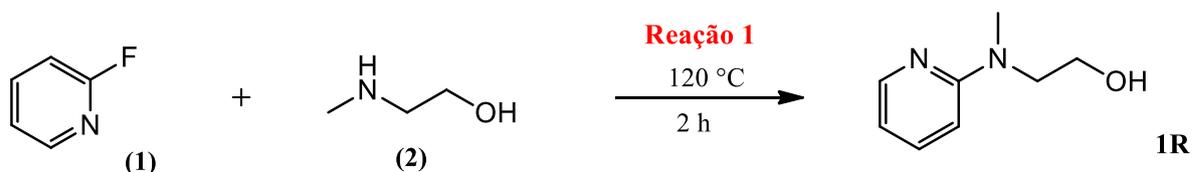
**Figura 34** - Formação do complexo de *Meisenheimer* para o produto intermediário 1R.



Fonte: Arquivo pessoal, 2017.

A Figura 35 apresenta o esquema de síntese do intermediário 1R com o reagente 2-fluorpiridina.

**Figura 35** - Esquema de síntese do intermediário 1R com o reagente 2-fluorpiridina.

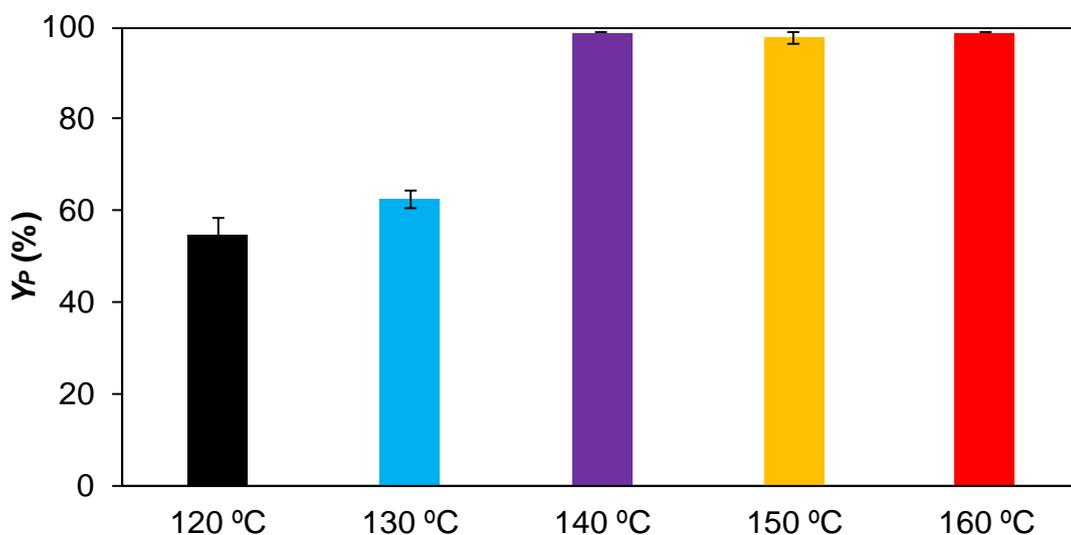


Fonte: Autoria própria, 2021.

#### 7.1.9.1 Síntese de 1R com o reagente 2-fluorpiridina em processo batelada

Nesta etapa, foram realizados ensaios em processo batelada nas temperaturas de 120, 130, 140, 150 e 160 °C empregando o reagente 2-fluorpiridina. Os resultados das reações em batelada para o reagente 2-fluorpiridina estão apresentados na Figura 36.

**Figura 36** - Rendimento do produto (Y<sub>P</sub>) 1R no processo em batelada para o reagente 2-fluorpiridina em diferentes temperaturas: (■) 120, (■) 130, (■) 140, (■) 150 e (■) 160 °C. Reações realizadas sem solvente.  $t = 120$  min.



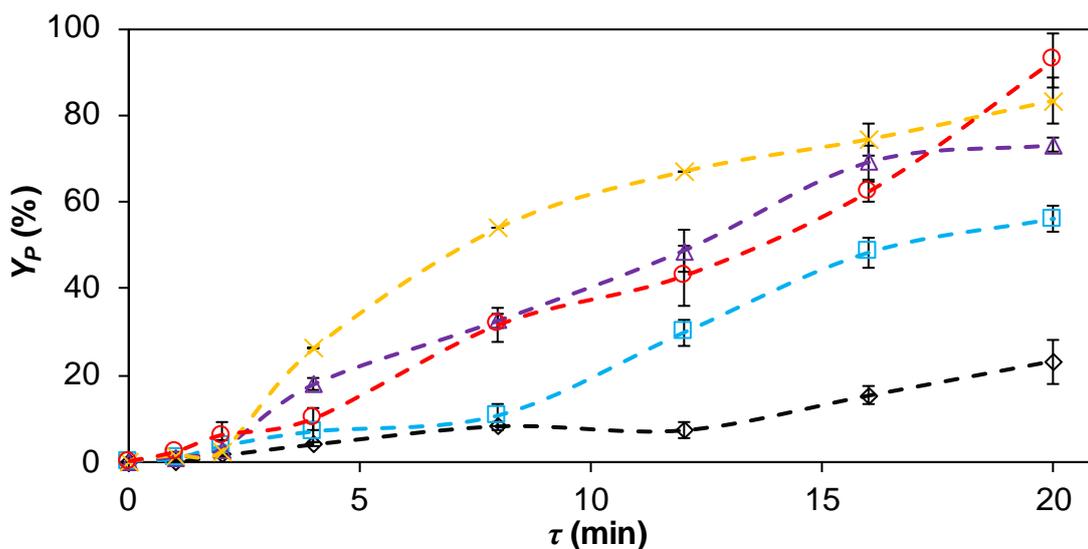
Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 36 mostram que a reação com 2-fluorpiridina, apresentou em 120 min de reação, para as temperaturas de 140, 150 e 160 °C, rendimentos próximos de  $99,0 \pm 0\%$ ,  $97,8 \pm 1,2\%$  e  $99,0 \pm 0\%$ , respectivamente. No entanto, a partir do instante 80 min de reação, foi observado que a variabilidade dos valores de rendimento de 1R nestas temperaturas é mínima, indicando que a reação pode ser interrompida neste instante. Para a temperatura de 130 °C foi obtido o rendimento de 1R de  $62,3 \pm 1,8\%$  em  $t = 120$  min. Para o mesmo instante, na temperatura de 120 °C o rendimento de 1R foi de  $54,8 \pm 3,6\%$ . Para as reações com 2-fluorpiridina, o tempo de reação foi fixado em 2 h, pois, para  $t > 2$  h a formação de material sólido impossibilitou a quantificação do rendimento de produto em função do tempo de reação.

#### 7.1.9.2 Síntese de 1R com o reagente 2-fluorpiridina no microrreator

As reações em fluxo contínuo foram realizadas no microrreator a diferentes temperaturas (120, 130, 140, 150 e 160 °C) e tempos médios de residência ( $1 \leq \tau \leq 20$  min), com o intuito de estudar a viabilidade da substituição do reagente 2-cloropiridina por 2-fluorpiridina em fluxo contínuo. Os resultados das reações no microrreator com o reagente 2-fluorpiridina estão apresentados na Figura 37.

**Figura 37** – Comparação dos rendimentos ( $Y_P$ ) de 1R em fluxo contínuo no microrreator para o reagente 2-fluorpiridina em diferentes temperaturas: ( $\diamond$ ) 120, ( $\square$ ) 130, ( $\triangle$ ) 140, ( $\times$ ) 150 e ( $\circ$ ) 160 °C.  $\tau$  = tempo médio de residência em fluxo contínuo.



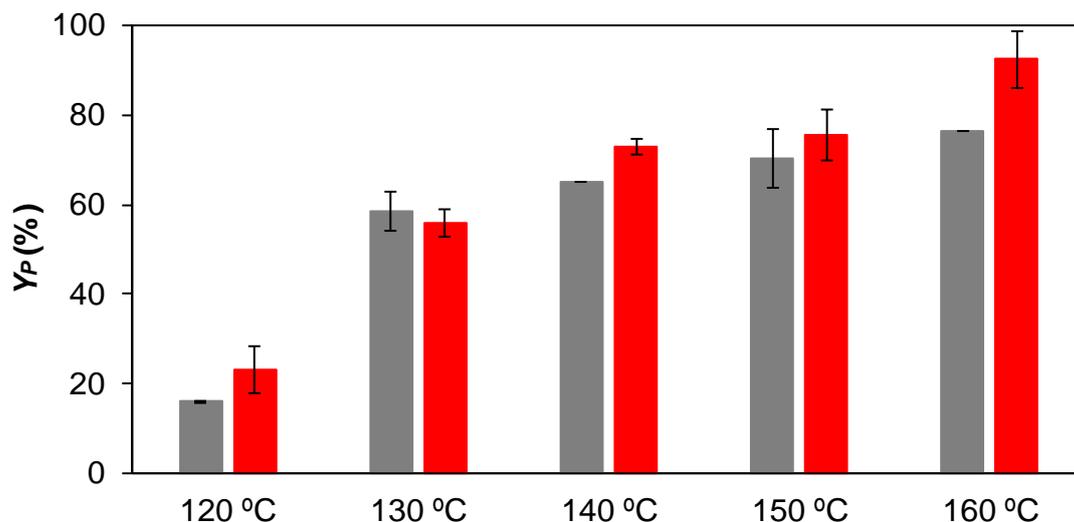
Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 37 mostram que a reação com 2-fluorpiridina na temperatura de 160 °C apresentou em 20 min de tempo médio de residência, rendimento de  $92,7 \pm 6,3\%$ , seguido pelas temperaturas de 150 e 140 °C com rendimentos de  $83,4 \pm 5,5\%$  e  $73,0 \pm 1,6\%$ , respectivamente para o mesmo tempo de residência. Na temperatura de 130 °C e  $\tau = 20$  min o rendimento de 1R foi de  $56,1 \pm 3,1\%$ , seguido pela temperatura de 120 °C com rendimento  $23,1 \pm 5,3\%$ . Para os ensaios em fluxo contínuo foram observados desvios maiores entre os resultados, com desvios de até 6,3%. Isso se deve ao fato das reações serem *solvent-free*, com elevada concentração do meio reacional, dificultando a realização das amostragens e sendo necessárias diversas diluições para as análises quantitativas em HPLC-UV, podendo ocasionar erros experimentais.

### 7.1.9.3 Comparação entre o processo batelada e em fluxo para o reagente 2-fluorpiridina

Na Figura 38 estão apresentados os resultados da comparação entre os valores de rendimento obtidos em batelada e em fluxo contínuo, para 20 min de tempo de reação, e temperaturas de 120-160 °C.

**Figura 38** - Comparação dos rendimentos ( $Y_p$ ) de 1R no processo batelada (■) e em fluxo contínuo (■) para tempo de reação e tempo médio de residência de 20 min e temperaturas de 120, 130, 140, 150 e 160 °C.



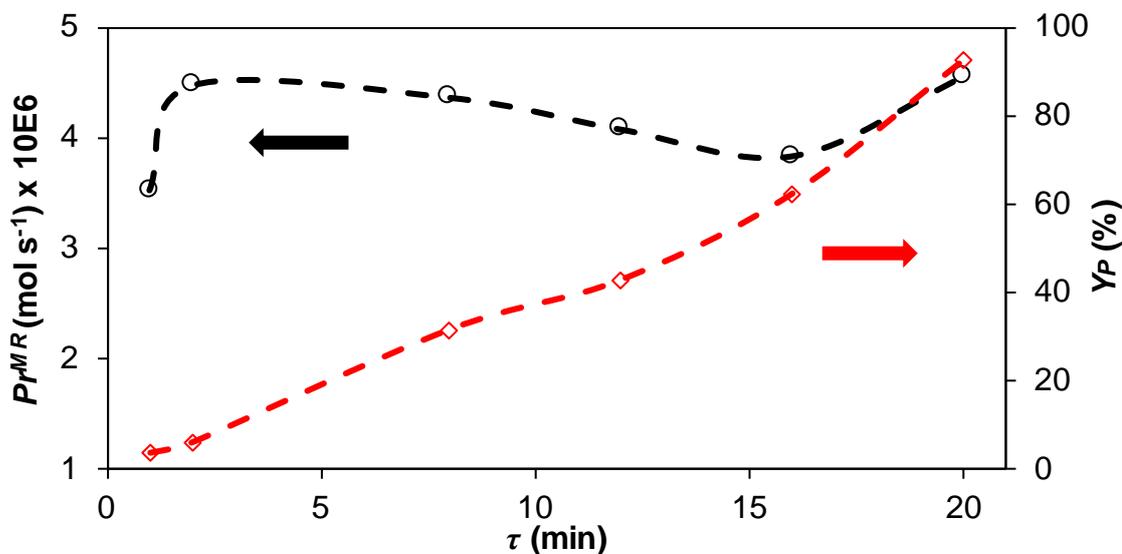
Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 38 indicam que na faixa de temperatura testada, com exceção de 130 °C, o emprego da tecnologia de microrreatores foi benéfica ao processo, com rendimentos superiores aos obtidos no processo batelada. A 120, 140, 150 e 160 °C foram obtidos rendimentos 1,45, 1,12, 1,08 e 1,21 vezes maiores no processo em fluxo do que no processo batelada, respectivamente. Para as reações em fluxo com 2-fluorpiridina, vale ressaltar que para tempos médios de residência maiores que 20 min houve a formação de material sólido no microrreator para todas as temperaturas estudadas, comprometendo a sua utilização. Desta forma, o tempo médio de residência máximo foi fixado em 20 min.

#### 7.1.9.4 Produção média no processo em fluxo para o reagente 2-fluorpiridina

A Figura 39 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na produção média,  $P_r^{MR}$ , calculada pela Eq. (5) e no rendimento do produto,  $Y_p$ , obtido em fluxo no microrreator a 160 °C.

**Figura 39** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $P_r^{MR}$ ,  $\circ$ ) e rendimento do produto 1R ( $Y_p$ ,  $\diamond$ ) em fluxo no microrreator. Condições no microrreator: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M,  $T = 160\text{ }^\circ\text{C}$  e  $V_{MR} = 1,0\text{ mL}$ .



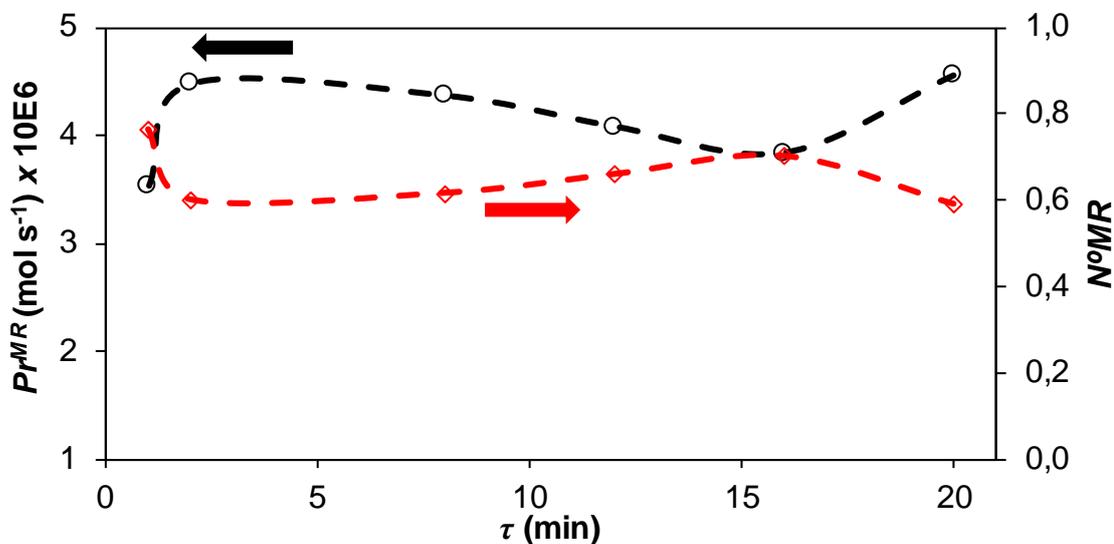
Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 39 mostram, que para a síntese no microrreator a  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , a produção média permanece praticamente constante, variando entre  $3,5 \times 10^{-6}$  e  $4,6 \times 10^{-6}\text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min. Quanto ao rendimento do produto, foi observado o oposto, este parâmetro aumentou linearmente de 3,6 para 92,7% com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min. Para os tempos de residência testados a taxa de produção se mantém constante, apesar do aumento de rendimento, devida à diminuição da vazão com o aumento de  $\tau$ .

#### 7.1.9.5 Número de microrreatores equivalentes para o reagente 2-fluorpiridina

O parâmetro utilizado na comparação entre o processo batelada e em fluxo nos microrreatores é o número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ). O cálculo deste parâmetro leva em consideração a produção média obtida em ambos os processos. A Figura 40 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na taxa de produção média em fluxo nos microrreatores e no número de microrreatores equivalentes à temperatura de  $160\text{ }^\circ\text{C}$  para se obter a mesma produção média de um reator batelada.

**Figura 40** – Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $P_{r^{MR}}$ ,  $\circ$ ) e número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ MR}$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma taxa de produção média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M,  $T = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$  e  $V_{MR} = 1,0\text{ mL}$ . Condições no processo batelada: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M,  $T = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t_{reação} = 2\text{ h}$ ,  $Y_p = 99,0\%$ , produção média no processo batelada,  $P_{r^{batch}} = 2,69 \times 10^{-6}\text{ mol s}^{-1}$ ,  $V_R = 3,32\text{ mL}$ .



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 40 mostram que para a síntese no microrreator à  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  a produção média permanece praticamente constante, variando entre  $3,5 \times 10^{-6}$  e  $4,6 \times 10^{-6}\text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min. Devido à baixa vazão e, conseqüentemente, menor disponibilidade dos reagentes, não houve variações significativas da taxa de produção média entre  $\tau$  de 1 a 20 min, o que indica que em nenhuma das condições testadas o sistema estava próximo da situação de *washout*.

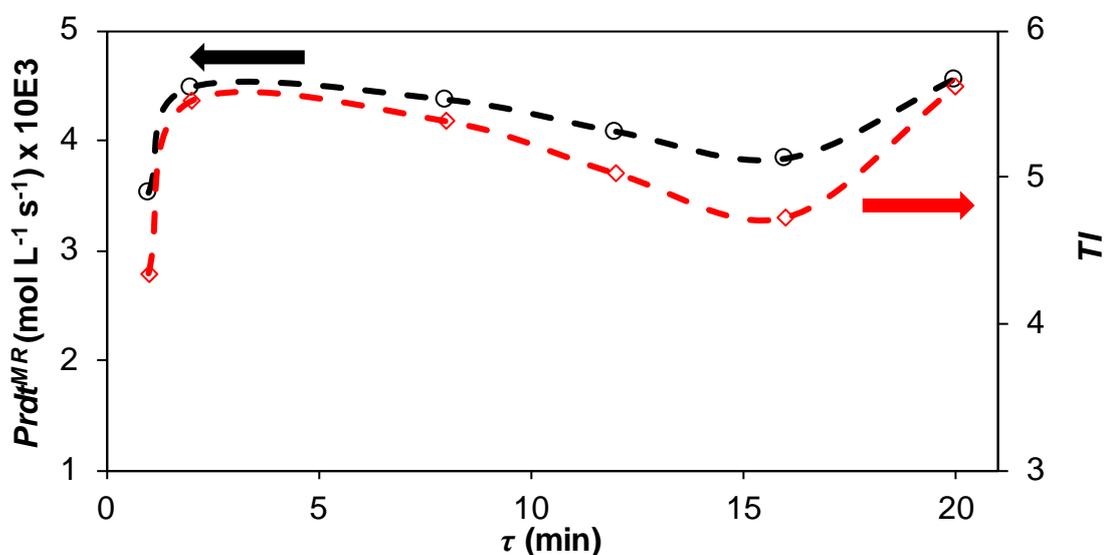
Quanto ao número de microrreatores equivalentes, foi observado o mesmo comportamento, este parâmetro também permaneceu praticamente constante de 0,56 para 0,79 com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min. Para a síntese de 1R com reagente 2-fluorpiridina, independentemente do tempo médio de residência adotado, é necessário apenas 1 microrreator de 1,0 mL para se atingir a mesma produção média de um reator batelada com volume do meio reacional de 3,32 mL. Esta vantagem do processo em fluxo em microrreatores capilares, neste caso, se deve ao fato de que a reação não necessita de solvente, aumentando a potencialidade da tecnologia de microrreatores. Desta forma, para a aplicação industrial de 1R com o reagente 2-fluorpiridina são recomendados  $\tau$  entre 1 a 20 min, sob à  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ , onde, 1 microrreator pode produzir o equivalente a cerca de 2 bateladas, tornando promissora a utilização desta tecnologia, diminuindo o tempo de reação de 120 min (batelada) para 20 min

(microrreator).

### 7.1.9.6 Produtividade média e taxa de intensificação para o reagente 2-fluorpiridina

A Figura 41 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ) e taxa de intensificação ( $TI$ ), com a utilização do microrreator de 1,0 mL a 160 °C para se obter a mesma produtividade média de um reator batelada de 3,32 mL a 160 °C.

**Figura 41** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ,  $\circ$ ) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M,  $T = 160$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. Condições no processo batelada: Concentração de 2-fluorpiridina = 6,02 M, Concentração de 2-metilaminoetanol = 6,02 M, Concentração total = 12,04 M,  $T = 160$  °C,  $t_{reação} = 2$  h,  $Y_p = 99,0\%$ , produtividade média no processo batelada,  $Prdt^{batch} = 8,12 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>,  $V_R = 3,32$  mL.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 41 mostram que para a síntese no microrreator a 160 °C, a produtividade média permanece praticamente constante variando entre  $3,53 \times 10^{-3}$  e  $4,56 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min. A produtividade se manteve praticamente constante, devida à diminuição da vazão e ao grande aumento do rendimento do produto, entre  $\tau$  de 1 a 20 min, como mostrado na Figura 36. A taxa de intensificação apresentou comportamento semelhante, indo de 4 para 5 com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min. Isto significa que para tempos médios de residência de 1 a 20 min, um único microrreator de 1,0 mL é capaz de produzir a 160 °C, 5 vezes mais de produto 1R do que um reator batelada de 3,32 mL à 160 °C com a mesma composição e concentração

total do meio.

### 7.1.9.7 Determinação da cinética e parâmetros termodinâmicos de 1R com o reagente 2-fluorpiridina

Para a determinação da cinética de reação de síntese de 1R com o reagente 2-fluorpiridina, o modelo cinético de segunda ordem global foi o mais adequado para a determinação das constantes da taxa de reação,  $k$ , e o modelo de Arrhenius foi utilizado na determinação da energia de ativação da reação ( $E_a$ ). Os parâmetros termodinâmicos no  $TS$ , variação de entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), o produto da temperatura e entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) e a energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) foram determinadas através do modelo de Eyring. As constantes cinéticas e os parâmetros termodinâmicos, estimados pela primeira vez para esta reação no  $TS$ , estão apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12** - Constante da taxa de reação de segunda ordem global ( $k$ ) no processo batelada e no microrreator; energia de ativação ( $E_a$ ) estimada pela equação de Arrhenius; entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), Energia de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura e entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimado para o  $TS$  utilizando o modelo de Eyring.

Determinação	Parâmetro	Temperatura (°C)				
		120	130	140	150	160
Experimental	$k \times 10^4$ [M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	0,38	1,76	3,91	6,49	6,67
	$k \times 10^4$ [M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	0,24 <sup>d)</sup>	1,92 <sup>d)</sup>	2,29 <sup>d)</sup>	2,72 <sup>d)</sup>	3,67 <sup>d)</sup>
	$E_a$ <sup>a)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	101				
Experimental	$\Delta H^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	97,2				
Eyring	$T\Delta S^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-72,1	-73,9	-75,8	-77,6	-79,5
$TS$	$\Delta G^\ddagger$ <sup>c)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	169	171	173	175	177

a) Energia de ativação estimada através do modelo de Arrhenius; b) Valores estimados para o  $TS$  utilizando a equação de Eyring; c) Valores calculados para o  $TS$  utilizando a equação de Gibbs-Helmholtz ( $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ ); d) Valores estimados através dos resultados em processo batelada. Fonte: Autoria própria, 2021.

A constante da taxa da reação no processo batelada apresenta valores próximos aos obtidos no microrreator nas temperaturas de 120 e 130 °C, no entanto, com o aumento de temperatura esta diferença tende a aumentar, confirmando os resultados experimentais. No processo em fluxo foram obtidos rendimentos maiores do que no processo batelada. Além disso, o fato da reação ser lenta, com tempo de meia-vida,  $t_{1/2}$ , de 16 min, indica que esta reação é mais apropriada para o processo em batelada, mas o processo em fluxo apresenta vantagens de segurança, seletividade e aumento de produtividade (ROBERGE et al., 2005). Vale ressaltar que o aumento de cerca de 20 vezes na constante da taxa de reação de 1R pode

ser explicado pela alta energia de ativação ( $E_a = 101 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). De acordo com a equação de Arrhenius, quanto maior for este parâmetro, maior será a sensibilidade da reação a temperatura.

Em relação ao modelo de Eyring, com o aumento da temperatura houve um acréscimo nos valores de  $\Delta G^\ddagger$ , e então um decréscimo na constante de equilíbrio do complexo ativado ( $K^\ddagger = e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$ ). Considerando que  $\Delta G^\ddagger$  possui contribuição entálpica e entrópica e que no estado de transição a entalpia é constante, sugere-se que o aumento nos valores da energia livre de Gibbs está relacionado diretamente com a variação dos valores de  $T\Delta S^\ddagger$ . A obtenção de valores negativos de  $T\Delta S^\ddagger$ , indicam que a entropia dos produtos é menor que a dos reagentes, confirmando que a reação de síntese de 1R é bimolecular, como sugerido pelo modelo cinético de segunda ordem.

#### *7.1.10 Comparação entre os reagentes 2-cloropiridina e 2-fluorpiridina na síntese de 1R*

Para verificar a viabilidade da substituição do reagente 2-cloropiridina por 2-fluorpiridina na síntese de 1R, foi feita uma comparação dos rendimentos, constantes das taxas e parâmetros termodinâmicos obtidos nos processos batelada e em fluxo. Também foi feita uma comparação de equivalência de produção dos dois processos tomando como base o parâmetro número de microrreatores equivalentes.

Os maiores rendimentos obtidos de 1R foram de 50,2 e 99,0% com os reagentes 2-cloropiridina e 2-fluorpiridina, respectivamente. As condições operacionais foram 120 °C e 24 h para a 2-cloropiridina, e 160 °C e 2 h, para a 2-fluorpiridina. Vale ressaltar que para o reagente 2-cloropiridina não foi possível realizar reações em temperaturas acima de 140 °C. Portanto, para síntese de 1R em batelada com o reagente 2-fluorpiridina foi obtido o rendimento cerca de 2 vezes maior e o tempo de reação foi reduzido de 24 h para 2 h.

Para a síntese no microrreator, foi possível obter para o reagente 2-cloropiridina a 160 °C, rendimento de 13,3% em 20 min de tempo de residência. Para o reagente 2-fluorpiridina foi obtido 92,7% para a mesma temperatura e tempo de residência, cerca de 7 vezes maior do que obtido com 2-cloropiridina. Em relação ao número de microrreatores equivalentes, para ambos os reagentes, foi observado que, independentemente do tempo de residência adotado, um único microrreator de 1,0 mL é capaz produzir quantidades superiores de produto em relação a um reator batelada com volume do meio reacional de 3,49 e 3,32 mL.

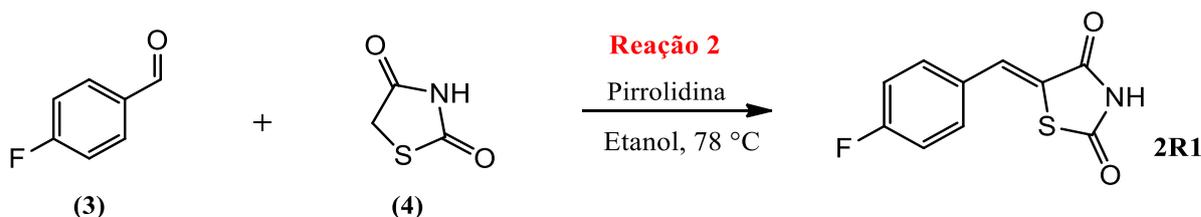
Os valores das constantes da taxa para as reações com 2-fluorpiridina são maiores do que para as reações com 2-cloropiridina. Em relação aos parâmetros termodinâmicos no *TS* pelo modelo de Eyring, a reação de 1R com 2-fluorpiridina apresentou maior energia de ativação, maior variação da entalpia, entropia e energia livre de Gibbs em relação à síntese com 2-cloropiridina. Vale ressaltar que em ambos os casos a reação é termodinamicamente viável e bimolecular.

Desta forma, foi verificado que a substituição do reagente 2-cloropiridina por 2-fluorpiridina na síntese de 1R é benéfica ao processo, permitindo obter rendimentos maiores de 1R, reduzindo o tempo de reação da escala de horas para minutos.

## 7.2 RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 2R1

Nesta seção estão apresentados os resultados da síntese do intermediário 2R1 (Figura 42). Estes resultados foram publicados em Calvo et al. (2021b).

**Figura 42** – Esquema de síntese do produto intermediário 2R1.



Fonte: Adaptação (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012).

### 7.2.1 Síntese de 2R1 em processo batelada

Primeiramente, foram realizados ensaios em processo batelada para a determinação da concentração ótima de pirrolidina e determinação do solvente mais adequado para a reação, com o objetivo de maximizar o rendimento do produto, seguindo o planejamento experimental apresentado no item 6.2.

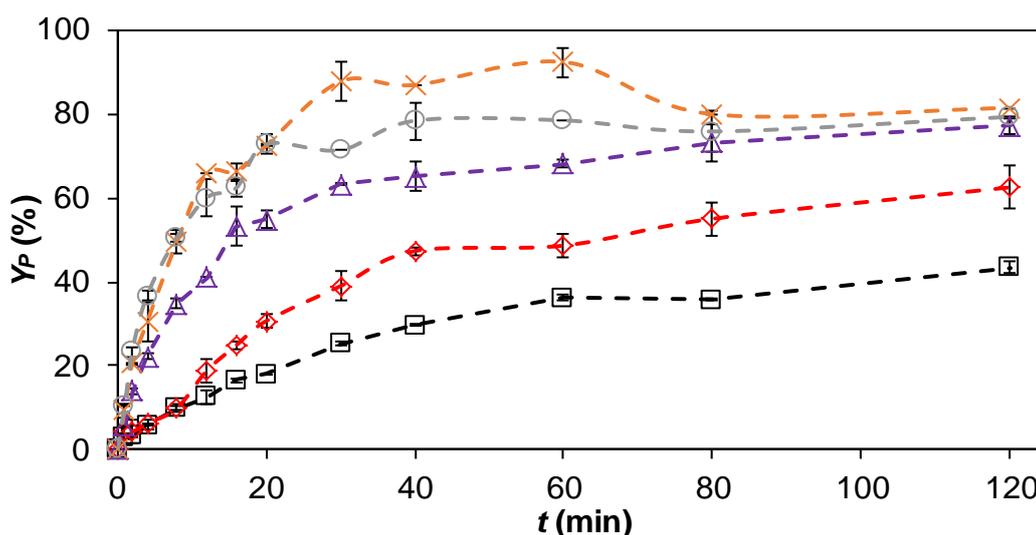
#### 7.2.1.1 Determinação da concentração ótima de pirrolidina

Para a determinação da concentração ótima de pirrolidina, foram testados os solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol nas suas respectivas temperaturas de ebulição normal

(*Teb*), 65, 78, 98 e 118 °C e as concentrações de pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 e 0,083 M.

A Figura 43 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 nas concentrações de pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 e 0,083 M para o solvente metanol a 65 °C ao longo de 2 h de reação.

**Figura 43** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: metanol (65 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\square$ ) 0,017, ( $\diamond$ ) 0,033, ( $\triangle$ ) 0,050, ( $\times$ ) 0,067 e ( $\circ$ ) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t$  = tempo de reação.



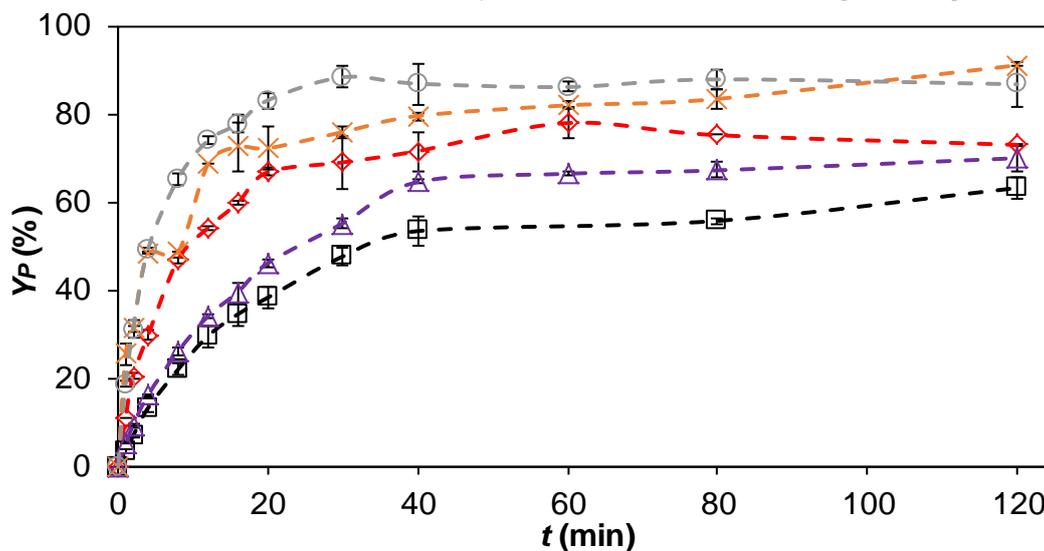
Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 43 mostram que os maiores rendimentos obtidos foram de  $92,3 \pm 3,5\%$ ,  $79,3 \pm 0$ ,  $77,2 \pm 1,9$ ,  $62,5 \pm 5,1\%$  e  $47,5 \pm 1,5\%$  para concentrações de pirrolidina de 0,067, 0,083, 0,050, 0,033 e 0,017 M, respectivamente, ao final da reação (120 min), com exceção de 0,067 M, que corresponde ao instante de 60 min de tempo de reação.

Para as concentrações pirrolidina testadas, a estabilidade da reação foi atingida a partir do tempo de reação de 80 min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. Para a concentração de base de 0,067 M o maior rendimento foi obtido em  $t = 60$  min (92,3%), sugerindo que houve degradação do produto em  $t > 60$  min.

A Figura 44 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 nas concentrações de pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 e 0,083 M para o solvente etanol a 78 °C ao longo de 2 h de reação.

**Figura 44** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: etanol (78 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\square$ ) 0,017, ( $\diamond$ ) 0,033, ( $\triangle$ ) 0,050, ( $\times$ ) 0,067 e ( $\circ$ ) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t$  = tempo de reação.



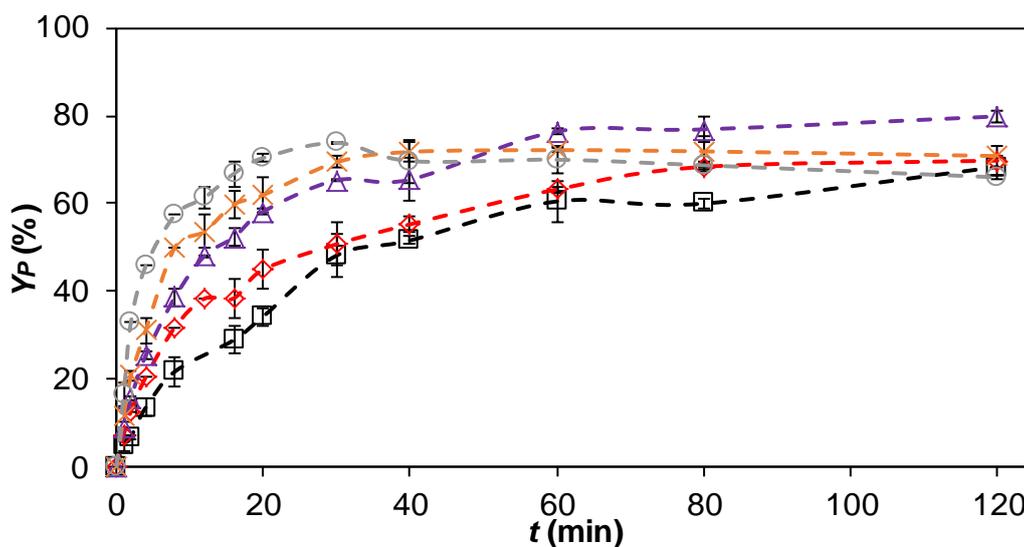
Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 44 mostram que os maiores rendimentos obtidos foram de  $91,1 \pm 0$ ,  $88,4 \pm 2,5$ ,  $78,0 \pm 3,5$ ,  $70,0 \pm 2,9$  e  $63,2 \pm 2,3\%$  para concentrações de pirrolidina de 0,067, 0,083, 0,033, 0,050 e 0,017 M, respectivamente, ao final da reação (120 min), com exceção de 0,083 e 0,017 M, que correspondem respectivamente aos instantes de 30 e 60 min de tempo de reação.

Para todas as concentrações de pirrolidina testadas, com exceção de 0,017 e 0,067 M, a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 60$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. As concentrações de pirrolidina de 0,017 e 0,067 M ainda apresentam uma tendência de crescimento para  $t > 120$  min, sendo possível obter valores maiores de rendimento de 2R1.

A Figura 45 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 nas concentrações de pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 e 0,083 M para o solvente n-propanol a 98 °C ao longo de 2 h de reação.

**Figura 45** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: n-propanol (98 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\square$ ) 0,017, ( $\diamond$ ) 0,033, ( $\triangle$ ) 0,050, ( $\times$ ) 0,067 e ( $\circ$ ) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t$  = tempo de reação.



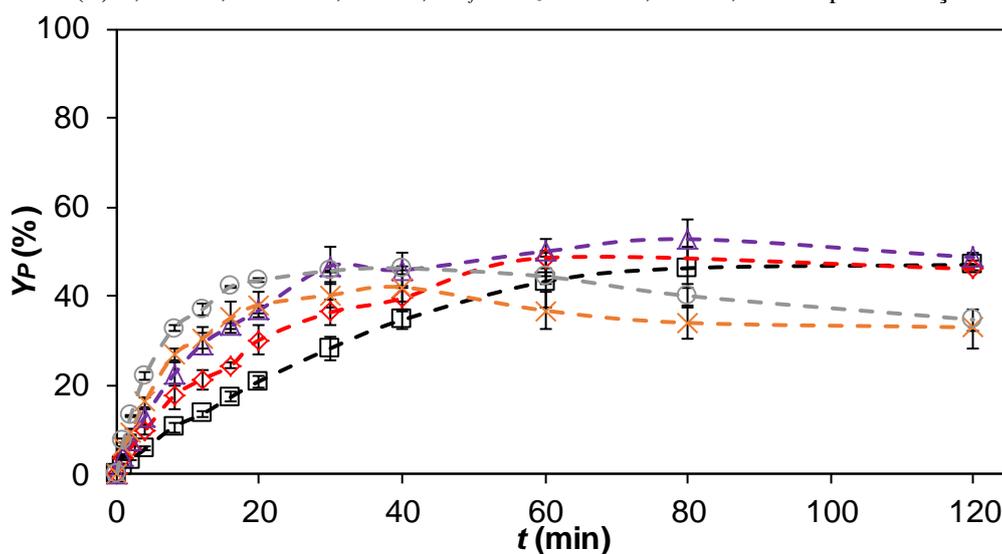
Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 45 mostram que os maiores rendimentos obtidos foram de  $79,9 \pm 1,4$ ,  $73,8 \pm 0,2$ ,  $72,2 \pm 0,3$ ,  $69,8 \pm 3,3$  e  $68,3 \pm 0\%$  para concentrações de pirrolidina de 0,050, 0,083, 0,067, 0,033 e 0,017 M, respectivamente, ao final da reação (120 min), com exceção de 0,083 e 0,067 M, que correspondem respectivamente aos instantes de 30 e 60 min de tempo de reação.

Para todas as concentrações de pirrolidina testadas, com exceção de 0,017 M, a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 80$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. A concentração de pirrolidina de 0,017 M ainda apresenta uma tendência de crescimento para  $t > 120$  min, sendo possível obter valores maiores de rendimento de 2R1.

A Figura 46 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 nas concentrações de pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 e 0,083 M para o solvente n-butanol a 118 °C ao longo de 2 h de reação.

**Figura 46** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: n-butanol (118 °C); concentrações de pirrolidina: (□) 0,017, (◇) 0,033, (△) 0,050, (X) 0,067 e (○) 0,083 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 46 mostram que os maiores rendimentos obtidos foram de  $52,8 \pm 4,6$ ,  $48,6 \pm 4,1$ ,  $47,0 \pm 0$ ,  $46,2 \pm 0,5$  e  $42,0 \pm 3,0\%$  para concentrações de pirrolidina de 0,050, 0,033, 0,017, 0,067 e 0,083 M, nos respectivos tempos de reação de 80, 60, 120, 40 e 40 min.

Para todas as concentrações de pirrolidina testadas, com exceção de 0,067 e 0,083 M, a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 60$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. Para as concentrações de pirrolidina de 0,067 e 0,083 M os valores de rendimento decaíram com o aumento do tempo de reação, partindo de respectivamente 42,0% e 46,2% para 33,0% e 34,7%, indicando que em  $t > 40$  min reações consecutivas de degradação dos produtos possam ter ocorrido.

Após a realização do estudo de concentração de pirrolidina, a Tabela 13 destaca os principais resultados obtidos nos solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol.

**Tabela 13** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em processo batelada.  $C_{pirrolidina}$  = concentração de pirrolidina; Solventes = metanol (65 °C), etanol (78 °C), n-propanol (98 °C) e n-butanol (118 °C).  $t$  = tempo de reação.

	Solvente							
	Metanol (65 °C)		Etanol (78 °C)		n-Propanol (98 °C)		n-Butanol (118 °C)	
$C_{pirrolidina}$	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)
0,017 M	43,5 ± 1,5	120	63,2 ± 2,3	120	68,3 ± 0	120	47,0 ± 0	120
0,033 M	62,5 ± 5,1	120	78,0 ± 3,5	60	69,8 ± 3,3	120	48,6 ± 4,1	60
0,050 M	77,2 ± 1,9	120	70,0 ± 2,9	120	79,9 ± 1,4	120	52,8 ± 4,6	80
0,067 M	92,3 ± 3,5	60	91,1 ± 0	120	72,2 ± 0,3	60	42,0 ± 3,0	40
0,083 M	79,3 ± 0	120	88,4 ± 2,5	30	73,8 ± 0,2	30	46,2 ± 0,5	40

Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021b).

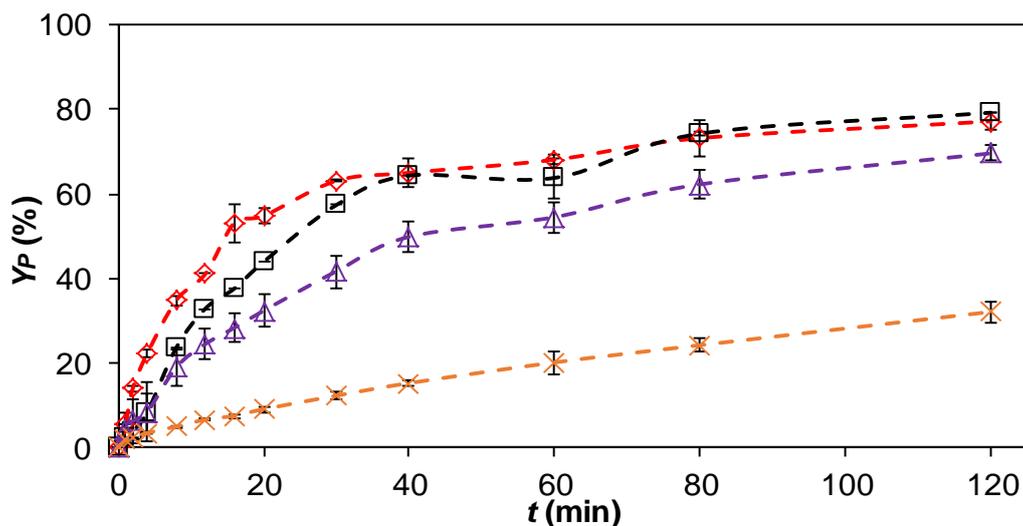
Os resultados apresentados na Tabela 13 mostram que nos solventes testados, foram obtidos para as concentrações de pirrolidina de 0,050 e 0,067 M os maiores rendimentos de 2R1. Para os solventes metanol e etanol e concentração de pirrolidina de 0,067 M, foi possível obter respectivamente, 92,3 ± 3,5% e 91,1 ± 0% de rendimento do produto. Para os solventes n-propanol e n-butanol e concentração de pirrolidina de 0,050 M foram obtidos os rendimentos de 79,9 ± 1,4% e 52,8 ± 4,6%. Vale ressaltar que para o solvente n-butanol, concentrações de pirrolidina superiores a 0,050 M podem favorecer reações consecutivas de degradação do produto. Desta maneira, a faixa ótima de concentração de pirrolidina está entre 0,050 e 0,067 M.

### 7.2.1.2 Determinação do solvente e temperatura mais adequados na síntese de 2R1

Para determinação do solvente mais adequado para as reações, foram realizados ensaios nos solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol. As temperaturas do meio reacional testadas foram de 65, 78 e 98 °C e foi fixada a concentração de pirrolidina de 0,050 M.

A Figura 47 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 para os solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol, na concentração de pirrolidina de 0,050 M e temperatura de 65 °C.

**Figura 47** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solventes: ( $\diamond$ ) metanol, ( $\square$ ) etanol, ( $\triangle$ ) n-propanol e ( $\times$ ) n-butanol; temperatura = 65 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD}$  = 0,067 M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeido}}$  = 0,067 M;  $t$  = tempo de reação.

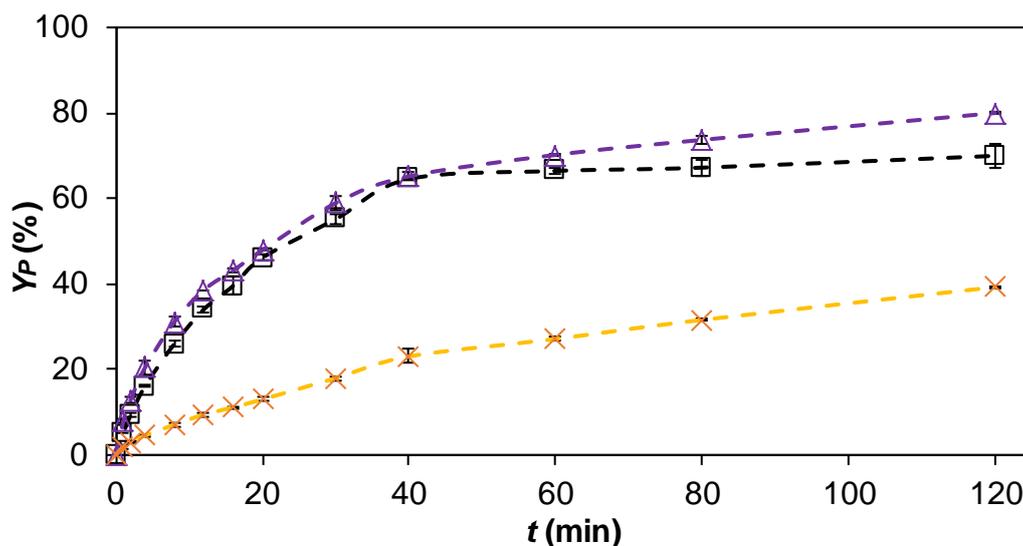


Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 47 mostram que as reações em etanol e metanol na temperatura de 65 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M apresentaram em  $t = 120$  min valores de rendimento próximos, cerca de  $79,3 \pm 0,07$  e  $77,2 \pm 1,9\%$ , respectivamente. Para o mesmo instante, empregando o solvente n-propanol foi obtido o rendimento de  $69,6 \pm 1,8\%$ . O solvente n-butanol apresentou em  $t = 120$  min o rendimento de  $32,1 \pm 2,4\%$ .

A Figura 48 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 para os solventes etanol, n-propanol e n-butanol, na concentração de pirrolidina de 0,050 M e temperatura de 78 °C.

**Figura 48** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solventes: (□) etanol, (△) n-propanol e (X) n-butanol; temperatura = 78 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD}$  = 0,067 M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M;  $t$  = tempo de reação.

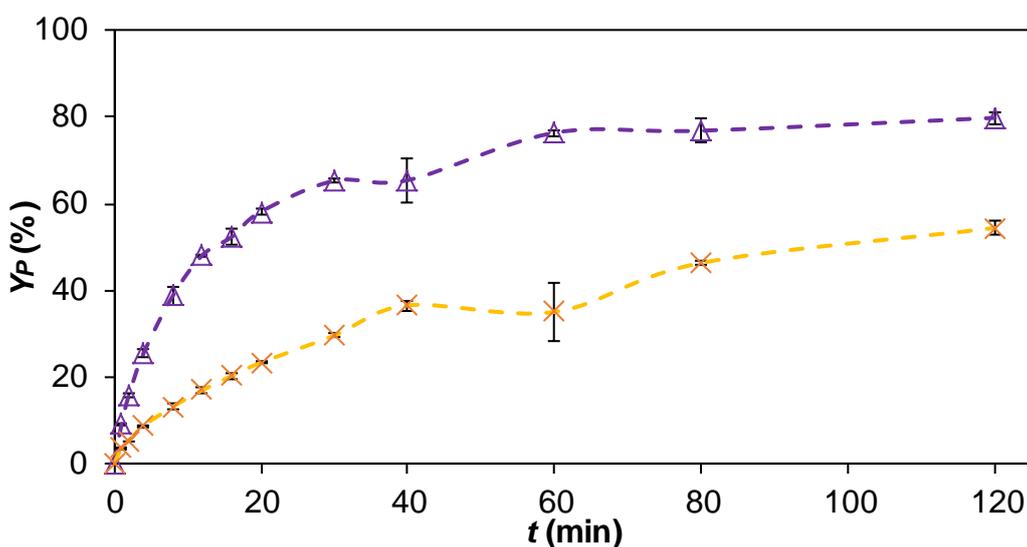


Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 48 mostram que a reação em n-propanol na temperatura de 78 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M apresentou em  $t = 120$  min o rendimento de  $80,0 \pm 0,2\%$ , seguido pelo etanol, com rendimento de 2R1 de  $70,0 \pm 2,9\%$ . O solvente n-butanol apresentou em  $t = 120$  min o rendimento de  $39,2 \pm 0,1\%$ .

A Figura 49 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 para os solventes n-propanol e n-butanol, na concentração de pirrolidina de 0,050 M e temperatura de 98 °C.

**Figura 49** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solventes: (△) n-propanol e (X) n-butanol; temperatura = 98 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD}$  = 0,067 M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 49 mostram que a reação em n-propanol na temperatura de 98 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M apresentou em  $t = 120$  min o rendimento de  $79,9 \pm 1,4\%$ . O solvente n-butanol apresentou para o mesmo instante o rendimento de  $54,4 \pm 1,6\%$ .

Após a realização do estudo de solvente, a Tabela 14 destaca os principais resultados obtidos nos solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol para as temperaturas do meio reacional de 65, 78 e 98 °C.

**Tabela 14** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em processo batelada.  $T$  = temperatura; Solventes: metanol, etanol, n-propanol e n-butanol;  $t$  = tempo de reação no processo batelada;  $C_{pirrolidina} = 0,050$  M.

$T$ (°C)	Solvente							
	Metanol		Etanol		n-Propanol		n-Butanol	
	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)
65	$77,2 \pm 1,9$	120	$79,3 \pm 0,07$	120	$69,6 \pm 1,8$	120	$32,1 \pm 2,4$	120
78	-	-	$70,0 \pm 2,9$	120	$80,0 \pm 0,2$	120	$39,2 \pm 0,1$	120
98	-	-	-	-	$79,9 \pm 1,4$	120	$54,4 \pm 1,6$	120

Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021b).

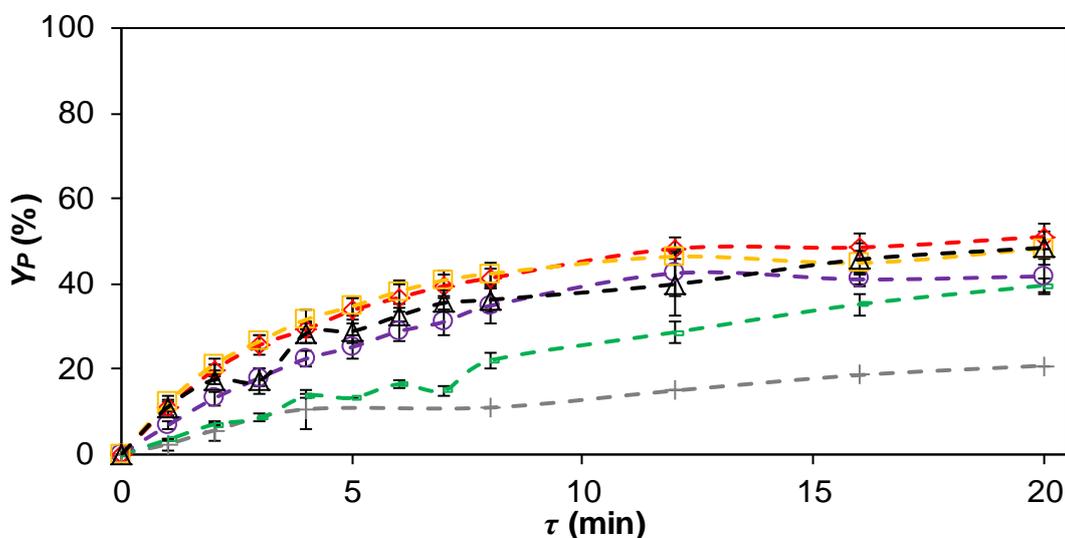
Os resultados apresentados na Tabela 14 mostram que nas reações realizadas com concentração fixa de pirrolidina de 0,050 M e temperaturas de 65, 78 e 98 °C, o solvente etanol se mostrou o mais eficaz para a reação em estudo na temperatura de 65 °C, temperatura que foi possível realizar a comparação entre todos os solventes. A reação empregando o solvente etanol apresentou o rendimento de 2R1 de  $79,3 \pm 0,07\%$ , seguido por metanol ( $77,2 \pm 1,9\%$ ), n-propanol ( $69,6 \pm 1,8\%$ ) e n-butanol ( $32,1 \pm 2,4\%$ ). Para as temperaturas de 78 e 98 °C o solvente n-propanol se mostrou mais eficaz, com rendimentos de  $80,0 \pm 0,2\%$  e  $79,9 \pm 1,4\%$ , respectivamente, seguido pelo etanol ( $70,0 \pm 2,9\%$ ) e pelo n-butanol ( $39,2 \pm 0,1\%$  e  $54,4 \pm 1,6\%$ ). Desta forma, os solventes mais adequados para esta reação são o etanol e o n-propanol, devido ao elevado rendimento em temperaturas abaixo do ponto de ebulição. Porém, um fator determinante é que o etanol é de fácil aquisição, é considerado um solvente verde, de baixa toxicidade e produção renovável. Assim, o solvente etanol foi escolhido para a continuidade dos estudos no microrreator.

### 7.2.2 Síntese de 2R1 no microrreator

Para a síntese em fluxo em microrreatores, foram realizados ensaios empregando etanol como solvente e pirrolidina como catalisador. Neste estudo, foi verificada a influência da temperatura (65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C), concentração de pirrolidina (0,017, 0,033, 0,050 e 0,067 M) e tempo médio de residência (1 a 20 min) no rendimento de 2R1.

A Figura 50 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 para a concentração de pirrolidina de 0,017 M.

**Figura 50** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (Δ) 160 °C; concentração de pirrolidina = 0,017 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $\tau$  = tempo médio de residência.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 50 mostram que para a reação em etanol e concentração de pirrolidina de 0,017 M, os rendimentos foram de  $20,7 \pm 0$ ,  $39,6 \pm 1,7$ ,  $41,7 \pm 4,2$ ,  $51,0 \pm 2,8$ ,  $48,3 \pm 0$  e  $48,4 \pm 3,9\%$  para o tempo médio de residência de 20 min e temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C, respectivamente.

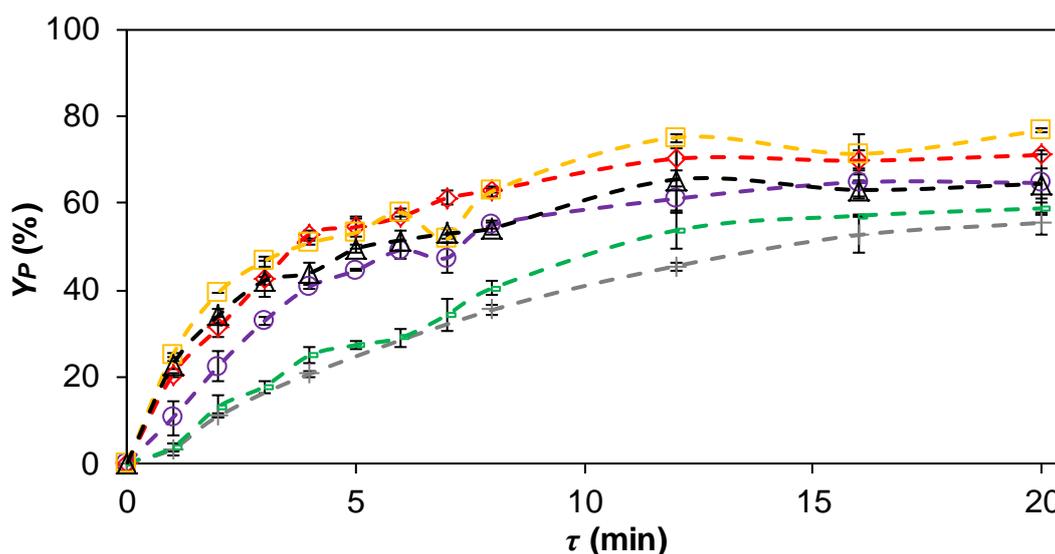
Nesta concentração de pirrolidina, foi observado que o aumento da temperatura do meio reacional até 120 °C foi benéfico ao processo, atingindo seu ótimo nesta temperatura. Para temperaturas acima de 120 °C houve um decréscimo no rendimento de 2R1, de 51,0% para 48,3% (140 °C) e 48,4% (160 °C).

Para todas as temperaturas testadas, com exceção de 78 °C, a estabilidade da reação foi atingida em  $\tau = 12$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, considerando que para tempos de residência maiores a variabilidade dos valores de

rendimento é pequena. Para todas as temperaturas testadas foi observada uma tendência de crescimento do rendimento para  $\tau > 20$  min. Desta forma os rendimentos seriam maiores, no entanto, a produção seria menor devido à redução da vazão.

A Figura 51 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 para a concentração de pirrolidina de 0,033 M.

**Figura 51** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (△) 160 °C; concentração de pirrolidina = 0,033 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $\tau$  = tempo médio de residência.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 51 mostram que para a reação em etanol e concentração de pirrolidina de 0,033 M, os rendimentos foram de  $55,5 \pm 2,5$ ,  $58,8 \pm 1,5$ ,  $64,7 \pm 7,5$ ,  $71,2 \pm 0$ ,  $76,8 \pm 0,6$  e  $64,5 \pm 3,6\%$  para o tempo médio de residência de 20 min e temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C, respectivamente.

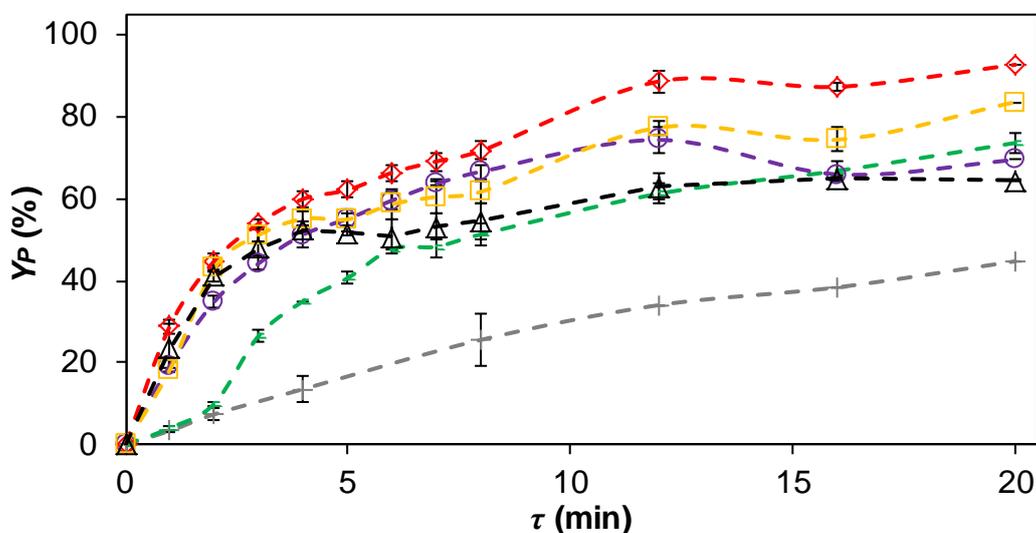
Nesta concentração de pirrolidina, foi observado que o aumento da temperatura do meio reacional até 140 °C foi benéfico ao processo, atingindo seu ótimo nesta temperatura. Para temperaturas acima de 140 °C houve um decréscimo no rendimento de 2R1, de 76,8% para 64,5% (160 °C).

Para todas as temperaturas testadas a estabilidade da reação foi atingida em  $\tau = 12$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, considerando que para tempos de residência maiores a variabilidade dos valores de rendimento é pequena. Para as temperaturas de 65, 78 e 140 °C foi observado uma tendência de crescimento do rendimento para  $\tau > 20$  min.

A Figura 52 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 para a concentração de

pirrolidina de 0,050 M.

**Figura 52** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (Δ) 160 °C; concentração de pirrolidina = 0,050 M;  $C_{TZD} = 0,067$  M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M;  $\tau$  = tempo médio de residência.



Fonte: Autoria própria, 2020.

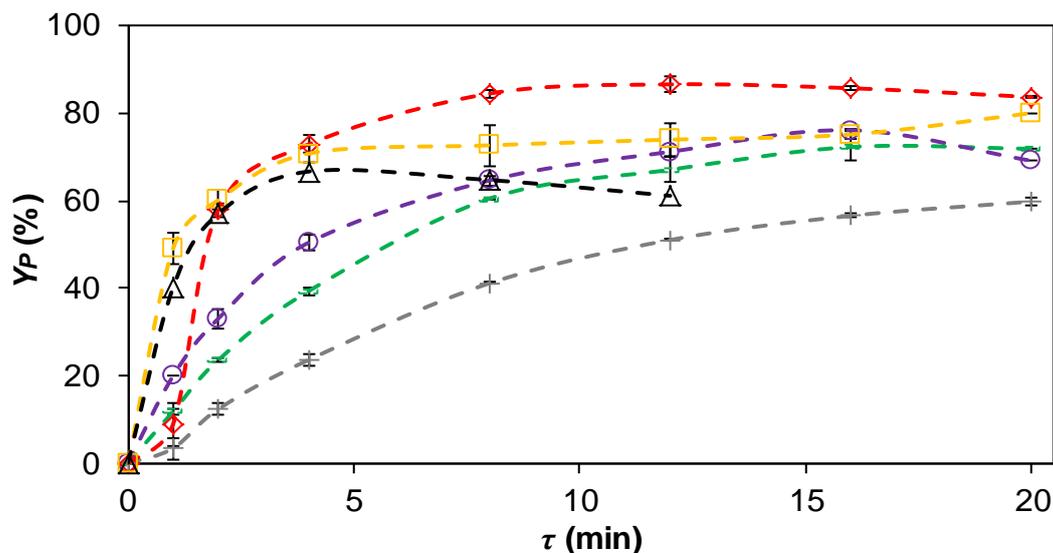
Os resultados apresentados na Figura 52 mostram que para a reação em etanol e concentração de pirrolidina de 0,050 M, os rendimentos foram de  $44,7 \pm 0$ ,  $73,6 \pm 2,2$ ,  $69,5 \pm 0$ ,  $92,7 \pm 0$ ,  $83,6 \pm 0$  e  $64,5 \pm 0,4\%$  para o tempo médio de residência de 20 min e temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C, respectivamente.

Nesta concentração de pirrolidina, foi observado que o aumento da temperatura do meio reacional até 120 °C foi benéfico ao processo, atingindo seu ótimo nesta temperatura. Para temperaturas acima de 120 °C houve um decréscimo no rendimento de 2R1, de 92,7% para 83,6% (140 °C) e 64,5% (160 °C).

Para todas as temperaturas testadas, com exceção de 65 °C, a estabilidade da reação foi atingida em  $\tau = 12$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de residência maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. Para todas as temperaturas testadas, exceto para 160 °C, foi observado uma tendência de crescimento do rendimento para  $\tau > 20$  min. A combinação dos efeitos desta concentração de pirrolidina e alta temperatura podem ter favorecido reações paralelas e consecutivas e, desta forma, mantendo estável o rendimento do produto.

A Figura 53 apresenta os resultados de rendimento de 2R1 para a concentração de pirrolidina de 0,067 M.

**Figura 53** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = (+) 65, (X) 78, (○) 100, (◇) 120, (□) 140 e (△) 160 °C; concentração de pirrolidina = 0,067 M;  $C_{TZD}$  = 0,067 M;  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$  = 0,067 M;  $\tau$  = tempo médio de residência.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 53 mostram que para a reação em etanol e concentração de pirrolidina de 0,067 M, os rendimentos foram de  $59,9 \pm 0,7$ ,  $72,0 \pm 0,2$ ,  $76,2 \pm 0,2$ ,  $86,7 \pm 1,7$ ,  $80,1 \pm 0$  e  $66,8 \pm 0,2\%$  para o tempo médio de residência de 20 min e temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C, respectivamente, com exceção de 100, 120 e 160 °C que correspondem a  $\tau = 16$ , 12 e 4 min.

Para a temperatura de 100 °C foi observado um decréscimo nos valores de rendimento partindo de  $\tau = 16$  min ( $76,2 \pm 0,2\%$ ) para  $\tau = 20$  min ( $69,2 \pm 0,0\%$ ), indicando que para este ponto possíveis erros de amostragem possam ter influenciado este resultado.

Para a temperatura de 160 °C, foi observado um decréscimo nos valores de rendimento partindo de  $\tau = 4$  min ( $66,8 \pm 0,2\%$ ) até  $\tau = 12$  min ( $61,2 \pm 1,9\%$ ). Não foi possível realizar amostragens para  $\tau > 12$  min, pois, houve a formação de material sólido no microrreator, podendo comprometer a sua utilização. A queda de rendimento em função do aumento de  $\tau$ , associado à formação de sólidos no microrreator podem indicar que possíveis reações consecutivas ou paralelas de degradação do produto 2R1 possam ter ocorrido nesta temperatura.

Nesta concentração de pirrolidina, foi observado que o aumento da temperatura do meio reacional até 120 °C foi benéfico ao processo, atingindo seu ótimo nesta temperatura. Para temperaturas acima de 120 °C houve um decréscimo no rendimento de 2R1, de 86,7% para 80,1% (140 °C) e 66,8% (160 °C), para  $\tau = 20$  min.

Para todas as temperaturas testadas, com exceção de 65 e 140 °C, a estabilidade da reação foi atingida em  $\tau = 12$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de residência maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. Para as temperaturas testadas de 65 e 140 °C foi observado uma tendência de crescimento do rendimento para  $\tau > 20$  min.

### 7.2.3 Comparação entre o processo batelada e microrreator

Após a realização dos ensaios em fluxo em microrreatores, foi observado que na temperatura de 120 °C foram obtidos os maiores valores de rendimento. Desta forma, a Tabela 15 apresenta os valores de rendimento do produto em etanol, nas concentrações de pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 M, para a temperatura de 120 °C em fluxo contínuo e 78 °C no processo batelada, em 20 min de tempo médio de residência ( $\tau$ ) nos ensaios em fluxo, que equivale ao tempo de reação ( $t$ ) no processo em batelada.

**Tabela 15** - Rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ) em fluxo (120 °C) e em processo batelada (78 °C).  $C_{pirrolidina}$  = concentração molar de pirrolidina; solvente = etanol;  $t$  = tempo de reação no processo batelada = 20 min;  $\tau$  = tempo médio de residência em fluxo contínuo = 20 min;  $C_{T2D} = 0,067$  M;  $C_{4-fluorbenzaldeido} = 0,067$  M.

$C_{pirrolidina}$	$t = \tau = 20$ min	
	Batelada (78 °C)	Fluxo Contínuo (120 °C)
	$Y_p$ (%)	$Y_p$ (%)
0,017 M	38,3 ± 2,5	51,0 ± 2,8
0,033 M	66,8 ± 0,8	71,2 ± 0
0,050 M	46,1 ± 0,8	92,7 ± 0
0,067 M	77,2 ± 5,0	83,8 ± 0,3

Fonte: Autoria própria, 2020.

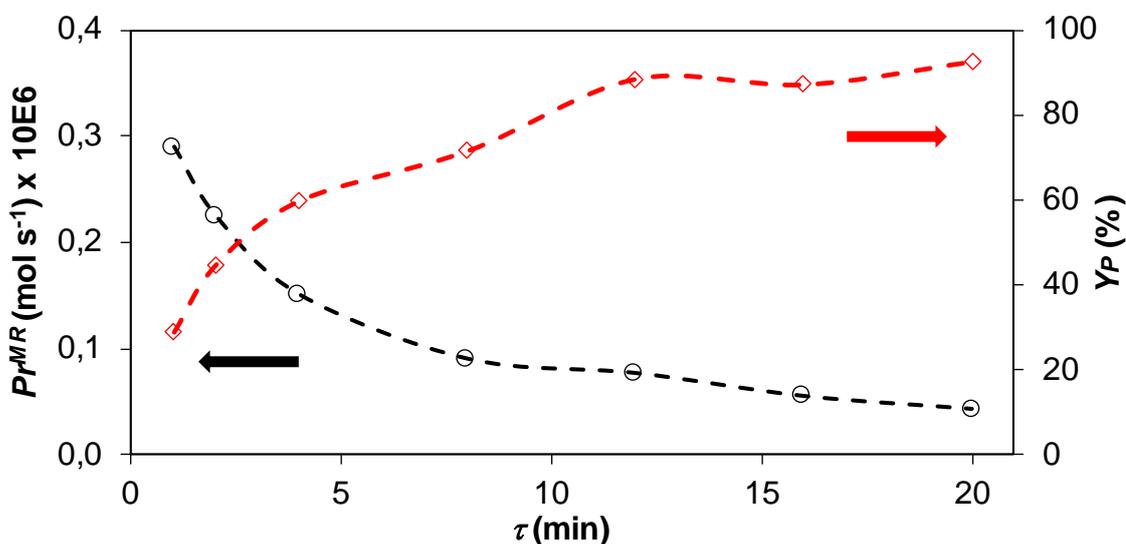
A comparação dos resultados de rendimento obtidos no processo batelada e em fluxo contínuo em microrreatores apresentados na Tabela 15, mostra que para todas as concentrações de pirrolidina testadas, a utilização da TMR foi benéfica ao processo, sendo possível obter até 92,7% de rendimento de 2R1 em tempo médio de residência de 20 min, o dobro do obtido no processo batelada (46,1%) para o mesmo tempo de reação. Quanto ao tempo de reação, com a utilização TMR é possível reduzir o tempo de reação de 120 min para 20 min, cerca de seis vezes. Outras vantagens do microrreator são a obtenção do produto maior pureza e seletividade em tempos de reação menores. O maior rendimento obtido nos

microrreatores é possível devido à possibilidade de aquecimento do meio reacional a temperaturas maiores do que as de ebulição normal do solvente, o que é obtido com maior facilidade e de maneira mais segura do que em processos batelada, sendo esta sua principal característica.

#### 7.2.4 Produção média no microrreator

A produção média no microrreator,  $P_r^{MR}$ , é calculada pela Eq. (5). A Figura 54 apresenta os resultados de produção média e rendimento do produto no microrreator em função do tempo médio de residência a 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M para o solvente etanol.

**Figura 54** - Produção média ( $P_r^{MR}$ ,  $\circ$ ) e rendimento do produto intermediário 2R1 ( $Y_p$ ,  $\diamond$ ) em fluxo no microrreator em função do tempo médio de residência,  $\tau$ .  $V_{MR} = 1,0$  mL e  $T = 120$  °C.  $C_{TZD} = 0,067$  M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M,  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050$  M, Concentração total = 0,184 M. Solvente: etanol.



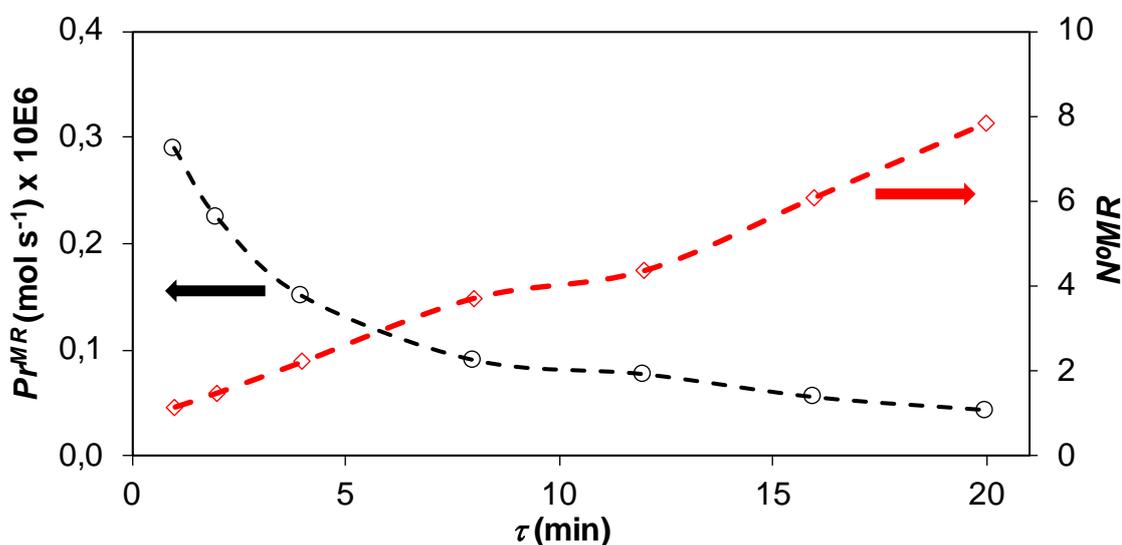
Fonte: Autoria própria, 2020.

Os resultados apresentados na Figura 54 mostram que para a síntese no microrreator a 120 °C a produção média diminui de  $0,28 \times 10^{-6}$  para  $0,040 \times 10^{-6} \text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min, respectivamente. Quanto ao rendimento do produto foi observado o oposto, este parâmetro aumentou de 29,0 para 92,7% com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min, respectivamente. Desta forma, para tempos de residência pequenos, são obtidas altas taxas de produção média e, com o aumento de  $\tau$ , a produção média diminui devido à diminuição da vazão para tempos médios de residência maiores.

### 7.2.5 Número de microrreatores equivalentes

Outro parâmetro utilizado na comparação entre o processo batelada e em fluxo nos microrreatores é o número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ). Este parâmetro é de suma importância para a ampliação da produção para escala industrial. O cálculo deste parâmetro leva em consideração a produção média obtida em ambos os processos. A Figura 55 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na taxa de produção média nos microrreatores e no número de microrreatores equivalentes operando à 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M para se obter a mesma produção média de um reator batelada operando a 78 °C e tempo de reação de 120 min.

**Figura 55** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $P^{MR}$ ,  $\bigcirc$ ) e número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ,  $\diamond$ ) ( $V_{MR} = 1,0$  mL,  $T = 120$  °C) do produto 2R1 necessários para atingir a mesma taxa de produção média ( $3,33 \times 10^{-7}$  mol s<sup>-1</sup>) de um reator batelada ( $V_R = 60$  mL,  $T = 78$  °C e  $t = 120$  min).  $C_{TZD} = 0,067$  M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M,  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050$  M, Concentração total = 0,184 M. Solvente: etanol.



Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021b).

Os resultados apresentados na Figura 55 mostram que para a síntese no microrreator a 120 °C a taxa de produção média diminui de  $0,28 \times 10^{-6}$  para  $0,04 \times 10^{-6}$  mol s<sup>-1</sup> com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min, respectivamente. A taxa de produção média é maior para tempos de residência menores devido às maiores vazões nesta condição.

Quanto ao número de microrreatores equivalentes, foi observado o oposto. Para altas taxas de produção média, é necessário um menor número de microrreatores em paralelo para

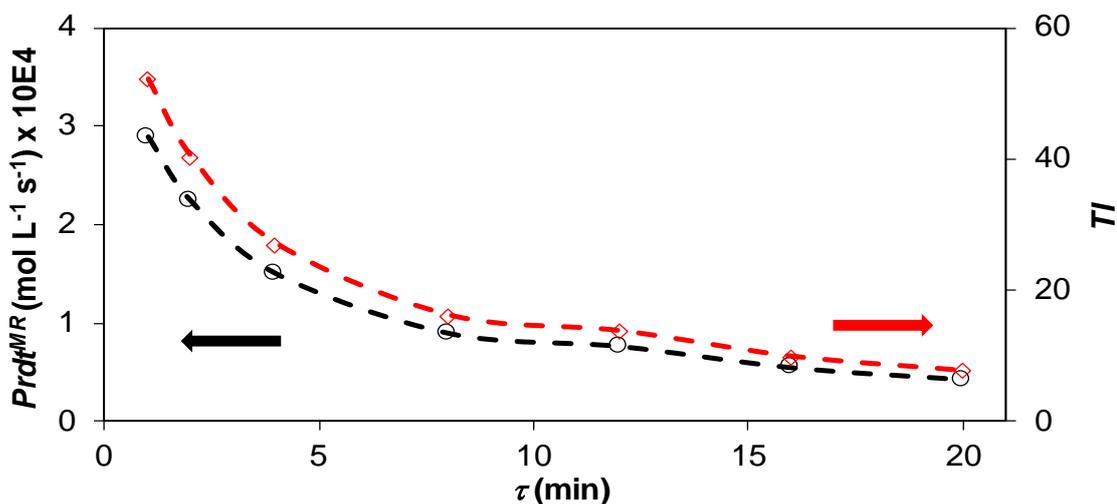
equivaler a um processo batelada, ou seja, com a diminuição da produção média, é necessário um maior número de microrreatores para compensar essa queda de produção. Para as reações em fluxo nos microrreatores a 120 °C foi observado o mesmo comportamento. Para os tempos médios de residência de 1 e 20 min são necessários cerca de 2 e 8 microrreatores de 1,0 mL, respectivamente, para se atingir a mesma taxa de produção média de um reator batelada de 60 mL.

Desta forma, para a produção industrial de 2R1 são recomendados  $\tau$  entre 1 e 20 min, temperatura de 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M. Nesta condição 8 microrreatores associados em paralelo podem produzir o equivalente a 1 batelada, tornando promissora a utilização desta tecnologia, diminuindo o tempo de reação de 120 min (batelada) para 20 min (microrreator) e obtendo o produto final com a mesma eficiência.

### 7.2.6 Produtividade média e taxa de intensificação

A Figura 56 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na produtividade média e taxa de intensificação com a utilização do microrreator de 1,0 mL a 120 °C e concentração de pirrolidina de 0,050 M para se obter a mesma produtividade média de um reator batelada de 60 mL a 78 °C e tempo de reação de 120 min.

**Figura 56** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ,  $\circ$ ) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator:  $C_{TZD} = 0,067$  M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M,  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050$  M, solvente etanol,  $T = 120$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. Condições no processo batelada:  $C_{TZD} = 0,067$  M,  $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}} = 0,067$  M,  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,050$  M, Concentração total = 0,184 M, Solvente etanol,  $T = 78$  °C,  $t_{\text{reação}} = 2$  h,  $Y_p = 70,0\%$ , produtividade média no processo batelada,  $Prdt^{batch} = 5,55 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>,  $V_R = 60$  mL.



Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021b).

Os resultados apresentados na Figura 56 mostram que para a síntese no microrreator a 120 °C, a produtividade média diminuiu de  $2,89 \times 10^{-4}$  para  $0,42 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min. Quanto à taxa de intensificação no microrreator, foi observado o mesmo comportamento, este parâmetro diminuiu de 50 para 8 com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min. Isto significa que para tempos de residência pequenos, um único microrreator de 1,0 mL é capaz de produzir a 120 °C 52 vezes mais de produto 2R1 do que um reator batelada de 1,0 mL à 78 °C com a mesma composição e concentração total de um reator batelada.

### 7.2.7 Determinação da cinética da reação de síntese de 2R1 e parâmetros termodinâmicos

Para a determinação da cinética da reação de síntese de 2R1, o modelo cinético de segunda ordem global foi o mais adequado para a determinação das constantes da taxa de reação,  $k$ , e o modelo de Arrhenius foi utilizado na determinação da energia de ativação da reação ( $E_a$ ). Os parâmetros termodinâmicos no  $TS$ , variação de entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), o produto da temperatura e entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) e a energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) foram determinadas através do modelo de Eyring. Os resultados de cinética e de parâmetros termodinâmicos para esta reação estão mostrados na Tabela 16.

**Tabela 16** – Constante da taxa de reação de segunda ordem ( $k$ ) no processo batelada e em fluxo. Energia de ativação ( $E_a$ ) estimada através do modelo de Arrhenius; entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), variação da energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura com a variação de entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimados para o  $TS$  através do modelo de Eyring; Solvente = etanol,  $C_{pirrolidina} = 0,050$  M,  $C_{TZD} = 0,067$  M,  $C_{4-fluorbenzaldeído} = 0,067$  M.

Modelo	Parâmetro	Temperatura (°C)						
		65	78	100	120	140	160	78
Experimental	$k \times 10^2$ [M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	0,59	3,23	4,05	6,95	7,35	7,96	1,27 <sup>d)</sup>
	$E_a$ <sup>a)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]			28,5				
Experimental	$\Delta H^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]			25,3				
Eyring	$T\Delta S^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-66,4	-68,9	-73,2	-77,2	-81,1	-85,0	
$TS$	$\Delta G^\ddagger$ <sup>c)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	91,7	94,2	98,6	102	106	110	

a) Valores estimados através do modelo de Arrhenius; b) Valores estimados através do modelo de Eyring; c) Valores estimados pela equação de Gibbs-Helmholtz ( $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ ); d) Valores estimados no processo batelada. Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021b).

A Tabela 16 mostra que a constante da taxa da reação no processo batelada ( $1,27 \times 10^{-2}$  M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>) tem valor inferior ao obtido no microrreator para a mesma temperatura de 78 °C ( $3,23 \times 10^{-2}$  M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>). Esta observação confirma os resultados experimentais de que o melhor desempenho é obtido com o uso dos microrreatores. O fato de a reação ser rápida, com tempo

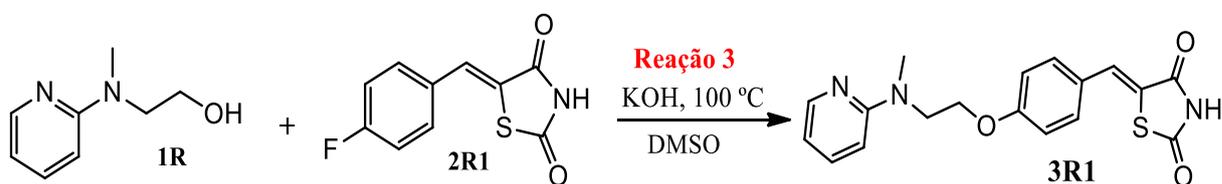
de meia vida,  $t_{1/2}$ , de 2 min em fluxo contínuo, significa que é controlada principalmente pela cinética (ROBERGE et al., 2005). A constante da taxa da reação cresce com a temperatura, sendo 5,5, 6,9, 11,8, 12,5 e 13,5 vezes maior nas temperaturas respectivas de 78, 100, 120, 140 e 160 °C do que a 65 °C. Este aumento significativo da constante da taxa com a temperatura pode ser explicado através da energia de ativação, visto que a sensibilidade à temperatura cresce com o aumento de  $E_a$ , como mostra a equação de Arrhenius,  $k = k_0 \exp(-E_a/RT)$ .

A energia livre de Gibbs no estado de transição,  $\Delta G^\ddagger$ , cresce com a temperatura, de acordo com o modelo de Eyring, sugerindo que a reação é sensível à variação da temperatura e que a constante de equilíbrio do complexo ativado ( $K^\ddagger = e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$ ) tende a diminuir. Considerando que  $\Delta G^\ddagger$  possui contribuição entálpica e entrópica e que no estado de transição a entalpia é constante, sugere-se que o aumento nos valores da energia livre de Gibbs está relacionado diretamente com a variação dos valores de  $T\Delta S^\ddagger$ . A obtenção de valores negativos de  $T\Delta S^\ddagger$ , indicam que a entropia dos produtos é menor que a dos reagentes, confirmando que a reação de síntese de 2R1 é bimolecular e termodinamicamente favorável.

### 7.3 RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 3R1

Nesta seção estão apresentados os resultados da síntese do intermediário 3R1 (Figura 57).

**Figura 57** - Esquema de síntese do produto intermediário 3R1.



Fonte: Adaptação (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012).

#### 7.3.1 Reações de screening de bases e solventes para a síntese de 3R1

Para a síntese do intermediário 3R1 foram realizados, inicialmente, ensaios de *screening* em processo batelada para a verificação da combinação de solvente e base mais adequada para a reação, seguindo o planejamento experimental apresentado no item 6.3. Para

esta etapa foram utilizadas as bases Hidreto de sódio (NaH), Hidróxido de Sódio (NaOH), Fluoreto de Sódio (NaF), Hidróxido de Potássio (KOH), Carbonato de Potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), Fluoreto de Pótássio (KF), Fluoreto de Estrôncio (SrF<sub>2</sub>) e Fluoreto de Césio (CsF), e os solventes Diclorometano (DCM), 1,4-dioxano (DIOX), Dimetilformamida (DMF), Tetraidrofurano (THF), Dimetilsulfóxido (DMSO), Tolueno (TOL), Acetonitrila (ACN), Metanol (MeOH) e Etanol (EtOH), através de um planejamento fatorial completo com 72 combinações de base e solvente. A presença dos alcoóis metanol e etanol tem a finalidade de promover a transposição para o microrreator, já que estes solventes solubilizam a maioria das bases e sais testados, mesmo que essas bases e sais ataquem a hidroxila do solvente ao invés da hidroxila presente no reagente 1R. As análises quantitativas foram realizadas através da relação de áreas presentes no cromatograma de UHPLC-MS e foi fixado o comprimento de onda de 254 nm, conforme descrito pela Farmacopeia brasileira (ANVISA, 2019). A Tabela 17 apresenta os resultados das reações preliminares de *screening* que comprovaram a formação do intermediário 3R1 por análises de UHPLC-MS.

**Tabela 17** - Resultados das reações preliminares de screening para o produto intermediário 3R1.

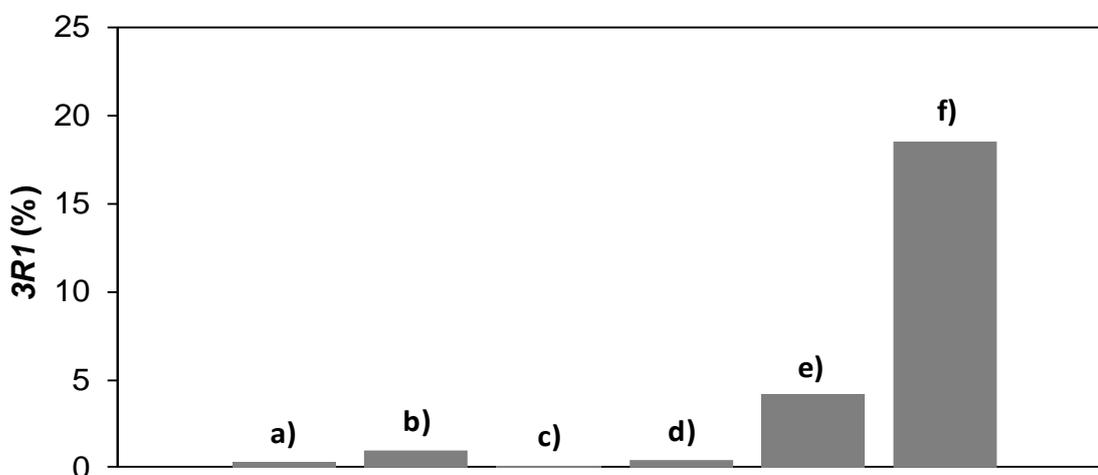
Base / Solvente	3R1 (%)	Base / Solvente	3R1 (%)	Base / Solvente	3R1 (%)	Base / Solvente	3R1 (%)
NaH / DCM	0	NaF / DMF	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / DMSO	0	SrF <sub>2</sub> / ACN	0
NaOH / DCM	0	KOH / DMF	0,15	KF / DMSO	0	CsF / ACN	0
NaF / DCM	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / DMF	0	SrF <sub>2</sub> / DMSO	0	NaH / MeOH	0
KOH / DCM	0	KF / DMF	1,0	CsF / DMSO	0	NaOH / MeOH	0
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / DCM	0	SrF <sub>2</sub> / DMF	0	NaH / TOL	0	NaF / MeOH	0
KF / DCM	0,37	CsF / DMF	0	NaOH / TOL	0	KOH / MeOH	0
SrF <sub>2</sub> / DCM	0	NaH / THF	0	NaF / TOL	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / MeOH	0
CsF / DCM	0	NaOH / THF	0	KOH / TOL	0	KF / MeOH	0
NaH / DIOX	0	NaF / THF	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / TOL	0	SrF <sub>2</sub> / MeOH	0
NaOH / DIOX	0	KOH / THF	0	KF / TOL	0	CsF / MeOH	0
NaF / DIOX	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / THF	0	SrF <sub>2</sub> / TOL	0	NaH / EtOH	0
KOH / DIOX	0	KF / THF	0	CsF / TOL	0	NaOH / EtOH	0
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / DIOX	0	SrF <sub>2</sub> / THF	0	NaH / ACN	0	NaF / EtOH	0
KF / DIOX	0	CsF / THF	0	NaOH / ACN	0	KOH / EtOH	0
SrF <sub>2</sub> / DIOX	0	NaH / DMSO	0,45	NaF / ACN	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / EtOH	0
CsF / DIOX	0	NaOH / DMSO	4,1	KOH / ACN	0	KF / EtOH	0
NaH / DMF	0	NaF / DMSO	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / ACN	0	SrF <sub>2</sub> / EtOH	0
NaOH / DMF	0	KOH / DMSO	18,6	KF / ACN	0	CsF / EtOH	0

Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Tabela 17 mostram que dentre as 72 combinações de base e solvente testadas, somente 6 apresentaram a formação do intermediário 3R1, sendo elas: KF/DCM, KF/DMF, KOH/DMF, NaH/DMSO, NaOH/DMSO e KOH/DMSO. Para estabelecer uma comparação direta entre as combinações de base e solvente que geraram o

intermediário 3R1, é apresentado na Figura 58 a porcentagem de área do produto 3R1, obtido através da relação de área do produto 3R1 nas análises de UHPLC-MS.

**Figura 58** - Porcentagem de área de 3R1 nas reações preliminares de *screening* para as combinações de base e solvente: (a) KF/DCM, (b) KF/DMF, (c) KOH/DMF, (d) NaH/DMSO, (e) NaOH/DMSO e (f) KOH/DMSO.



Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura 58 mostra que a combinação de base e solvente KOH/DMSO apresentou 18,6% de porcentagem de área de 3R1, seguido pela combinação NaOH/DMSO, com 4,1%. As combinações KF/DCM, KF/DMF, KOH/DMF e NaOH/DMSO, apresentaram as porcentagens de área de 3R1 de 0,37, 1,02, 0,15 e 0,45%, respectivamente.

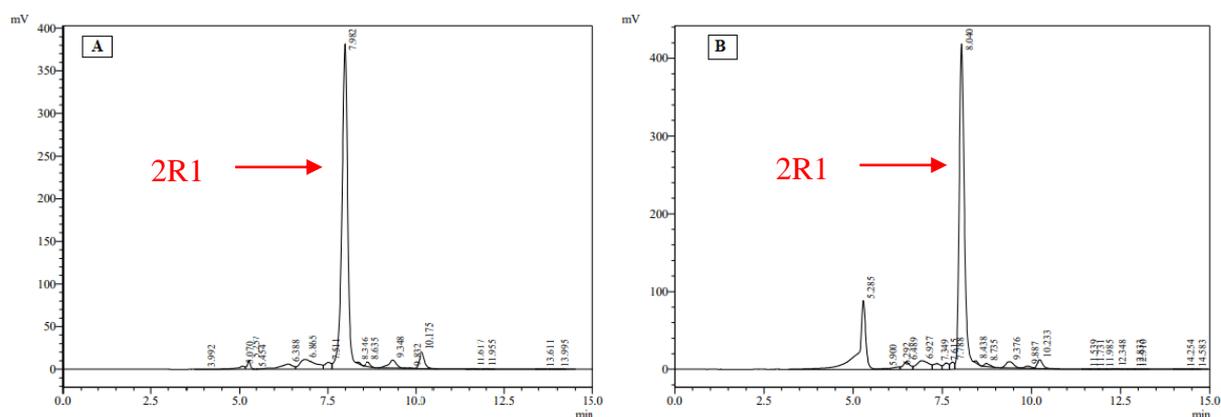
Desta forma, a combinação de base e solvente KOH/DMSO, se mostrou promissora na síntese de 3R1 e esta combinação foi adotada para o estudo detalhado do processo em batelada. A síntese deste intermediário não foi feita em fluxo nos microrreatores, pois, para todas as combinações testadas houve a geração de partículas sólidas que poderiam obstruir os microcanais do reator e comprometer a sua utilização.

### 7.3.2 Síntese de 3R1 em processo batelada

Para a síntese de 3R1 em processo batelada, foi adotada a combinação de base e solvente KOH/DMSO e foi determinada a influência da concentração da base, tempo de desprotonação e concentração do reagente 2R1 no rendimento do produto desejado.

No entanto, resultados preliminares do estudo em batelada não apresentaram a formação do intermediário 3R1. A Figura 59 apresenta os cromatogramas de HPLC-UV na síntese de 3R1 com a base KOH e solvente DMSO em processo batelada.

**Figura 59** - Cromatogramas em HPLC-UV para a síntese de 3R1 em processo batelada. Base: KOH e solvente DMSO. (a) tempo de reação de 8 min e (b) tempo de reação de 240 min. Condições de análise: comprimento de onda de 360 nm, eluente isocrático 99/1% acetonitrila/água com vazão de 0,5 mL min<sup>-1</sup>.



Fonte: Autoria própria, 2021.

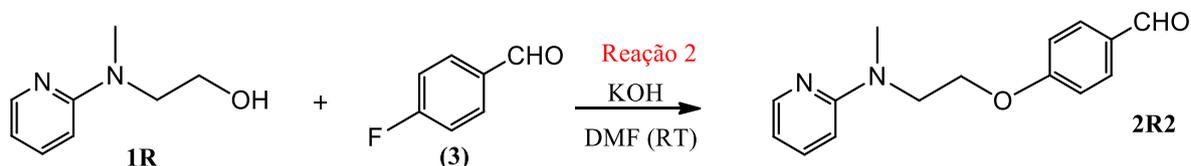
Através dos cromatogramas apresentados na Figura 59, foi possível observar que em dois tempos de reação distintos, 8 min e 4 h, não houve consumo do reagente 2R1 na reação, permanecendo constante, e é representado pelo pico com tempo de retenção de aproximadamente 8,0 min e a formação do intermediário 3R1 também não foi observada.

A síntese de 3R1 com a base KOH e solvente DMSO não apresentou resultados preliminares satisfatórios através das análises em HPLC-UV, equipamento com sensibilidade em ppm (partes por milhão), ao contrário das análises em UHPLC-MS, equipamento com maior sensibilidade, em ppb (partes por bilhão). Desta forma, o estudo deste intermediário não foi continuado.

#### 7.4 RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 2R2

Nesta seção estão apresentados os resultados da síntese do intermediário 2R2 (Figura 60).

**Figura 60-** Esquema de síntese do produto intermediário 2R2.



Fonte: Adaptação (CANTELLO et al., 1994).

##### 7.4.1 Reações de screening de bases e solventes para a síntese de 2R2

Para a síntese do intermediário 2R2 foram realizados, inicialmente ensaios de *screening* em processo batelada para a verificação da combinação de solvente e base mais adequada para a reação, seguindo o planejamento experimental apresentado no item 6.3. Para esta etapa foram utilizadas as bases Hidreto de sódio (NaH), Hidróxido de Sódio (NaOH), Fluoreto de Sódio (NaF), Hidróxido de Potássio (KOH), Carbonato de Potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), Fluoreto de Pótássio (KF), Fluoreto de Estrôncio (SrF<sub>2</sub>) e Fluoreto de Césio (CsF), e os solventes Diclorometano (DCM), 1,4-dioxano (DIOX), Dimetilformamida (DMF), Tetraidrofurano (THF), Dimetilsulfóxido (DMSO), Tolueno (TOL), Acetonitrila (ACN), Metanol (MeOH) e Etanol (EtOH), através de um planejamento fatorial completo com 72 combinações de base e solvente. A presença dos alcoóis metanol e etanol tem a finalidade de promover a transposição para o microrreator, já que estes solventes solubilizam a maioria das bases e sais testados, mesmo que essas bases e sais ataquem a hidroxila do solvente ao invés da hidroxila presente no reagente 1R. As análises quantitativas foram realizadas através da relação de áreas nos cromatogramas obtidos por UHPLC-MS, para cuja análise foi fixado o comprimento de onda de 254 nm, conforme descrito pela Farmacopeia brasileira (ANVISA, 2019), e através de análises em HPLC-UV, cujo método analítico de 2R2, já havia sido desenvolvido anteriormente. A Tabela 18 apresenta os resultados das reações preliminares de *screening* que comprovaram a formação do intermediário 2R2 por análises de UHPLC-MS e HPLC-UV.

**Tabela 18** - Resultados das reações preliminares de *screening* para o produto intermediário 2R2.

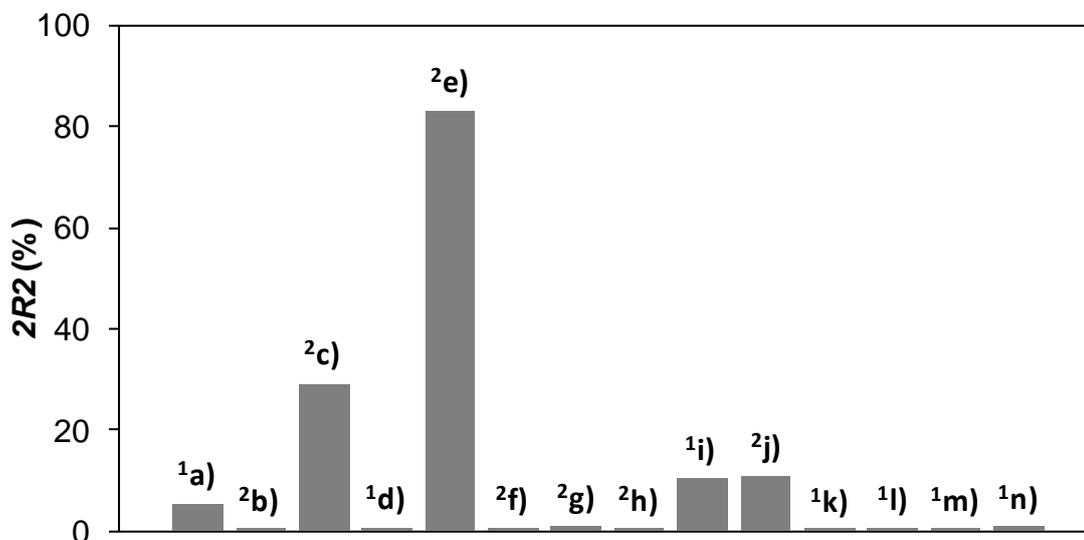
Base / Solvente	2R2 (%)	Base / Solvente	2R2 (%)	Base / Solvente	2R2 (%)	Base / Solvente	2R2 (%)
NaH/DCM	5,4 <sup>a)</sup>	NaF / DMF	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / DMSO	0	SrF <sub>2</sub> / ACN	0
NaOH/DCM	0	KOH / DMF	83,0 <sup>b)</sup>	KF / DMSO	0	CsF / ACN	0
NaF/DCM	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / DMF	0	SrF <sub>2</sub> / DMSO	0	NaH / MeOH	0,11 <sup>a)</sup>
KOH/DCM	0	KF / DMF	0	CsF / DMSO	0	NaOH / MeOH	0
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /DCM	0	SrF <sub>2</sub> / DMF	0	NaH / TOL	0	NaF / MeOH	0
KF/DCM	0	CsF / DMF	0	NaOH / TOL	0	KOH / MeOH	0
SrF <sub>2</sub> /DCM	0	NaH / THF	0	NaF / TOL	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / MeOH	0
CsF/DCM	0	NaOH / THF	0,53 <sup>b)</sup>	KOH / TOL	0	KF / MeOH	0
NaH/DIOX	0	NaF / THF	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / TOL	0	SrF <sub>2</sub> / MeOH	0
NaOH/DIOX	0	KOH / THF	1,0 <sup>b)</sup>	KF / TOL	0	CsF / MeOH	0
NaF/DIOX	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / THF	0	SrF <sub>2</sub> / TOL	0	NaH / EtOH	0,56 <sup>a)</sup>
KOH/DIOX	0,39 <sup>b)</sup>	KF / THF	0	CsF / TOL	0	NaOH / EtOH	0,36 <sup>a)</sup>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / DIOX	0	SrF <sub>2</sub> / THF	0	NaH / ACN	0	NaF / EtOH	0
KF / DIOX	0	CsF / THF	0	NaOH / ACN	0	KOH / EtOH	0,78 <sup>a)</sup>
SrF <sub>2</sub> / DIOX	0	NaH / DMSO	0,44 <sup>b)</sup>	NaF / ACN	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / EtOH	0
CsF / DIOX	0	NaOH / DMSO	10,4 <sup>a)</sup>	KOH / ACN	0	KF / EtOH	0
NaH / DMF	29,3 <sup>b)</sup>	NaF / DMSO	0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / ACN	0	SrF <sub>2</sub> / EtOH	0
NaOH / DMF	0,70 <sup>a)</sup>	KOH / DMSO	11,0 <sup>b)</sup>	KF / ACN	0	CsF / EtOH	0

a) Relação de áreas através das análises de UHPLC-MS; b) Rendimentos obtidos através das análises em HPLC-UV. Fonte: Autoria própria, 2021.

Através dos resultados apresentados na Tabela 18, foi observado que dentre as 72 combinações de base e solvente testadas, 14 apresentaram a formação do intermediário 2R2, sendo elas NaH/DCM, KOH/DIOX, NaH/DMF, NaOH/DMF, KOH/DMF, NaOH/THF, NaH/DMSO, NaOH/DMSO, KOH/DMSO, NaH/MeOH, NaH/EtOH, NaOH/EtOH e KOH/EtOH.

Para estabelecer uma comparação direta entre as combinações de base e solvente que geraram o intermediário 2R2, é apresentada, na Figura 61, a porcentagem de área e rendimento do produto 2R2, obtido através das análises de UHPLC-MS e HPLC-UV.

**Figura 61** - Porcentagem de área obtida dos cromatogramas por UHPLC-MS <sup>(1)</sup> e HPLC-UV <sup>(2)</sup> de 2R2 nas reações preliminares de *screening* para as combinações de base e solvente: **(a)** NaH/DCM, **(b)** KOH/DIOX, **(c)** NaH/DMF, **(d)** NaOH/DMF, **(e)** KOH/DMF, **(f)** NaOH/THF, **(g)** KOH/THF, **(h)** NaH/DMSO, **(i)** NaOH/DMSO, **(j)** KOH/DMSO, **(k)** NaH/MeOH, **(l)** NaH/EtOH, **(m)** NaOH/EtOH e **(n)** KOH/EtOH.



Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura 61 mostra que a combinação KOH/DMF apresentou a formação de 83,0% de 2R2, seguido pela NaH/DMF com 29,3%. As combinações NaOH/DMSO e KOH/DMSO, apresentaram respectivamente a formação de 10,4 e 11,0% de 2R2. A combinação NaH/DCM apresentou a formação de 5,4% de 2R2. As demais combinações de base e solvente apresentaram formação de 2R2 variando entre 0,11 e 1,0%.

Desta forma, as combinações KOH/DMF e NaH/DMF se mostraram promissoras na síntese de 2R2 e estas combinações foram adotadas para o estudo detalhado do processo em batelada. A síntese deste intermediário não foi feita em fluxo nos microrreatores, pois, dentre as combinações testadas houve a geração de partículas sólidas que poderiam obstruir os microcanais do reator e comprometer a sua utilização.

#### 7.4.2 Síntese de 2R2 em processo batelada

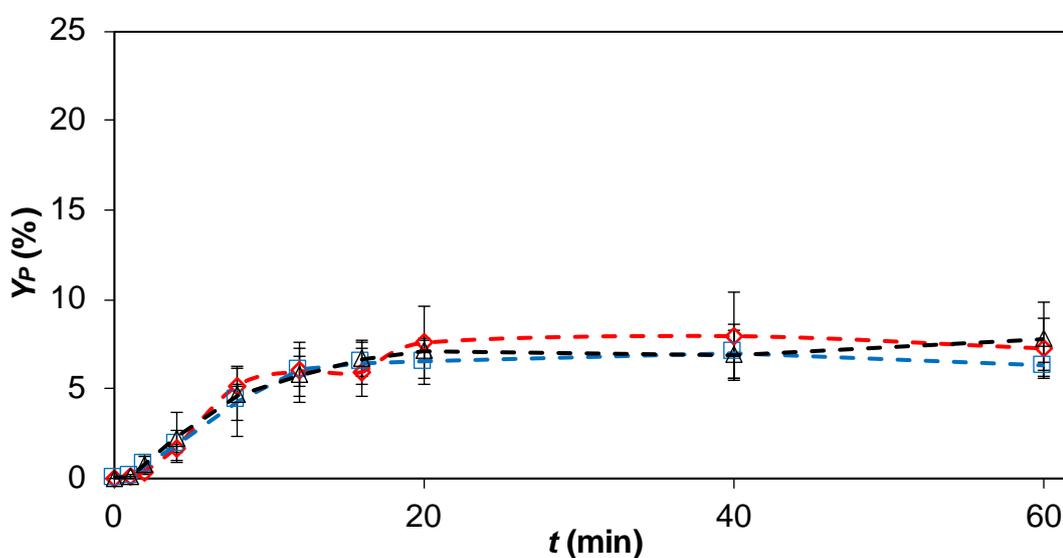
Para a síntese de 2R2 em processo batelada foram adotadas as combinações de base e solvente NaH/DMF e KOH/DMF e foi estudada a influência dos parâmetros concentração da base, tempo de desprotonação e concentração do reagente 4-fluorbenzaldeído no rendimento do produto desejado.

#### 7.4.2.1 Síntese de 2R2 para a base NaH e solvente DMF

Para a síntese de 2R2 com a base NaH e solvente DMF, foi verificada a influência da concentração de NaH (1,0 e 2,0 eq.; 0,17 e 0,34 M), tempo de desprotonação (10, 20 e 30 min) e concentração do reagente 4-fluorbenzaldeído (1,0 e 2,0 eq.; 0,17 e 0,34 M). O tempo de reação estudado foi de 4 h, no entanto, a partir de 60 min de reação não foram observadas variações significativas no rendimento de 2R2.

A Figura 62 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 em processo batelada ao longo de 60 min, com a base NaH (0,17 M), em 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 62** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,17 M); reagente: 4-fluórbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

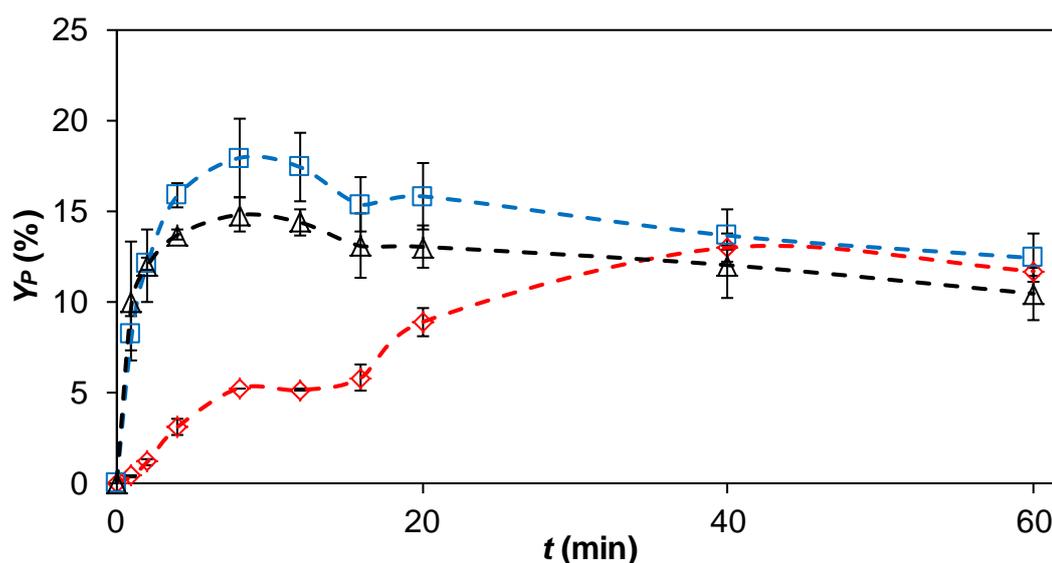
Os resultados apresentados na Figura 62 mostram que as reações utilizando a base NaH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF à 25 °C, apresentaram rendimentos de 2R2 próximos de  $8,0 \pm 2,4\%$  ( $t = 40$  min),  $7,0 \pm 1,5\%$  ( $t = 40$  min) e  $7,8 \pm 2,1\%$  ( $t = 60$  min) para os tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

Para as reações de 2R2 com NaH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF, foi observado que o aumento do tempo de desprotonação não influenciou significativamente o processo, já que a variação de rendimento de 2R2 para os tempos testados foi mínima, com variação máxima de 1,0%.

Para todos os tempos de desprotonação testados a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 20$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

A Figura 63 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 no processo batelada ao longo de 60 min utilizando a base NaH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 63** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,34 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 63 mostram que a reação utilizando NaH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF à 25 °C, apresentou  $18,0 \pm 2,2\%$  de rendimento aos 8 min de reação para o tempo de desprotonação de 20 min. Para o mesmo instante e tempo de desprotonação de 30 min obteve-se o rendimento de  $14,8 \pm 1,0\%$ . Com o tempo de desprotonação de 10 min foi obtido o rendimento de  $13,0 \pm 0,1\%$  para  $t = 40$  min.

Para tempos de desprotonação de 20 e 30 min, foi observado um decréscimo nos valores de rendimento partindo de  $t = 8$  min ( $18,0 \pm 2,2\%$  e  $14,8 \pm 1,0\%$ ) até  $t = 60$  min ( $12,4 \pm 1,3\%$  e  $10,5 \pm 1,5\%$ ). A queda de rendimento em função do aumento de  $t$ , pode indicar que possíveis reações consecutivas de degradação do produto 2R2 possam ter ocorrido para estes tempos de desprotonação.

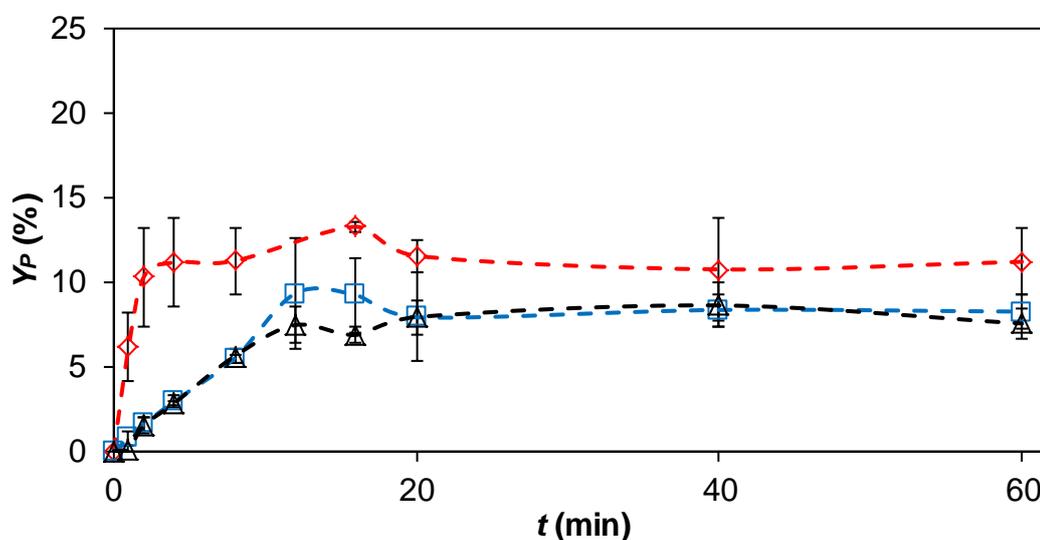
Para as reações de 2R2 com NaH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF, foi observado que o maior rendimento (18%) foi obtido para tempo de desprotonação de 20 min.

Para tempo de desprotonação maior que de 20 min houve um decréscimo no rendimento de 2R2, de 18,0% (20 min) para 14,8% (30 min).

Para tempo de desprotonação de 10 min, a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 40$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. Para tempos de desprotonação de 20 e 30 min, a ocorrência de reações consecutivas de degradação do produto é favorecida em  $t > 8$  min.

A Figura 64 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 no processo batelada ao longo de 60 min, utilizando a base NaH (0,17 M), em 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 64** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,17 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); tempo de desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 64 mostram que a reação utilizando NaH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF à 25 °C, apresentou rendimento de  $13,3 \pm 1,0\%$  aos 16 min de reação para o tempo de desprotonação de 10 min, seguido pelo tempo de desprotonação de 20 min, com rendimento de 2R2 de  $9,3 \pm 3,3\%$  em  $t = 12$  min. Para o tempo de desprotonação de 30 min foi obtido o rendimento de  $8,6 \pm 1,3\%$  em  $t = 40$  min.

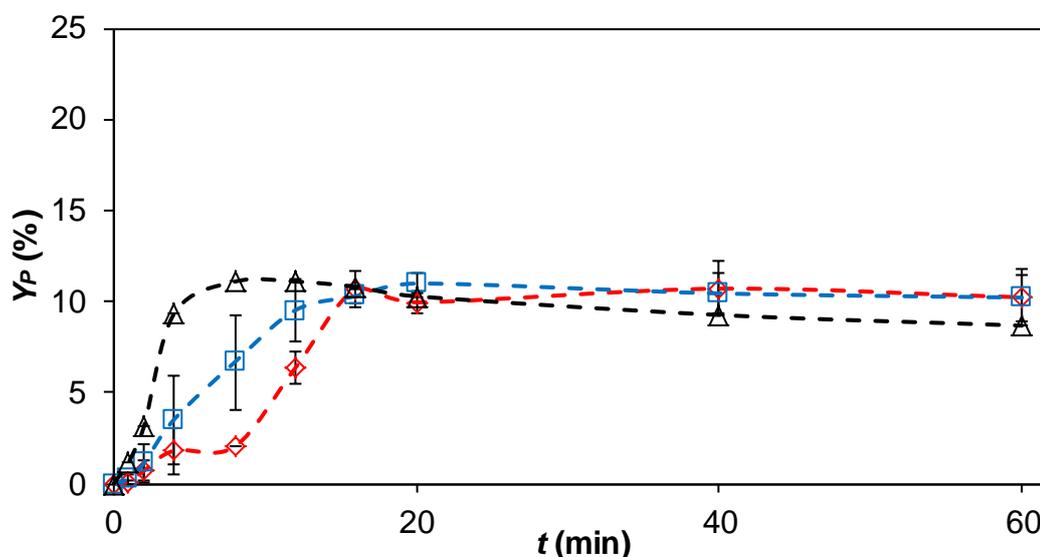
Para as reações de 2R2 com NaH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF, foi observado que o maior rendimento (13,3%) foi obtido para tempo de desprotonação de 10

min. Para tempos de desprotonação maiores que 10 min houve um decréscimo no rendimento de 2R2, de 13,3% (10 min) para 9,3% (20 min) e 8,6% (30 min).

Para todos os tempos de desprotonação testados a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 20$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

A Figura 65 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 em processo batelada ao longo de 60 min, utilizando a base NaH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 65** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: NaH (0,34 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); tempo de desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 65 mostram que as reações utilizando NaH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF à 25 °C, apresentaram rendimentos de 2R2 próximos, de cerca de  $10,7 \pm 1,5\%$  ( $t = 40$  min),  $11,0 \pm 0,5\%$  ( $t = 20$  min) e  $11,1 \pm 0\%$  ( $t = 12$  min), para tempos de desprotonação de 10, 20 e 30, respectivamente.

Para as reações de 2R2 com NaH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF, foi observado que o aumento do tempo de desprotonação não influenciou o processo significativamente, já que a variação de rendimento de 2R2 entre os tempos testados é mínima, com variação máxima de 0,4%.

Para todos os tempos de desprotonação testados a estabilidade da reação foi atingida aos 30 min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

Um sumário dos resultados da influência do tempo de desprotonação, concentração de NaH e 4-fluorbenzaldeído, estão mostrados na Tabela 19.

**Tabela 19** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) em processo batelada. Base: NaH; reagente: 4-fluorbenzaldeído; solvente: DMF; tempo de desprotonação = 10, 20 e 30 min;  $t$  = tempo de reação.

$C_{\text{NaH}}$ (M)	Tempo de desprotonação (min)	$C_{\text{4-fluorbenzaldeído}}$ (M)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)
0,17	10	0,17	$8,0 \pm 2,4$	40
0,17	20	0,17	$7,0 \pm 1,5$	40
0,17	30	0,17	$7,8 \pm 2,1$	60
0,34	10	0,17	$13,0 \pm 0,1$	40
0,34	20	0,17	$18,0 \pm 2,2$	8
0,34	30	0,17	$14,8 \pm 1,0$	8
0,17	10	0,34	$13,1 \pm 1,0$	16
0,17	20	0,34	$9,3 \pm 3,3$	12
0,17	30	0,34	$8,6 \pm 1,3$	40
0,34	10	0,34	$10,7 \pm 1,5$	40
0,34	20	0,34	$11,0 \pm 0,5$	20
0,34	30	0,34	$11,1 \pm 0$	12

Fonte: Autoria própria, 2021.

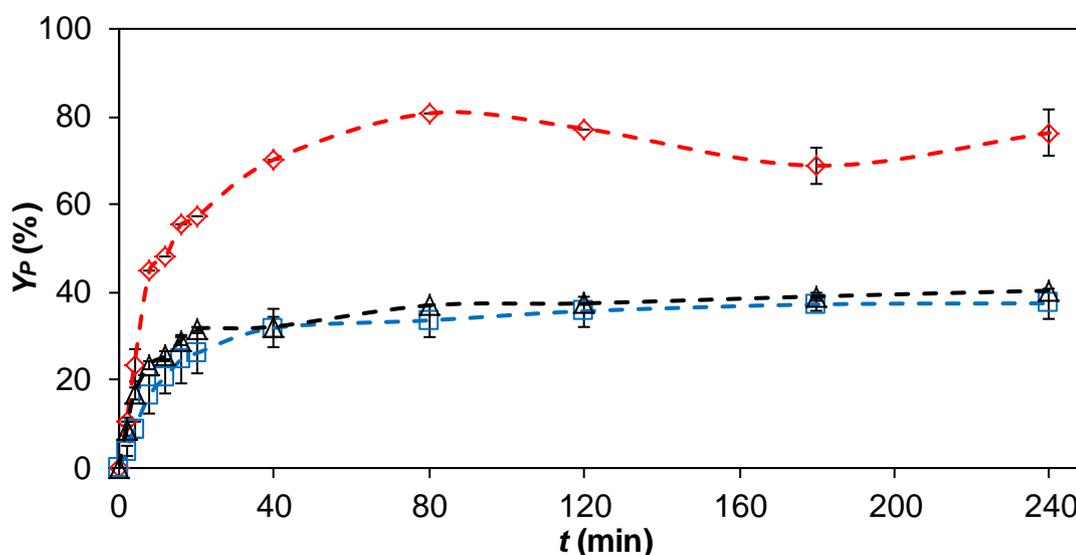
Os resultados apresentados na Tabela 19 mostram que as reações realizadas utilizando a base NaH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF se mostraram mais eficazes. Nesta condição, o tempo de desprotonação de 20 min apresentou o rendimento de  $18,0 \pm 2,2\%$ , seguido pelo tempo de desprotonação de 30 min ( $14,8 \pm 1,0\%$ ) e 10 min ( $13,0 \pm 0,1\%$ ). Para as demais condições testadas os rendimentos de 2R2 foram próximos, com variação máxima de 4,1%. Cantello et al. (1994) apresentaram para a mesma reação em NaH e DMF o rendimento mássico de 2R2 de 48% em 18 h de reação. No entanto, esta diferença de valores é devida a diferentes métodos de determinação do rendimento do produto, principalmente em termos de procedimentos analíticos, purificação e balanço material. Quanto ao tempo de reação, foi verificado que o rendimento máximo de 2R2 é obtido em 8 min de reação e que tempos de reação acima de 8 min podem favorecer reações consecutivas de degradação do produto. Desta forma, não são necessárias as 18 h de reação citadas na literatura e a síntese de 2R2 em NaH e DMF foi reduzida da ordem de horas para minutos.

#### 7.4.2.2 Síntese de 2R2 para a base KOH e solvente DMF

Para a síntese de 2R2 com a base KOH e solvente DMF, foi verificada a influência da concentração de KOH (1,0 e 2,0 eq.; 0,17 e 0,34 M), tempo de desprotonação (10, 20 e 30 min) e concentração do reagente 4-fluorbenzaldeído (1,0 e 2,0 eq.; 0,17 e 0,34 M) no rendimento de 2R2.

A Figura 66 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 em processo batelada ao longo de 4 h, com a base KOH (0,17 M), em 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 66** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,17 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: (◇) 10 min, (□) 20 min e (Δ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

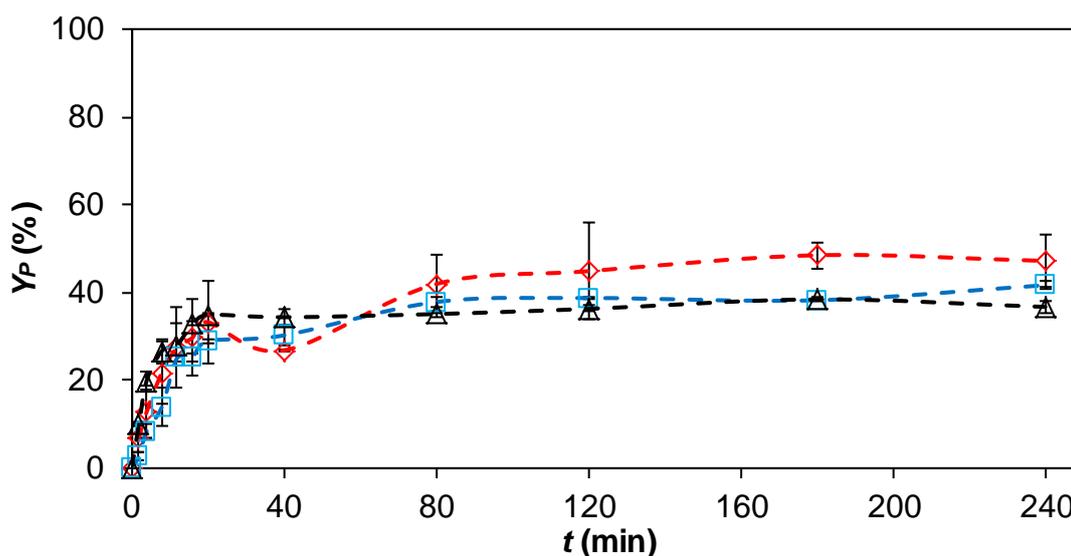
Os resultados apresentados na Figura 66 mostram que a reação utilizando KOH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF à 25 °C, apresentou rendimento de  $80,8 \pm 0\%$  aos 80 min de reação para o tempo de desprotonação de 10 min, seguido pelos tempo de desprotonação de 20 e 30 min, com rendimentos próximos de 2R2 de  $37,5 \pm 3,4\%$  e  $40,4 \pm 2,4\%$ , respectivamente, em  $t = 240$  min.

Para as reações de 2R2 com KOH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF, foi observado que o maior rendimento (80,8%) foi obtido para tempo de desprotonação de 10 min. Para tempos de desprotonação maiores que 10 min houve um decréscimo no rendimento de 2R2, de 80,8% (10 min) para 37,5% (20 min) e 40,4% (30 min).

Para todos os tempos de desprotonação testados a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 80$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

A Figura 67 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 em processo batelada ao longo de 4 h, utilizando a base KOH (0,34 M), em 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 67** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,34 M); reagente: 4-fluorbenzaldeído (0,17 M); tempo de desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

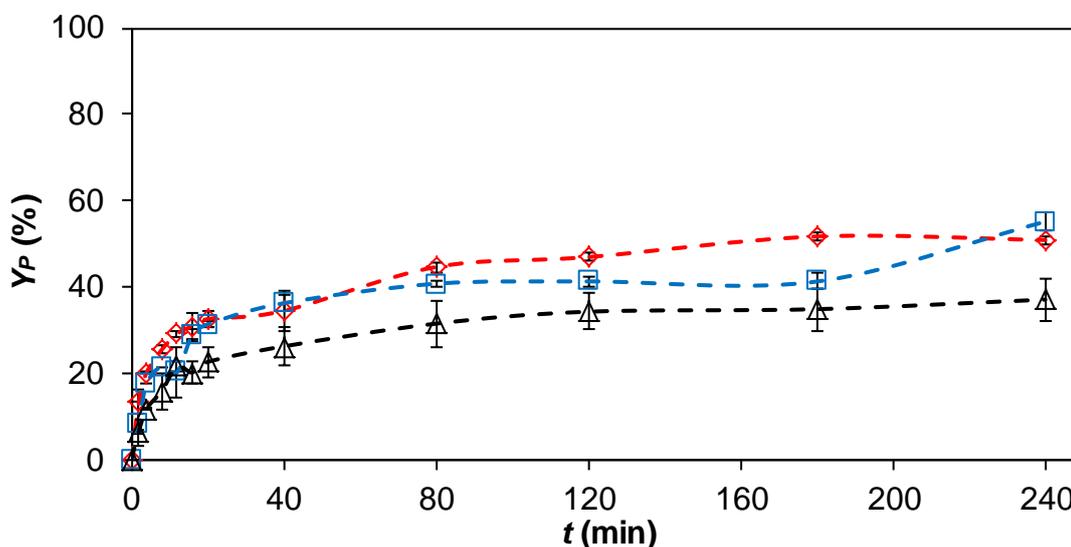
Os resultados apresentados na Figura 67 mostram que a reação utilizando KOH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF à 25 °C, apresentou rendimento de  $48,5 \pm 3,0\%$  aos 180 min de reação para o tempo de desprotonação de 10 min, seguido pelo tempo de desprotonação de 20 min, com rendimento de 2R2 de  $41,7 \pm 0,8\%$  em  $t = 240$  min. Para o tempo de desprotonação de 30 min foi obtido o rendimento de  $38,4 \pm 0,6\%$  em  $t = 180$  min.

Para as reações de 2R2 com KOH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,17 M) e DMF, foi observado que o maior rendimento (48,5%) foi obtido para tempo de desprotonação de 10 min. Para tempos de desprotonação maiores que 10 min houve um decréscimo no rendimento de 2R2, de 48,5% (10 min) para 41,7% (20 min) e 38,4% (30 min).

Para todos os tempos de desprotonação testados a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 80$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

A Figura 68 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 em processo batelada ao longo de 4 h, utilizando a base KOH (0,17 M), em 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 68** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,17 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); tempo de desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 68 mostram que a reação utilizando KOH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF à 25 °C, apresentou rendimento de  $55,2 \pm 2,1\%$  aos 240 min de reação para o tempo de desprotonação de 20 min. Para o mesmo instante e tempos de desprotonação de 10 e 30 min obteve-se os rendimentos de  $51,7 \pm 0,9\%$  e  $37,1 \pm 4,9\%$ , respectivamente.

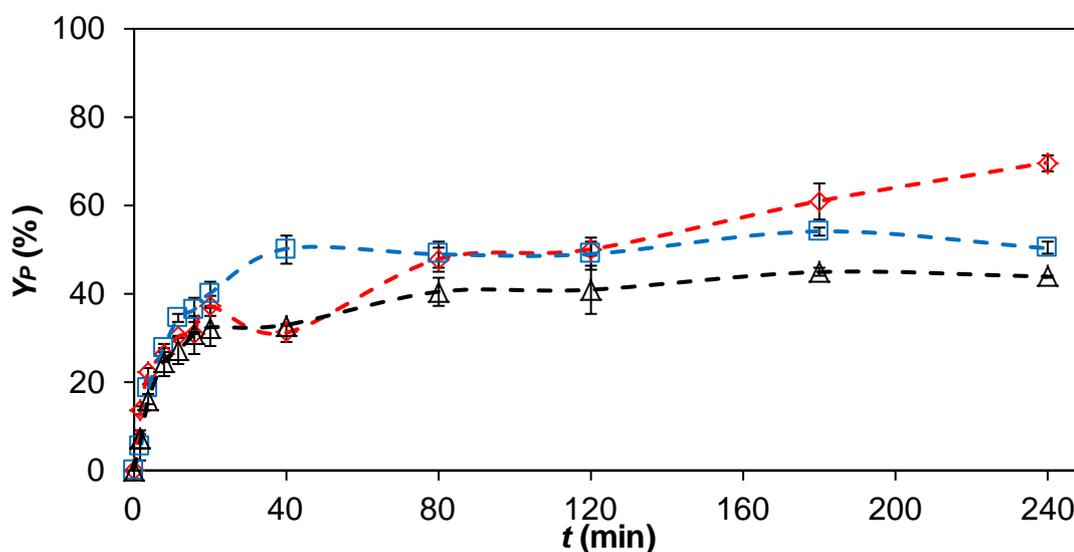
Para as reações de 2R2 com KOH (0,17 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF, foi observado que o maior rendimento (55,2%) foi obtido para tempo de desprotonação de 20 min. Para tempo de desprotonação maior que 20 min houve um decréscimo no rendimento de 2R2, de 55,2% (20 min) para 37,1% (30 min).

Para todos os tempos de desprotonação testados, com exceção de 20 min, a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 80$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. O tempo de desprotonação de 20 min ainda apresenta uma tendência de crescimento para  $t > 240$  min, sendo possível obter valores maiores de rendimento de 2R2.

A Figura 69 apresenta os resultados de rendimento de 2R2 em processo batelada ao

longo de 4 h, utilizando a base KOH (0,34 M), em 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e solvente DMF com tempos de desprotonação de 10, 20 e 30 min.

**Figura 69** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) para as reações em processo batelada. Solvente: DMF; base: KOH (0,34 M); reagente: 4-flúorbenzaldeído (0,34 M); desprotonação: ( $\diamond$ ) 10 min, ( $\square$ ) 20 min e ( $\Delta$ ) 30 min; temperatura = 25 °C;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 69 mostram que a reação utilizando KOH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF à 25 °C, apresentou rendimento de  $69,9 \pm 1,9\%$  aos 240 min de reação para o tempo de desprotonação de 10 min. Para tempos de desprotonação de 20 e 30 min obteve-se rendimento de  $54,3 \pm 0,8\%$  e  $45,1 \pm 0,1\%$ , respectivamente, aos 180 min de tempo de reação.

Para as reações de 2R2 com KOH (0,34 M), 4-fluorbenzaldeído (0,34 M) e DMF, foi observado que o maior rendimento (69,9%) foi obtido para tempo de desprotonação de 10 min. Para tempos de desprotonação maiores que 10 min houve um decréscimo no rendimento de 2R2, de 69,9% (10 min) para 54,3% (20 min) e 45,1% (30 min).

Para todos os tempos de desprotonação testados, com exceção de 10 min, a estabilidade da reação foi atingida em  $t = 80$  min, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. O tempo de desprotonação de 10 min ainda apresenta uma tendência de crescimento para  $t > 240$  min, sendo possível obter valores maiores de rendimento de 2R2.

Um sumário dos resultados da influência do tempo de desprotonação, concentração de KOH e 4-fluorbenzaldeído, estão mostrados na Tabela 20.

**Tabela 20** - Rendimento do produto intermediário 2R2 ( $Y_p$ ) em processo batelada. Base: KOH; reagente: 4-fluorbenzaldeído; solvente: DMF; tempo de desprotonação = 10, 20 e 30 min;  $t$  = tempo de reação.

$C_{\text{KOH}}$ (M)	Tempo de desprotonação (min)	$C_{\text{4-fluorbenzaldeído}}$ (M)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)
0,17	10	0,17 M	$80,8 \pm 0$	80
0,17	20	0,17 M	$37,5 \pm 3,4$	240
0,17	30	0,17 M	$40,4 \pm 2,4$	240
0,34	10	0,17 M	$48,5 \pm 3,0$	180
0,34	20	0,17 M	$41,7 \pm 0,8$	240
0,34	30	0,17 M	$38,4 \pm 0,6$	180
0,17	10	0,34 M	$51,7 \pm 0,9$	180
0,17	20	0,34 M	$55,2 \pm 2,1$	240
0,17	30	0,34 M	$37,1 \pm 4,9$	180
0,34	10	0,34 M	$69,9 \pm 1,9$	240
0,34	20	0,34 M	$54,3 \pm 0,8$	180
0,34	30	0,34 M	$45,1 \pm 1,0$	180

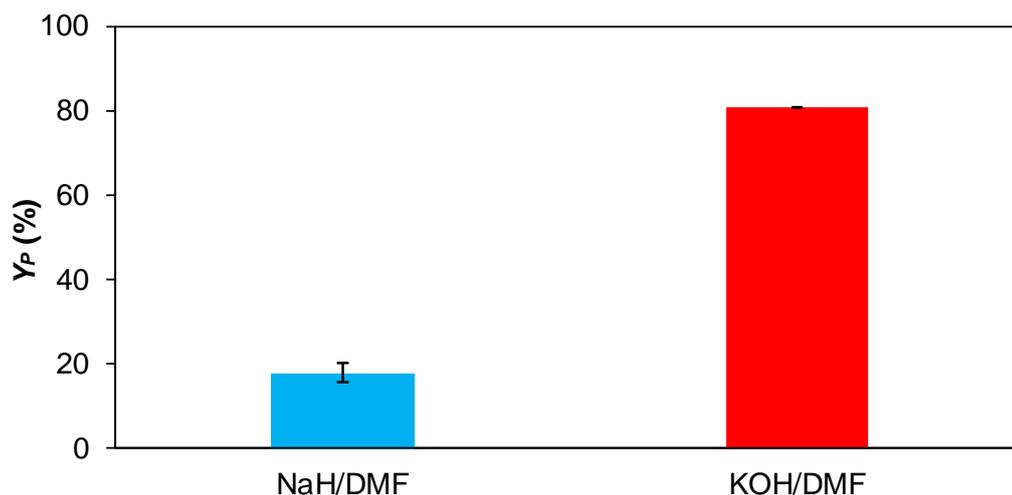
Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Tabela 20 mostram que o maior rendimento ( $80,8 \pm 0\%$ ) foi obtido para concentração de KOH 0,17 M, concentração de 4-fluorbenzaldeído 0,17 M e tempo de desprotonação de 10 min. Concentrações maiores de base e de 4-fluorbenzaldeído e tempos maiores de desprotonação resultaram em rendimentos menores talvez devido ao favorecimento de reações paralelas e/ou consecutivas. Ravindranath et al. (2010) realizaram a mesma reação em KOH e DMF ao longo de 10 h, porém, não indicam o rendimento obtido, tornando os resultados da síntese de 2R2 com KOH em DMF inéditos. Quanto ao tempo de reação, foi verificado que o rendimento máximo de 2R2 é obtido em 80 min, não sendo necessárias as 10 h de reação citadas na literatura, reduzindo o tempo de reação de síntese de 2R2 com KOH em DMF da ordem de horas para minutos.

#### 7.4.2.3 Comparação entre as combinações de base e solvente NaH/DMF e KOH/DMF

Após a realização do estudo detalhado em processo batelada para as combinações KOH/DMF e NaH/DMF, foi possível estabelecer uma comparação direta entre elas nas respectivas condições ótimas de concentração da base, concentração de 4-fluorbenzaldeído e tempo de desprotonação. Estes resultados estão mostrados na Figura 70.

**Figura 70** - Comparação do rendimento de 2R2 ( $Y_p$ ) em processo batelada para as combinações base e solvente NaH/DMF (■) e KOH/DMF (■).



Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura 70 mostra que os rendimentos de 2R2 obtidos com as combinações KOH/DMF e NaH/DMF foram de 80,8 e 18,0% para tempos de reação de 80 e 8 min, respectivamente. No entanto, para a base NaH foi verificado que reações consecutivas de degradação do produto podem ocorrer. Para ambos os casos foi reduzido o tempo de reação da ordem de horas para minutos (CANTELLO et al., 1994; RAVINDRANATH et al., 2010). A purificação cromatográfica em coluna do produto 2R2 obtido no meio reacional contendo KOH/DMF foi mais fácil do que o produto 2R2 obtido no meio com NaH/DMF, como apresentado na Figura 71.

**Figura 71** - Purificação em coluna cromatográfica do produto 2R2 obtido com a utilização da base KOH e solvente DMF. Fase móvel de hexano e acetato de etila (5:1 v/v).  $R_f$  (2R2) = 0,48.

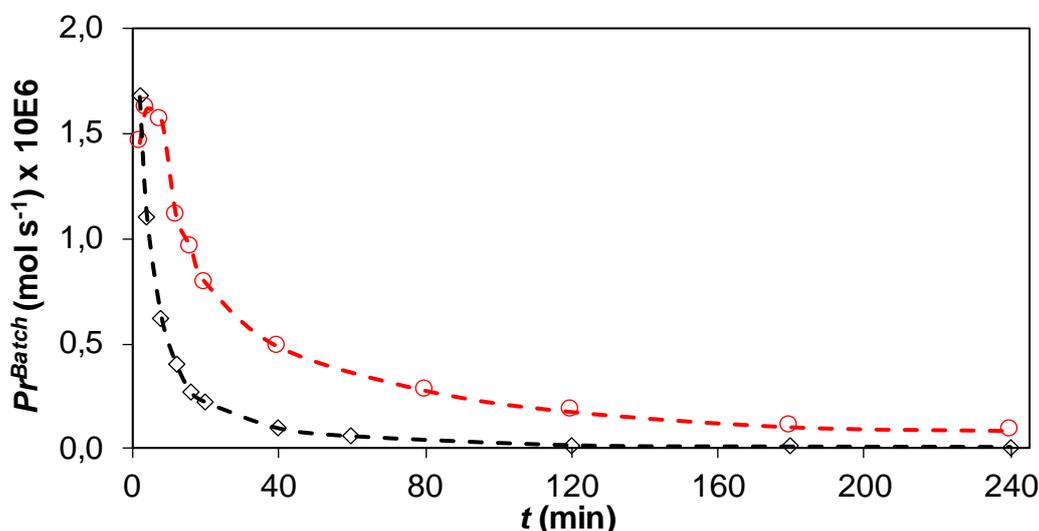


Fonte: Autoria própria, 2021.

Outro parâmetro utilizado na comparação entre os dois processos de síntese de 2R2, é a produção média. Este parâmetro é de suma importância para a verificação da viabilidade de ampliação da escala de produção para a escala industrial. A Figura 72 apresenta os resultados

de produção média no processo batelada para as combinações de base e solvente KOH/DMF (KOH – 0,17 M; 4-fluorbenzaldeído – 0,17 M; tempo de desprotonação de 10 min) e NaH/DMF (NaH – 0,34 M; 4-fluorbenzaldeído – 0,17 M; tempo de desprotonação de 20 min).

**Figura 72** - Produção média ( $P_{r}^{Batch}$ ) de um reator batelada com volume total de 10 mL à 25 °C, para as combinações de solvente e base KOH/DMF (○) e NaH/DMF (◇).



Fonte: Autoria própria, 2021.

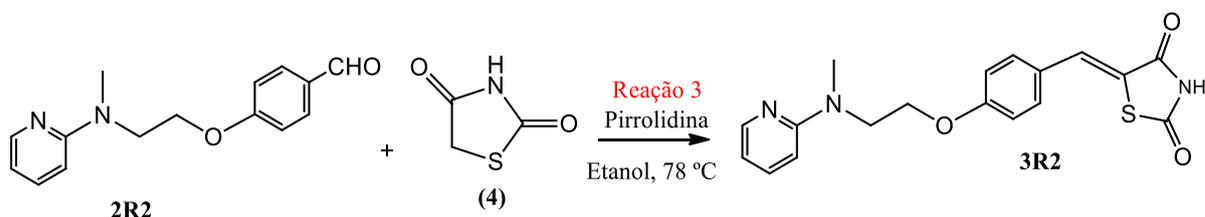
A Figura 72 mostra que para a síntese de 2R2 com a utilização de base e solvente KOH/DMF a produção média diminui de  $1,46 \times 10^{-6}$  para  $0,18 \times 10^{-6} \text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo de reação de 2 para 120 min, respectivamente, e não houve variações significativas da taxa de produção média para  $t > 120$  min. O mesmo comportamento foi observado para a combinação de base e solvente NaH/DMF, para qual obteve-se produção média de  $1,67 \times 10^{-6}$  e  $0,014 \times 10^{-6} \text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo de reação de 2 para 120 min, respectivamente.

Ao comparar as duas condições de síntese de 2R2, é observado que nos tempos iniciais a produção média para as combinações KOH/DMF e NaH/DMF são muito próximas, cerca de  $1,46 \times 10^{-6}$  e  $1,67 \times 10^{-6} \text{ mol s}^{-1}$ , respectivamente. No entanto, para tempos de reação mais longos a produção média para KOH/DMF são significativamente maiores do que a obtida para NaH/DMF. Desta forma, para a síntese de 2R2 é recomendada a utilização da base e solvente KOH/DMF, devido aos valores elevados de rendimento de produto e de taxa de produção média, tornando promissor o escalonamento do processo para um reator industrial, operando em temperatura ambiente, sendo possível obter um produto com elevado grau de pureza e, portanto, de fácil purificação.

## 7.5 RESULTADOS DA SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 3R2

Nesta seção estão apresentados os resultados da síntese do intermediário 3R2 (Figura 73).

**Figura 73** - Esquema de síntese do produto intermediário 3R2.



Fonte: Adaptação (JAWALE; PRATAP; MANE, 2012; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015).

### 7.5.1 Síntese de 3R2 em processo batelada

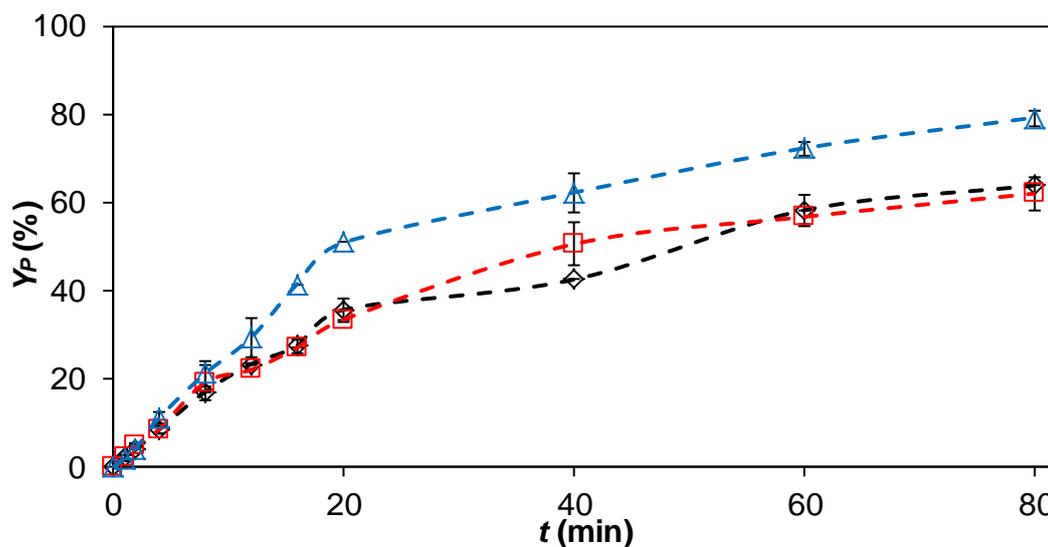
Primeiramente, foram realizados ensaios em processo batelada para a determinação da concentração ótima de pirrolidina e determinação do solvente mais adequado para a reação, com o objetivo de maximizar o rendimento do produto, seguindo o planejamento experimental apresentado no item 6.2.

#### 7.5.1.1 Determinação da concentração ótima de pirrolidina

Para a determinação da concentração ótima de pirrolidina, foram testados os solventes metanol, etanol e n-propanol nas respectivas temperaturas de ebulição normal (*Teb*), 65, 78 e 98 °C, e concentrações de pirrolidina 0,025, 0,029 e 0,033 M.

A Figura 74 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 nas concentrações de pirrolidina de 0,025, 0,029 e 0,033 M para o solvente metanol a 65 °C (*Teb*) ao longo de 80 min de reação.

**Figura 74** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solvente: metanol (65 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\diamond$ ) 0,025, ( $\square$ ) 0,029 e ( $\triangle$ ) 0,033 M;  $C_{TZD} = 0,033$  M;  $C_{2R2} = 0,033$  M;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

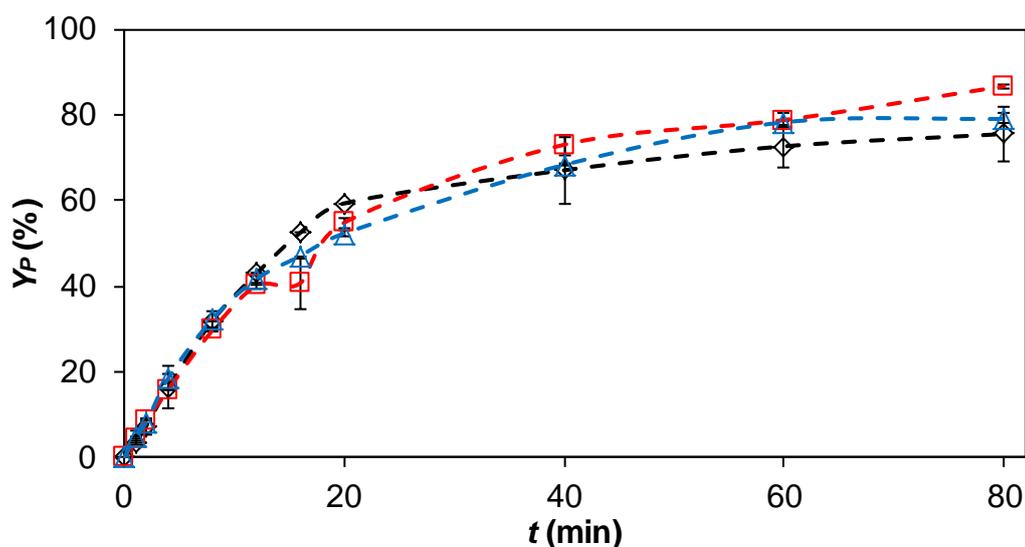
A Figura 74 mostra que os rendimentos de 3R2 obtidos foram de  $79,5 \pm 1,8$ ,  $64,0 \pm 0$  e  $62,2 \pm 3,8\%$  para concentrações de pirrolidina de 0,033, 0,025 e 0,029 M, respectivamente, no final da reação, 80 min.

Estes resultados mostram que o maior rendimento, 79,5%, foi obtido em metanol para a maior concentração de pirrolidina e no final do ensaio, 80 min. A inclinação positiva da curva de rendimento para a concentração de 0,033 M no final do ensaio, sugere que maiores rendimentos poderiam ser obtidos para tempo de reação maior que 80 min e concentração de pirrolidina maior que 0,033 M.

Para as concentrações de pirrolidina de 0,025 e 0,029 M, a estabilidade da reação foi atingida aos 60 min de reação, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

A Figura 75 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 para concentrações de pirrolidina de 0,025, 0,029 e 0,033 M para o solvente etanol a 78 °C ( $T_{eb}$ ) ao longo de 80 min de reação.

**Figura 75** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solvente: etanol (78 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\diamond$ ) 0,025, ( $\square$ ) 0,029 e ( $\triangle$ ) 0,033 M;  $C_{TZD} = 0,033$  M;  $C_{2R2} = 0,033$  M;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

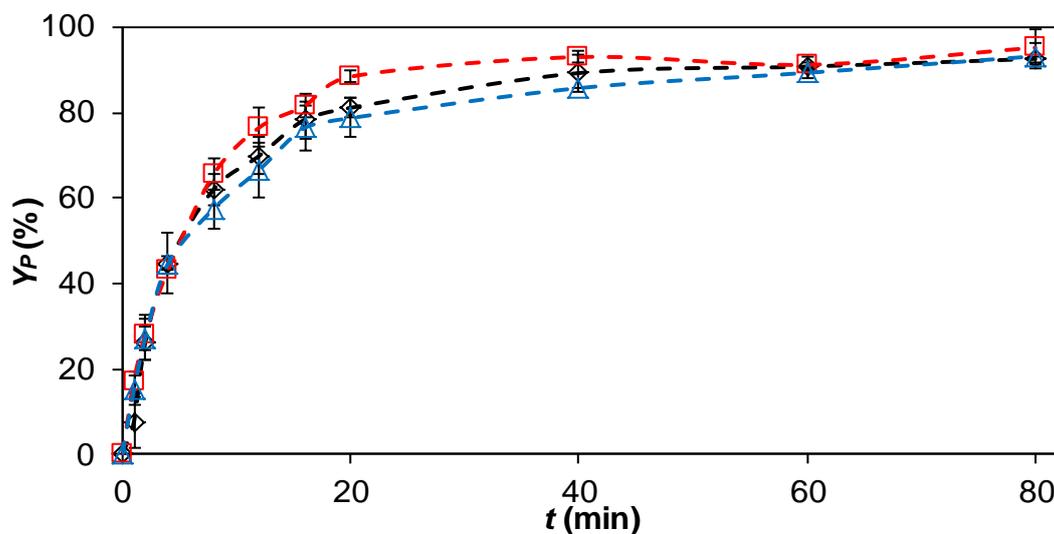
A Figura 75 mostram que os rendimentos de 3R2 obtidos foram de  $86,7 \pm 0,5$ ,  $79,1 \pm 1,2$  e  $75,5 \pm 6,4\%$  para concentrações de pirrolidina de 0,029, 0,033 e 0,025 M, respectivamente, no final da reação, 80 min.

Estes resultados mostram que o maior rendimento, 86,7%, foi obtido em etanol para a concentração de pirrolidina de 0,029 M, no final do ensaio, 80 min. A inclinação positiva da curva de rendimento no final do ensaio sugere que maiores rendimentos poderiam ser obtidos para tempo de reação maior que 80 min.

Para as concentrações de pirrolidina de 0,025 M e 0,033 M, a estabilidade da reação foi atingida aos 60 min de reação, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

A Figura 76 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 para concentrações de pirrolidina de 0,025, 0,029 e 0,033 M para o solvente n-propanol a 98 °C ( $T_{eb}$ ) ao longo de 80 min de reação.

**Figura 76** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no em processo batelada. Solvente: n-propanol (98 °C); concentrações de pirrolidina: ( $\diamond$ ) 0,025, ( $\square$ ) 0,029 e ( $\triangle$ ) 0,033 M;  $C_{TZD} = 0,033$  M;  $C_{2R2} = 0,033$  M;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura 76 mostram que os rendimentos de 3R2 obtidos foram de  $95,2 \pm 4,1$ ,  $93,2 \pm 2,9$  e  $92,6 \pm 0,7\%$  para concentrações de pirrolidina de 0,029, 0,033 e 0,025 M, respectivamente, no final da reação, 80 min.

Para as reações de 3R2 em n-propanol, foi observado que o aumento da concentração de pirrolidina não influenciou significativamente o processo, já que a variação de rendimento de 3R2 entre as concentrações de pirrolidina testadas foi mínima, com variação máxima de 2,6%.

Para as todas as concentrações de pirrolidina a estabilidade da reação foi atingida aos 60 min de reação, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que em tempos de reação maiores a variabilidade dos valores de rendimento é mínima.

Um sumário dos resultados obtidos na síntese de 3R2 em metanol, etanol e n-propanol, é apresentado na Tabela 21.

**Tabela 21** – Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada.  $C_{\text{pirrolidina}}$  = concentração de pirrolidina; Solventes = metanol (65 °C), etanol (78 °C) e n-propanol (98 °C);  $t$  = tempo de reação = 80 min.

$t = 80 \text{ min}$			
$C_{\text{pirrolidina}}$	Solvente		
	Metanol ( $Y_p\%$ )	Etanol ( $Y_p\%$ )	n-Propanol ( $Y_p\%$ )
0,025 M	64,0 ± 0	75,5 ± 6,4	92,6 ± 0,7
0,029 M	62,2 ± 3,8	86,7 ± 0,5	95,2 ± 4,1
0,033 M	79,5 ± 1,8	79,1 ± 1,2	93,2 ± 2,9

Fonte: Autoria própria, 2021.

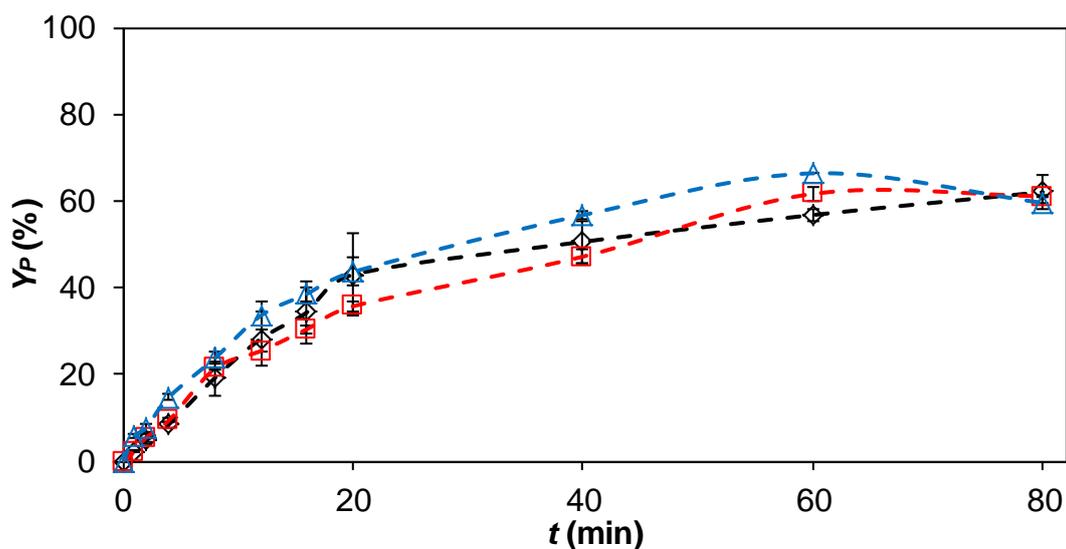
A Tabela 21 mostra que nos solventes testados foram obtidos os maiores rendimentos de 3R2 para a concentração de pirrolidina de 0,029 M, com exceção do metanol, que obteve 79,5 ± 1,8% de rendimento na concentração de pirrolidina de 0,033 M e tempo de reação de 80 min. Para os solventes etanol e n-propanol e concentração de pirrolidina de 0,029 M, foram obtidos os rendimentos de 86,7 ± 0,5% e 95,2 ± 4,1%, respectivamente, em 80 min de tempo de reação.

#### 7.5.1.2 Determinação do solvente e temperatura mais adequados na síntese de 3R2

Para determinação do solvente mais adequado para a síntese de 3R2, foram realizados ensaios nos solventes metanol, etanol e n-propanol, à temperaturas de 65 e 78 °C sendo mantida a concentração de pirrolidina em 0,029 M.

A Figura 77 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 para os solventes metanol, etanol e n-propanol na concentração de pirrolidina de 0,029 M e temperatura do meio reacional de 65 °C.

**Figura 77** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solventes: ( $\diamond$ ) metanol, ( $\square$ ) etanol e ( $\Delta$ ) n-propanol; temperatura = 65 °C;  $C_{pirrolidina} = 0,029$  M;  $C_{TZD} = 0,033$  M;  $C_{2R2} = 0,033$  M;  $t$  = tempo de reação.

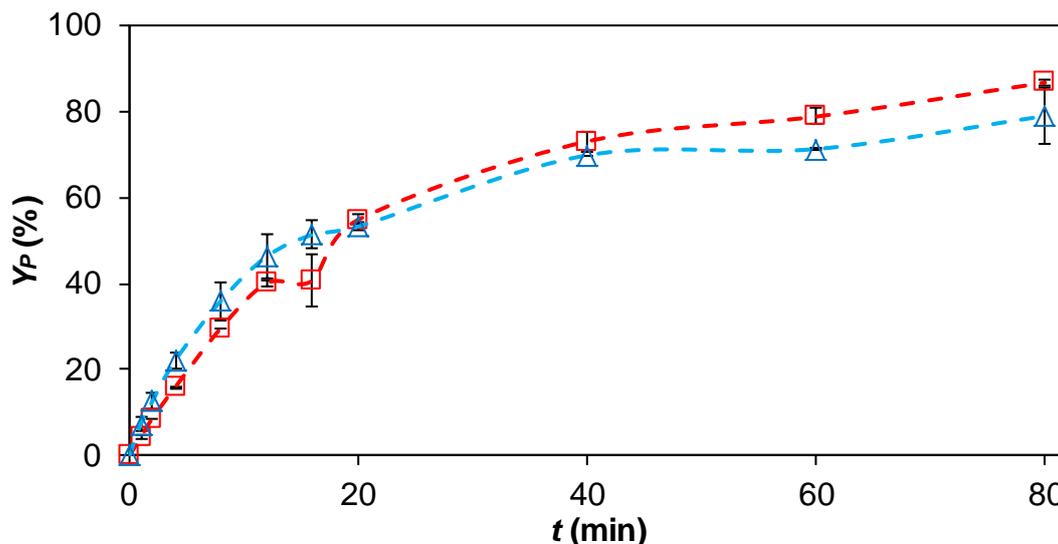


Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura 77 mostra que os maiores rendimentos obtidos aos 60 min de reação foram de  $66,5 \pm 0,1$ ,  $61,8 \pm 1,8$  e  $56,9 \pm 1,4\%$  para o n-propanol, etanol e metanol, respectivamente, enquanto que aos 80 min foram de  $62,2 \pm 3,8$ ,  $61,2 \pm 0,1$  e  $59,7 \pm 0\%$  para o metanol, etanol e n-propanol, respectivamente. Desta forma, constata-se que o rendimento em metanol cresceu, em n-propanol caiu e em etanol estabilizou aos 80 min de reação. Também se observa que não há diferença significativa entre os rendimentos aos 80 min de reação. Desta forma, pode-se afirmar que para as condições testadas o n-propanol é o melhor solvente para o tempo de reação de 60 min, enquanto que para 80 min o solvente é indiferente.

A Figura 78 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 para os solventes etanol e n-propanol na concentração de pirrolidina de 0,029 M e temperatura do meio reacional de 78 °C.

**Figura 78** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada. Solventes: (□) etanol e (△) n-propanol; temperatura = 78 °C;  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,029$  M;  $C_{\text{TZD}} = 0,033$  M;  $C_{\text{2R2}} = 0,033$  M;  $t$  = tempo de reação.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 78 mostram que a reação em etanol na temperatura de 78 °C e concentração de pirrolidina de 0,029 M apresentou em  $t = 80$  min o rendimento de  $86,7 \pm 0,5\%$ . O solvente n-propanol apresentou para o mesmo instante o rendimento de  $78,9 \pm 6,5\%$ .

Após a realização do estudo de solvente, a Tabela 22 destaca os principais resultados obtidos nos solventes metanol, etanol e n-propanol para as temperaturas do meio reacional de 65 e 78 °C.

**Tabela 22** - Rendimento do produto 3R2 ( $Y_p$ ) no processo batelada para os solventes metanol, etanol e n-propanol.  $T$  = temperatura;  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,029$  M;  $t$  = tempo de reação.

$T$ (°C)	Solvente					
	Metanol		Etanol		n-Propanol	
	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)	$Y_p$ (%)	$t$ (min)
65	$62,2 \pm 3,8$	80	$61,8 \pm 1,8$	60	$66,5 \pm 0,1$	60
78	-	-	$86,7 \pm 0,5$	80	$78,9 \pm 6,5$	80

Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Tabela 22 mostram que os maiores rendimentos obtidos foram de  $65,5 \pm 0,1\%$  em n-propanol (60 min de reação; 65 °C) e de  $87,6 \pm 0,5\%$  em etanol (80 min de reação; 78 °C). Desta forma, os solventes mais adequados para esta reação são o etanol e o n-propanol, porém, um fator determinante é que o etanol é de aquisição mais fácil, além de ser considerado um solvente verde, de baixa toxicidade e produção renovável.

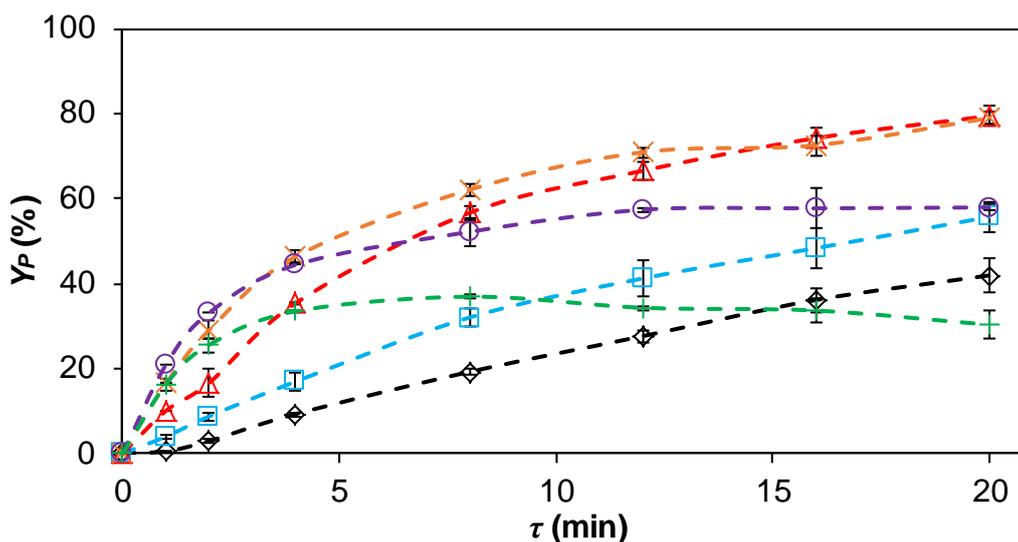
Assim, o solvente etanol foi escolhido para a continuidade dos estudos no processo em fluxo no microrreator.

### 7.5.2 Síntese de 3R2 no microrreator

Para a síntese em fluxo em microrreatores, foram realizados ensaios empregando etanol como solvente e pirrolidina como catalisador. Neste estudo, foi verificada a influência da concentração de pirrolidina (0,025, 0,029 e 0,033 M), temperatura (65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C) e do tempo médio de residência no rendimento de 3R2.

A Figura 79 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 para a concentração de pirrolidina de 0,025 M.

**Figura 79** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = ( $\diamond$ ) 65, ( $\square$ ) 78, ( $\triangle$ ) 100, ( $\times$ ) 120, ( $\circ$ ) 140 e (+) 160 °C;  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,025$  M;  $C_{\text{TZD}} = 0,033$  M;  $C_{\text{2R2}} = 0,033$  M;  $\tau$  = tempo médio de residência.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 79 mostram que os rendimentos obtidos foram de  $41,9 \pm 4,0$ ,  $55,7 \pm 3,7$ ,  $79,5 \pm 2,4$ ,  $79,0 \pm 1,4$ ,  $57,9 \pm 0,7$  e  $30,3 \pm 3,2\%$  para temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C, respectivamente, para tempo médio de residência de 20 min. Os rendimentos cresceram com a temperatura de 65 °C (41,9%) até 100/120 °C (79,5/79,0%) e tiveram queda à 140 °C (57,9%) e 160 °C (30,3%). Para a temperatura de 160 °C foi observado uma queda no rendimento com o tempo médio de residência de  $36,9 \pm 0,9\%$  (8 min) até para 30,3% (20 min). A queda do rendimento com o aumento de  $\tau$  e da

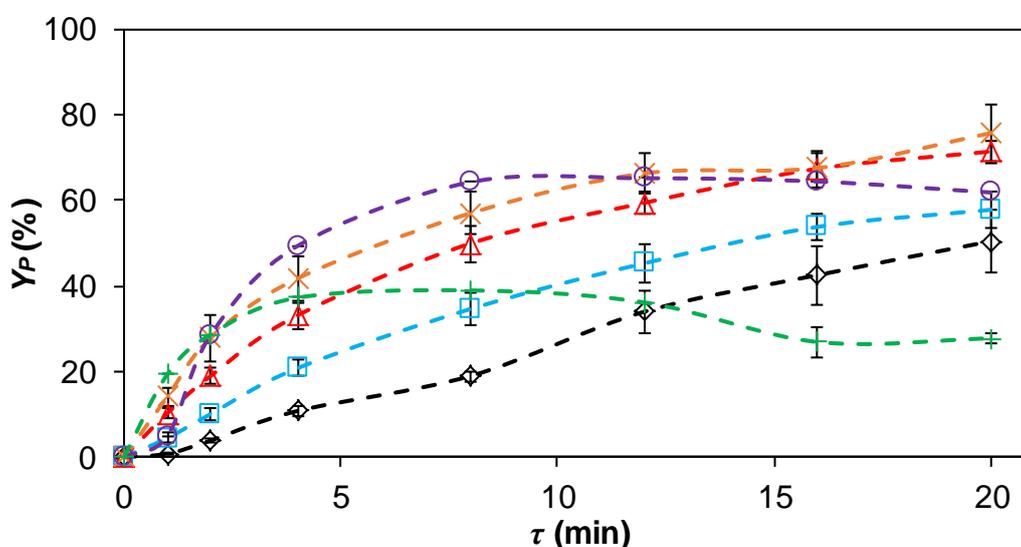
temperatura, pode indicar que possíveis reações paralelas ou consecutivas de degradação do produto 3R2 possam ter ocorrido.

Foi observado que para esta reação a condição ótima de operação é de 100-120 °C e  $\tau = 20$  min, para concentração de pirrolidina de 0,025 M.

Para todas as temperaturas testadas, com exceção de 140 e 160 °C, a estabilidade da reação não foi atingida para  $\tau = 20$  min, apresentando uma leve tendência de crescimento para  $\tau > 20$  min.

A Figura 80 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 para a concentração de pirrolidina de 0,029 M.

**Figura 80** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = ( $\diamond$ ) 65, ( $\square$ ) 78, ( $\triangle$ ) 100, ( $\times$ ) 120, ( $\circ$ ) 140 e ( $+$ ) 160 °C;  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,029$  M;  $C_{TZD} = 0,033$  M;  $C_{2R2} = 0,033$  M;  $\tau$  = tempo médio de residência.



Fonte: Autoria própria, 2021.

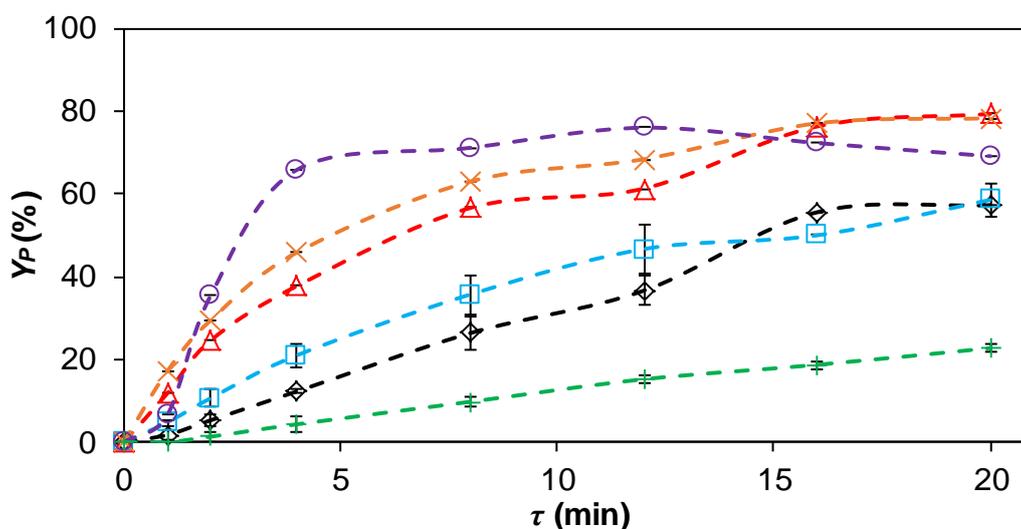
Os resultados apresentados na Figura 80 mostram que os rendimentos obtidos foram de  $50,4 \pm 7,3$ ,  $57,8 \pm 4,4$ ,  $71,4 \pm 2,6$ ,  $75,7 \pm 6,5$ ,  $61,2 \pm 0$  e  $27,7 \pm 1,3\%$  para temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C, respectivamente, para tempo médio de residência de 20 min. Os rendimentos cresceram com a temperatura de 65 °C (50,4%) até 120 °C (77,7%) e tiveram queda à 140 °C (61,8%) e 160 °C (27,7%). Para as temperaturas de 140 e 160 °C foi observado uma queda no rendimento com o tempo médio de residência de  $65,1 \pm 0\%$  e  $38,9 \pm 0\%$  (12 e 8 min) até para  $61,8 \pm 0\%$  e  $27,7 \pm 0\%$  (20 e 20 min), respectivamente. A queda do rendimento com o aumento de  $\tau$  e da temperatura, pode indicar que possíveis reações paralelas ou consecutivas de degradação do produto 3R2 possam ter ocorrido.

Foi observado que para esta reação a condição ótima de operação é de 120 °C e  $\tau = 20$  min, para concentração de pirrolidina de 0,029 M.

Para todas as temperaturas testadas, com exceção de 140 e 160 °C, a estabilidade da reação não foi atingida para  $\tau = 20$  min, apresentando uma leve tendência de crescimento para  $\tau > 20$  min.

A Figura 81 apresenta os resultados de rendimento de 3R2 para a concentração de pirrolidina de 0,033 M.

**Figura 81** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo contínuo. Solvente = etanol; temperatura = ( $\diamond$ ) 65, ( $\square$ ) 78, ( $\Delta$ ) 100, ( $\times$ ) 120, ( $\circ$ ) 140 e ( $+$ ) 160 °C;  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,033$  M;  $C_{T2D} = 0,033$  M;  $C_{2R2} = 0,033$  M;  $\tau$  = tempo médio de residência.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 81 mostram que os rendimentos obtidos foram de  $49,6 \pm 7,7$ ,  $58,6 \pm 3,9$ ,  $79,4 \pm 0$ ,  $78,3 \pm 0$ ,  $69,1 \pm 0$  e  $22,7 \pm 0,9\%$  para temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 °C, respectivamente, para tempo médio de residência de 20 min. Os rendimentos cresceram com a temperatura de 65 °C (49,6%) até 100/120 °C (79,4/78,3%) e tiveram queda à 140 °C (69,1%) e 160 °C (22,7%). Para a temperatura de 140 °C foi observado uma queda no rendimento com o tempo médio de residência de  $76,0 \pm 0\%$  (12 min) até para  $69,1 \pm 0\%$  (20 min). A queda do rendimento com o aumento de  $\tau$  e da temperatura, pode indicar que possíveis reações paralelas ou consecutivas de degradação do produto 3R2 possam ter ocorrido.

Foi observado que para esta reação a condição ótima de operação é de 100-120 °C e  $\tau = 20$  min, para concentração de pirrolidina de 0,033 M.

Para as temperaturas testadas, com exceção de 160 °C, a estabilidade da reação foi atingida aos 16 min de tempo médio de residência, indicando que as reações podem ser interrompidas neste instante, já que a variabilidade dos valores de rendimento é mínima. Para 160 °C a estabilidade da reação não foi atingida para  $\tau = 16$  min, apresentando uma tendência de crescimento para  $\tau > 20$  min.

### 7.5.3 Comparação entre o processo batelada e processo em fluxo no microrreator

Após a realização dos ensaios em fluxo em microrreatores, foi observado que na temperatura de 100 °C foram obtidos os maiores valores de rendimento dentre as temperaturas testadas. Desta forma, a Tabela 23 apresenta os valores de rendimento do produto em etanol, nas concentrações de pirrolidina de 0,025, 0,029 e 0,033 M, para a temperatura de 100 °C em fluxo contínuo e 78 °C, no processo batelada e para tempo médio de residência,  $\tau = 20$  min nos ensaios em fluxo.

**Tabela 23** - Rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ) em fluxo (100 °C) e em processo batelada (78 °C).  $C_{\text{pirrolidina}}$  = concentração de pirrolidina; solvente = etanol;  $t$  = tempo de reação no processo batelada = 20 min;  $\tau$  = tempo médio de residência em fluxo contínuo = 20 min.

$C_{\text{pirrolidina}}$	$t = \tau = 20$ min	
	Batelada (78 °C)	Fluxo Contínuo (100 °C)
	$Y_p$ (%)	$Y_p$ (%)
0,025 M	59,3 ± 0	79,5 ± 2,4
0,029 M	54,8 ± 1,2	71,4 ± 2,6
0,033 M	52,3 ± 0,8	79,4 ± 0

Fonte: A autoria própria, 2021.

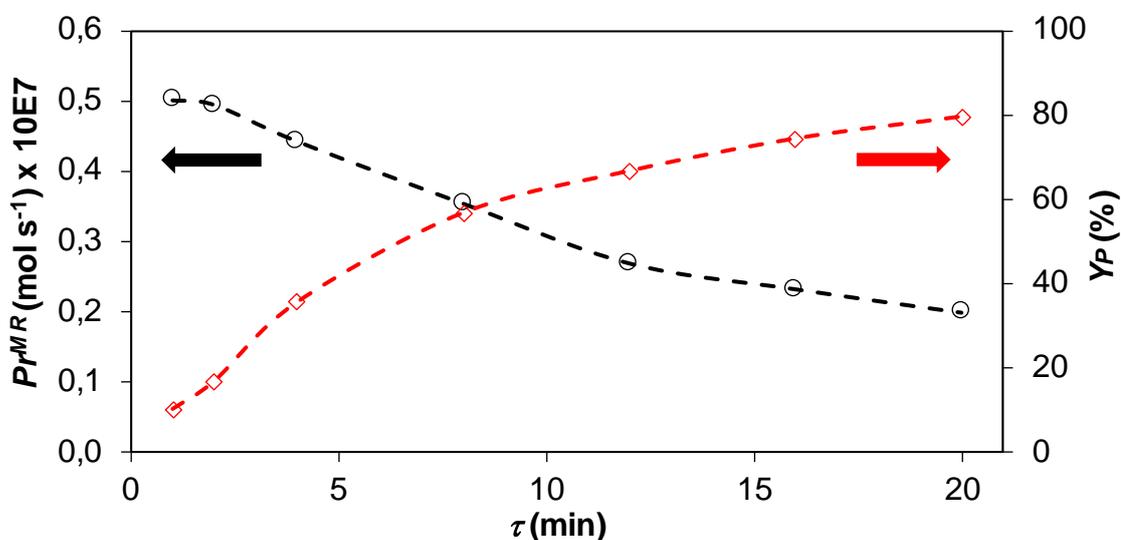
A comparação dos rendimentos obtidos no processo batelada com aqueles obtidos no processo em fluxo contínuo em microrreatores, mostrados na Tabela 23, permite observar que para todas as concentrações de pirrolidina testadas foram obtidos rendimentos maiores no processo em fluxo. Foi obtido rendimento máximo de 79,5 ± 2,4% com concentração de pirrolidina de 0,025 M e  $\tau = 20$  min, um aumento de cerca de 1,34 vezes em relação ao processo batelada para o mesmo tempo de reação (59,3%). Considerando que o maior rendimento de 3R2 obtido no processo batelada foi de 86,7% utilizando etanol (78 °C) e 0,029 M de pirrolidina e tempo de reação de 80 min, pode-se obter rendimento de até 79,5 ± 2,4% no processo em fluxo, no entanto para um tempo de reação de 20 min (4 vezes menor). Outras vantagens deste equipamento, como citado anteriormente, são a obtenção do produto com

elevado rendimento e pureza em um curto período, a realização de reações em temperaturas acima do ponto de ebulição do solvente, o que não é feito com facilidade e de maneira segura em processos do tipo batelada, tornando-se a sua principal característica.

#### 7.5.4 Produção média no microrreator

A produção média no microrreator,  $P_r^{MR}$ , é calculada pela Eq. (5). A Figura 82 apresenta os resultados de produção média e rendimento do produto no microrreator em função do tempo médio de residência a 100 °C e concentração de pirrolidina de 0,025 M para o solvente etanol.

**Figura 82** - Produção média ( $P_r^{MR}$ ,  $\circ$ ) e rendimento do produto intermediário 3R2 ( $Y_p$ ,  $\diamond$ ) em fluxo no microrreator em função do tempo médio de residência,  $\tau$ .  $V_{MR} = 1,0$  mL e  $T = 100$  °C.  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M, Concentração total = 0,091 M. Solvente: etanol.



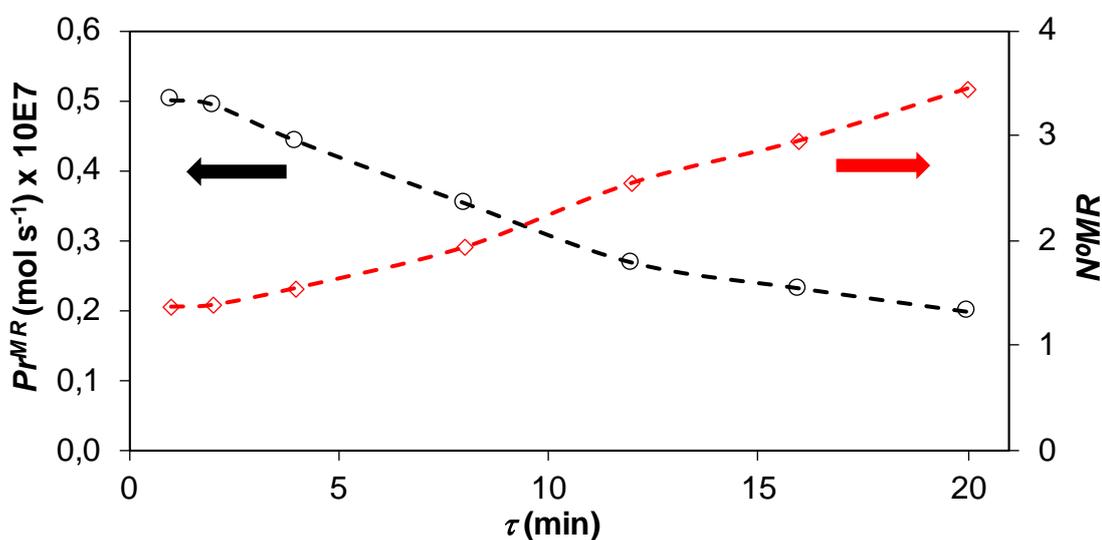
Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 82 mostram que para a síntese no microrreator a 100 °C a taxa de produção média diminui de  $0,50 \times 10^{-7}$  para  $0,20 \times 10^{-7}$  mol s<sup>-1</sup> com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min, respectivamente. Quanto ao rendimento do produto foi observado o oposto, este parâmetro aumentou de 10,0 para 79,5% com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min, respectivamente. Desta forma, para tempos de residência pequenos, são obtidas altas taxas de produção média e, com o aumento de  $\tau$ , a produção média diminui devido à diminuição da vazão para tempos de residência maiores.

### 7.5.5 Número de microrreatores equivalentes

Outro parâmetro utilizado na comparação entre o processo batelada e em fluxo nos microrreatores é o número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ). Este parâmetro é de suma importância para a viabilidade da aplicação dos microrreatores em escala industrial. O cálculo deste parâmetro leva em consideração a produção média obtida em ambos os processos. A Figura 83 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na taxa de produção média em fluxo nos microrreatores na temperatura de 100 °C e concentração de pirrolidina de 0,025 M e no número de microrreatores equivalentes para se obter a mesma produção média de um reator batelada operando em 78 °C.

**Figura 83** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produção média ( $Pr^{MR}$ ,  $\circ$ ) e número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ,  $\diamond$ ) necessários para atingir a mesma taxa de produção média ( $6,85 \times 10^{-8} \text{ mol s}^{-1}$ ) que um reator batelada ( $V_R = 15 \text{ mL}$ ,  $T = 78 \text{ °C}$  e  $t = 80 \text{ min}$ ). Condições no microrreator:  $V_{MR} = 1,0 \text{ mL}$  e  $T = 100 \text{ °C}$ .  $C_{TZD} = 0,033 \text{ M}$ ,  $C_{2R2} = 0,033 \text{ M}$ ,  $C_{\text{pirrolidina}} = 0,025 \text{ M}$ , Concentração total = 0,091 M e solvente etanol.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 83 mostram que para a síntese no microrreator a 100 °C a taxa de produção média diminui de  $0,50 \times 10^{-7} \text{ mol s}^{-1}$  para  $0,20 \times 10^{-7} \text{ mol s}^{-1}$  com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min, respectivamente. A taxa de produção média é maior para tempos de residência menores devido às maiores vazões nesta condição.

Quanto ao número de microrreatores equivalentes, foi observado o oposto. Para altas taxas de produção média, é necessário um menor número microrreatores em paralelo para

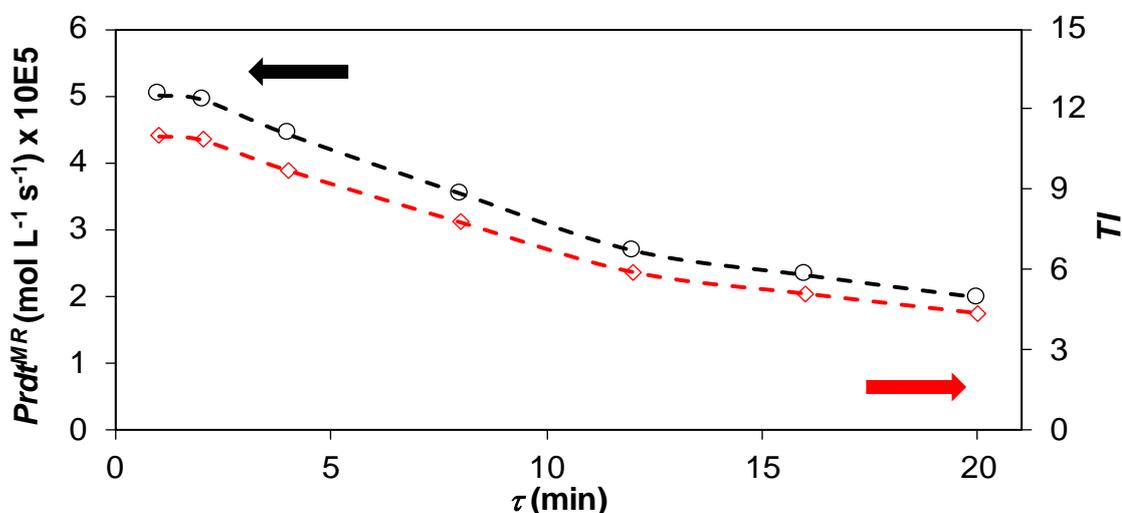
equivaler a um processo batelada e conforme a taxa de produção média decresce, é necessário um maior número de microrreatores para compensar essa queda de produção. Para as reações em fluxo nos microrreatores a 100 °C foi observado o mesmo comportamento. Para tempo médio de residência de 1 a 20 min são necessários cerca de 2 e 4 microrreatores de 1,0 mL, respectivamente, para se atingir a mesma taxa de produção média que um reator batelada de 15 mL.

Desta forma, para a aplicação industrial de 3R2 são recomendados  $\tau$  entre 1 a 20 min, a temperatura de 100 °C e concentração de pirrolidina de 0,025 M, nesta condição operacional até 4 microrreatores associados em paralelo podem produzir o equivalente a 1 batelada, tornando promissora a utilização desta tecnologia, diminuindo o tempo de reação de 80 min (batelada) para 20 min (microrreator) e obtendo o produto final com rendimento cerca de 7% menor.

#### 7.5.6 *Produtividade média e taxa de intensificação*

A Figura 84 apresenta os resultados da influência de  $\tau$  na produtividade média e taxa de intensificação com a utilização do microrreator de 1,0 mL a 100 °C e concentração de pirrolidina de 0,025 M para se obter a mesma produtividade média de um reator batelada de 15 mL a 78 °C e tempo de reação de 80 min.

**Figura 84** - Efeito do tempo médio de residência ( $\tau$ ) na produtividade média ( $Prdt^{MR}$ ,  $\circ$ ) e taxa de intensificação no microrreator ( $TI$ ,  $\diamond$ ), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator:  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M, Concentração total = 0,091 M, solvente etanol,  $T = 100$  °C e  $V_{MR} = 1,0$  mL. Condições no processo batelada:  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M, Concentração total = 0,091 M, solvente etanol,  $T = 78$  °C,  $t_{reação} = 80$  min,  $Y_p = 75,5\%$ , produtividade média no processo batelada,  $Prdt^{batch} = 4,56 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>,  $V_R = 15$  mL.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Os resultados apresentados na Figura 84 mostram que para a síntese no microrreator a 100 °C, a produtividade média diminuiu de  $5,01 \times 10^{-5}$  para  $1,99 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min. Quanto à taxa de intensificação no microrreator, foi observado o mesmo comportamento, este parâmetro diminuiu de 11 para 4 com o aumento de  $\tau$  de 1 para 20 min. Isto significa que para tempos de residência pequenos, um único microrreator de 1,0 mL é capaz de produzir a 100 °C 11 vezes mais do que um reator batelada de 15 mL à 78 °C com a mesma composição e concentração total do meio reacional.

#### 7.5.7 Determinação da cinética da reação de síntese de 3R2 e parâmetros termodinâmicos

Para a determinação da cinética da reação de síntese de 3R2, o modelo cinético de segunda ordem global foi o mais adequado para a determinação das constantes da taxa de reação,  $k$ , e o modelo de Arrhenius foi utilizado na determinação da energia de ativação da reação ( $E_a$ ). Os parâmetros termodinâmicos no TS, variação de entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), produto da temperatura e entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) e a energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) foram determinados através do

modelo de Eyring. Os resultados de cinética e de parâmetros termodinâmicos para esta reação estão mostrados na Tabela 24.

**Tabela 24** - Constante da taxa de reação de segunda ordem ( $k$ ) no processo batelada e em fluxo; Energia de ativação ( $Ea$ ) estimada através do modelo de Arrhenius; variação da entalpia ( $\Delta H^\ddagger$ ), variação da energia livre de Gibbs ( $\Delta G^\ddagger$ ) e produto da temperatura com a variação de entropia ( $T\Delta S^\ddagger$ ) estimados para o  $TS$  através do modelo de Eyring. Solvente = etanol,  $C_{pirrolidina} = 0,025$  M,  $C_{TZD} = 0,033$  M,  $C_{2R2} = 0,033$  M.

Modelo	Parâmetro	Temperatura (°C)						
		65	78	100	120	140	160	78
Experimental	$k \times 10^2$ [ $M^{-1} s^{-1}$ ]	1,48	3,03	7,74	10,9	22,1	37,3	2,97 <sup>d)</sup>
	$Ea^a$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]			40,0				
Experimental	$\Delta H^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]			36,8				
Eyring	$T\Delta S^\ddagger$ <sup>b)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	-65,7	-68,2	-72,5	-76,4	-80,3	-84,2	
$TS$	$\Delta G^\ddagger$ <sup>c)</sup> [kJ mol <sup>-1</sup> ]	103	105	109	113	117	121	

a) Valores estimados através do modelo de Arrhenius; b) Valores estimados através do modelo de Eyring; c) Valores estimados pela equação de Gibbs-Helmholtz ( $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ ); d) Valores estimados no processo batelada. Fonte: Autoria própria, 2021.

A Tabela 24, mostra que a constante da taxa da reação no processo batelada ( $2,97 \times 10^{-2} M^{-1} s^{-1}$ ) tem valor muito próximo ao obtido no processo em fluxo ( $3,03 \times 10^{-2} M^{-1} s^{-1}$ ) à mesma temperatura (78 °C). Esta observação confirma os resultados experimentais de que a mesma temperatura o desempenho dos dois processos é equivalente. Porém, o fato da reação ser rápida, com tempo de meia-vida,  $t_{1/2}$ , de 8 min em fluxo contínuo, significa que é controlada principalmente pela cinética (ROBERGE et al., 2005) e a possibilidade de trabalhar com temperaturas acima do ponto de ebulição do solvente é uma das principais características do microrreator, tornando promissora o uso desta tecnologia (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2018). A constante da taxa da reação cresce com a temperatura, sendo 2,0, 5,2, 7,4, 14,9 e 25,2 vezes maior nas temperaturas de 78, 100, 120, 140 e 160 °C do que a 65 °C. Este forte crescimento da constante da taxa com a temperatura pode ser explicado através da energia de ativação, visto que a sensibilidade à temperatura cresce com o aumento da  $Ea$ , como mostra a equação de Arrhenius,  $k = k_0 \exp(-Ea/RT)$ .

Em relação ao modelo de Eyring, com o aumento da temperatura houve um acréscimo nos valores de  $\Delta G^\ddagger$ , sugerindo que a reação é sensível à variação da temperatura e que a constante de equilíbrio do complexo ativado ( $K^\ddagger = e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$ ) tende a diminuir. Considerando que  $\Delta G^\ddagger$  possui contribuição entálpica e entrópica e que no estado de transição a entalpia é constante, sugere-se que o aumento nos valores da energia livre de Gibbs está relacionado diretamente com a variação dos valores de  $T\Delta S^\ddagger$ . A obtenção de valores negativos de  $T\Delta S^\ddagger$ ,

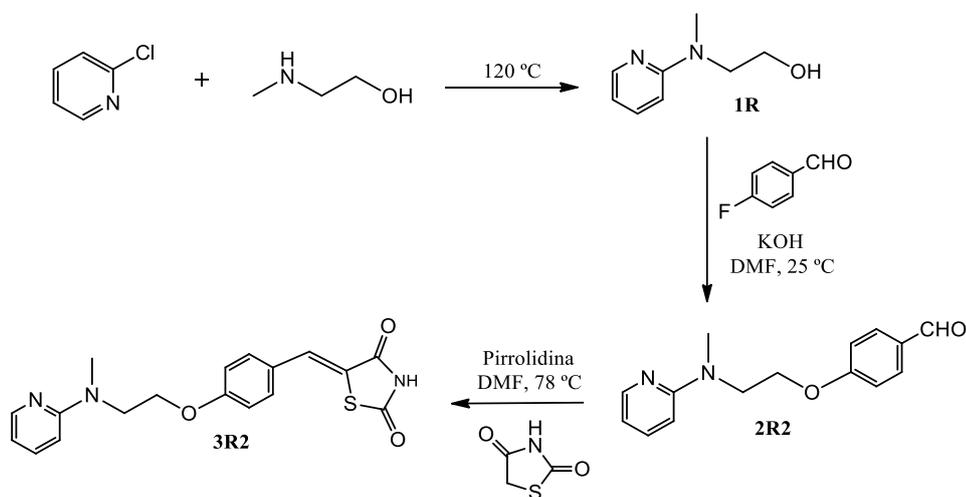
indicam que a entropia dos produtos é menor que a dos reagentes, confirmando que a reação de síntese de 3R2 é bimolecular e termodinamicamente favorável.

## 7.6 SÍNTESE *ONE-POT* DE 2R2 E 3R2 NO PROCESSO BATELADA

As reações *one-pot* tiveram como finalidade verificar se ao eliminar os processos de purificação seria possível a obtenção do intermediário 3R2. Pois, os principais pilares do conceito da química verde e reações em *one-pot* são a economia de produtos químicos e menor geração de resíduos, diminuindo os impactos ambientais gerados pelas reações químicas (HAYASHI, 2016; HORVÁTH; ANASTAS, 2007).

A Figura 85 apresenta o esquema reacional da síntese *one-pot* adotado para a rota sintética 2 da Rosiglitazona, envolvendo a síntese dos intermediários 1R, 2R2 e 3R2.

**Figura 85** -Esquema reacional da síntese *one-pot* dos intermediários 2R2 e 3R2.



Fonte: Autoria própria, 2021.

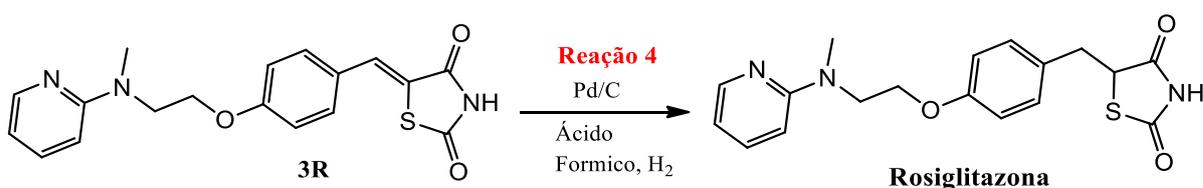
Após a realização das reações *one-pot* em processo batelada, foi possível identificar a formação dos intermediários 1R, 2R2 e 3R2 através da caracterização em UHPLC-MS que estão presentes no **Apêndice A**. No entanto, ao realizar a etapa de hidrogenação para gerar o fármaco Rosiglitazona, foi constatado através de reações preliminares que o intermediário 3R2 deve estar com alto grau de pureza, caso contrário, a hidrogenação não irá ocorrer de forma significativa.

Desta forma, foi verificado que é possível a realização de reações *one-pot* na síntese de intermediários da Rosiglitazona. No entanto, para que seja possível a geração do fármaco, recomenda-se a realização dos processos de purificação do produto intermediário 3R2.

## 7.7 RESULTADOS DA SÍNTESE DO FÁRMACO ROSIGLITAZONA

Nesta seção estão apresentados os resultados da síntese do fármaco Rosiglitazona (Figura 86).

**Figura 86** - Esquema de síntese da Rosiglitazona.



Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

Para síntese do fármaco Rosiglitazona foram testadas 5 metodologias de hidrogenação distintos, baseadas em processos descritos na literatura. A Tabela 25 apresenta os resultados para as diferentes metodologias testadas.

**Tabela 25** - Metodologias de hidrogenação do intermediário 3R.

Método	Literatura	Agente de hidrogenação / Catalisador	Solvente	Produto
1	(MENGES; BALCI, 2014)	Hidrazina	Etanol	NÃO
2	(JAWALE; PRATAP; MANE, 2012)	Mg	Metanol	NÃO
3	(LI et al., 2003)	Pd(OH) <sub>2</sub>	1,4-Dioxano	NÃO
4	(GAONKAR; SHIMIZU, 2010)	Mg	Metanol	NÃO
5	(GOWDA; GOWDA, 2000)	Pd/C	Ácido Fórmico	SIM

Fonte: Autoria própria, 2021.

Dentre os procedimentos testados apresentados na Tabela 25, o único que apresentou a formação do fármaco Rosiglitazona, foi o sugerido por Gowda e Gowda (2000), que é baseado em uma reação catalítica heterogênea, com a utilização de paládio sobre carbono em ácido fórmico e sob atmosfera de H<sub>2</sub> (5 atm), realizado no reator de hidrogenação desenvolvido pelo grupo de pesquisa.

Para as reações de hidrogenação foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa um reator pressurizado de vidro (Figura 87). O reator de hidrogenação consiste de um tubo de vidro (diâmetro externo = 3,2 cm, espessura = 0,3 cm, altura = 13 cm) suportado por 2 placas de madeira (altura = lado = 10 cm, espessura = 2,2 cm) com 4 furos (diâmetro = 0,8 cm) para pressionar o tubo de vidro (reator), e 2 furos (diâmetro = 0,5 cm) localizados na parte central da placa superior para passagem de 2 tubos pescadores de vidro (diâmetro externo = 0,47 cm, diâmetro interno = 0,28 cm, altura = 15 cm). A alimentação de hidrogênio se dá por um dos tubos e é retirado pelo segundo tubo pescador. Os tubos pescadores transpassam uma rolha de silicone e a placa superior de madeira pressiona o reator e a rolha por meio de 4 parafusos. A pressão do reator foi ajustada na válvula redutora de pressão do cilindro de hidrogênio (pureza grau CG).

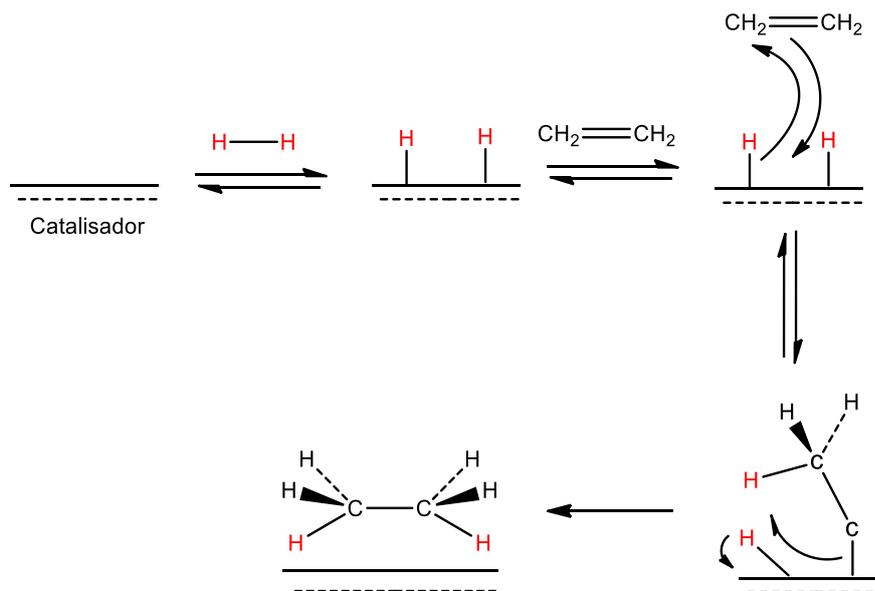
**Figura 87** - Reator batelada pressurizado para hidrogenação. **(a)** Vista geral do reator com suporte, mangueiras de silicone, tubos pescadores e agitador magnético; **(b)** Detalhe do reator e tubos pescadores; **(c)** Detalhe superior dos tubos pescadores e mangueiras de alimentação e de purga; **(d)** Cilindro de H<sub>2</sub> (pureza grau CG) e manômetros.



Fonte: Arquivo pessoal, 2020.

O emprego de processos catalíticos com metais tem se tornado muito comum para reações de hidrogenação (PONTÓLIO; PURGATO; ROMERO, 2004; TESCHNER et al., 2008). O mecanismo para reações de hidrogenação catalítica heterogênea, consiste na adsorção do hidrogênio na superfície do catalisador, em seguida, é formado um complexo entre a molécula a ser hidrogenada, hidrogênio e o catalisador e por fim, temos a quebra da ligação *H*, que é a mais fraca, e a regeneração do catalisador, que é recuperado no processo de purificação da molécula, conforme apresentado na Figura 88.

**Figura 88** - Mecanismo de reação de hidrogenação catalítica heterogênea.



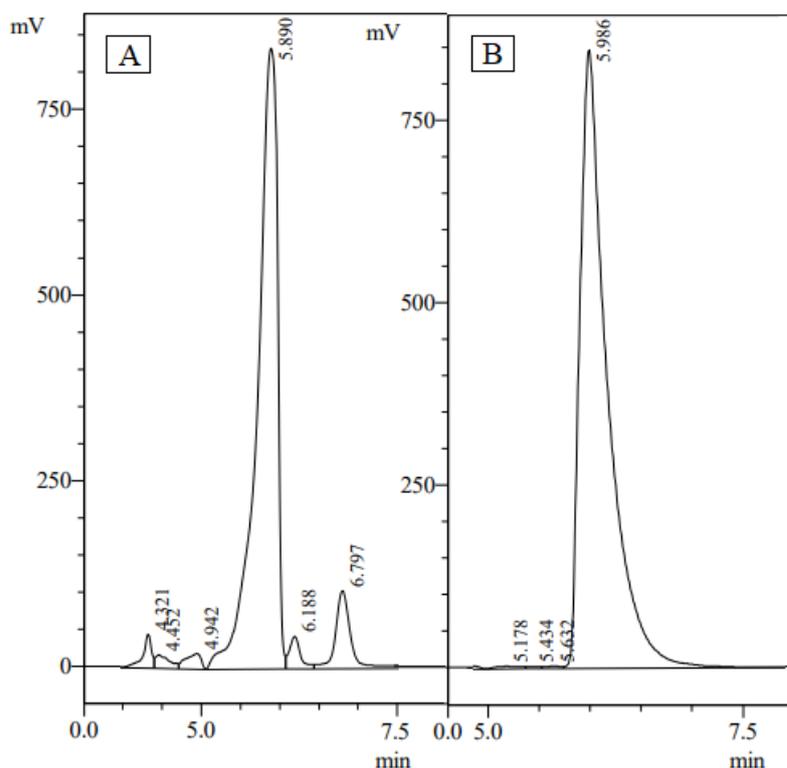
Fonte: Adaptação (CHEMISTRYSCORE, 2020).

#### 7.7.1 Comparação da Rosiglitazona MRT-Lab com a disponível comercialmente

Após a síntese e purificação da Rosiglitazona, a pureza da Rosiglitazona sintetizada pelo grupo de pesquisa foi comparada com a Rosiglitazona disponível comercialmente da empresa TargetMol por análise em HPLC-UV. Para esta etapa, 10 mg do fármaco foram dissolvidos em 1 mL de DMSO, em seguida, 100  $\mu$ L desta solução foram diluídos em um vial contendo 1 mL de acetonitrila. O volume de injeção foi fixado em 30  $\mu$ L, o comprimento de onda foi fixado em 270 nm e as injeções foram realizadas em triplicata.

A Figura 89 apresenta os picos isolados obtidos através dos cromatogramas em HPLC-UV da Rosiglitazona sintetizada no MRT-Lab e da empresa Targetmol.

**Figura 89** – Picos isolados em HPLC-UV para o fármaco Rosiglitazona: (A) Rosiglitazona sintetizada em laboratório e (B) Rosiglitazona comercial. Condições de análise: comprimento de onda de 270 nm, eluente isocrático 99/1% acetonitrila / água com vazão de 0,7 mL min<sup>-1</sup>.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Na Tabela 26 são comparadas a Rosiglitazona sintetizada no MRT-Lab com a comercial (Targetmol) em HPLC-UV.

**Tabela 26** – Comparação em HPLC-UV da Rosiglitazona MRT-Lab e Rosiglitazona Targetmol.

Característica	Rosiglitazona	
	MRT-Lab	Targetmol
<i>tr</i> (min) <sup>a)</sup>	5,898	5,969
Área média	15033018,33	15963499,33
Área relativa <sup>b)</sup>	94,2 ± 1,3	100

a) *tr* = tempo de retenção em min; b) Área relativa = (área MRT-Lab/área Targetmol)\*100. Fonte: Autoria própria, 2020.

A Tabela 26 mostra que a área relativa da Rosiglitazona sintetizada no MRT-Lab corresponde a 94,2 ± 1,3% em relação a Rosiglitazona comercial. Desta forma, foi verificado que através do processo de hidrogenação e do reator desenvolvido pelo grupo de pesquisa, é possível obter um fármaco com elevada pureza.

## 8 CONCLUSÕES

Neste trabalho, a síntese do fármaco Rosiglitazona foi adaptada e otimizada através de duas rotas distintas da literatura, para se obter as condições operacionais que maximizassem o rendimento de seus intermediários e que fosse possível a transposição do processo usual em batelada para o processo em fluxo contínuo em microrreatores.

Em relação ao intermediário 1R, no processo batelada a 120 °C, foi obtido o rendimento de  $50,2 \pm 1,6\%$  para 24 h de reação. Nas reações em fluxo a 160 °C e  $\tau = 20$  min foi obtido o rendimento de  $13,3 \pm 0,2\%$  e foi verificado que um único microrreator é capaz de produzir o equivalente a 5 bateladas de 3,5 mL. A simulação matemática por DFT mostrou que a formação do produto ocorre por um mecanismo de etapa única e apresentou um bom ajuste ao modelo de Eyring, no estado de transição. A síntese do intermediário 1R com o reagente 2-fluorpiridina apresentou a 160 °C rendimento de  $99 \pm 0\%$  em  $t = 2$  h em batelada e  $92,7 \pm 6,3\%$  em  $\tau = 20$  min no microrreator. Foi verificado, que um único microrreator é capaz de produzir o equivalente a 2 bateladas de 3,3 mL. O estudo cinético para a síntese de 1R indicou que o modelo mais adequado para esta reação é o de segunda ordem global. Na síntese de 1R, utilizando o reagente 2-cloropiridina, foi obtido rendimento inferior, 50% em 24 h, do que aos relatados na literatura (90% e 63%) em maior tempo de reação (13 e 15 h), no entanto, para o reagente 2-fluorpiridina foram obtidos resultados inéditos e com maior rendimento (99%) em menor tempo de reação (2 h) quando comparado ao procedimento original com 2-cloropiridina.

Em relação ao intermediário 2R1, no processo batelada, foi verificado que a faixa de concentração ótima de pirrolidina foi de 0,050 a 0,067 M e que o etanol é o solvente mais indicado. Nas reações em fluxo a 120 °C, concentração de pirrolidina de 0,050 M e  $\tau = 20$  min foi obtido rendimento de  $92,7 \pm 0\%$ . Nesta condição apenas oito microrreatores em paralelo seriam capazes de produzir o equivalente a uma batelada de 60 mL. O estudo cinético indicou que o modelo que melhor descreve a reação é o de segunda ordem global. O ajuste dos resultados experimentais ao modelo de Eyring mostrou que, nas condições testadas, a síntese de 2R1 é bimolecular e termodinamicamente viável. O rendimento de 2R1 foi de 93% em fluxo, igual ao valor encontrado na literatura em batelada. No entanto, o diferencial deste trabalho foi o uso de um solvente verde e a transposição de síntese do processo batelada para o processo em fluxo em microrreator.

Na síntese de 3R1, inicialmente foi feito um estudo de *screening* de bases e solventes e foi determinado que a combinação KOH/DMSO apresentou resultados de formação de 3R1

promissores. No entanto, os ensaios preliminares em processo batelada, não foram obtidos resultados satisfatórios que justificassem a continuação do estudo para este intermediário. Em relação à literatura foi encontrado para esta reação o rendimento de 80%, no entanto, não foi possível estabelecer uma comparação direta, visto que não conseguimos reproduzir a metodologia da literatura. Para esta reação, houve a geração sólidos, o que impossibilitaria a transposição da reação para o microrreator.

Na síntese de 2R2 também foi feito um estudo de *screening* de bases e solventes e foi determinado que as combinações KOH/DMF e NaH/DMF se mostraram promissoras. No estudo detalhado em processo batelada, as combinações de base e solvente KOH/DMF e NaH/DMF apresentaram em suas condições ótimas os rendimentos de  $80,8 \pm 0\%$  e  $18,0 \pm 2,2\%$ , respectivamente e houve a redução do tempo de reação da ordem de horas para minutos, em relação à literatura. A combinação de base e solvente KOH/DMF apresentou taxas de produção média até 14 vezes maior do que a obtida para a combinação NaH/DMF. Para a síntese de 2R2, foi obtido para a combinação NaH/DMF rendimento inferior a literatura (48%). Para a combinação KOH/DMF não encontrado na literatura o valor do rendimento. Em ambas as combinações, houve a redução substancial do tempo de reação. Para esta reação houve a geração de sólidos, e por este motivo, não foi transposta para o microrreator.

Na síntese de 3R2, no processo em batelada, foi verificado que a concentração ótima de pirrolidina foi de 0,029 M e que o etanol é o solvente mais indicado para esta reação. Nas reações em fluxo a 100 °C e concentração de pirrolidina de 0,025 M e  $\tau = 20$  min foi obtido rendimento de  $79,5 \pm 2,4\%$ . Nesta condição, apenas quatro microrreatores em paralelo seriam capazes de produzir o equivalente a um reator batelada de 15 mL. O estudo cinético indicou que o modelo que melhor descreve a reação é o de segunda ordem global. Os cálculos realizados através do modelo de Eyring, mostraram que nas condições testadas a síntese de 3R2 é bimolecular e termodinamicamente viável. A síntese de 3R2 atingiu rendimentos de até 79,5% em fluxo, inferior ao apresentado na literatura em batelada (95%). No entanto, o diferencial deste trabalho foi o desenvolvimento de uma nova metodologia de síntese e a transposição da reação para o processo em fluxo.

Para a obtenção do fármaco Rosiglitazona, a hidrogenação de 3R2 foi possível através da reação catalítica heterogênea com ácido fórmico, Pd/C e atmosfera de hidrogênio pressurizado a 5 atm. Para este tipo de reação, foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa um reator batelada específico. A comparação entre a Rosiglitazona sintetizada pelo grupo de

pesquisa e a Rosiglitazona disponível comercialmente foi realizada por análise de pureza em HPLC-UV e foi obtida a pureza de  $94,2 \pm 1,3\%$ .

Para as reações *one-pot*, foi verificado que é possível a síntese dos intermediários 1R, 2R2 e 3R2 da Rosiglitazona. No entanto, para a hidrogenação de 3R2 e geração do fármaco, é necessária a purificação de 3R2.

## REFERÊNCIAS

ABDULLAYEV, Y. et al. Ionic Liquid Solvation versus Catalysis: Computational Insight from a Multisubstituted Imidazole Synthesis in [Et<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>][HSO<sub>4</sub>]. **ChemistryOpen**, v. 5, n. 5, p. 460–469, 2016.

AKHTAR, T. et al. World Journal of Pharmaceutical Research. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 1, p. 1231–1243, 2015.

ANTONCZAK, S. Electronic description of four flavonoids revisited by DFT method. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 856, n. 1–3, p. 38–45, 2008.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira – Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades**. 6<sup>a</sup> ed. Brasília: [s.n.]. v. 2

BARALDI, P. T.; HESSEL, V. Micro reactor and flow chemistry for industrial applications in drug discovery and development. **Green Processing and Synthesis**, v. 1, n. 2, p. 149–167, 2012.

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.

BAZARGAN, M. et al. Rosiglitazone Metabolism in Human Liver Microsomes Using a Substrate Depletion Method. **Drugs in R and D**, v. 17, n. 1, p. 189–198, 2017.

BOGDAN, A. R. et al. The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen. **Angewandte Chemie**, v. 121, n. 45, p. 8699–8702, 2009.

CALVO, P. V. C. et al. Flow Synthesis of 2-[Methyl(pyridin-2-yl)amino]ethanol: An Experimental and Computational Study. **Chemical Engineering & Technology**, v. 44, n. 2, p. 283–290, 16 fev. 2021a.

CALVO, P. V. C. et al. SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR. In: **Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 4**. [s.l.] Atena Editora, 2021b. p. 181–194.

CANTELO, B. C. C. et al. [[ω-(Heterocyclamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as Potent Antihyperglycemic Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 23, p.

3977–3985, 1994.

CHEMISTRYSCORE. **Hydrogenation of Alkenes Hydrogenation of Alkenes Definition : Hydrogenation of Alkenes Explained :** Disponível em: <<https://www.chemistryscore.com/hydrogenation-of-alkenes/>>. Acesso em: 30 jun. 2020.

CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S. Heterogeneous catalysts for the one-pot synthesis of chemicals and fine chemicals. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 2, p. 1072–1133, 2011.

CONTRERAS, R. H. et al. Revisiting NMR through-space J FF spin-spin coupling constants for getting insight into proximate F-F interactions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 27, p. 5068–5075, 2014.

CORMANICH, R. A.; DUCATI, L. C.; RITTNER, R. Are hydrogen bonds responsible for glycine conformational preferences? **Chemical Physics**, v. 387, n. 1–3, p. 85–91, 2011.

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. **Quimica 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.

DE MARCO, B. A. et al. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 1, p. 1–8, 2019.

DE OLIVEIRA SILVA, R. R. et al. Flow Synthesis of a Thiazolidine Drug Intermediate in Capillary Microreactors. **Chemical Engineering and Technology**, v. 42, n. 2, p. 465–473, 2019.

DE SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Continuous flow reactions: From green chemistry towards a green. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 1, p. 34–43, 2014.

DICKINSON, W. C. Hartree computation of the internal diamagnetic field for atoms. **Physical Review**, v. 80, n. 4, p. 563–566, 1950.

DUCATI, L. C. et al. Conformational and stereoelectronic investigation of chloromethyl methyl sulfide and its sulfinyl and sulfonyl analogs. **Journal of Molecular Structure**, v. 800, n. 1–3, p. 45–50, 2006.

DUCATI, L. C. et al. The case of intramolecular hydrogen bonding, hyperconjugation and classical effects on the conformational isomerism of substituted carbonyl and thiocarbonyl compounds. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 851, n. 1–3, p. 147–157, 2008.

DUCATI, L. C.; MARCHENKO, A.; AUTSCHBACH, J. NMR J-coupling constants of Tl-Pt bonded metal complexes in aqueous solution: Ab initio molecular dynamics and localized orbital analysis. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 22, p. 12011–12023, 2016.

EMA, E. M. A. **Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim)**. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/documents/medicine-qa/questions-answers-suspension-rosiglitazone-containing-medicines-avandia-avandamet-avaglim\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/medicine-qa/questions-answers-suspension-rosiglitazone-containing-medicines-avandia-avandamet-avaglim_en.pdf)>. Acesso em: 12 maio. 2020.

FDA. FDA drug safety communication: FDA eliminates the risk evaluation and mitigation strategy (REMS) for rosiglitazone-containing diabetes medicines. 2013.

GAONKAR, S. L.; SHIMIZU, H. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone. **Tetrahedron**, v. 66, n. 18, p. 3314–3317, 2010.

GERNAEY, K. V.; CERVERA-PADRELL, A. E.; WOODLEY, J. M. A perspective on PSE in pharmaceutical process development and innovation. **Computers and Chemical Engineering**, v. 42, p. 15–29, 2012.

GHOLAMIPOUR-SHIRAZI, A.; ROLANDO, C. Kinetics screening of the N-alkylation of organic superbases using a continuous flow microfluidic device: Basicity versus nucleophilicity. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 40, p. 8059–8063, 2012.

GONZALEZ, C.; BERNHARD SCHLEGEL, H. An improved algorithm for reaction path following. **The Journal of Chemical Physics**, v. 90, n. 4, p. 2154–2161, 1989.

GOWDA, D. C.; GOWDA, S. Formic acid with 10% palladium on carbon: A reagent for

selective reduction of aromatic nitro compounds. **Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 9, p. 709–711, 2000.

GROSS, J. L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 16–26, 2002.

GUJRAL, S. S. et al. A Focus & Review on the Advancement of Green Chemistry. **Indo Global Journal of Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 4, p. 397–408, 2012.

HARRIOT, P. **Chemical Reactor Design**. New York: Marcel Dekker, 2003.

HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis. **Chemical Science**, v. 7, n. 2, p. 866–880, 2016.

HILL, C. .; ROOT, T. . **An introduction to chemical engineering kinetics & reactor design**. United State of America: John Wiley & Sons, 2014.

HORVÁTH, I. T.; ANASTAS, P. T. Introduction: Green chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2167–2168, 2007.

IVANKOVIĆ, A. Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. **International Journal of Sustainable and Green Energy**, v. 6, n. 3, p. 39, 2017.

JAWALE, D. V.; PRATAP, U. R.; MANE, R. A. An alternative synthetic route for an antidiabetic drug, rosiglitazone. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 2, p. 924–928, 2012.

JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2017a. v. 3

JENSEN, K. F. Flow Chemistry — Microreaction Technology Comes of Age. v. 63, n. 3, 2017b.

KWAN, E. E. et al. Concerted nucleophilic aromatic substitutions. **Nature Chemistry**, v. 10, n. 9, p. 917–923, 2018.

LAURENTI, E.; DOS SANTOS VIANNA JR., A. Enzymatic microreactors in biocatalysis: history, features, and future perspectives. **Biocatalysis**, v. 1, n. 1, 2016.

LENNOX, A. J. J. Meisenheimer Complexes in S<sub>N</sub>Ar Reactions: Intermediates or Transition States? **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 57, n. 45, p. 14686–14688, 2018.

LI, X. et al. Polymer-assisted solution phase synthesis of the antihyperglycemic agent Rosiglitazone (Avandia<sup>TM</sup>). **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 1, n. 24, p. 4392–4395, 2003.

LIU, J.; ROBINS, M. J. S<sub>N</sub>Ar displacements with 6-(fluoro, chloro, bromo, iodo, and alkylsulfonyl)purine nucleosides: Synthesis, kinetics, and mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 18, p. 5962–5968, 2007.

MACHADO, A. H. L. et al. Microreactors: New opportunities in chemical synthesis. **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.

MARALLA, Y. et al. Process Intensification of Tetrazole reaction through tritylation of 5-[4'-(Methyl) Biphenyl-2-Yl] using microreactors. **Chemical Engineering and Processing - Process Intensification**, v. 112, p. 9–17, 2017.

MARTINS, L. S. C. **Conjuntos de Bases Gaussianas Segmentados para Todos os Elétron para os Elementos de Cs até Rn e de Th até Lr.** [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO, 2017.

MCLEAN, A. D.; CHANDLER, G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11-18. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5639–5648, 1980.

MENGES, N.; BALCI, M. Catalyst-free hydrogenation of alkenes and alkynes with hydrazine in the presence of oxygen. **Synlett**, v. 25, n. 5, p. 671–676, 2014.

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, 2015.

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.

MORADI, L.; ATA EI, Z. Efficient and green pathway for one-pot synthesis of spirooxindoles in the presence of CuO nanoparticles. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 10, n. 4, p. 380–386, 2017.

MORE, L. et al. 12 Principles of Green Chemistry. p. 1–5, 2020.

MOREIRA, R. O. et al. Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 1, p. 19–29, 2003.

NALEWAJSKI, R. F. Electronic Structure and Chemical Reactivity: Density Functional and Information-Theoretic Perspectives. **Advances in Quantum Chemistry**, v. 43, n. 03, p. 119–184, 2003.

NISSEN, S. E.; WOLSKI, K. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. **Archives of Internal Medicine**, v. 170, n. 14, p. 1191–1201, 2010.

PATEL, M. K.; DAVIS, B. G. Flow chemistry kinetic studies reveal reaction conditions for ready access to unsymmetrical trehalose analogues. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 19, p. 4232–4235, 2010.

PINHEIRO, D. DA S. et al. Microreactor Technology as a Tool for the Synthesis of a Glitazone Drug Intermediate. **Chemical Engineering and Technology**, v. 41, n. 9, p. 1800–1807, 2018.

PLUTSCHACK, M. B. et al. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 18, p. 11796–11893, 2017.

PONTÓLIO, J. O. S.; PURGATO, F. L. S.; ROMERO, J. R. Electrocatalytic hydrogenation of organic substrates. Study of the efficiency of the nickel, palladium and platinum noble metals using modified electrodes. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 550–554, 2004.

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.

PREMKUMAR, S. et al. DFT calculation and vibrational spectroscopic studies of 2-(tert-butoxycarbonyl (Boc) -amino)-5-bromopyridine. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 129, p. 74–83, 2014.

PUBCHEM. **Rosiglitazone**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosiglitazone>>. Acesso em: 18 jun. 2020.

QIU, Z.; ZHAO, L.; WEATHERLEY, L. Process intensification technologies in continuous biodiesel production. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 49, n. 4, p. 323–330, 2010.

RAHIMI, M. et al. Optimization of biodiesel production from soybean oil in a microreactor. **Energy Conversion and Management**, v. 79, p. 599–605, 2014.

RAVINDRANATH, L. K. et al. Synthesis of 4-[2-(methyl-2-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-Benzaldehyde derivatives. **Heterocyclic Communications**, v. 16, n. 1, p. 47–52, jan. 2010.

RICHTER, B. et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2007.

ROBERGE, D. M. et al. Microreactor technology: A revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries? **Chemical Engineering and Technology**, v. 28, n. 3, p. 318–323, 2005.

ROHRBACH, S. et al. Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 58, n. 46, p. 16368–16388, 2019.

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. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 4, p. 1882–1895, 2013.

SANTANA, H. S. et al. Transesterification reaction of sunflower oil and ethanol for biodiesel synthesis in microchannel reactor: Experimental and simulation studies. **Chemical Engineering Journal**, v. 302, p. 752–762, 2016.

SCHLEGEL, H. B. Geometry optimization. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 5, p. 790–809, 2011.

SCHLOSSER, M.; RAUSIS, T. The reactivity of 2-fluoro- and 2-chloropyridines toward sodium ethoxide: Factors governing the rates of nucleophilic (Het) aromatic substitutions. **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, n. 6, p. 1240–1249, 2005.

SIGUEMOTO, É. S. et al. Residence Time Distribution of a Capillary Microreactor Used for Pharmaceutical Synthesis. **Chemical Engineering and Technology**, v. 43, n. 3, p. 429–435, 2020.

STENLID, J. H.; BRINCK, T. Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions Described by the Local Electron Attachment Energy. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 6, p. 3072–3083, 2017.

SURYAWANSHI, P. L. et al. A review on microreactors: Reactor fabrication, design, and cutting-edge applications. **Chemical Engineering Science**, v. 189, p. 431–448, 2018.

SWARTS, J. W. **Effective use of enzyme microreactors - thermal, kinetic, and ethical guidelines Thesis**. Netherlands: Wageningen University, 2009.

TESCHNER, D. et al. Understanding palladium hydrogenation catalysts: When the nature of the reactive molecule controls the nature of the catalyst active phase. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 47, n. 48, p. 9274–9278, 2008.

TOLEDO, R. O. et al. Meisenheimer complexes as hidden intermediates in the aza-S<sub>N</sub>Ar mechanism. **Organic & Biomolecular Chemistry**, p. 1–10, 2020.

URBAN, P. L.; GOODALL, D. M.; BRUCE, N. C. Enzymatic microreactors in chemical analysis and kinetic studies. **Biotechnology Advances**, v. 24, n. 1, p. 42–57, 2006.

VALERA, F. E. et al. The flow's the thing.or is it? assessing the merits of homogeneous reactions in flask and flow. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 49, n. 14, p. 2478–2485, 2010.

VIEIRA, R. et al. Evaluation of Reaction Between 2 , 4-Thiazolidinedione and P-Methoxybenzaldehyde in Microreactors for Production of Drugs for Treatment of Diabetes Mellitus Type 2. **ChemRxiv**, 2020.

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.

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. I.; TAKAHASHI, Y.; NAGAKI, A. Flash chemistry: Flow chemistry that cannot be done in batch. **Chemical Communications**, v. 49, n. 85, p. 9896–9904, 2013.

ZABORENKO, N. et al. Kinetic and Scale-Up Investigations of Epoxide Aminolysis in Microreactors at High Temperatures and Pressures. **Organic Process Research & Development**, v. 15, n. 1, p. 131–139, 21 jan. 2011.

ZHAO, W.; CHEN, F.-E. One-pot Synthesis and its Practical Application in Pharmaceutical Industry. **Current Organic Synthesis**, v. 9, n. 6, p. 873–897, 2013.

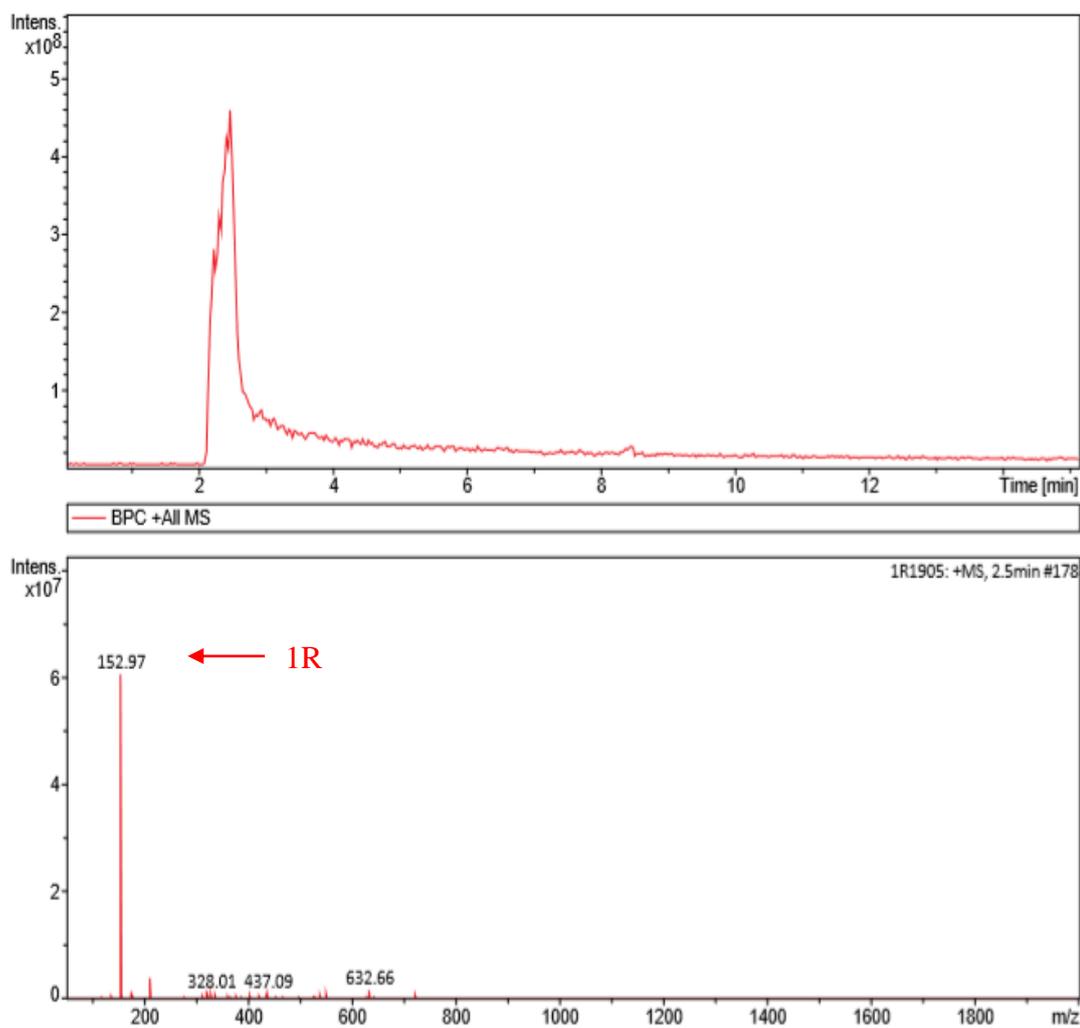
ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – ESPECTROS DE MASSA NA SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA

A Figura A.1 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 1R.

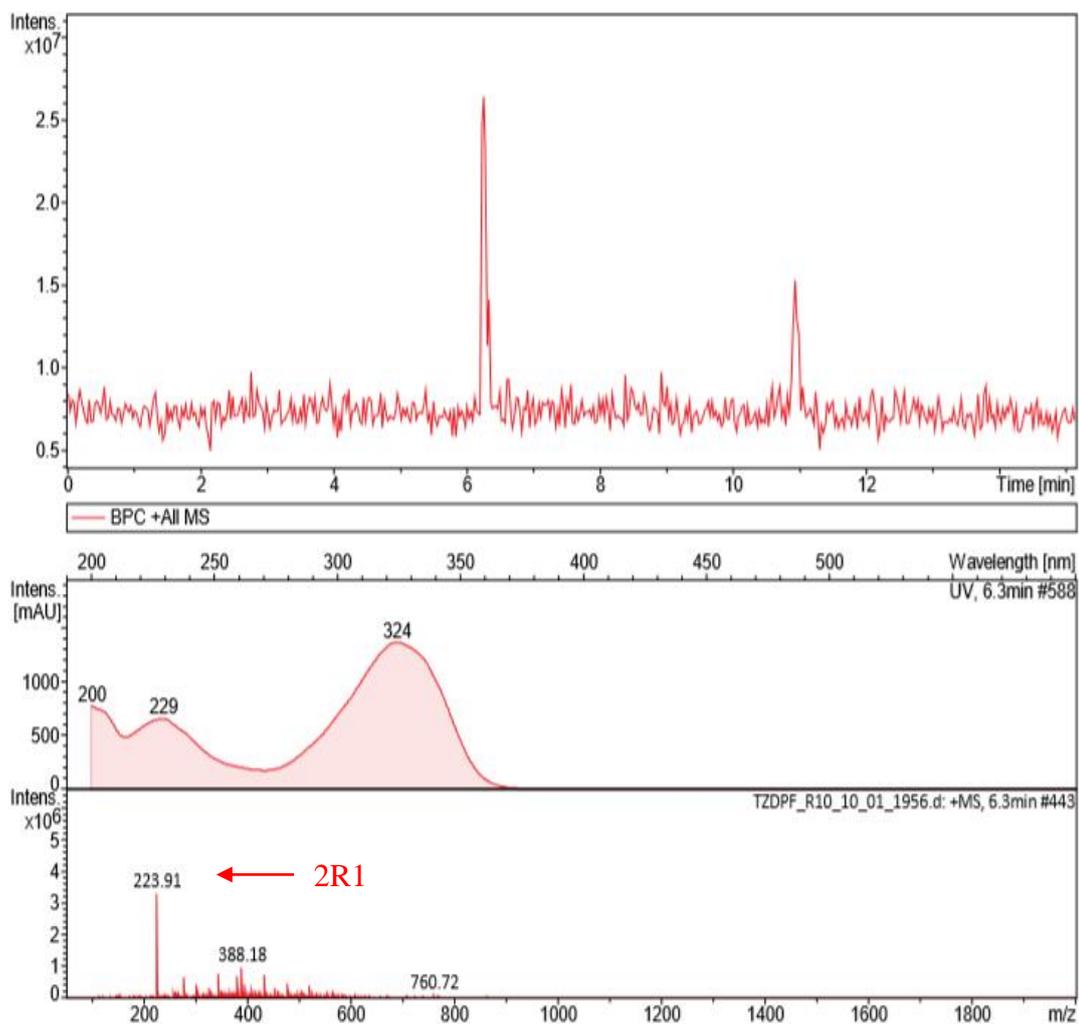
**Figura A.1** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 1R.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura A.2 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 2R1.

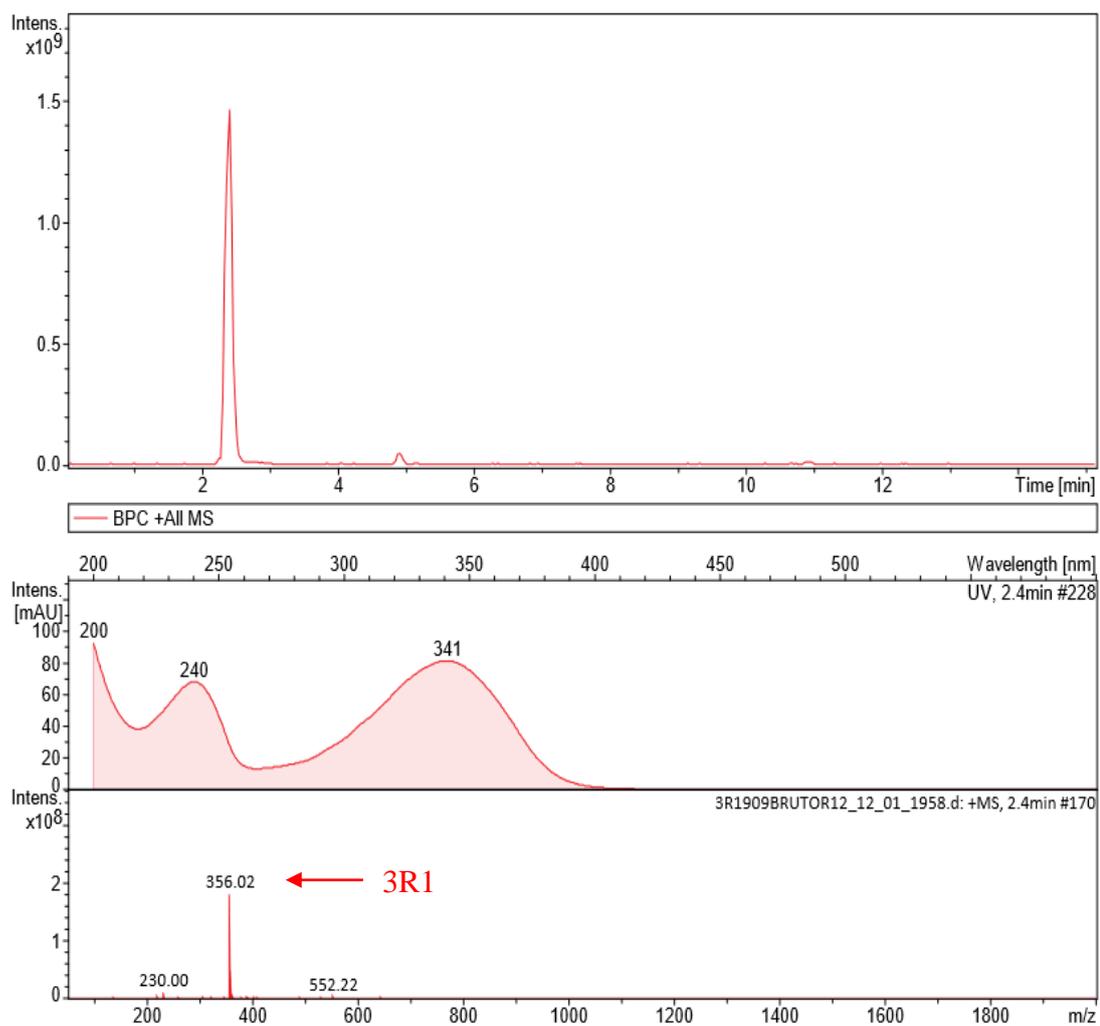
**Figura A.2** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 2R1.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura A.3 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 3R1.

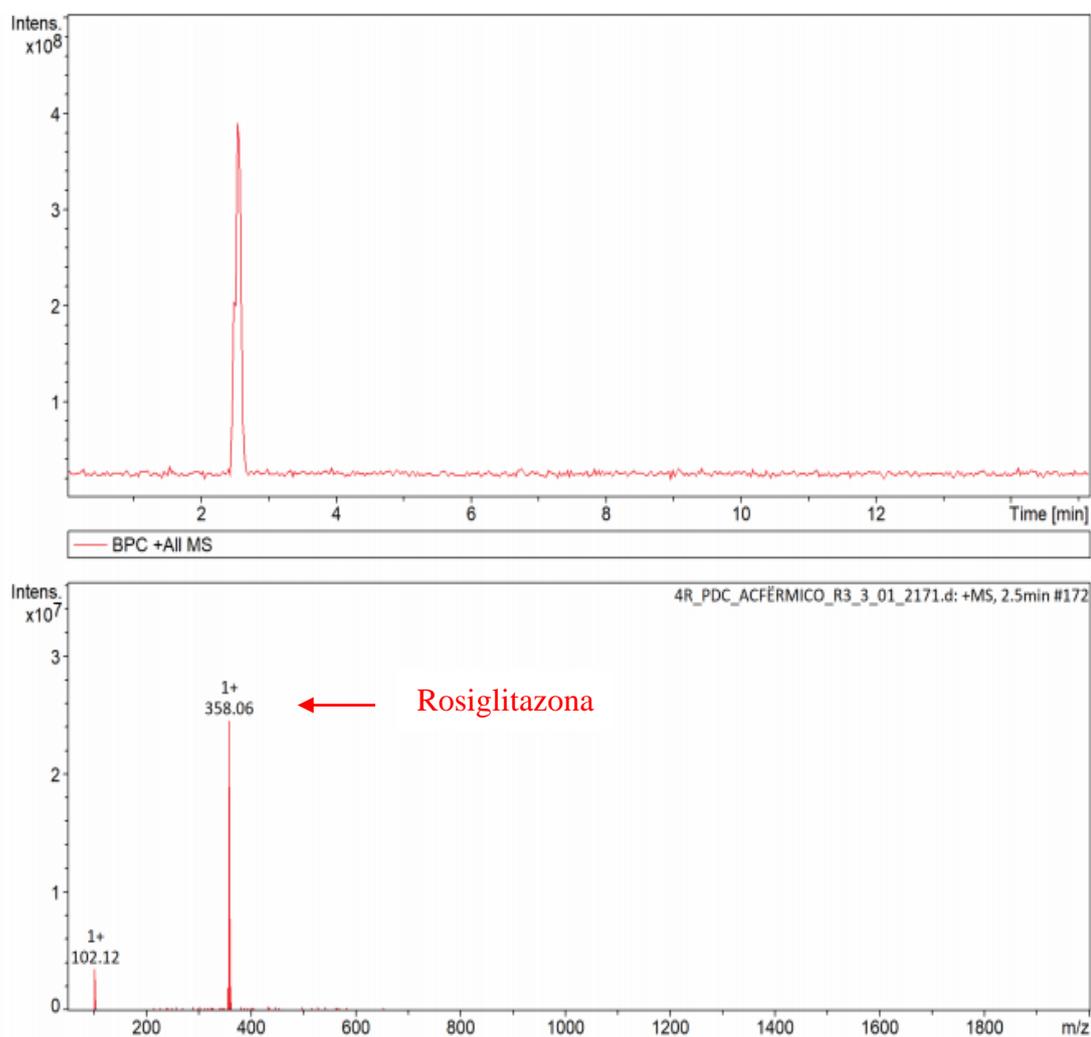
**Figura A.3** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 3R1.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura A.4 apresenta o espectro de massa obtido para o fármaco Rosiglitazona.

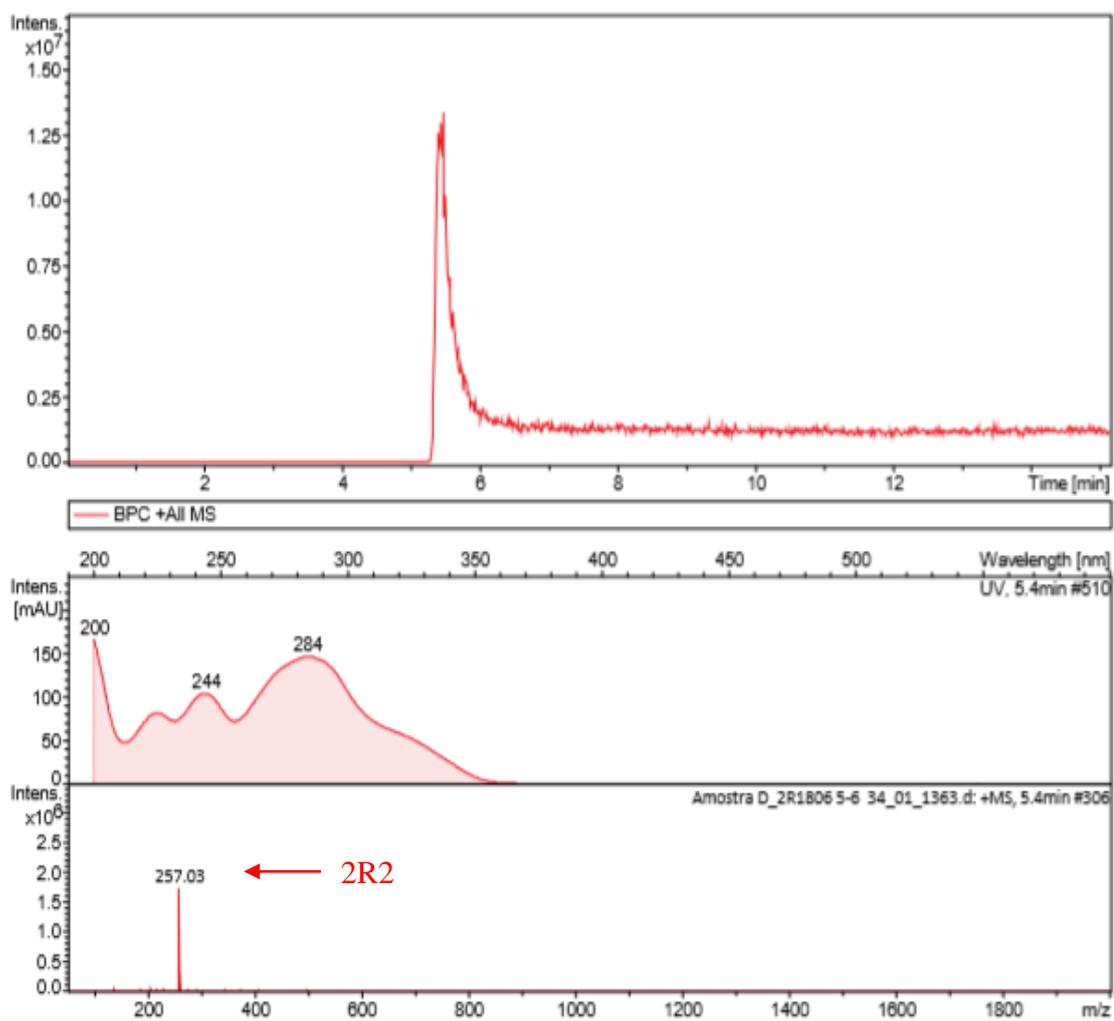
**Figura A.4** -Espectro de UHPLC-MS para o fármaco Rosiglitazona.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura A.5 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 2R2.

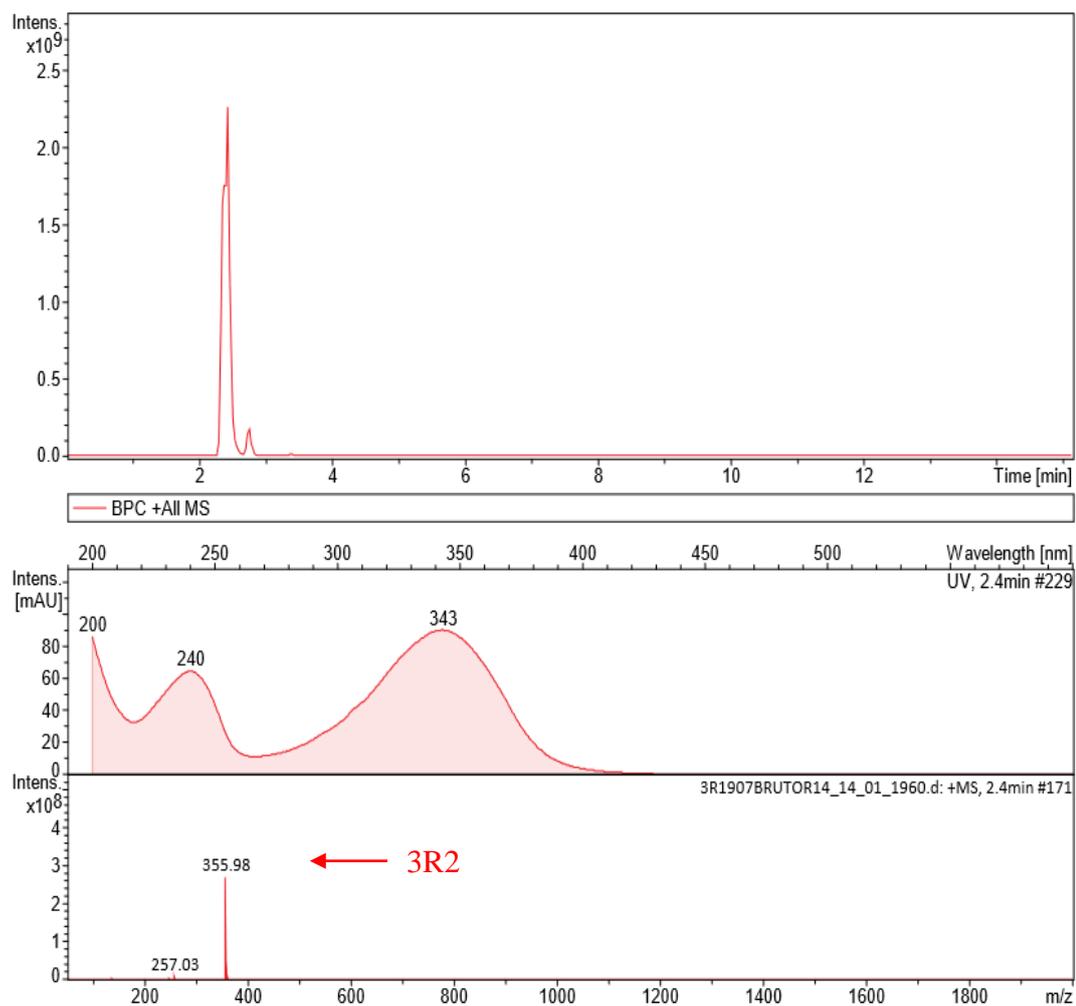
**Figura A.5** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 2R2.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura A.6 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 3R2.

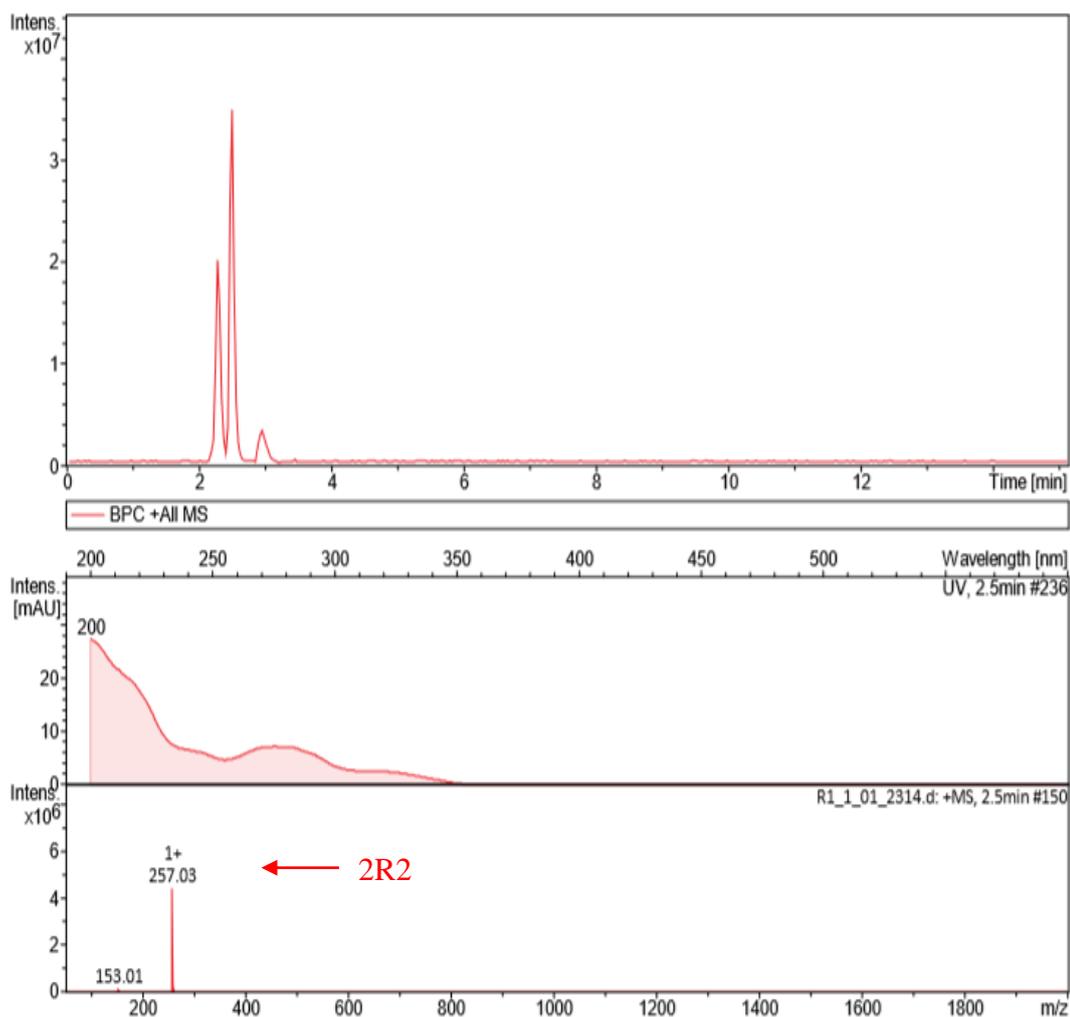
**Figura A.6** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 3R2.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura A.7 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 2R2 em *one-pot*.

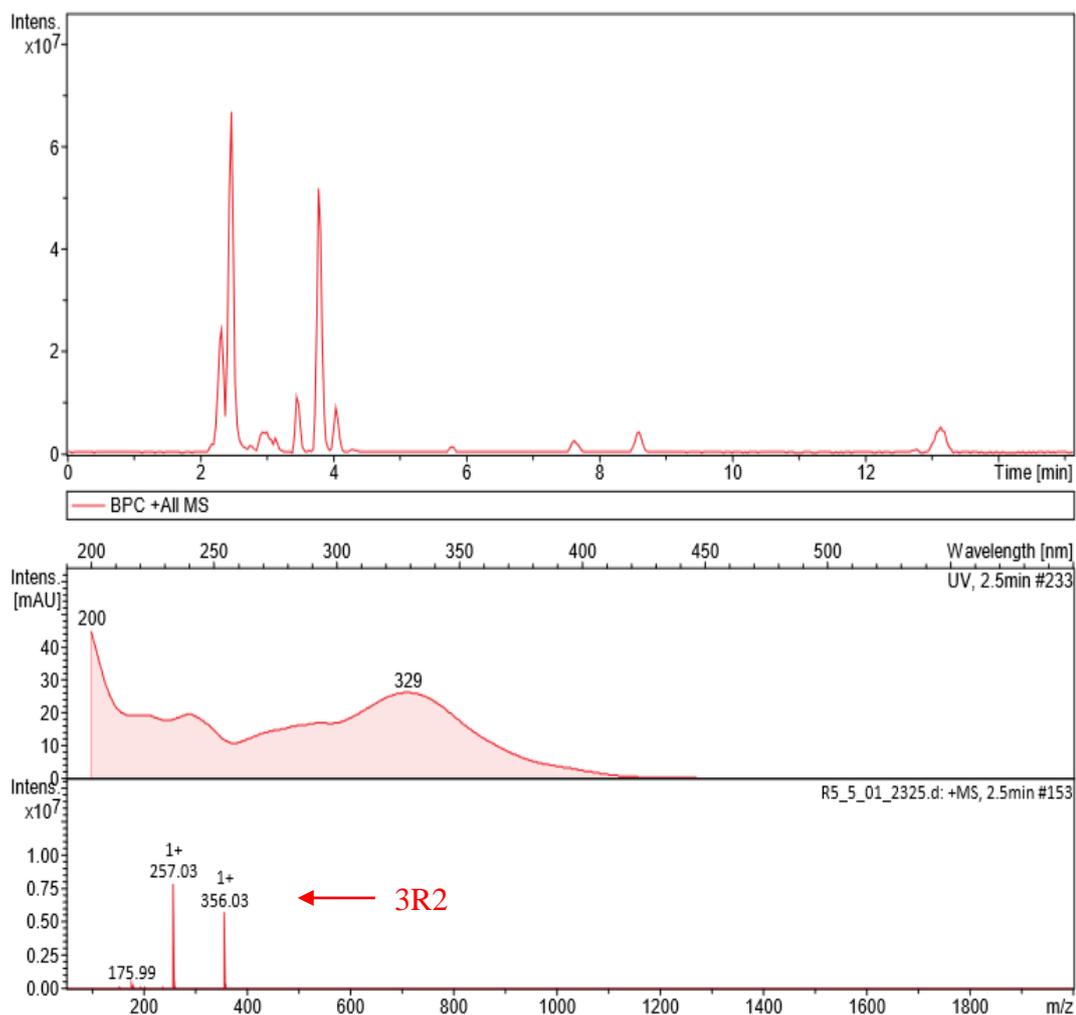
**Figura A.7** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 2R2 em *one-pot*.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura A.8 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 3R2 em *one-pot*.

**Figura A.8** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 3R2 em *one-pot*.

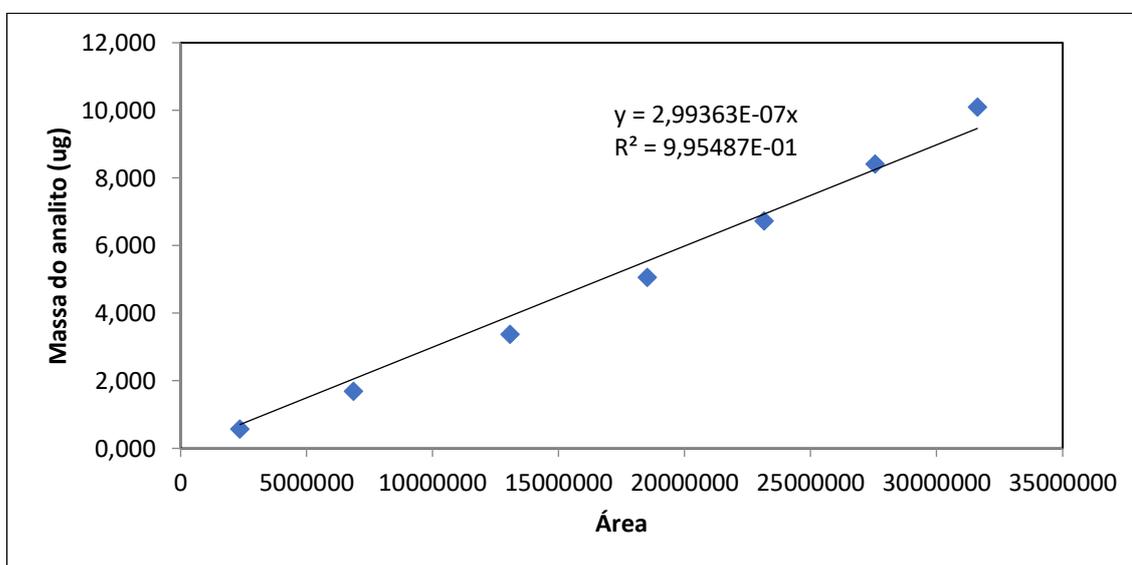


Fonte: Autoria própria, 2020.

## APÊNDICE B – CURVAS DE CALIBRAÇÃO

A Figura B.1 apresenta o apresenta a curva de calibração utilizada para o intermediário 1R.

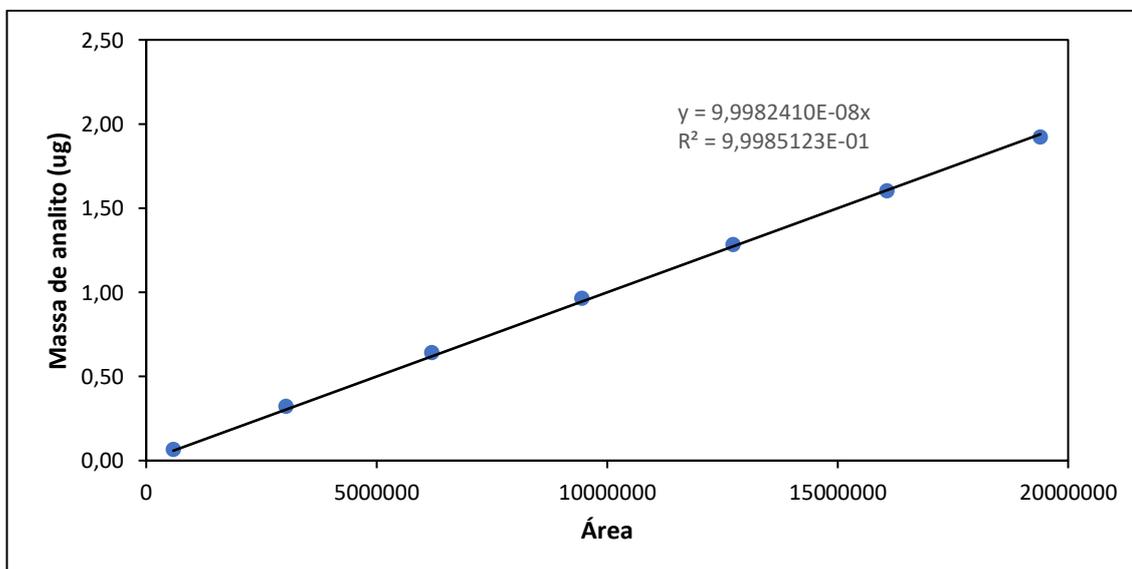
**Figura B.1** - Curva de calibração para o intermediário 1R.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura B.2 apresenta o apresenta a curva de calibração utilizada para o intermediário 2R1.

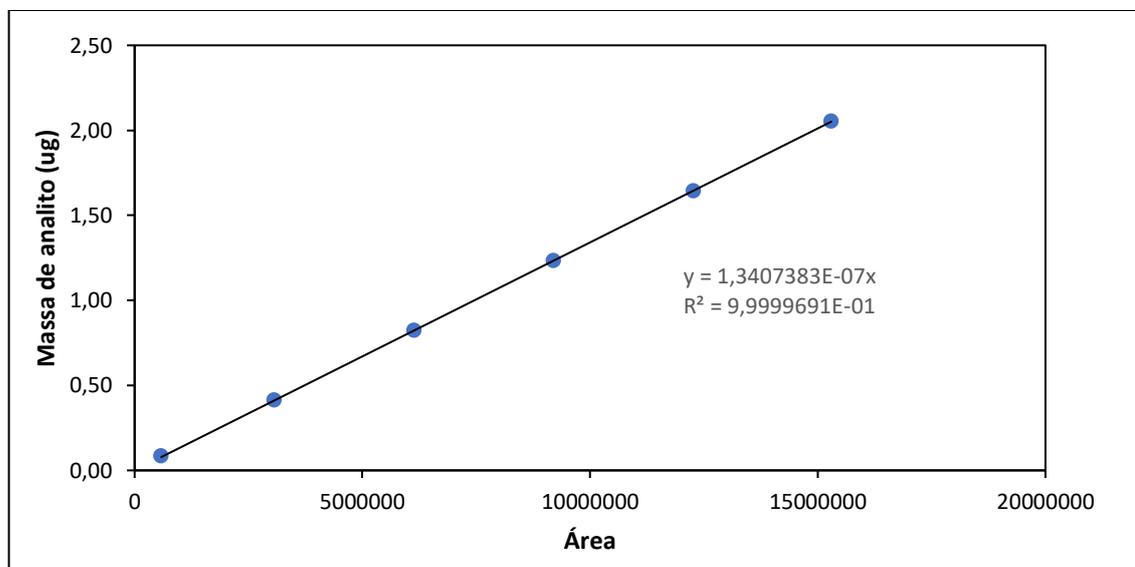
**Figura B.2** - Curva de calibração para o intermediário 2R1.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura B.3 apresenta o apresenta a curva de calibração utilizada para o intermediário 2R2.

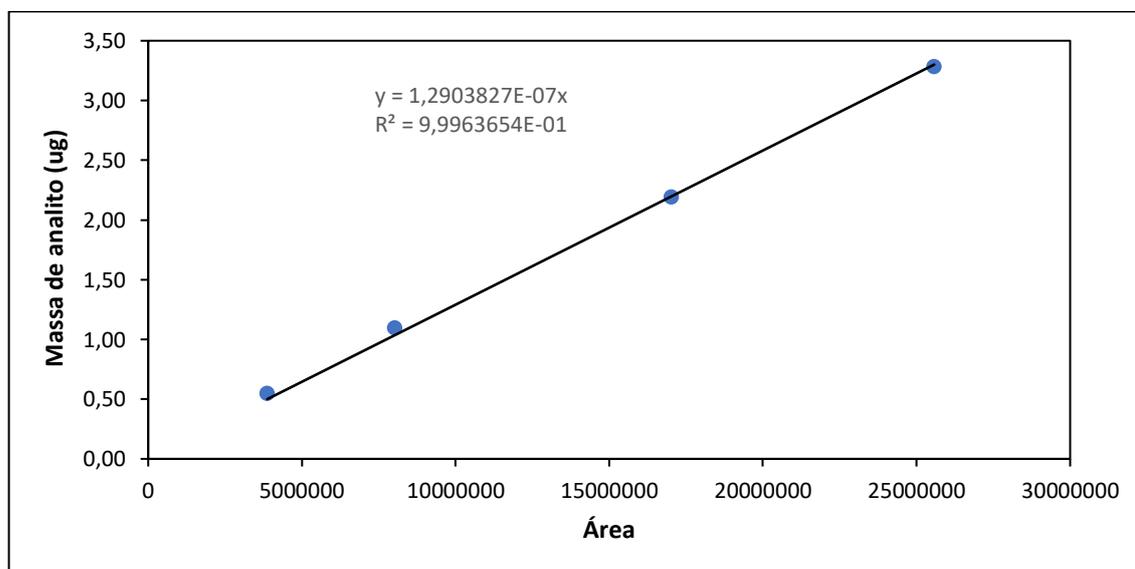
**Figura B.3** - Curva de calibração para o intermediário 2R2.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A Figura B.4 apresenta o apresenta a curva de calibração utilizada para os intermediários 3R1 e 3R2.

**Figura B.4** - Curva de calibração para os intermediários 3R1 e 3R2.



Fonte: Autoria própria, 2020.

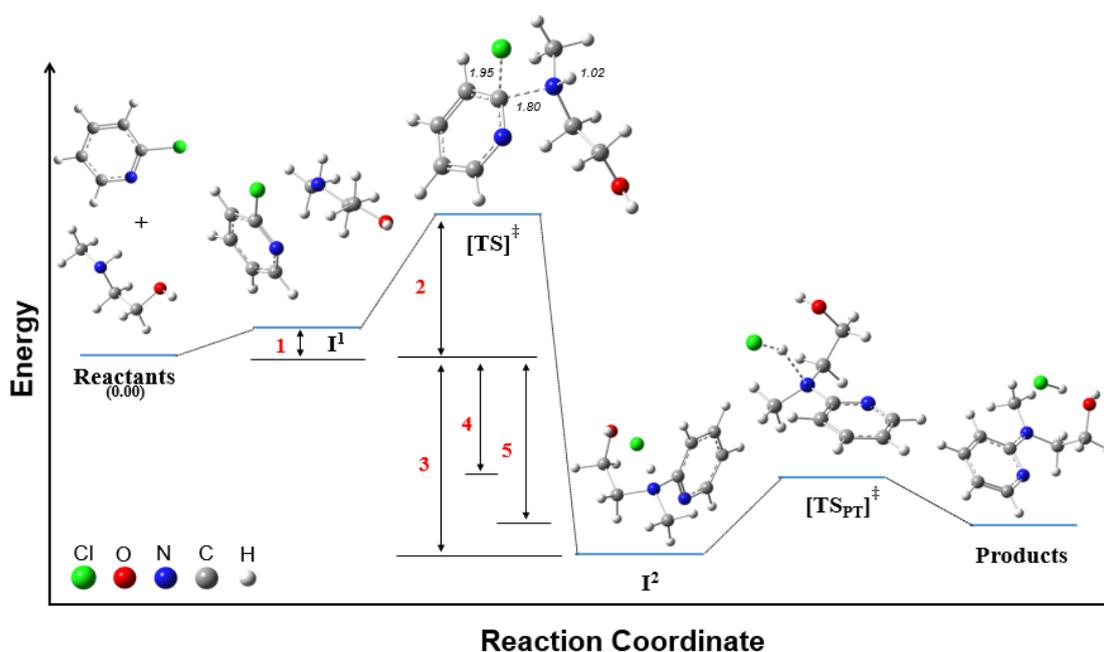
## APÊNDICE C – ELUCIDAÇÃO DA REAÇÃO DE SÍNTESE DE 1R EM NÍVEL TEÓRICO

Os resultados da elucidação teórica de 1R por DFT foram publicados em Calvo et al. (2021a).

A Figura C.1 apresenta o diagrama de energia do mecanismo de formação do 2-[metil (piridin-2-il)amino]Etanol. Além disso, as Tabelas C.1, C.2 e C.3 apresentam os parâmetros termodinâmicos ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$  e  $T\Delta S$ ) calculados no nível teórico M06-2X/6-311 ++ G (*d, p*) nos seguintes pontos: (1) diferença de energia entre I<sup>1</sup> e reagentes, (2) diferença de energia entre *TS* e reagentes, (3) diferença de energia entre I<sup>2</sup> e reagentes, (4) diferença de energia entre *TS*<sub>PT</sub> e reagentes e (5) diferença de energia entre produtos e reagentes.

**Figura C.1** – Diagrama de energia do mecanismo de formação do 2-[metil (piridin-2-il)amino]etanol.

I<sup>1</sup> = Intermediário 1; *TS*<sup>‡</sup> = Estado de transição; I<sup>2</sup> = Intermediário 2; *TS*<sub>PT</sub><sup>‡</sup> = Estado de transição protonado; (1) diferença de energia entre I<sup>1</sup> e reagentes, (2) diferença de energia entre *TS* e reagentes, (3) diferença de energia entre I<sup>2</sup> e reagentes, (4) diferença de energia entre *TS*<sub>PT</sub> e reagentes e (5) diferença de energia entre produtos e reagentes. Todas as energias e estados foram calculados no nível teórico M06-2X/6-311 ++ G (*d, p*).



Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

**Tabela C.1** –  $\Delta G$  estimado na faixa de temperatura de 120-160 °C, durante a formação do 2-[metil (piridin-2-il)amino]etanol em nível teórico M06-2X/6-311++G (*d,p*). (1) diferença de energia entre I<sup>1</sup> e reagentes, (2) diferença de energia entre *TS* e reagentes, (3) diferença de energia entre I<sup>2</sup> e reagentes, (4) diferença de energia entre *TS<sub>PT</sub>* e reagentes e (5) diferença de energia entre produtos e reagentes.

$\Delta G$ (kJ mol <sup>-1</sup> )					
<i>T</i> <sup>a</sup>	1	2	3	4	5
120 (393)	42.78	160.13	-30.74	-8.02	-27.60
130 (403)	44.27	161.99	-28.94	-6.34	-26.17
140 (413)	45.76	163.81	-27.12	-4.66	-24.68
150 (423)	47.25	165.64	-25.29	-2.98	-23.28
160 (433)	48.73	167.48	-23.50	-1.30	-21.86

<sup>a</sup>Temperaturas em °C e K (valores em parênteses). Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

**Tabela C.2** –  $\Delta H$  estimado na faixa de temperatura de 120-160 °C, durante a formação do 2-[metil (piridin-2-il)amino]etanol em nível teórico M06-2X/6-311++G (*d,p*). (1) diferença de energia entre I<sup>1</sup> e reagentes, (2) diferença de energia entre *TS* e reagentes, (3) diferença de energia entre I<sup>2</sup> e reagentes, (4) diferença de energia entre *TS<sub>PT</sub>* e reagentes e (5) diferença de energia entre produtos e reagentes.

$\Delta H$ (kJ mol <sup>-1</sup> )					
<i>T</i> <sup>a</sup>	1	2	3	4	5
120 (393)	-16.00	87.42	-102.21	-74.25	-84.27
130 (403)	-15.84	87.50	-102.16	-74.14	-84.08
140 (413)	-15.69	87.57	-102.09	-74.04	-83.88
150 (423)	-15.54	87.64	-102.02	-73.93	-83.70
160 (433)	-15.38	87.72	-101.96	-73.83	-83.50

<sup>a</sup>Temperaturas em °C e K (valores em parênteses). Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

**Tabela C.3** –  $T\Delta S$  estimado na faixa de temperatura de 120-160 °C, durante a formação do 2-[metil (piridin-2-il)amino]etanol em nível teórico M06-2X/6-311++G (*d,p*). (1) diferença de energia entre I<sup>1</sup> e reagentes, (2) diferença de energia entre *TS* e reagentes, (3) diferença de energia entre I<sup>2</sup> e reagentes, (4) diferença de energia entre *TS<sub>PT</sub>* e reagentes e (5) diferença de energia entre produtos e reagentes.

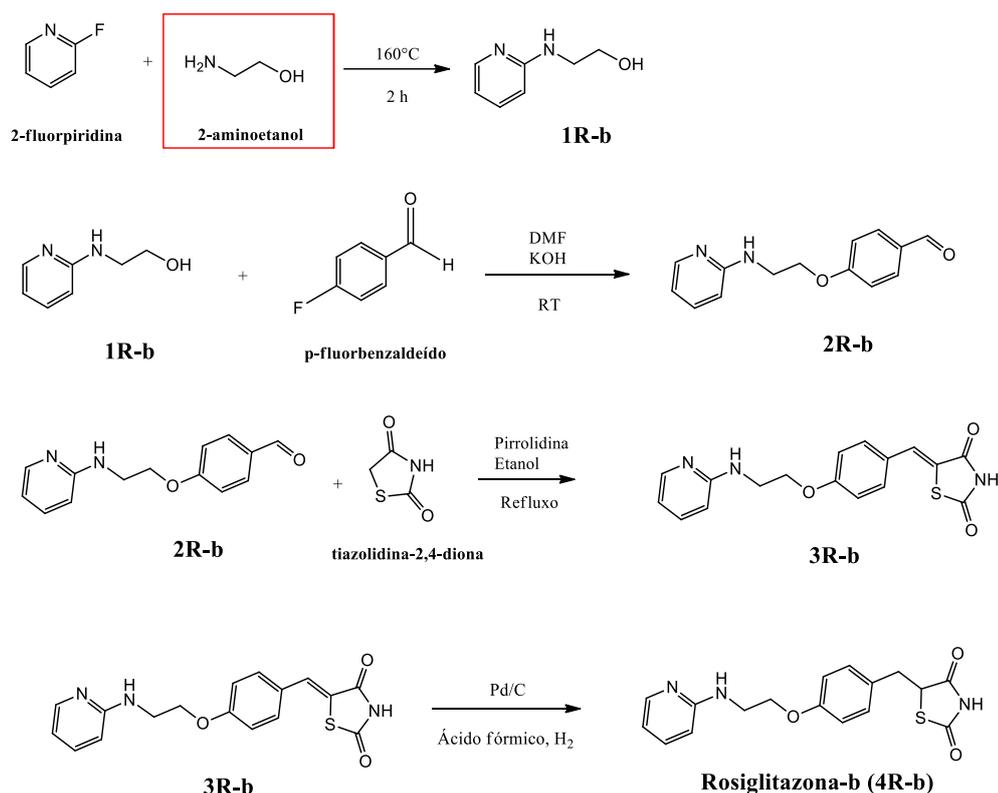
$T\Delta S$ (kJ mol <sup>-1</sup> )					
<i>T</i> <sup>a</sup>	1	2	3	4	5
120 (393)	-58.78	-72.71	-71.47	-66.22	-56.67
130 (403)	-60.12	-74.49	-73.22	-67.81	-57.91
140 (413)	-61.45	-76.24	-74.97	-69.38	-59.20
150 (423)	-62.78	-78.00	-76.74	-70.95	-60.42
160 (433)	-64.11	-79.76	-78.46	-72.52	-61.64

<sup>a</sup>Temperaturas em °C e K (valores em parênteses). Fonte: Autoria própria, 2020 e Calvo et al. (2021a).

## APÊNDICE D – SÍNTESE DE UM FÁRMACO ANÁLOGO À ROSIGLITAZONA

Através da rota sintética adaptada para a Rosiglitazona, foi possível a síntese de um análogo deste fármaco através da substituição do reagente 2-metilaminoetanol por 2-aminoetanol, gerando o produto 1R-b, conforme apresentado na Figura D.1. Este intermediário 1R-b, já foi sintetizado (Chmielewski et al., 2012), no entanto, o diferencial deste trabalho foi o emprego de 2-fluorpiridina na síntese de 1R-b e a síntese completa deste análogo da Rosiglitazona por uma nova rota de síntese.

**Figura D.1** - Esquema reacional da síntese de um análogo da Rosiglitazona em processo batelada.



Fonte: Autoria própria, 2021.

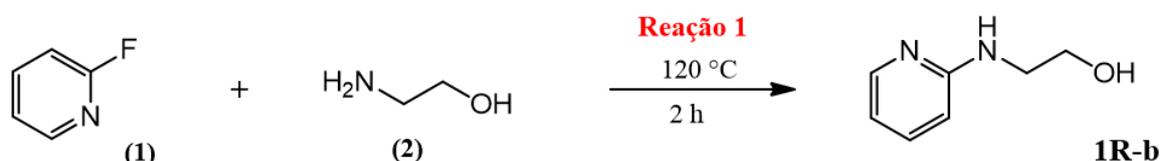
Após a realização da síntese deste análogo da Rosiglitazona em processo batelada, foi possível identificar a formação dos intermediários 1R-b, 2R-b e 3R-b e do análogo Rosiglitazona-b (4R-b) através da caracterização em UHPLC-MS. Desta forma, foi verificado que é possível sintetizar uma nova família de intermediários da Rosiglitazona, partindo da substituição do reagente 2-metilaminoetanol por 2-aminoetanol. Contudo, para a reação de síntese de 2R-b é esperado um baixo rendimento. Esta hipótese pode ser explicada pela estrutura do reagente 1R-b. Esta molécula possui uma amina secundária, sendo instável,

devido ao par de elétrons no nitrogênio ligado ao hidrogênio. Assim, a função da base KOH que seria de remover o átomo de H presente na hidroxila OH, irá desprotonar também a amina secundária desfavorecendo a formação de 2R-b.

Esta hipótese foi comprovada quantitativamente em uma reação semelhante estudada no projeto FAPESP (2020/04788-5) de iniciação científica intitulado “Aplicação da Tecnologia de Microrreatores na síntese de um derivado da Lobeglitzona”, que teve minha coorientação.

### D.1 Síntese de 1R-b em processo batelada

**Figura D.2** - Esquema de síntese do intermediário 1R-b.

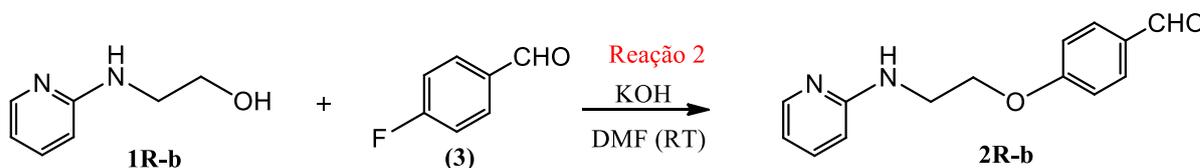


Fonte: Autoria própria, 2021.

Os reagentes (1) (40 mmol; 1,00 eq.) e (2) (40 mmol; 1,00 eq.) foram adicionados a um balão de fundo redondo de 50 mL, imerso em um banho contendo etilenoglicol, com temperatura e agitação controladas através da chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha). Em seguida, foi acoplado um balão contendo gás nitrogênio, para deixar a atmosfera inerte. A mistura foi aquecida sob agitação de 350 rpm e mantida por 2 h, sendo realizadas amostragens em tempos predeterminados para análise quantitativa em HPLC-UV. Após o término da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foram adicionados 50 mL de água a 4 °C e cloreto de amônio (22,4 mmol). A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila (40 mL), seguida por lavagem com solução saturada de cloreto de sódio (2 M) e, por fim, secagem do acetato de etila com sulfato de sódio. O produto foi obtido por rotoevaporação sob pressão reduzida.

## D.2 Síntese de 2R-b em processo batelada

**Figura D.3** - Esquema de síntese do intermediário 2R-b.



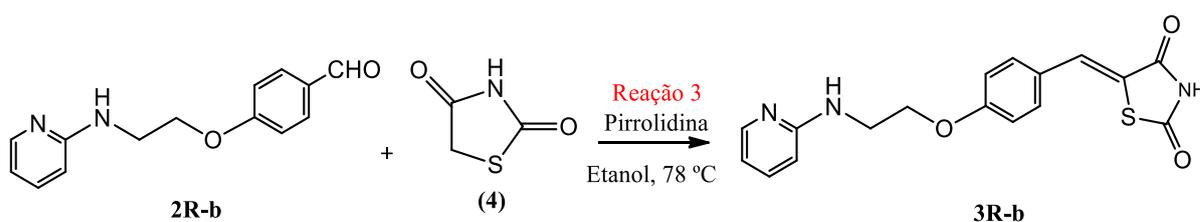
Fonte: Autoria própria, 2021.

Em um balão de reação de 100 mL, o derivado **1R-b** (8 mmol; 1 eq.) foi diluído em 48 mL de DMF e após, introduzir a barra magnética no balão, foi adicionado cuidadosamente KOH 85% (8 mmol; 1 eq.) ao longo de 1 min e em seguida, foi acoplado um balão contendo gás nitrogênio, para deixar a atmosfera inerte. A solução foi deixada em agitação sob temperatura ambiente por 30 min, que é considerado como o tempo de desprotonação do reagente 1R. Após esse período, o reagente **(3)** (8 mmol; 1 eq) foi cuidadosamente gotejado com o auxílio de uma seringa ao meio reacional. A reação ficou sob agitação em temperatura ambiente por 4 h.

Após o término da reação, foi adicionado ao meio reacional 100 mL de água destilada gelada. A solução foi extraída com acetato de etila (4 x 40 mL) em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução de salmoura (4 x 40 mL) e em seguida foi seca com sulfato de sódio e rotaevaporada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 5:2 – Rf: 0,25).

## D.3 Síntese de 3R-b em processo batelada

**Figura D.4** - Esquema de síntese do intermediário 3R-b.



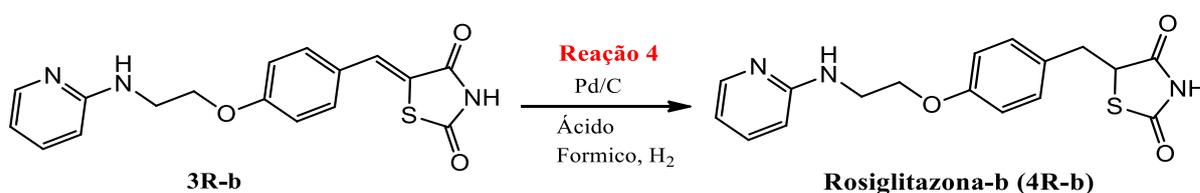
Fonte: Autoria própria, 2021.

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 100 mL sobre uma chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha), colocou-se 34 mL de etanol anidro, **2R-b** (2,27 mmol; 1 eq.) e **(4)** (2,27 mmol; 1 eq.). Após a solução entrar em ebulição, foi adicionado a pirrolidina (1,70 mmol; 0,75 eq.). A reação ficou sob refluxo durante 2h.

Após, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e levado ao freezer por 12 h e em seguida a mistura foi filtrada à vácuo, sendo o conteúdo do papel de filtro deixado no dessecador à vácuo durante 24 h.

#### D.4 Síntese da Rosiglitazona-b em processo batelada

**Figura D.5** - Esquema de síntese da Rosiglitazona-b.



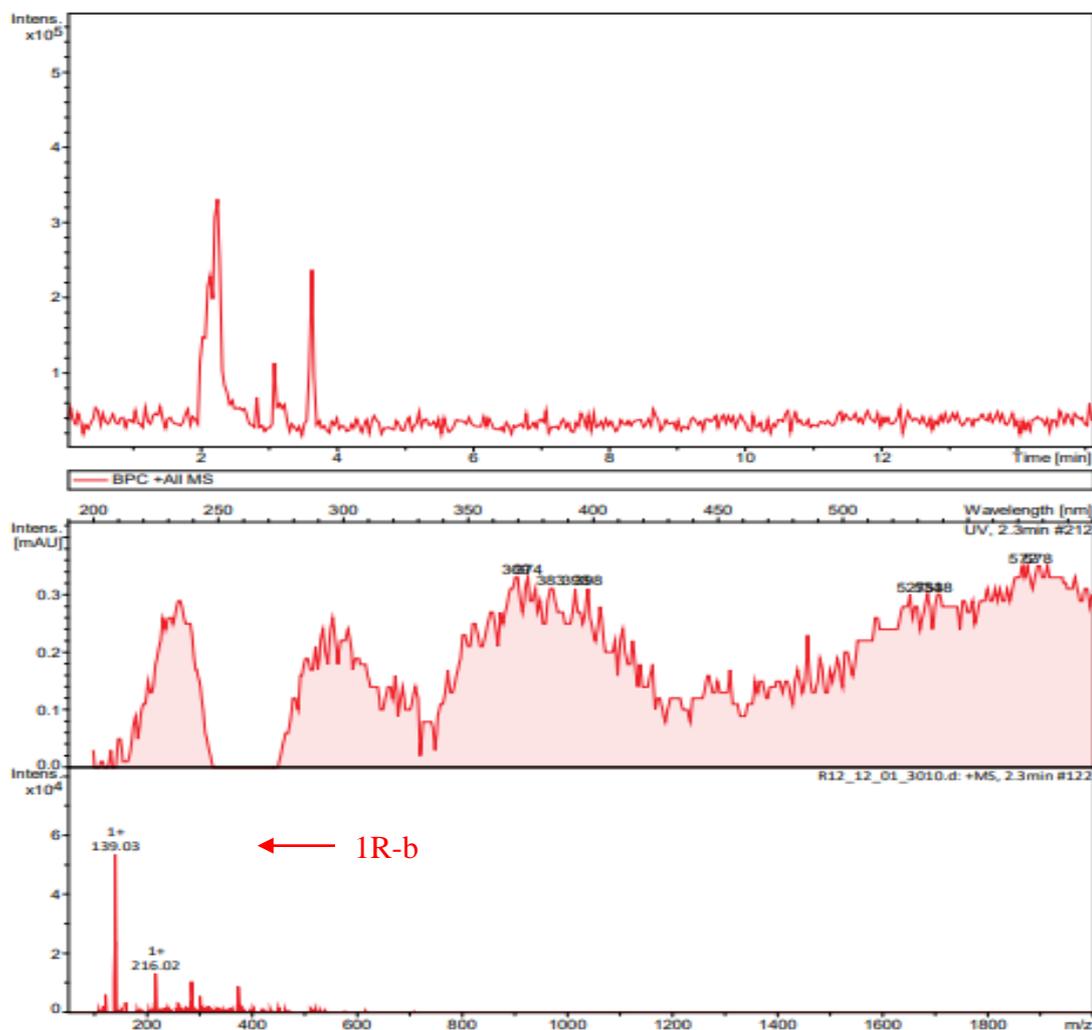
Fonte: Autoria própria, 2021.

Foi adicionado ao reator em batelada para hidrogenação, **3R-b** (0,29 mmol, 1 eq.) e 10 mL de Ácido fórmico. A seguir, foi adicionado Paládio sobre carbono 10% (0,058 mmol; 0,2 eq.) e a solução foi mantida sob agitação e temperatura ambiente. Em seguida, o meio reacional foi purgado e preenchido com H<sub>2</sub>, o reator foi pressurizado a 5 atm e a reação foi mantida por 24 h. Ao final da reação, amostras qualitativas para análise em UHPLC-MS foram retiradas. O meio reacional foi então filtrado e lavado com metanol para a recuperação do catalisador e a fase líquida foi rotoevaporada sob pressão reduzida. O produto resultante foi mantido sob refrigeração.

## D.5 Resultados da caracterização via UHPLC-MS

A Figura D.6 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 1R-b.

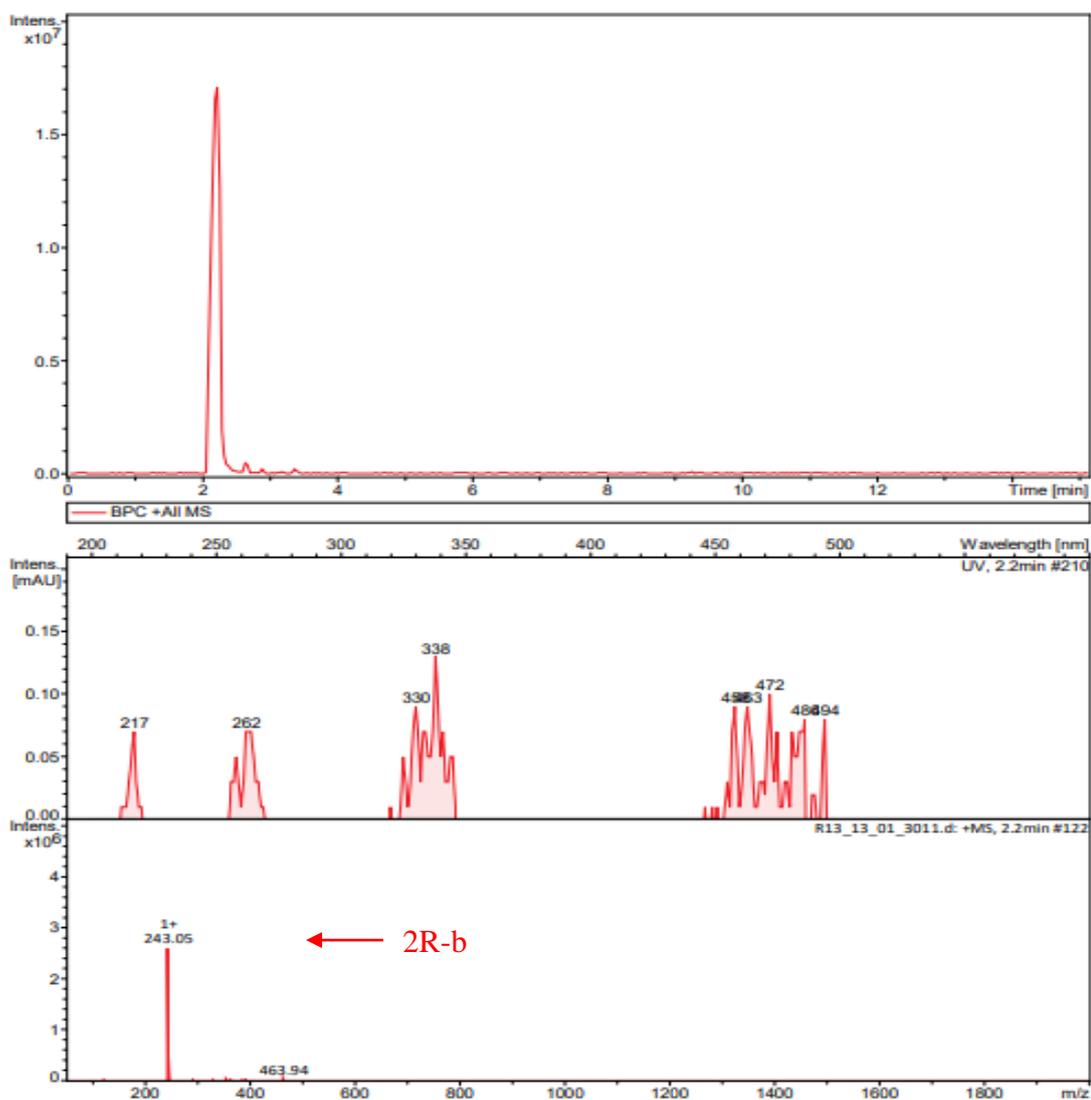
**Figura D.6** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 1R-b.



Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura D.7 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 2R-b.

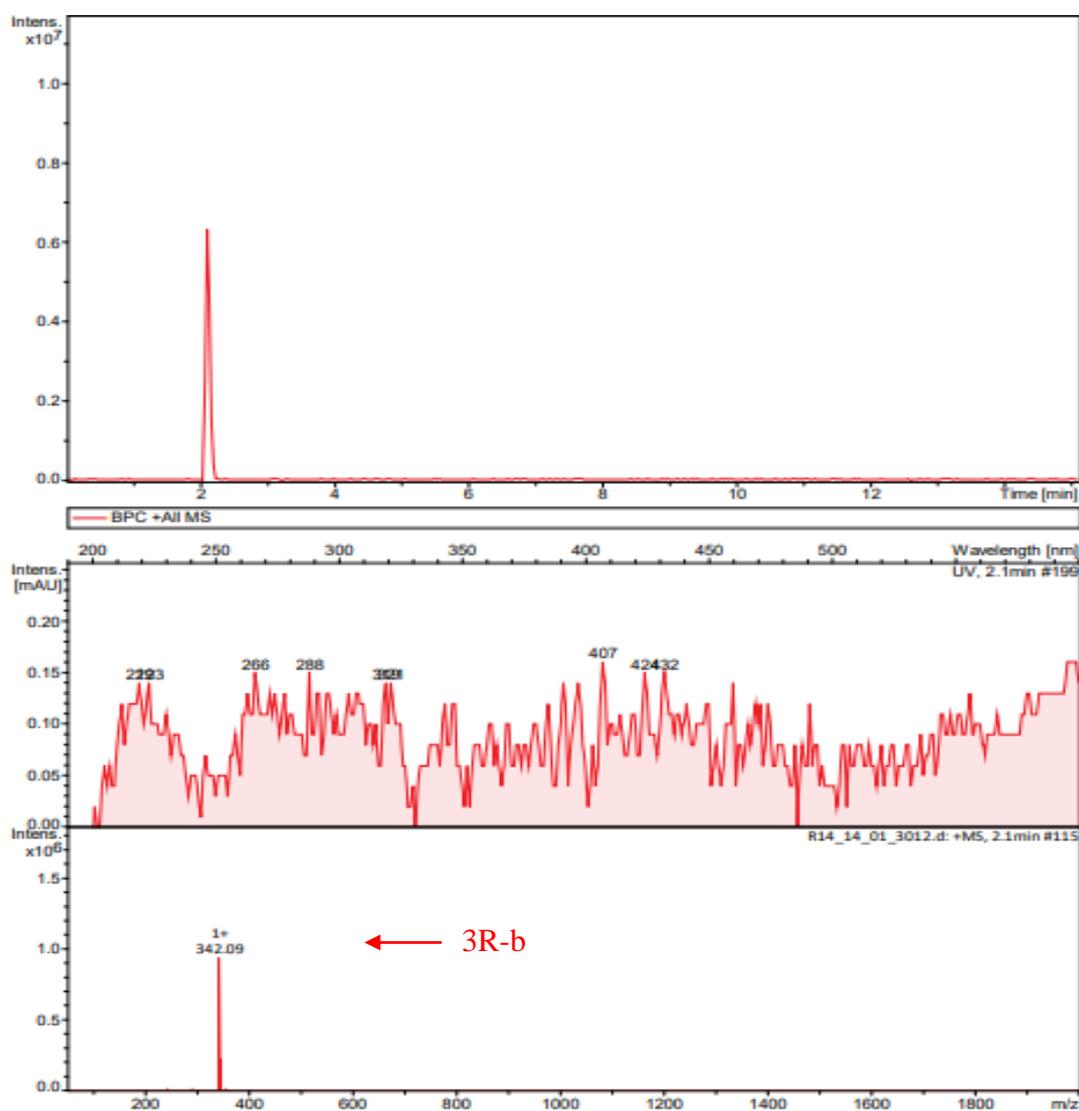
**Figura D.7** -Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 2R-b.



Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura D.8 apresenta o espectro de massa obtido para o intermediário 3R-b.

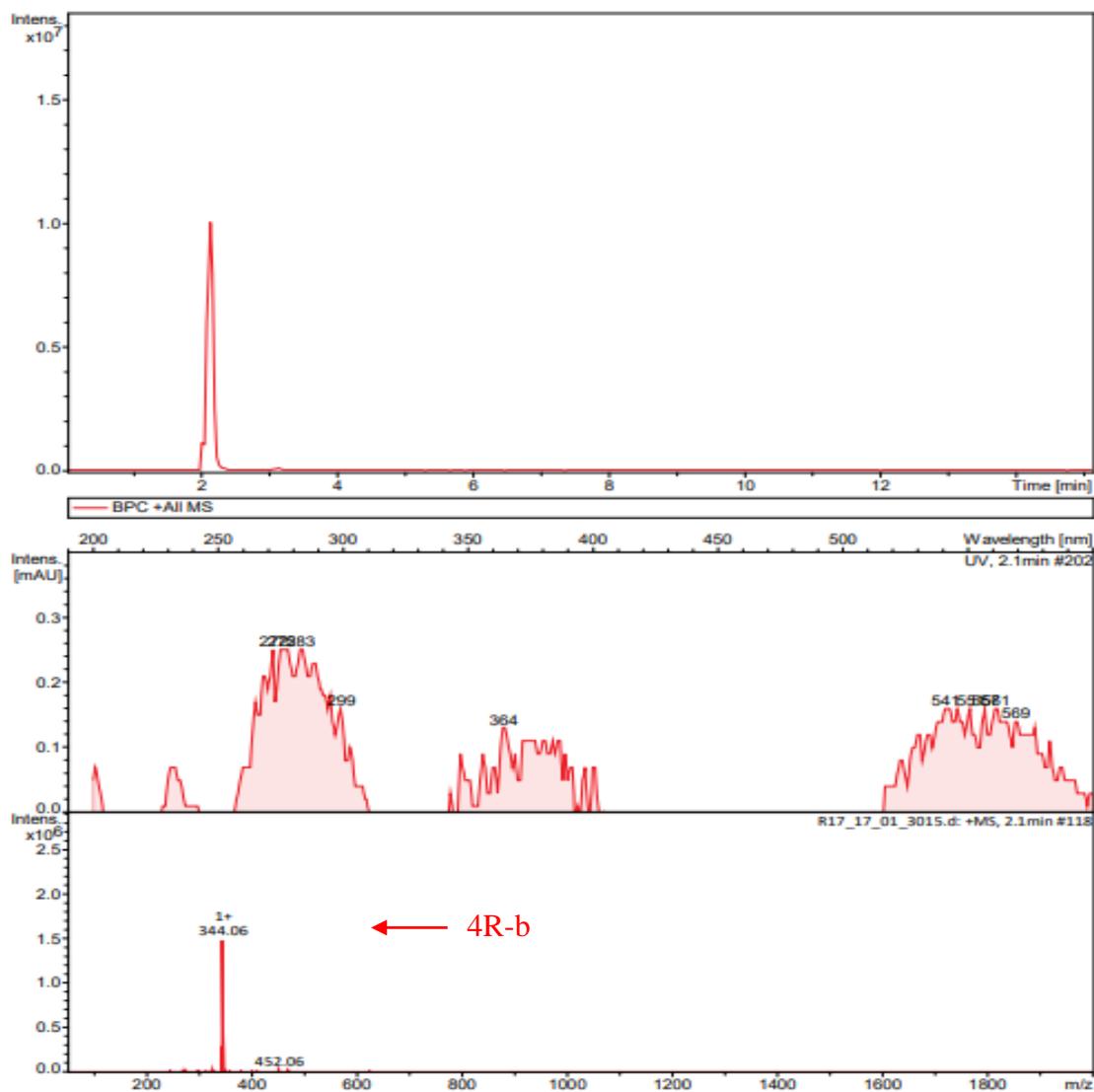
**Figura D.8** - Espectro de UHPLC-MS para o intermediário 3R-b.



Fonte: Autoria própria, 2021.

A Figura D.9 apresenta o espectro de massa obtido para o análogo da Rosiglitazona, 4R-b.

**Figura D.9** -Espectro de UHPLC-MS para o análogo da Rosiglitazona-b (4R-b).



Fonte: Autoria própria, 2021.

## REFERÊNCIAS

CHMIELEWSKI, M. K. et al. Engineering N-(2-pyridyl)aminoethyl alcohols as potential precursors of thermolabile protecting groups. **New Journal of Chemistry**, v. 36, n. 3, p. 603–612, 2012.

## APÊNDICE E – SIMULAÇÃO TEÓRICA EM CFD

A simulação teórica computacional por CFD foi realizada com a colaboração do Professor colaborador Dr. Harrson Santana, Departamento de Engenharia de Processos, FEQ, UNICAMP. A simulação foi realizada para os produtos intermediários 1R e 3R2 em sintetizados em batelada e microrreator. Os resultados experimentais foram fornecidos pelo presente Doutorando.

### E.1 INTRODUÇÃO

A Dinâmica dos Fluídos Computacional (*Computational Fluid Dynamics*) podem ser descritos como uma técnica numérica que emprega conceitos de física, cálculo e ciências computacionais no campo da fluídica, visando descrever comportamentos relacionados ao escoamento dos fluídos (SANTANA et al., 2020). Por ser uma ferramenta com competências bem definidas, geralmente apoia-se sobre outros, como softwares de CAD (*Computer Aided Design*), ICEM CFX (*meshing*) e ANSYS CFX (CFD) (LAMEU DA SILVA JÚNIOR et al., 2020; SANTANA et al., 2020; SANTANA; SILVA; TARANTO, 2019).

Para ser capaz de realizar a simulação, o software requer informações sobre os compostos que escoam por dentro dele, as condições de escoamento e as informações sobre cinética reacional, caso ocorram reações, que podem ser determinadas experimentalmente (VIEIRA et al., 2020).

Vindos para auxiliar no desenvolvimento de novos dispositivos que lidem com fluidos, a CFD se provaram ferramentas valiosas quando aplicadas a microdispositivos, como os microrreatores, por proporcionarem visão mais profunda sobre o objeto de estudo, permitindo determinar o comportamento e diversas propriedades do escoamento sendo simulado (LAMEU DA SILVA JÚNIOR et al., 2020; VIEIRA et al., 2020).

Ademais, o uso de CFD na Tecnologia de Microrreatores (TMR), pode auxiliar na ampliação de escala do processo em fluxo, pois, a partir da geometria pretendida, ou já conhecida, do dispositivo e as propriedades físico-químicas do meio reacional e cinética da reação, é possível prever o rendimento de uma reação, além dos parâmetros de intensificação de processos, como número de microrreatores equivalentes, produção, entre outros (VIEIRA et al., 2020). Dessa forma, esta ferramenta pode ser utilizada para prever o comportamento de reações químicas em diversas geometrias, dando ao pesquisador uma resposta confiável antes de partir para a bancada e principalmente, gerando economia de reagentes e,

consequentemente, menor geração de resíduos, sendo um dos principais pilares da química verde (IVANKOVIĆ, 2017; SANTANA; SILVA; TARANTO, 2019; VIEIRA et al., 2020).

## E.2 TRATAMENTO DE DADOS

A simulação da síntese dos produtos 1R e 3R2 foram realizadas numericamente através da Dinâmica de Fluidos Computacional (CFD) usando o software *Ansys CFX 17*. Dois tipos de reatores foram avaliados: um reator em batelada agitado com escala de 1000 mL; e um microrreator capilar (MR) de 1000  $\mu\text{L}$  (Syrris, 2012). Dois modelos matemáticos foram desenvolvidos relacionando a dinâmica dos fluidos e a cinética química: o modelo transiente para o reator em batelada e o modelo em regime permanente para o MR de fluxo contínuo. Ambas as sínteses foram assumidas como ocorrendo na fase líquida, e a pressão de referência foi definida ligeiramente superior à pressão de vapor do solvente para a temperatura específica, por exemplo, etanol a 78 °C, pressão de referência de 1,1 bar. A simulação em regime transiente de 3R2 foi realizada a 78 °C por 80 min. Para o microrreator, a vazão foi ajustada para fornecer tempos de residência de  $\tau = 2, 4, 8, 12, 16$  e 20 min, a 160 °C para a síntese 1R e a 78 °C e 120 °C para a síntese 3R2. Os resultados numéricos foram validados com dados experimentais para o rendimento do produto desejado.

Além disso, o desvio relativo (RD (%)), Eq. E.1, foi usado para estimar a confiabilidade do modelo matemático:

$$RD(\%) = 100 \times \left( \frac{\phi_{P,CFD} - \phi_{P,exp}}{\phi_{P,exp}} \right) \quad (\text{E.1})$$

Onde,  $\phi_P$  é o rendimento do produto (%) e os subscritos *exp* e *CFD* denotam para os dados experimentais e numéricos, respectivamente.

### E.2.1 Modelo de reator batelada em regime transiente

Um reator batelada agitado em escala de bancada tradicional de 1000 mL foi usado. Foi adotada uma configuração padrão de uma turbina de quatro pás (passo de 45°). A taxa de agitação foi definida em 200 rpm, resultando em um rotor com número de Reynolds acima de  $5 \times 10^4$ , garantindo a mistura ideal em todo o volume do reator em regime totalmente

turbulento. A abordagem foi usada para resolver o movimento do impulsor. O fechamento da turbulência foi definido pelo modelo Shear Stress Transport (SST), RANS (Reynolds Averaged Navier-Stokes). O fluido foi considerado uma mistura multicomponente newtoniana em condições isotérmicas e incompressíveis. Nesse contexto, a continuidade, o Reynolds Averaged Navier-Stokes e os balanços de massa das espécies químicas foram resolvidos de acordo com as Eqs. (E.2) - (E.4), respectivamente:

$$\nabla \cdot U = 0 \quad (\text{E.2})$$

$$\rho \left( \frac{\partial U}{\partial t} + U \cdot \nabla U \right) = -\nabla p + \mu_{eff} \nabla^2 U + \rho g \quad (\text{E.3})$$

$$\rho \left( \frac{\partial Y_i}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_i \right) = \rho D_i \nabla^2 Y_i + S_i \quad (\text{E.4})$$

Onde  $\rho$  é a massa específica ( $\text{kg m}^{-3}$ ),  $\mu$  é a viscosidade dinâmica ( $\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$ ), ambas as propriedades de transporte retiradas do etanol na temperatura específica,  $U$  é a velocidade vetor ( $\text{m s}^{-1}$ ),  $p$  é a pressão ( $\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-2}$ ),  $g$  é a aceleração da gravidade ( $\text{m s}^{-2}$ ), o subscrito  $i$  denota a  $i$ -ésima espécie química,  $Y$  é a fração de massa das espécies químicas,  $D$  é o coeficiente de difusão molecular ( $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ) estimado a partir da correlação de Wilke-Chang considerando a difusão das espécies químicas (reagentes ou produtos) no solvente de etanol,  $S$  é o termo fonte de massa devido à reação química, dado por Eq. E.8. As propriedades do campo de fluxo nas Eqs. E.3-E.5 representam a propriedade da média do tempo, de acordo com a abordagem RANS. As propriedades de transporte em massa ( $\rho$  e  $\mu$ ) foram obtidas do etanol na temperatura específica, uma vez que os demais compostos químicos foram diluídos no solvente alcoólico.

A execução transitória durou 80 min. As condições iniciais de campo foram definidas de forma semelhante à configuração experimental. A discretização da grade numérica foi baseada em estudos anteriores. Esquemas numéricos de alta ordem foram usados na solução numérica com um intervalo de tempo de 0,1 s. O critério de convergência foi o  $\text{RM} = 1 \times 10^{-4}$  com iteração de 10 loops internos.

## E.2.2 Modelo do microrreator em regime permanente

O modelo reativo de fluxo contínuo foi definido como um fluido multicomponente newtoniano, fluindo em regime de fluxo laminar sob condições isotérmicas, incompressíveis e

de regime permanente. O regime de fluxo laminar ocorre devido à taxa de fluxo muito baixa associada à escala micrométrica. Nesse contexto, a continuidade, os balanços de massa de Navier-Stokes e as espécies químicas foram resolvidos de acordo com as Eqs. (E.5) - (E.7), respectivamente:

$$\nabla \cdot U = 0 \quad (\text{E.5})$$

$$\rho(U \cdot \nabla U) = -\nabla p + \mu \nabla^2 U + \rho g \quad (\text{E.6})$$

$$\rho(U \cdot \nabla Y_i) = \rho D_i \nabla^2 Y_i + S_i \quad (\text{E.7})$$

Onde  $\rho$  é a massa específica ( $\text{kg m}^{-3}$ ),  $\mu$  é a viscosidade dinâmica ( $\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$ ), ambas as propriedades de transporte retiradas do etanol na temperatura específica,  $U$  é o vetor velocidade ( $\text{m s}^{-1}$ ),  $p$  é a pressão ( $\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-2}$ ),  $g$  é a aceleração da gravidade ( $\text{m s}^{-2}$ ), o subscrito  $i$  denota a  $i$ -ésima espécie química,  $Y$  é a fração de massa das espécies químicas,  $D$  é o coeficiente de difusão molecular ( $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ) estimado a partir da correlação de Wilke-Chang considerando a difusão das espécies químicas (reagentes ou produtos) no solvente etanol,  $S$  é o termo fonte de massa devido à reação química.

As velocidades e composições de entrada foram definidas de acordo com as execuções experimentais. A condição de não escorregamento foi definida para a interação fluido-parede e pressão relativa zero foi ajustada na saída do reator. A discretização da grade numérica foi baseada em estudos anteriores. Esquemas numéricos de alta ordem foram usados na solução numérica com um critério de convergência de  $\text{RMS} = 1 \times 10^{-5}$  com uma meta de desequilíbrio de massa de 0,01 para um máximo de 5000 iterações.

### E.2.3 Modelagem da reação química

Os termos da fonte de massa ( $S_i$ ) presentes nas Eqs. E.4 e E.7 foi modelado de acordo com a Eq. E.8:

$$S_i = \left( \sum_{r_r}^n v_i'' r_r - \sum_{r_r}^n v_i' r_r \right) M_{W,i} \quad (\text{E.8})$$

Onde  $v_i''$  e  $v_i'$  são o coeficiente estequiométrico do  $i$ -ésimo composto na reação química  $r_r$ , como produto ou como reagente, respectivamente, e  $M_W$  é o peso molecular do composto ( $\text{kg kmol}^{-1}$ ).

A síntese 1R foi considerada como ocorrendo em uma única etapa (Eq E.9):



Onde  $k_{1R}$  é a constante de taxa de reação para a síntese de 1R, FPD é a 2-fluorpiridina ( $M_w, \text{FPD} = 97,08 \text{ kg kmol}^{-1}$ ), MAE é o 2- (metilaminoetanol) ( $M_w, \text{MAE} = 75,11 \text{ kg kmol}^{-1}$ ), 1R (2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol) é o composto alvo, ( $M_w, \text{1R} = 152,20 \text{ kg kmol}^{-1}$ ). Além disso, o ácido fluorídrico é obtido como um produto ( $M_w, \text{HF} = 20 \text{ kg kmol}^{-1}$ ). Consequentemente, os balanços de massa das espécies químicas resolvidos foram dados pelas Eqs. E.10-E.14 (observe que os termos transitórios foram negligenciados para o modelo de estado estacionário):

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{\text{FPD}}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{\text{FPD}} \right) = \rho D_{\text{FPD}} \nabla^2 Y_{\text{FPD}} - r_{1R} M_{w,\text{FPD}} \quad (\text{E.10})$$

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{\text{MAE}}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{\text{MAE}} \right) = \rho D_{\text{MAE}} \nabla^2 Y_{\text{MAE}} - r_{1R} M_{w,\text{MAE}} \quad (\text{E.11})$$

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{\text{1R}}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{\text{1R}} \right) = \rho D_{\text{1R}} \nabla^2 Y_{\text{1R}} + r_{1R} M_{w,\text{1R}} \quad (\text{E.12})$$

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{\text{HF}}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{\text{HF}} \right) = \rho D_{\text{HF}} \nabla^2 Y_{\text{HF}} + r_{1R} M_{w,\text{HF}} \quad (\text{E.13})$$

Além disso, a limitação fração mássica foi definida para o solvente etanol:

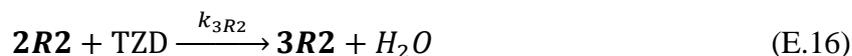
$$Y_{\text{Ethanol}} = 1 - (Y_{\text{FPD}} + Y_{\text{MAE}} + Y_{\text{1R}} + Y_{\text{HF}}) \quad (\text{E.14})$$

Onde  $r_{1R}$ , Eq. E.15, é a taxa de reação global de segunda ordem para a síntese 1R, dada por:

$$r_{1R} = k_{1R} C_{\text{FPD}} C_{\text{MAE}} \quad (\text{E.15})$$

Onde  $C$  é a concentração molar ( $\text{mol m}^{-3}$ ) e  $k_{1R}$  é a constante de velocidade da reação ( $\text{m}^3 \text{ kmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) para a síntese 1R obtida a partir de dados experimentais pela lei de Arrhenius.

A síntese 3R2, Eq. E.16, também foi considerada como ocorrendo em uma única etapa:



Onde  $k_{3R2}$  é a constante de taxa de reação para a síntese 3R2. 2R2 é o 2-(metil(piridin-2-il) amino)etoxi)benzaldeído ( $M_w$ , 2R2 = 256,30 kg kmol<sup>-1</sup>), TZD é a tiazolidina-2,4-diona ( $M_w$ , TZD = 117,130 kg kmol<sup>-1</sup>), 3R é o composto alvo, (Z)-5-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino) etoxi)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( $M_w$ , 3R2 = 355,41 kg kmol<sup>-1</sup>). Além disso, a água é obtida como produto ( $M_w$ , H<sub>2</sub>O = 18,02 kg kmol<sup>-1</sup>). Consequentemente, os balanços de massa das espécies químicas resolvidos foram dados pelas Eqs. E.17-E.21 (observe que os termos transitórios foram negligenciados para o modelo de estado estacionário):

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{2R2}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{2R2} \right) = \rho D_{2R2} \nabla^2 Y_{2R2} - r_{3R2} M_{w,2R2} \quad (E.17)$$

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{TZD}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{TZD} \right) = \rho D_{TZD} \nabla^2 Y_{TZD} - r_{3R2} M_{w,TZD} \quad (E.18)$$

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{3R2}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{3R2} \right) = \rho D_{3R2} \nabla^2 Y_{3R2} + r_{3R2} M_{w,3R2} \quad (E.19)$$

$$\rho \left( \frac{\partial Y_{H_2O}}{\partial t} + U \cdot \nabla Y_{H_2O} \right) = \rho D_{H_2O} \nabla^2 Y_{H_2O} + r_{3R2} M_{w,H_2O} \quad (E.20)$$

Além disso, a limitação fração mássica, E.22, foi definida para o solvente etanol:

$$Y_{\text{Ethanol}} = 1 - (Y_{2R2} + Y_{TZD} + Y_{3R2} + Y_{H_2O}) \quad (E.21)$$

Onde  $r_{3R2}$ , Eq. E.22, é a taxa de reação global de segunda ordem para a síntese 3R2, dada por:

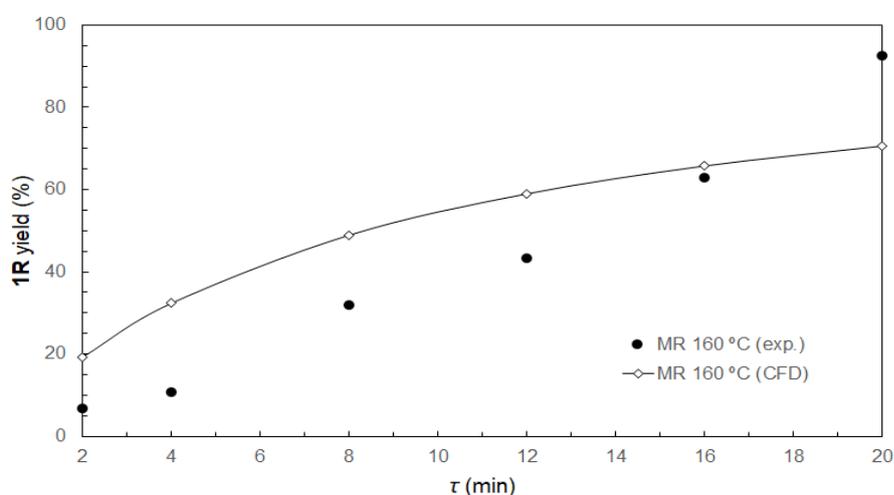
$$r_{3R2} = k_{3R2} C_{2R2} C_{TZD} \quad (E.22)$$

Onde  $C$  é a concentração molar ( $\text{mol m}^{-3}$ ) e  $k_{3R}$  é a constante de velocidade da reação ( $\text{m}^3 \text{ kmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) para a síntese 3R obtida a partir de dados experimentais pela lei de Arrhenius.

### E.3 RESULTADOS

A Figura E.1 apresenta a comparação dos resultados de rendimento de 1R com o reagente 2-fluorpiridina no microrreator Syrris e no modelo de microrreator via CFD a 160 °C.

**Figura E.1** – Comparação do rendimento de 1R (*1R yield*) em função do tempo de residência ( $\tau$ ) para o microrreator (MR) a 160 °C. (●) Resultados no microrreator Syrris e (◇) modelo teórico de microrreator via CFD.

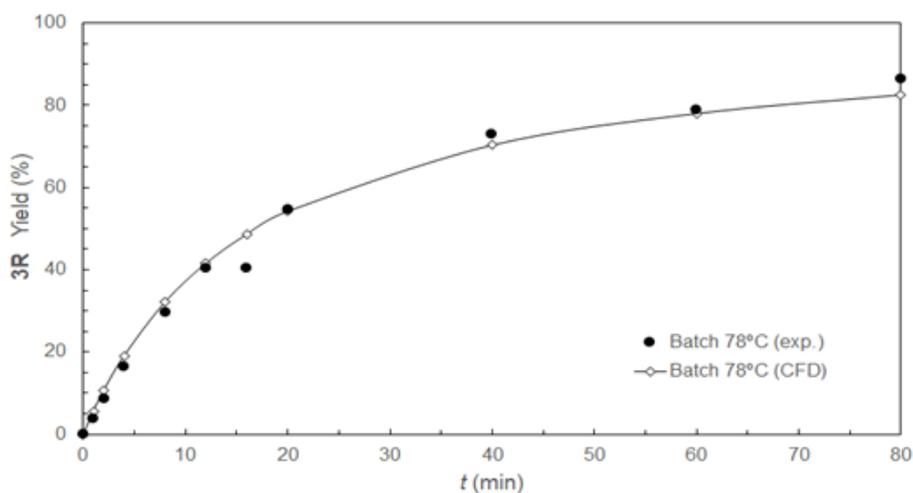


Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

Na Figura E.1 foi observado um grande desvio ( $> 50\%$ ) entre as previsões da simulação e os dados experimentais para a síntese 1R, especialmente em tempos de processamento mais curtos ( $\tau \leq 4$  min). Apesar desses resultados, desconsiderando os dois primeiros tempos de residência, o desvio médio relativo entre o CFD e os resultados experimentais foi de 17,8%. Tais diferenças podem ser atribuídas às incertezas observadas também em corridas experimentais, devido às condições de alimentação de uma síntese sem solvente (*solvent-free*) e com elevada concentração do meio reacional (12,04 M). Conseqüentemente, outras investigações devem ser realizadas para melhorar o modelo matemático para a síntese 1R.

As Figuras E.2 e E.3 apresentam a comparação dos resultados do rendimento 3R2, para o reator batelada e modelo de reator batelada (CFD) a 78 °C e para o microrreator Syrris e modelo de microrreator (CFD) a 78 °C e 120 °C, respectivamente.

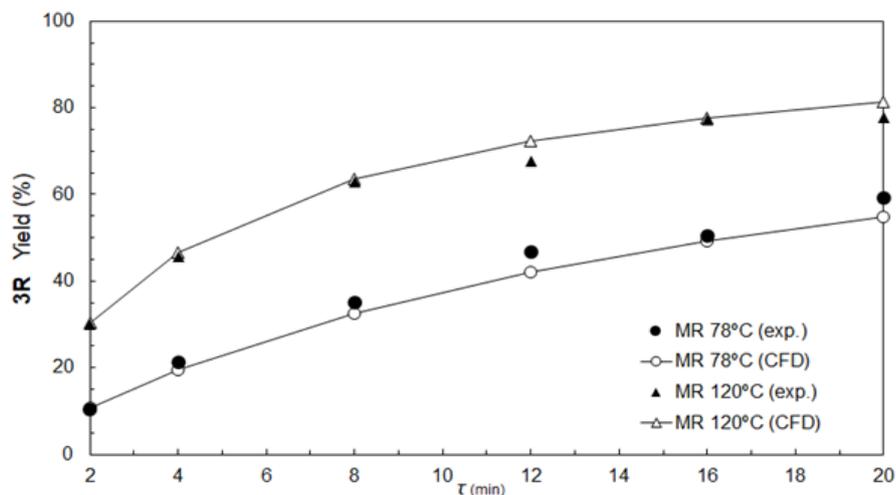
**Figura E.2** - Comparação do rendimento de 3R2 (*3R yield*) em função do tempo de reação (*t*) para o reator batelada a 78 °C. (●) Resultados experimentais em reator batelada e (◇) resultados obtidos via CFD para o modelo teórico de reator batelada.



Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

Na Figura E.2 foi observada uma boa concordância entre os resultados teóricos e experimentais no reator em batelada a 78 °C. O desvio relativo médio foi de 10%, principalmente devido aos dois primeiros tempos de reação ( $t = 1$  e  $2$  min), onde um desvio relativamente grande foi observado ( $> 22\%$ ) devido aos valores mais baixos de rendimento do produto (*3R yield*), por exemplo 3,7% e 5,6% dos resultados experimentais e CFD em 1 min, respectivamente. Desconsiderando esses dois primeiros tempos de reação, os desvios médios foram reduzidos para apenas 4,3%, atestando a boa concordância do modelo proposto com os resultados experimentais para a síntese 3R2. Além disso, uma boa concordância foi observada para o modelo contínuo para a síntese de 3R2 no microrreator a 78 °C e 120 °C, como observado na Figura E.3.

**Figura E.3** - Comparação do rendimento de 3R2 (3R yield) em função do tempo de residência ( $\tau$ ) para o microrreator (MR) a 78 e 120 °C. (●) Resultados no microrreator Syrris e (○) modelo de microrreator via CFD a 78 °C. (▲) Resultados no microrreator Syrris e (△) modelo de microrreator via CFD a 120 °C.



Fonte: Arquivo pessoal, 2021.

De acordo com a Figura E.3, foi observada boa concordância entre o modelo CFD e os dados experimentais para o rendimento 3R2 no MR a 78 °C e 120 °C. Os desvios médios relativos foram - 4,9% e 2,6% a 78 °C e 120 °C, respectivamente. Considerando esses resultados, ambos os modelos propostos para a síntese 3R2, o batelada transiente e o contínuo em estado estacionário foram capazes de representar o comportamento correto de tal síntese e foram empregados em análises posteriores.

O desempenho superior e a concordância dos modelos de 3R2 em relação à síntese de 1R podem ser atribuídos às condições operacionais, uma vez que a síntese de 3R2 foi realizada em condições diluídas, já a síntese de 1R foi realizada sem solvente e com elevada concentração do meio reacional (12,04 M).

Com foco na intensificação do processo, foi realizada uma comparação entre o reator batelada e microrreator através do número de microrreatores equivalentes,  $N^{\circ}MR$  (Eq.9). A comparação foi realizada para o composto 3R2. Este parâmetro quantifica o número de microrreatores necessárias para se atingir a mesma produção de um reator batelada. Além disso, outro parâmetro,  $N^{\circ}MR_{vol}$  (Eq. E.23), baseado na taxa de produção volumétrica do reator ( $g\ h^{-1}\ mL^{-1}$ ), foi utilizado para avaliar o desempenho do reator batelada e do microrreator.

$$N^{\circ}MR_{vol} = \frac{\dot{m}_{BR,vol}}{\dot{m}_{MR,vol}} \quad \text{com} \quad \dot{m}_{BR} = \frac{m_P}{t V_{BR}} \quad \text{e} \quad \dot{m}_{MR} = \frac{C_{P,out} M_{W,P} \dot{V}}{V_{MR}} \quad (\text{E.23})$$

Onde  $\dot{m}_{BR}$  e  $\dot{m}_{MR}$  são as taxa de produção do produto de interesse ( $\text{g h}^{-1}$ ) no reator batelada (BR) e microrreator (MR),  $m_P$  é a massa (g) do produto de interesse no tempo reação em batelada,  $t$  (h), obtido a partir da integração da concentração de massa em todo o volume do reator no pós-processador,  $C_{P,out}$ , out é a concentração molar ( $\text{mol m}^{-3}$ ) do produto de interesse na saída do microrreator,  $M_{W,P}$  é a massa molar do produto de interesse ( $\text{g mol}^{-1}$ ) e  $\dot{V}$  é a vazão volumétrica do microrreator ( $\text{m}^3 \text{h}^{-1}$ ).  $V_{BR}$  é o volume do reator batelada (1000 mL) e  $V_{MR}$  é o volume total do microrreator (1 mL).

As taxas de produção,  $N^{\circ}MR$  e  $N^{\circ}MR_{vol}$  obtidos a partir dos resultados de CFD foram analisados para o microrreator operando em  $\tau = 20$  min, devido ao rendimento elevado do produto 3R2 observado nesta condição (54,7% e 81,4%, para 78 °C e 120 °C, respectivamente), enquanto o resultado do reator batelada foi obtido aos 80 min (82,6% - CFD). As taxas de produção de 3R2 foram de 7,349  $\text{g h}^{-1}$ , 0,020  $\text{g h}^{-1}$  e 0,029  $\text{g h}^{-1}$  para o reator batelada (78 °C), microrreator (78 °C) e microrreator (120 °C), respectivamente. O número de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR$ ) foi 377 e 254, para 78 °C e 120 °C, respectivamente, o que significa a necessidade de 254 microrreatores de 1 mL operando a 120 °C para atingir a mesma produção de um reator batelada de 1000 mL. Esses resultados já elucidam o bom desempenho do microrreator. Consequentemente, as taxas de produção volumétrica de 3R2 foram 0,0073  $\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$ , 0,0195  $\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$  e 0,0290  $\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$ , para o reator batelada (78 °C), microrreator (78 °C) e microrreator (120 °C), respectivamente, resultando em um número volumétrico de microrreatores equivalentes ( $N^{\circ}MR_{vol}$ ) de 0,38 e 0,25 para o microrreator a 78 °C e 120 °C, respectivamente. O  $N^{\circ}MR_{vol}$  indica que o desempenho volumétrico do microrreator a 120 °C foi 4 vezes superior ao do reator em batelada, comprovando o uso potencial do microrreator em fábricas de produtos químicos miniaturizados modulares para produzir continuamente o produto intermediário 3R2.

#### E.4 CONCLUSÕES

O modelo CFD proposto para a síntese 1R em fluxo contínuo apresentou um desvio relativamente maior em relação aos resultados obtidos para a síntese 3R2. Grandes desvios foram observados para o rendimento do produto 1R em tempos de residência mais curtos ( $\tau =$

1 e 2 min), no entanto, para os tempos de residência restantes, o desvio relativo médio diminuiu para 17,8%. A maior variabilidade nos desvios de 1R pode ser atribuído às condições de alimentação de uma síntese *solvent-free* e elevada concentração do meio reacional (12,04 M). Os modelos de CFD propostos representaram relativamente bem a síntese de 3R2 em batelada (regime transiente) e em fluxo contínuo (regime permanente). O desvio relativo médio do rendimento do produto do modelo em batelada foi de 10%, diminuindo para cerca de 4,3%, quando desconsiderados os dois primeiros instantes ( $t = 1$  e 2 min). Para o modelo contínuo, os desvios relativos médios foram de -4,9% e 2,6% para 78 °C e 120 °C, respectivamente. O número de microrreatores equivalentes foi 377 (78 °C) e 254 (120 °C). Além disso, o modelo de microrreator apresentou um bom desempenho volumétrico, principalmente a 120 °C, resultando em uma taxa de produção volumétrica de cerca de 4 vezes a do reator em batelada ( $0,029 \text{ g h}^{-1} \text{ mL}^{-1}$  contra  $0,0073 \text{ g h}^{-1} \text{ mL}^{-1}$ ). Esse resultado corrobora com o potencial de aplicação do microrreator na síntese de API's (*Active Pharmaceutical Ingredient*), especialmente do composto 3R2.

## REFERÊNCIAS

- IVANKOVIĆ, A. Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. **International Journal of Sustainable and Green Energy**, v. 6, n. 3, p. 39, 2017.
- SANTANA, H. S. et al. Computational methodology for the development of microdevices and microreactors with ANSYS CFX. **MethodsX**, v. 7, p. 82–103, 2020.
- SANTANA, H. S.; SILVA, J. L.; TARANTO, O. P. Development of microreactors applied on biodiesel synthesis: From experimental investigation to numerical approaches. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 69, p. 1–12, 2019.
- VIEIRA, R. et al. Evaluation of Reaction Between 2,4-Thiazolidinedione and P-Methoxybenzaldehyde in Microreactors for Production of Drugs for Treatment of Diabetes Mellitus Type 2. **ChemRxiv**, 2020.

## **ANEXOS**

### **ANEXO A – RELAÇÃO DE TRABALHOS, ARTIGOS, PATENTES E CAPÍTULOS DE LIVRO PUBLICADOS, APRESENTADOS E SUBMETIDOS**

#### **Artigos publicados**

CALVO, P.V.C.; BARISTA, P.R.; SILVA, R.R.O.; CONVERTI, A.; AL ARNI, S.; SOLISIO, C.; DUCATI, L.C.; PALMA, M.S.A. “DENSITY FUNCTIONAL THEORY IN THE SYNTHESIS OF 2- [METHYL(PYRIDIN-2-YL)AMINO]ETHANOL IN MICROREACTOR”. Artigo completo, Chemical Engineering & Technology, artigo publicado, fevereiro/2021, V.44, I.2, p.283-290. DOI: 10.1002/ceat.202000423.

#### **Artigos submetidos**

VIEIRA, R.O.; SANTANA, H, S.; SILVA Jr, J.L.; MEIRA, P.A.; BRESSAN, G.L.; TARANTO, O.P.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. “EXPERIMENTAL AND NUMERICAL INVESTIGATION OF THE REACTION OF 2,4-THIAZOLIDINEDIONE AND P-METHOXYBENZALDEHYDE IN MICROREACTORS FOR THE PRODUCTION OF DRUGS FOR DIABETES MELLITUS TYPE 2 TREATMENT”. Artigo completo, Korean Journal of Chemical Engineering, artigo submetido em julho de 2021.

#### **Patentes submetidas**

SANTANA, H, S.; HADDAD, V, A.; CALVO, P. V. C.; PALMA, M. S. A.; TARANTO, O. P. “MICRORREATOR PARA SÍNTESE ORGÂNICA BASEADO EM COLUNAS DE PRATOS”. Patente, Agência de Inovação da UNICAMP, patente submetida em setembro de 2020.

#### **Capítulo de livro publicado**

CALVO, P.V.C; SILVA, R.R.O.; PORTO, W.F.S.; JÚNIOR, R.J.G.; PALMA, M.S.A. “SÍNTESE DA (Z)-5- (4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR”. Capítulo de livro, livro

eletrônico "Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 4", Atena Editora, março/2021. DOI: 10.22533/at.ed.99121220317.

### **Trabalhos apresentados**

CALVO, P.V.C. "APLICAÇÃO DA TECNOLOGIA DE MICRORREACTORES NA SÍNTESE DE FÁRMACOS". Palestrante convidado. Apresentação realizada na Semana da Química (SEQUIF) do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia em junho de 2020.

CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. "SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA EM PROCESSO BATELADA E EM FLUXO EM MICRORREATOR CAPILAR". Apresentação em vídeopôster, 23º Congresso Brasileiro de Engenharia Química (COBEQ - 2020) em outubro de 2021.

CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A.; PAULISTA, L.; SANTOS, S.; DIAS, M.; LOPES, J.C.; VILAR, V.J.P. "SÍNTESE ORGÂNICA USANDO O MILI-REATOR NETMIX". Apresentação em pôster realizada na 14ª edição da Semana de Engenharia Química da Escola Politécnica em janeiro de 2019. **ESTE TRABALHO FOI PREMIADO COM O PRIMEIRO LUGAR NO EVENTO.**

CALVO, P.V.C.; SILVA, R.R.O.; PAULISTA, L.; SARA, S.; DIAS, M.; LOPES, J.; VILAR, V.; SANTANA, H.; PALMA, M.S.A. "DIFFERENT TYPES OF MICRO AND MILI CONTINUOUS FLOW REACTORS APPLIED TO ORGANIC SYNTHESIS". Apresentação em pôster realizada no 47th World Chemistry Congress of IUPAC – PARIS, FRANCE em julho de 2019.

CARDOSO, A.P.S.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. "SYNTHESIS OF A ROSIGLITAZONE INTERMEDIATE IN BATCH PROCESS AND CAPILLARY MICRO REACTOR". Apresentação em vídeo, 43ª Reunião anual virtual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ - 2020), em outubro de 2020.

CARDOSO, A.P.S.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. "SÍNTESE DA (Z)-5-(4-(2-(METIL(PIRIDIN-2-IL)AMINO)ETÓXI)BENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM

PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR”. Apresentação por vídeoconferência, 28º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP – SIICUSP – 2020.

CONCEIÇÃO, V.S.; PESSOA, C.A.; PALMA, M.S.A.; CALVO, P.V.C. “ELUENTE TERNÁRIO PARA PURIFICAÇÃO CROMATOGRÁFICA DE UM INTERMEDIÁRIO DA SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA”. Apresentação em pôster realizada na 14ª edição da Semana de Engenharia Química da Escola Politécnica em janeiro de 2019. **ESTE TRABALHO FOI PREMIADO COM O SEGUNDO LUGAR NO EVENTO.**

DOS SANTOS, G.M.O.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. “FLOW SYNTHESIS OF 2-((6-(4-METHOXYPHENOXY)PYRIMIDIN-4-YL)AMINO)ETHANOL”. Apresentação em vídeo realizada na Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica (LV-SUPFAB) em setembro de 2021.

DOS SANTOS, G.M.O.; BRESSAN, G.L.; CALVO, P.V.C.; PALMA M.S.A. “SYNTHESIS OF 1-(1-PHENYL-4-PIPERAZINO)-2,3-EPOXYPROPANE AND ITS IDENTIFICATION BY TLC”. Apresentação por vídeoconferência na 68ª jornada Farmecêutica da UNESP em setembro de 2021.

DOS SANTOS, G.M.O.; MATTOS, T.T.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. “SYNTHESIS OF A LOBEGLITAZONE ANALOGOUS AND ITS INTERMEDIATES IN BATCH PROCESS”. Apresentação em vídeo realizada na Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica (LV-SUPFAB) em setembro de 2021.

MATTOS, T.T.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. “INFLUÊNCIA DA BASE E SOLVENTE NA SÍNTESE DO 2-(METIL(PÍRIDIN-2-IL)AMINO)ETOXI)BENZALDEÍDO EM PROCESSO BATELADA”. Apresentação por vídeoconferência, 28º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP – SIICUSP – 2020.

MATTOS, T.T.; PALMA, M.S.A.; CALVO, P.V.C.; SILVA, R.R.O.; CARDOSO, A.P.S. “SÍNTESE DE UMA MOLÉCULA ANÁLOGA AO FÁRMACO LOBEGLITAZONA EM

PROCESSO BATELADA”. Apresentação por vídeoconferência, 16ª Semana da Engenharia Química da Escola Politécnica – SEQEP, fevereiro/2021.

MEIRA, P.A; PESSOA, C.A; CALVO, P.V.C; SILVA, R.R.O; PALMA, M.S.A. “AVALIAÇÃO DE ROTAS SINTÉTICAS NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS DA ROSIGLITAZONA EM REATOR BATELADA”. Apresentação em pôster realizada no Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica (COBEQ-IC), em julho de 2019.

PESSOA, C.A; CALVO, P.V.C; SILVA, R.R.O; PALMA, M.S.A. “OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA EM PROCESSO BATELADA E EM FLUXO EM MICRORREATORES”. Apresentação em pôster realizada no 27º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP – SIICUSP – ETAPA INTERNACIONAL em novembro de 2019.

PESSOA, C.A; CALVO, P.V.C; SILVA, R.R.O; PALMA, M.S.A. “OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA EM PROCESSO BATELADA E EM FLUXO EM MICRORREATORES”. Apresentação em pôster realizada no 27º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP – SIICUSP em outubro de 2019. Este trabalho foi premiado com o primeiro lugar no evento e foi indicado à etapa internacional do 27º SIICUSP – 2019.

PESSOA, C.A.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. “QUÍMICA EM FLUXO: INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS DA ROSIGLITAZONA EM MICRORREATOR CAPILAR.” Apresentação em pôster realizada na 14ª edição da Semana de Engenharia Química da Escola Politécnica em janeiro de 2019.

PORTO, W.F.S; CALVO, P.V.C; PALMA, M.S.A. “SÍNTESE DO (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, UM INTERMEDÁRIO DA ROSIGLITAZONA, EM BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR”. Apresentação em pôster realizada no 27º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP – SIICUSP, São Paulo (SP) em outubro de 2019.

SILVA, R.R.O.; CALVO, P.V.C.; PALMA, M.S.A. “USO DE MICRORREACTORES PARA DETERMINAÇÃO DA CINÉTICA E PARÂMETROS TERMODINÂMICOS NA SÍNTESE DE UM INTERMEDIÁRIO DA LOBEGLITAZONA”. Apresentação em vídeo realizada na Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica (LV-SUPFAB) em setembro de 2021.

## ANEXO B – FICHA DO ALUNO

**9135 - 10165772 / 1 - Paulo Victor Cuesta Calvo**

**Email:** pvccalvo@usp.br  
**Data de Nascimento:** 06/08/1996  
**Cédula de Identidade:** RG - 39.635.593-6 - SP  
**Local de Nascimento:** Estado de São Paulo  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Graduação:** Engenharia Química - Escola Superior de Química "Oswaldo Cruz" - Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo - Brasil - 2018

**Curso:** Doutorado Direto  
**Programa:** Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica  
**Área:** Tecnologia Químico-Farmacêutica  
**Data de Matrícula:** 07/01/2019  
**Início da Contagem de Prazo:** 07/01/2019  
**Data Limite para o Depósito:** 09/01/2023  
**Orientador:** Prof(a), Dr(a), Mauri Sergio Alves Palma - 07/01/2019 até o presente Email: msapalma@usp.br  
**Co-orientador:** Prof(a), Dr(a), Lucas Colucci Ducati - 10/04/2019 até o presente Email: ducati@iq.usp.br  
**Proficiência em Línguas:**  
Inglês, Aprovado em 07/01/2019  
**Data de Aprovação no Exame de Qualificação:** Aprovado em 14/12/2020



Data do Depósito do Trabalho:

Título do Trabalho:

Data Máxima para Aprovação da Banca:

Data de Aprovação da Banca:

Data Máxima para Defesa:

Data da Defesa:

Resultado da Defesa:

**Histórico de Ocorrências:** Primeira Matrícula em 07/01/2019  
Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor de 20/04/2013 até 28/03/2018).

**Última ocorrência:** Matrícula de Acompanhamento em 19/07/2021

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF5805-2/5	Delineamento de Experimentos e Ferramentas Estatísticas Aplicadas às Ciências Farmacêuticas (1)	06/02/2018	16/04/2018	90	6	100	A	N	Concluída
FBT5717-1/4	Intensificação de Processos Químico-Farmacêuticos com Aplicações da Química Verde	19/03/2019	28/05/2019	90	6	100	A	N	Concluída
FBT5728-1/1	Inglês Científico - Pronúncia e Apresentação Oral	01/04/2019	14/04/2019	30	2	100	A	N	Concluída
FBA5728-4/8	Aprimoramento Pedagógico	02/04/2019	30/04/2019	60	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
BTC5751-4/10	Seminários em Biotecnologia II (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	14/08/2019	26/11/2019	30	2	100	A	N	Concluída
FBT5776-6/1	Tópicos Especiais de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica III	02/12/2019	15/12/2019	30	2	100	A	N	Concluída
FBT5773-8/5	Tópicos Especiais em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica	09/03/2020	17/05/2020	30	2	100	A	N	Concluída
BTC5755-4/1	Seminários em Biotecnologia VI (Curso Interunidades:	12/08/2020	24/11/2020	30	2	100	A	N	Concluída

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
Biotecnologia - Universidade de São Paulo)									
Atividade do Programa	publicação de artigo internacional publicado: Flow Synthesis of 2-[Methyl(pyridin2-yl)amino]ethanol: An Experimental and Computational Study, na Revista: Chemical Engineering & Technology.	02/12/2020	02/12/2020	-	2	-	-	-	-
Atividade do Programa	artigo publicado como capítulo de livro: Síntese da (z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em processo batelada e microrreator capilar, Livro: Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 4 - Atena Editora. (3)	23/03/2021	23/03/2021	-	2	-	-	-	-
BTC5752-4/2	Seminários em Biotecnologia III (Curso Interunidades: Biotecnologia - Universidade de São Paulo)	24/03/2021	06/07/2021	30	2	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
<b>Disciplinas:</b>	0	25	28
<b>Estágios:</b>			
<b>Total:</b>	0	25	28

**Créditos Atribuídos à Tese:** 167

**Observações:**

1) Créditos atribuídos de acordo com o disposto no artigo 58º do regimento de Pós-Graduação

**Observações:**

2) Créditos atribuídos de acordo com o Artigo 64 do Regimento de Pós-Graduação e aprovados pela Comissão de Pós-Graduação, em Sessão de 10/03/2021

**Observações:**

3) Créditos atribuídos de acordo com o Artigo 64 do Regimento de Pós-Graduação e aprovados pela Comissão Coordenadora de Programa, em Sessão de 05/04/2021

**Conceito a partir de 02/01/1997:**

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.



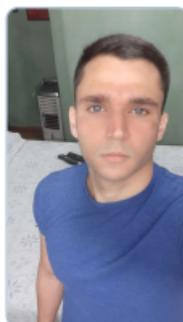
**Este documento eletrônico dispensa carimbo e assinatura. Sua autenticidade pode ser comprovada fornecendo-se o código de controle na seguinte página da Universidade de São Paulo: <https://uspdigital.usp.br/iddigital>**

Documento emitido às 20:52:17 horas do dia 14/09/2021 (hora e data de Brasília)

Código de controle: CRZK-VUAJ-UXVJ-PJLP

Código de controle válido até: 14/10/2021

## ANEXO C – CURRÍCULO LATTES



## Paulo Victor Cuesta Calvo

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8833120625545987>

ID Lattes: **8833120625545987**

Última atualização do currículo em 06/10/2021

Possui graduação em Engenharia Química (2018) pelas Faculdades Oswaldo Cruz, Técnico em Química pela Escola Técnica Oswaldo Cruz (2013). Atualmente é estudante de Direito da Universidade Paulista (UNIP) e doutorando da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP). Possui atuação nos seguintes temas: microrreatores, química em fluxo, intensificação de processos, síntese orgânica, química verde, derivados da 2,4-tiazolidinadiona, recuperação de solventes, HPLC-JV, HPLC-MS, tratamento de efluentes e elucidação teórica de reações orgânicas via DFT. **(Texto informado pelo autor)**

### Identificação

Nome

Paulo Victor Cuesta Calvo

Nome em citações bibliográficas

CALVO, P. V. C.; CALVO, PAULO VICTOR CUESTA; CUESTA CALVO, PAULO VICTOR

Lattes iD

<http://lattes.cnpq.br/8833120625545987>

Orcid iD

<https://orcid.org/0000-0002-7774-7765>

### Endereço

### Formação acadêmica/titulação

2019	Doutorado em andamento em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica (Conceito CAPES 5). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: DESENVOLVIMENTO DE ROTA SINTÉTICA DA ROSIGLITAZONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILA, Orientador:  Mauri Sergio Alves Palma. Coorientador: Lucas colucci ducati. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: Rosiglitazona; Intensificação de processos; Microrreatores; Química em fluxo; Simulação molecular. Grande área: Ciências Exatas e da Terra Grande Área: Engenharias / Área: Engenharia Química / Subárea: Tecnologia Química / Especialidade: Medicamentos.
2021	Graduação em andamento em Direito (50104). Universidade Paulista, UNIP, Brasil.
2014 - 2018	Graduação em Engenharia Química. Faculdades Oswaldo Cruz, FOC, Brasil. Título: SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS FARMACÊUTICOS EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR. Orientador: Mauri Sergio Alves Palma.
2011 - 2013	Curso técnico/profissionalizante em Técnico em química. Colégios Integrados Oswaldo Cruz, CIOC, Brasil.
2011 - 2013	Ensino Médio (2º grau). Colégios Integrados Oswaldo Cruz, CIOC, Brasil.

### Formação Complementar

## Atuação Profissional

---

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

**Vínculo institucional**  
2016 - Atual

Vínculo: , Enquadramento Funcional:

## Projetos de pesquisa

---

2018 - Atual

SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS DA ROSIGLITAZONA EM BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR

Descrição: O presente trabalho visa a transposição de uma reação intermediária das quatro necessárias para a síntese da Rosiglitazona do processo usual na indústria químico-farmacêutica (batelada) para o microrreator capilar em fluxo. Além disso, visa definir as melhores condições operacionais em termos de temperatura, solvente, catalisador, concentração de catalisador e concentração total do meio para ambos os processos e também o tempo de reação no processo batelada, que corresponde ao tempo médio de residência no microrreator, a fim de maximizar a conversão do reagente limitante, rendimento e seletividade do produto..

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

Integrantes: Paulo Victor Cuesta Calvo - Integrante / Mauri Sergio Alves Palma - Coordenador.

Financiador(es): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Bolsa.

2016 - 2017

SÍNTESE DO (Z)-5-(4-HIDROXIBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM BATELADA E MICRO REATOR CAPILAR

Descrição: A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) e seus derivados constituem um importante grupo farmacofórico no combate de doenças como a diabetes tipo melitus. Devido a aplicabilidade desses compostos é de suma importância aprimorar o processo de síntese. A utilização de microrreatores de fluxo contínuo surge como opção para melhorar as condições operacionais, já que proporciona a substancial redução de resíduos, aumentam a qualidade na transferência de massa e de calor, o que acarreta em um processo facilmente controlável permitindo maior rendimento e seletividade..

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

Integrantes: Paulo Victor Cuesta Calvo - Integrante / Mauri Sergio Alves Palma - Coordenador.

Financiador(es): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Bolsa.

## Áreas de atuação

---

1.

Grande área: Engenharias / Área: Engenharia Química.

## Idiomas

---

Inglês

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Espanhol

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

## Produções

---

Produção bibliográfica

### Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica



1.

- ★ **CUESTA CALVO, PAULO VICTOR**; RODRIGUES BATISTA, PATRICK ; RODRIGUES DE OLIVEIRA SILVA, RENAN ; CONVERTI, ATTILIO ; AL ARNI, SALEH ; SOLISIO, CARLO ; DUCATI, LUCAS C. ; ALVES PALMA, MAURI SERGIO . Flow Synthesis of 2-[Methyl(pyridin-2-yl)amino]ethanol: An Experimental and Computational Study. *Chemical Engineering and Technology (Internet)* **JCR**, v. 44, p. 283-290, 2021.
2. ★ PINHEIRO, DANILO DA SILVA ; SILVA, RENAN RODRIGUES DE OLIVEIRA ; **CALVO, PAULO VICTOR CUESTA** ; SILVA, MILENA FERNANDES DA ; CONVERTI, ATTILIO ; PALMA, MAURI SERGIO ALVES . Microreactor Technology as a Tool for the Synthesis of a Glitazone Drug Intermediate. *CHEMICAL ENGINEERING & TECHNOLOGY* **JCR**, v. 41, p. 1800-1807, 2018.
- Citações: **WEB OF SCIENCE**™ 8
3. ★ SILVA, RENAN RODRIGUES DE OLIVEIRA ; **CALVO, PAULO VICTOR CUESTA** ; SILVA, MILENA FERNANDES DA ; SOLISIO, CARLO ; CONVERTI, ATTILIO ; PALMA, MAURI SERGIO ALVES . Flow Synthesis of a Thiazolidine Drug Intermediate in Capillary Microreactor. *Chemical Engineering and Technology (Internet)* **JCR**, v. 42, p. 465-473, 2018.
- Citações: **WEB OF SCIENCE**™ 3

### Capítulos de livros publicados

1. ★ **CALVO, PAULO VICTOR CUESTA**; SILVA, RENAN RODRIGUES DE OLIVEIRA ; Porto, Wesley Ferreira Santos ; Júnior, Ricardo José Golz ; PALMA, MAURI SERGIO ALVES . SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR. *Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde* 4. 4ed.: Atena Editora, 2021, v. , p. 181-194.

### Resumos publicados em anais de congressos

1. ★ **CALVO, P. V. C.**; PALMA, M. S. A. . Influence of ions phosphate, chloride, sulfate and nitrate on the Doxycycline oxidation kinetics by the Fenton process. In: Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP, 2016, São Paulo, 24º Simpósio Internacional de Iniciação Científica - USP - 2016, 2016.

### Apresentações de Trabalho

- MATTOS, T. T. ; PALMA, M. S. A. ; **CALVO, P. V. C.** ; SILVA, R. O. ; CARDOSO, A. P. S. . SÍNTESE DE UMA MOLÉCULA ANÁLOGA AO FÁRMACO LOBEGLITAZONA EM PROCESSO BATELADA. 2021. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- SANTOS, G. M. O. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . FLOW SYNTHESIS OF 2-((6-(4-METHOXYPHENOXY)PYRIMIDIN-4-YL)AMINO)ETHANOL. 2021. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- SANTOS, G. M. O. ; MATTOS, T. T. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . SYNTHESIS OF A LOBEGLITAZONE ANALOGOUS AND ITS INTERMEDIATES IN BATCH PROCESS. 2021. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- SILVA, R. O. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . USO DE MICRORREACTORES PARA DETERMINAÇÃO DA CINÉTICA E PARÂMETROS TERMODINÂMICOS NA SÍNTESE DE UM INTERMEDIÁRIO DA LOBEGLITAZONA. 2021. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- SANTOS, G. M. O. ; BRESSAN, L. G. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . Synthesis of 1-(1-Phenyl-4-piperazino)-2,3-epoxypropane and its identification by TLC. 2021. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- CALVO, P. V. C.**; PALMA, M. S. A. . Aplicação da tecnologia de microrreatores na síntese de fármacos. 2020. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
- CARDOSO, A. P. S. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . Síntese de um intermediário de Rosiglitazona em batelada e microrreator capilar. 2020. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- MATTOS, T. T. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . INFLUÊNCIA DA BASE E SOLVENTE NA SÍNTESE DO 4-(2-(METIL(PIRIDIN-2-IL)AMINO)ETOXI)BENZALDEÍDO EM PROCESSO BATELADA. 2020. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
- CARDOSO, A. P. S. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . SÍNTESE DA (Z)-5-(4-(2-(METIL(PIRIDIN-2-IL)AMINO)ETOXI)BENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR. 2020. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
- PESSOA, C. A. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA EM PROCESSO BATELADA E EM FLUXO EM MICRORREACTORES. 2019. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
- CALVO, P. V. C.**; SILVA, R. O. ; PAULISTA, L. ; SANTOS, S. ; DIAS, M. ; LOPES, J. ; VILAR, V. ; SANTANA, H. ; PALMA, M. S. A. . Different types of micro and milli continuous flow reactors applied to organic synthesis. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- BRESSAN, L. G. ; **CALVO, P. V. C.** ; SANTANA, H. ; PALMA, M. S. A. . Micro e milirreatores aplicados à síntese de intermediários farmacêuticos. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- CALVO, P. V. C.**; PALMA, M. S. A. ; PAULISTA, L. ; SANTOS, S. ; DIAS, M. ; LOPES, J. ; VILAR, V. . Síntese orgânica usando o milirreator NETmix. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- CONCEICAO, V. ; **CALVO, P. V. C.** ; PESSOA, C. A. ; PALMA, M. S. A. . ELUENTE TERNÁRIO PARA PURIFICAÇÃO CROMATOGRÁFICA DE UM INTERMEDIÁRIO DA SÍNTESE DA ROSIGLITAZONA. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- PESSOA, C. A. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . Química em fluxo: influência da temperatura na síntese de intermediários da Rosiglitazona em microrreator capilar. 2019. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- MEIRA, P. A. ; PESSOA, C. A. ; **CALVO, P. V. C.** ; SILVA, R. O. ; PALMA, M. S. A. . AVALIAÇÃO DE ROTAS SINTÉTICAS NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS DA ROSIGLITAZONA EM REATOR BATELADA. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- CALVO, P. V. C.**; PINHEIRO, D. S. ; PALMA, M. S. A. . Correlação da constante dielétrica, momento dipolar e polarizabilidade com a velocidade inicial de reação química. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- CALVO, P. V. C.**; PINHEIRO, D. S. ; PALMA, M. S. A. . SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,4-TIAZOLIDINADIONA EM BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR. 2018. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- CALVO, P. V. C.**; VIEIRA, R. O. ; PALMA, M. S. A. . DETERMINAÇÃO DA CINÉTICA E PARÂMETROS TERMODINÂMICOS DA REAÇÃO DA TZD COM 4 METÓXIBENZALDEÍDO. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
-

- SAITO, D. H. N. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO INICIAL DE DOXICICLINA EM SUA CINÉTICA DE OXIDAÇÃO PELO PROCESSO FENTON. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
21. SAITO, D. H. N. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . INFLUENCE OF CATION Fe<sup>2+</sup> AND ANIONS NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, AND F<sup>-</sup> ON THE DEGRADATION OF DOXYCYCLINE BY FENTON PROCESS. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
22. BRESSAN, L. G. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . Influência do pH na oxidação da oxitetraciclina pelo processo Fenton. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
23. BRESSAN, L. G. ; **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . DOXYCYCLINE OXIDATION WITH H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> CATALYZED WITH Fe<sup>2+</sup>: INFLUENCE OF H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> AND IONS Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> AND Cl<sup>-</sup>. 2018. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
24. **CALVO, P. V. C.** ; 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. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
25. **CALVO, P. V. C.** ; PINHEIRO, D. S. ; SILVA, R. O. ; SANTOS JUNIOR, E. N. ; CONSOLINI, G. ; VIEIRA, R. O. ; PALMA, M. S. A. . Transposição do processo em batelada para microrreatores em série na síntese de derivados da Tiazolidina-2,4-diona.. 2017. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
26. **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . DETERMINATION OF THE RESIDENCE TIME DISTRIBUITION IN CAPILLARY MICROREACTOR (DRT). 2017. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
27. **CALVO, P. V. C.** ; PINHEIRO, D. S. ; PALMA, M. S. A. . Influência do catalisador na síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
28. **CALVO, P. V. C.** ; PINHEIRO, D. S. ; PALMA, M. S. A. . INFLUENCE OF SOLVENT AND CATALYST IN THE SYNTHESIS OF (Z)-5-(4-HYDROXYBENZYLIDENE)-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
29. **CALVO, P. V. C.** ; PALMA, M. S. A. . INFLUENCE OF IONS PHOSPHATE, CHLORIDE, SULFATE AND NITRATE ON THE DOXYCYCLINE OXIDATION KINETICS BY THE FENTON PROCESS. 2016. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

## Eventos

### Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

- XIII SEMANA DE ENGENHARIA QUÍMICA DA ESCOLA POLITÉCNICA. Correlação da constante dielétrica, momento dipolar e polarizabilidade com a velocidade inicial de reação química. 2018. (Feira).
- XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA. SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,4-TIAZOLIDINADIONA EM BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR. 2018. (Congresso).
- 46th IUPAC World Chemistry Congress (IUPAC-2017). Transposition of the batch process for continuous flow in microreactor in the synthesis of thiazolidine-2,4-dione derivatives. 2017. (Congresso).
- Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica, Microrreator capilar na síntese de derivados da tiazolidina-2,4-diona com aldeídos arílicos: influência da temperatura no rendimento do produto. 2017. (Congresso).
- Semana de Engenharia Química da Escola Politécnica da USP. Influência do catalisador na síntese do (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona. 2017. (Feira).
- Semana Universitária Paulista de Farmácia e Bioquímica (SUPFAB). Influence of solvent and catalyst in the synthesis of the (z)-5-(4hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione. 2017. (Congresso).
- Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP.Determination of the residence time distribution in capillary microreactor (DTR). 2017. (Simpósio).
- Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP.Influence of ions phosphate, chloride, sulfate and nitrate on the Doxycycline oxidation kinetics by the Fenton process.. 2016. (Simpósio).

## Inovação

### Projetos de pesquisa

2016 - 2017

SÍNTESE DO (Z)-5-(4-HIDROXIBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM BATELADA E MICRO REATOR CAPILAR

Descrição: A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) e seus derivados constituem um importante grupo farmacofórico no combate de doenças como a diabetes tipo melitus. Devido a aplicabilidade desses compostos é de suma importância aprimorar o processo de síntese. A utilização de microrreatores de fluxo contínuo surge como opção para melhorar as condições operacionais, já que proporciona a substancial redução de resíduos, aumentam a qualidade na transferência de massa e de calor, o que acarreta em um processo facilmente controlável permitindo maior rendimento e seletividade..

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

Integrantes: Paulo Victor Cuesta Calvo - Integrante / Mauri Sergio Alves Palma - Coordenador.

Financiador(es): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Bolsa.

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 06/10/2021 às 12:22:26

[Imprimir currículo](#)

**ANEXO D – DECLARAÇÃO COMITE DE ÉTICA: NÃO USO DE ANIMAIS**



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutico

São Paulo, 10 de Outubro de 2021

### **DECLARAÇÃO**

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

Cordialmente,

---

Paulo Victor Cuesta Calvo

---

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