

MICRORREATOR CAPILAR NA SÍNTESE DE DERIVADOS DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA COM ALDEÍDOS ARÍLICOS: INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA NO RENDIMENTO DO PRODUTO

P. V. C. CALVO¹, D. S. PINHEIRO², E. N. SANTOS², G. CONSOLINI², R. O. SILVA², R. O. VIEIRA² e M. S. A. PALMA¹

¹ Faculdades Oswaldo Cruz, Faculdade de Engenharia Química

² Universidade de São Paulo, Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

E-mail para contato: msapalma@usp.br

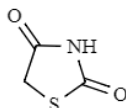
RESUMO – A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) e seus derivados constituem um importante grupo farmacofórico no combate de doenças como a diabetes tipo melitus. Devido a aplicabilidade desses compostos é de suma importância aprimorar o processo de síntese. A utilização de microrreatores de fluxo contínuo surge 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. Foi estudada a influência da temperatura (78, 98, 120 e 140°C) no rendimento do produto obtido da reação entre TZD com os aldeídos arílicos: benzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, 4-nitrobenzalaldeído e 4-metoxibenzaldeído, utilizando etanol como solvente e piperidina como catalisador. O produto obtido em cada reação foi posteriormente purificado por cristalização e recristalização com etanol. A quantificação da TZD, aldeídos e produtos formados foi realizada por HPLC-UV. Determinou-se que o rendimento do produto cresce com o tempo espacial e temperatura no microrreator e obteve-se um rendimento máximo de 70,9%, para o derivado da TZD com 4-metoxibenzaldeído e tempo espacial 20 min. Constatou-se um aumento de 10 vezes no rendimento do derivado com 4-nitrobenzalaldeído com o aumento da temperatura de 78 para 140°C, que chegou a 35,8% para tempo espacial 20min.

1. INTRODUÇÃO

A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) é um grupo farmacofórico importante presente em fármacos utilizados no combate a doenças e está presente no fármaco comercial Pioglitazona®. Os derivados das tiazolidinadionas são produtos com atividade hipoglicemiante que reduzem a resistência à insulina sistêmica pelos tecidos periféricos (Jain *et al.*, 2013). Visto que a TZD apresenta diferentes atividades biológicas, houve um grande incentivo aos químicos para fazerem modificações nesta molécula e utilizá-la na síntese de compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes (Mohanty *et al.*, 2015) COMO anticancerígena, anti-HIV, anti-convulsionante, antimicrobiana, anti-histamínica,

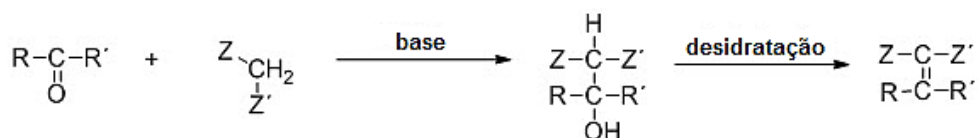
anti-hipoglicêmica (diabetes *melitos*), antifúngica, amebicida, anti-inflamatória, entre outros (Lima, 1998; Bahare *et al.*, 2015). A Figura 1 apresenta a estrutura molecular da TZD.

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



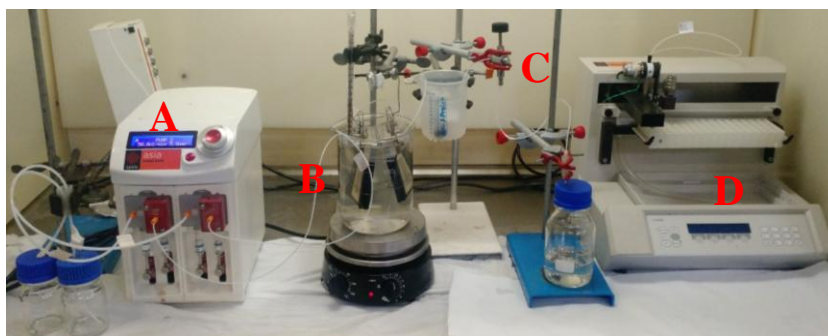
O processo de síntese consiste na reação entre um composto carboxílico que não possua um H ácido e um composto que contenha grupo metileno ativado, formando um aduto com uma ligação dupla carbono-carbono (C=C). O mecanismo da reação, esquematizado na Figura 2, se dá por duas etapas essenciais, sendo a primeira a adição nucleofílica à carbonila e a segunda a eliminação de uma molécula de água, ocorrendo a formação de ligação C=C (Cunha e Santana, 2012).

Figura 2 – Mecanismo geral para a síntese de derivados da TZD.



Devido a sua aplicabilidade na indústria farmacêutica é de suma importância aprimorar a síntese desses compostos. A utilização de microrreatores nas indústrias químico-farmacêuticas proporciona a redução do impacto gerado pelos processos com substancial redução de resíduos sendo uma das principais vantagens deste tipo de equipamento a velocidade com que a mistura dos reagentes ocorre devido à pequena distância entre os microcanais dentro do suporte. Além disso, eles proporcionam um aumento de qualidade expressiva na transferência de massa e de calor, o que acarreta em um processo facilmente controlável permitindo maior rendimento e seletividade, já que os microrreatores inibem reações paralelas, o que não ocorre em reatores de batelada (Watts e Wiles, 2012).

Figura 3 – Equipamentos (A), (B), (C) e (D) utilizados na síntese dos derivados da 2,4-tiazolidinadiona.



Na Figura 3 estão mostrados o sistema de bombeamento de dois canais do tipo seringa e pistão, além dos frascos reagentes para inserção do produto no microrreator (A), os

microrreatores de vidro acoplados ao chip header e que estão imersos no sistema de aquecimento (B), o regulador de pressão (C) e o sistema de coleta automática de amostras (D).

2. MATERIAIS E PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.1. Materiais

Na síntese dos derivados da 2,4-tiazolidinadiona são utilizados TZD, benzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (Vanilina), 4-nitrobenzalaldeído e 4-metoxibenzaldeído (Anisalaldeído), como reagentes; etanol (99,8%*m/m*) como solvente no meio reacional, piperidina como catalisador e etanol (99,5%*m/m*) no work-up do produto que consiste de cristalização e recristalização. Utiliza-se, quando necessário, água destilada.

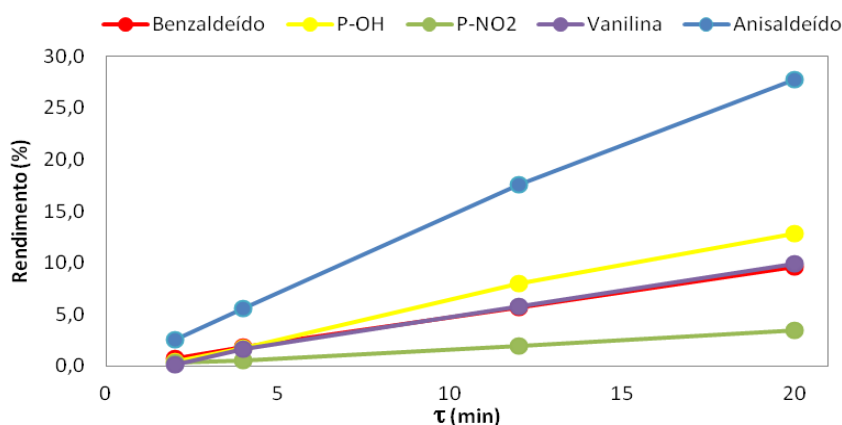
2.2. Procedimento Experimental

O processo de síntese no microrreator consiste em, primeiramente, preparar duas soluções de alimentação. Para o preparo da primeira solução, solubilizou-se 4 mmol de TZD e 3,2 mmol piperidina em 30 mL de etanol 99,8%. No preparo da segunda solução, solubilizou-se 4 mmol do respectivo aldeído em 30 mL de etanol 99,8%. Posteriormente, as duas soluções previamente preparadas foram alimentadas separadamente ao microrreator na vazão e temperatura adequada. Para o processo de síntese foram empregadas as temperaturas de 78, 98, 120 e 140°C, e foram realizadas amostragens para tempos médios de residência (tempo espacial, τ) de 2, 4, 12 e 20 minutos. O produto sólido obtido nas reações foi posteriormente purificado por cristalização e recristalização com etanol 99,5%. A quantificação da TZD, dos aldeídos e dos produtos formados foi realizada por HPLC-UV e o método foi adaptado de Gumieniczek *et al.* (2010).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

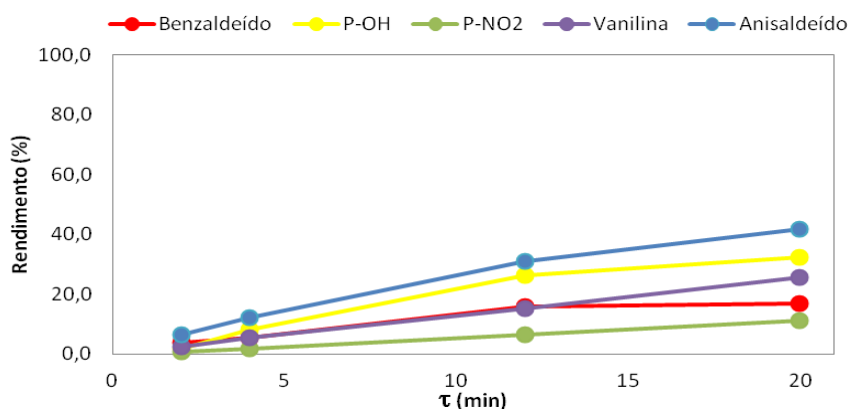
Os resultados de rendimento do produto em função do tempo espacial cada aldeído nas temperaturas de 78, 98, 120 e 140°C estão apresentados nas Figuras 4, 5, 6 e 7.

Figura 4 – Rendimentos de produtos obtidos na temperatura de 78°C.



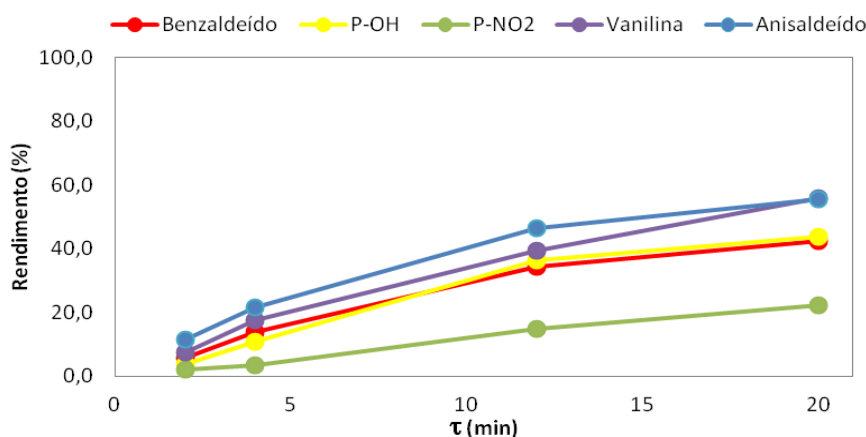
A Figura 4 mostra que o rendimento do produto cresce com o tempo espacial para os 5 aldeídos estudados e que o maior rendimento foi obtido na síntese do derivado da TZD com anisaldeído (27,8% para $\tau=20$ min). O pior resultado foi obtido na síntese do derivado com 4-nitrobenzaldeído (3,5% para $\tau=20$ min). As reações da TZD com benzaldeído e 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) apresentaram resultados muito próximos de 9,6 e 9,9% respectivamente. A reação da TZD com 4-hidroxibenzaldeído apresentou rendimento de 12,8% para $\tau=20$ min.

Figura 5 – Rendimentos de produtos obtidos na temperatura de 98°C.



Na temperatura de 98°C o maior rendimento de produto foi obtido na reação com 4-metoxibenzaldeído (anisaldeído) (41,6% para $\tau=20$ min), os aldeídos que apresentaram os piores resultados foram o 4-nitrobenzaldeído (11,1%) e o benzaldeído (16,8%). Os aldeídos 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) e 4-hidroxibenzaldeído apresentaram rendimentos de 25,4 e 32,2%, respectivamente, para $\tau=20$ min.

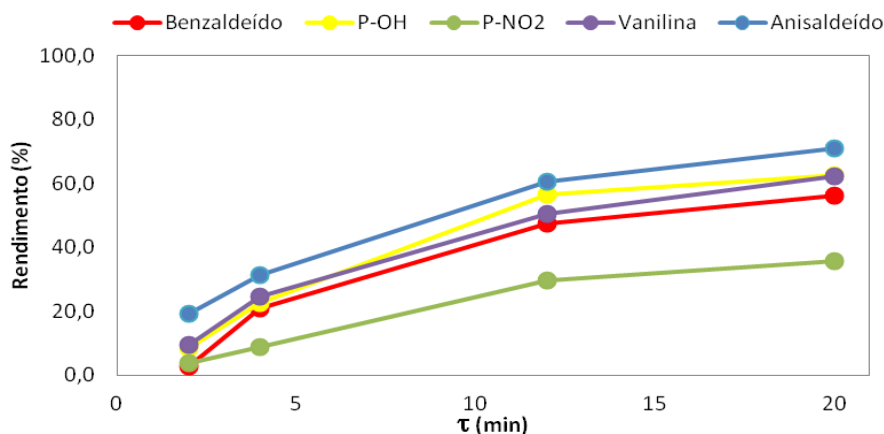
Figura 6 – Rendimentos de produtos obtidos na temperatura de 120°C.



A Figura 6 mostra que as reações envolvendo o 4-metoxibenzaldeído (anisaldeído) e o 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) apresentaram os melhores resultados, sendo eles respectivamente, 55,4 e 56%. O benzaldeído e o 4-hidroxibenzaldeído apresentaram

rendimentos muito próximos para $\tau=20$ min, 42,5 e 43,7%, respectivamente. O menor rendimento foi observado para o 4-nitrobenzaldeído (22,3%).

Figura 7 – Rendimentos de produtos obtidos na temperatura de 140°C.



A Figura 7 mostra que o 4-metoxibenzaldeído (anisaldeído) apresentou o melhor resultado (70,9% para $\tau=20$ min). Os aldeídos 4-hidroxibenzaldeído e 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) apresentaram valores muito próximos sendo eles, respectivamente, 62,5 e 62,3%. O benzaldeído apresentou 56,25% para $\tau=20$ min. O 4-nitrobenzalaldeído apresentou o pior rendimento $\tau=20$ min (35,8%).

As Figuras 4 a 7 mostram a mesma tendência de crescimento do rendimento do produto com a temperatura para os 5 aldeídos estudados. Este fato evidencia que a escala de reatividade os aldeídos com TZD tem a seguinte sequência: anisaldeído > 4-hidroxibenzaldeído > vanilina > benzaldeído > 4-nitrobenzalaldeído. Aparentemente as reações estudadas tem a mesma influência da temperatura e, desta forma, as energias de ativação das reações teriam valores semelhantes. O aumento da temperatura de 78 para 140°C provocou o maior aumento relativo de rendimento de produto para o 4-nitrobenzalaldeído, cujo aumento foi de cerca de 10 vezes. Para os demais aldeídos os aumentos relativos de rendimento foram de 6,3, 5,8, 4,9 e 2,5 vezes para a vanilina, benzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído e anisaldeído, respectivamente.

4. CONCLUSÕES

Nas condições estudadas a temperatura de 140°C apresentou os melhores resultados. Com o aumento da temperatura, maior será a interação molecular, velocidade de reação e, consequentemente, aumentará o rendimento do produto obtido. Em relação aos aldeídos, a influência da temperatura foi maior para o 4-metoxibenzaldeído (anisaldeído), apresentando os melhores valores de rendimento ao final de 20 min de reação, seguido pelos aldeídos 4-hidroxibenzaldeído, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina) e benzaldeído, que com o aumento da temperatura também apresentaram melhoras significativas nos resultados. A influência da temperatura foi maior para o 4-nitrobenzalaldeído.

5. REFERÊNCIAS

- BAHARE, R. S.; GANGULY, S.; CHOOWONGKOMON, K.; SEETAHA, S. Synthesis, HIV-1 RT inhibitory, antibacterial, antifungal and binding mode studies of some novel N-substituted 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 23:6, p. 1-15, 2015.
- CUNHA, S.; SANTANA, L. L. B. Condensação de knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de meldrum em água: uma aula experimental de química orgânica verde. *Quim. Nova*, v. 35, n. 3, p. 642-647, 2012.
- JAIN, V.S.; VORA, D.K.; RAMAA, C.S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.21, p.1599–1620, 2013.
- GUMIENICZEK, A.; KOMSTA, L. Stability-Indicating Validated HPLC Method for Simultaneous Determination of Oral Antidiabetic Drugs from Thiazolidinedione and Sulfonylurea Groups in Combined Dosage Forms. *JOURNAL OF AOAC INTERNATIONAL*, v.93, n.4, p.1086-1092, 2010.
- LIMA, J. G. Alguns Aspectos Químicos do Anel 2,4-tiazolidinadiona. *Rev. Uni. Rural, Sér. Ciênc. Exatas e da Terra*, v. 20, p. 1-8, 1998.
- MOHANTY, S.; REDDY, S.G.; RAMADEVI, B.; KARMAKAR, A.C. Na assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-thiazolidinedione and studies of their biological activity. *Medicinal Chemistry Research*, v.24, p.4037–4049, 2015.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous flow reactors: a perspective. *Green Chemistry*, v. 14, p. 38-54, 2012.