

# OBTENÇÃO DE DADOS PARA SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL COMO FERRAMENTA PARA PREVISÃO DA REAÇÃO DE SÍNTESE DE (Z)-5-BENZILIDENO-2,4-TIAZOLIDINADIONA: USO DO MÉTODO MONTE CARLO PARA ESCOLHA DO SOLVENTE

Y. OLIVEIRA<sup>1</sup>, R. O. SILVA<sup>2</sup>, K. COUTINHO<sup>3</sup> e M. S. A. PALMA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Instituto de Química

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

<sup>3</sup> Universidade de São Paulo, Instituto de Física

E-mail para contato: msapalma@usp.br

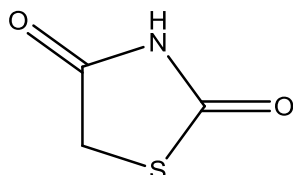
**RESUMO** – O presente estudo utiliza o método Monte Carlo como ferramenta computacional para a escolha do solvente que otimize o processo de síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona realizado experimentalmente em microrreator capilar. A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) e seus derivados constituem um importante grupo farmacofórico no combate de doenças como a diabetes tipo melitus e, devido a isso, estudos que promovam a otimização dos processos de síntese tem sido cada vez mais importantes. A utilização do microrreatores de fluxo contínuo já são alternativas que melhoram as condições operacionais, não apenas por aspectos relacionados ao rendimento, mas por serem comprovadamente mais seguros e gerar substancialmente menos resíduos. Discutiremos neste trabalho, em desenvolvimento, verificar a interação de solventes (metanol, etanol e n-propanol) em diferentes temperaturas (78, 98, 120 e 140°C) sobre o rendimento das reações e comparando os parâmetros termodinâmicos ( $E_a$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  e  $\Delta G$ ) obtidos por simulação matemática através do método Monte Carlo. O modelo matemático será ajustado aos dados experimentais de sínteses realizadas no microrreator capilar em fluxo contínuo. Foi verificada a influência do solvente e da temperatura no rendimento do produto obtido da reação entre TZD com o benzaldeído. Os resultados preliminares mostram que o melhor solvente para esta reação é o etanol. Para a continuação deste estudo, o modelo matemático será ajustado aos dados experimentais para obter a energia de estabilização dos reagentes e produto e determinar o melhor potencial de interação entre os solutos e o solvente.

## 1. INTRODUÇÃO

Os estudos com os derivados da Tiazolidianodiona (TZD) têm recebido cada vez mais incentivos devido a suas propriedades hipoglicemiantes, que reduzem a resistência à insulina sistêmica pelos tecidos periféricos (Jain *et al.*, 2013). Os derivados da TZD tem diversas aplicações na síntese de compostos com atividades farmacológicas e terapêuticas importantes devido a sua diversificada atividade biológica (Mohanty *et al.*, 2015) como anticancerígena,

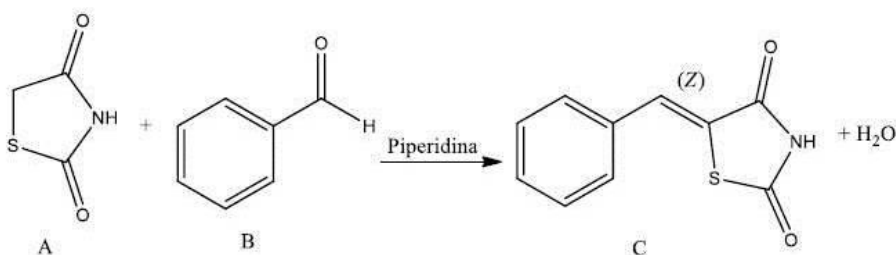
anti-HIV, anti-convulsionante, antimicrobiana, anti-histamínica, anti-hipoglicêmica (diabetes *melitos*), antifúngica, amebicida, anti-inflamatória, entre outros (Lima, 1998; Bahare *et al.*, 2015). A Figura 1 apresenta a estrutura molecular da TZD.

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



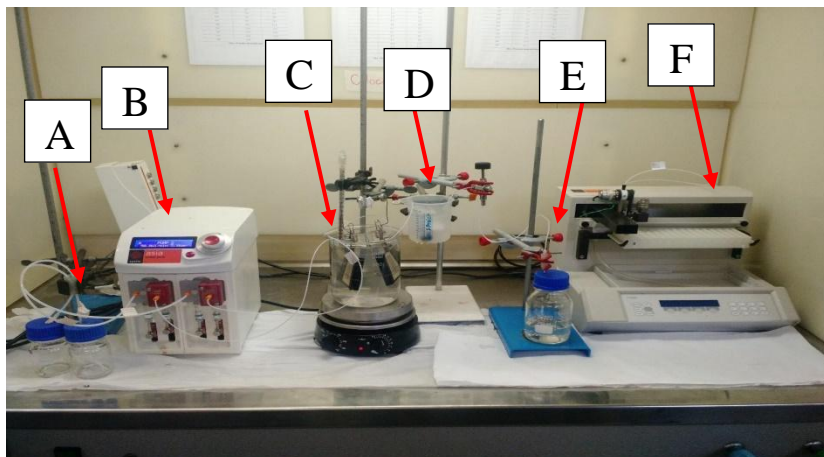
Neste projeto foi sintetizada a (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona conforme esquema reacional mostrado na Figura 2 (Luo *et al.*, 2010). Este produto pode ser utilizado como intermediário de molécula com atividade biológica confirmada (Mishra *et al.*, 2015).

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



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 difusão dos reagentes ocorre devido à pequena distância entre os microcanais. A Figura 3 mostra uma fotografia do sistema reacional no microrreator capilar (Wiles e Watts, 2012).

Figura 3 – Equipamento experimental utilizado na síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona



Na Figura 3 estão mostrados os frascos reagentes para a solução de alimentação no microrreator (A), o sistema de bombeamento de dois canais do tipo seringa e pistão (B), os microrreatores de vidro acoplados ao chip header e que estão imersos no sistema de aquecimento (C), o regulador de pressão (D), frasco de coleta de descarte (E) e o sistema de coleta automática de amostras (F).

Neste estudo, como complementação do trabalho experimental usamos o método Sequencial Monte Carlo/Mecânica Quântica, que é um método que tem por objetivo realizar simulações matemáticas considerando o efeito do meio reacional na reação química. Com o método de Monte Carlo é possível obter informações quânticas, através de simulações clássicas da estrutura do líquido, como, por ex., o momento de dipolo do líquido e auxiliar na escolha dos melhores solventes para reações específicas. A simulação computacional permite prever as condições experimentais, em termos de temperatura, pressão e volume, e estimar o comportamento de reações em condições operacionais diferentes e estudar uma reação por um longo período de tempo e com esforço computacional relativamente pequeno (Law, 2007).

O método de Monte Carlo baseia-se em um processo estocástico para gerar configurações moleculares. Neste método, posições atômicas sucessivas são selecionadas aleatoriamente e novas configurações são geradas, de tal forma a satisfazerem a distribuição de probabilidades de Gibbs, o que possibilita obter imagens de configurações acessíveis que fornecem dados relacionados à energia de estabilização das moléculas antes do início da reação de acordo com o solvente escolhido e a estabilidade termodinâmica do produto final (Coutinho, 1998).

## 2. MATERIAIS E PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 2.1. Materiais

Na síntese do (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona são utilizados TZD, benzaldeído como reagentes; etanol (99,8% m/m), metanol e n-propanol como solventes 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.

Na utilização do método de Monte Carlo são geradas as coordenadas cartesianas moleculares obtidas pelo programa Chem 3D Pro®, que são submetidas ao aplicativo computacional de Simulação Sequencial de Método Monte Carlo/Mecânica Quântica desenvolvido no laboratório da Profª. Dra. Kaline Coutinho, do Instituto de Física da Universidade de São Paulo.

## 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,  $\tau$ ) de 20 minutos. O produto sólido obtido nas reações foi posteriormente purificado por cristalização e recristalização com etanol 99,5%. A quantificação da TZD, do aldeído e do produto formado foi realizada por HPLC-UV com método adaptado de Gumieniczek *et al.* (2010). O processo foi realizado da mesma forma para metanol e n-propanol sob as mesmas condições.

## 2.3. Procedimento Teórico

O procedimento com método Monte Carlo se divide em duas etapas:

- 1) Termalização: a partir de uma configuração aleatória de alta energia das moléculas do líquido e através de passos adotados no método Monte Carlo, leva-se o sistema a uma situação, na qual, a energia oscile entre uma energia de equilíbrio térmico, ou seja, gerar configurações que estejam de acordo com a probabilidade de Gibbs;
- 2) Simulação: com a configuração do líquido em equilíbrio realiza-se a interação entre solvente e soluto e retira-se as informações estatísticas das propriedades termodinâmicas do sistema.

Realizada a termalização e a simulação se pode calcular as médias das propriedades termodinâmicas do sistema ou, caso estejamos utilizando uma metodologia híbrida, implementar os cálculos quânticos sobre estruturas supramoleculares descorrelacionadas.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados experimentais dos rendimentos dos ensaios realizados em microrreator nas temperaturas de 78, 98, 120 e 140°C, para cada solvente, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1- Rendimento do produto em diferentes temperaturas com tempo de residência 20 min.

<i>Rendimento (%)</i>				
Solvente	<i>T (°C)</i>			
	78	98	120	140
Metanol	39,1	16,7	33,6	30,9
Etanol	9,6	16,8	42,4	56,1
n-Propanol	-	17,2	23,4	26,0

A Tabela 1 mostra que os maiores valores de rendimento de produto foram obtidos para temperaturas de 120 e 140°C. Na temperatura de 78°C o maior rendimento foi obtido para o metanol (nesta temperatura não foi realizado ensaio para o n-propanol, pois ficaria abaixo da sua temperatura de ebulição e consequentemente o rendimento seria muito baixo. A 98°C os resultados de rendimento são muito semelhantes para os 3 solventes, não havendo diferenças significativas. O pior desempenho entre os três solventes foi observado nos ensaios com propanol.

#### 4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

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. A influência da temperatura foi maior para a reação com o propanol. Pode-se notar a queda do rendimento relacionada ao aumento da temperatura de 78° para 98°C. Na próxima etapa do trabalho a reação será estudada computacionalmente através da simulação pelo método de Monte Carlo. Serão obtidas as energias de estabilização das moléculas de reagentes e produto da reação para modelar matematicamente os resultados experimentais. O trabalho ora em execução tem por objetivo determinar propriedades espectroscópicas de sistemas em fase líquida e determinar o rendimento da reação para outras condições operacionais de temperatura e solventes com baixo esforço computacional. Espera-se que, uma vez obtido o bom ajuste do modelo matemático aos resultados experimentais se possa abrir uma nova frente de pesquisa para investigação do efeito do solvente e temperatura no rendimento de reações químicas de interesse científico e tecnológico.

#### 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, n.6, p.1-15, 2015.

- COUTINHO, K.; OLIVEIRA, M.J.; CANUTO, S. Sampling configurations in Monte Carlo simulations for Quantum mechanical studies of solvent effects. *International Journal of Quantum Chemistry*, v.66. p.249-253,1998.
- 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.
- 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.
- LAW, A.M., Simulation Modeling and Analysis (4th ed.), McGraw-Hill, New York, 2007
- LIMA, J.G. Alguns Aspectos Químicos do Anel 2,4-tiazolidinadiona. *Revista Universidade Rural, Série Ciências Exatas e da Terra*, v.20, p.1-8, 1998.
- LUO, Y.; MA, L.; ZHENG, H.; CHEN, L.; LI, R.; HE C.; YANG, S.; YE, X.; CHEN, Z.; LI, Z.; GAO, Y.; HAN, J.; HE, G.; YANG, L.; WEI, Y. Discovery of (Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione, a Readily Available and Orally. Active Glitazone for the Treatment of Concanavalin A-Induced Acute Liver Injury of BALB/c Mice. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.53, p.273-281. 2010.
- MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. *Letters in Organic Chemistry*, v.12, p.429-445, 2015.
- MOHANTY, S.; ROY, A.K.; KUMAR, V.K.P.; REDDY, S.G.; KARMAKAR, A.C. Acetic anhydride-promoted one-pot condensation of 2,4-thiazolidinedione with bisulfite adducts of aldehydes. *Tetrahedron Letters*, v.55, p.4585–4589, 2014.
- WILES, C.; WATTS, P. Continuous flow reactors: a perspective. *Green Chemistry*, v.14, p.38-54, 2012.