

REAÇÃO DA TIAZOLIDINADIONA COM P-ANISALDEÍDO EM BATELADA: INFLUÊNCIA DO CATALISADOR NO RENDIMENTO DO PRODUTO

C. O. LIMA¹, F. M. CARDOSO², R. O. VIEIRA³, M. S. A. PALMA³

¹ Universidade de São Paulo, Departamento de Engenharia Química

² Universidade de São Paulo, Instituto de Química

³ Universidade de São Paulo, Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

E-mail para contato: msapalma@usp.br

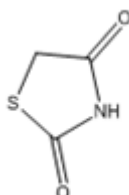
RESUMO – Este trabalho visa a determinação de catalisadores alternativos à piperidina, cuja comercialização foi proibida, na síntese do derivado (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona. Tomando a piperidina como referência, foram testados a morfolina, feniletilamina, propargilamina, diaminoetano e piperazina em ensaios com duração de 8h em batelada em diferentes concentrações, de modo a determinar a concentração ótima para cada um dos catalisadores. Deste modo, será possível identificar o catalisador mais eficiente para a síntese em microrreatores, processo que apresenta diversas vantagens em relação ao processo em batelada, como por exemplo, maiores segurança e rendimento. A piperidina e o diaminoetano foram os melhores catalisadores em termos de velocidade inicial da reação e rendimento máximo de produto em menor tempo de reação.

1. INTRODUÇÃO

A 2,4-tiazolidinadiona (TZD) é um composto orgânico sintético bastante relevante para a indústria químico farmacêutica. Esta molécula foi sintetizada pela primeira vez no século XIX por Libermann et al. (1881) e é precursora de diversos fármacos importantes para o tratamento de doenças como a diabetes mellitus tipo II. Fármacos como a pioglitazona, derivado da TZD, possuem atividade biológica comprovada e já são comercializados.

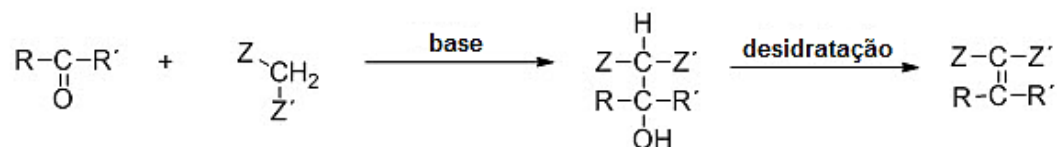
Devido às suas diferentes propriedades farmacológicas como a atividade anticancerígena, anti-convulsionante, anti-hipoglicêmica, antifúngica, anti-inflamatória (Mishra *et al.*, 2015; Mohanty *et al.*, 2015) é de extrema importância o aprimoramento de técnicas de síntese e de modificações na molécula de TZD. A estrutura molecular da TZD está mostrada na Figura 1.

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



A rota de síntese de derivados da TZD mais empregada é a Condensação de Knoevenagel (Figura 2), que consiste em duas etapas. Na primeira etapa há uma adição nucleofílica à carbonila, utilizando-se uma base para a ionização do grupo metileno. Já na segunda ocorre uma desidratação e uma dupla ligação entre carbonos é formada (Cunha e Santana, 2012).

Figura 2 - Mecanismo geral da condensação de Knoevenagel



Esta reação, em geral, é realizada industrialmente no processo batelada, mas a síntese em microreatores, dispositivos constituídos de microcanais de 10 a 100 μm também é possível. Este processo alternativo à síntese em batelada mostra-se vantajoso por diversos motivos. Sendo eles, por exemplo, o escoamento laminar e volume o reduzido do reator que promove altíssima relação superfície/volume, o que facilita a troca de calor no mesmo (Xu *et al.*, 2015) e diminui o tempo de difusão dos compostos em solução, fato que reduz os tempos de reação e aumenta as taxas de conversão dos reagentes e rendimento do produto (Watts e Wiles, 2012).

Desse modo, são gerados menos resíduos, reduzindo o impacto ambiental do processo além de promover um menor custo de produção, tendo em vista a compactação das unidades industriais e o menor tempo de produção. Considerando o potencial dos microrreatores na indústria químico-farmacêutica, é necessária a prospecção por novos catalisadores que maximizem o rendimento.

Estes catalisadores devem, portanto, apresentar elevada velocidade inicial da reação visto que os tempos de residência em microrreatores são pequenos. A piperidina, catalisador comumente utilizado na síntese de derivados da TZD, teve sua

comercialização recentemente proibida, fato que torna necessária a busca por catalisadores alternativos.

Deste modo, este estudo visa à identificação de catalisadores alternativos à piperidina que maximizem a conversão dos reagentes e rendimento do produto em microrreatores, além da determinação das concentrações ótimas para cada um dos catalisadores no meio reacional proposto buscando uma melhoria de processo.

2. MATERIAIS E PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.1. MATERIAIS

Nas reações de síntese foram utilizados: TZD e p-anisalaldeído (reagentes); piperidina, morfolina, feniletilamina, propargilamina, diaminoetano e piperazina (catalisadores); etanol 99,8% (solvente), além de uma solução Acetonitrila/H₂O 50/50% para diluição das amostras em vials utilizados para análise em HPLC-UV. Para a cristalização e recristalização do produto foi utilizado ácido acético glacial e etanol 99,5%.

2.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Em um balão de fundo redondo de 150mL de três bocas foi fixado uma manta aquecedora e conectado a um condensador Allihn pela boca do meio. Em uma das bocas laterais foi conectado um termômetro e na outra eram adicionados os reagentes e, posteriormente, retiradas amostras ao longo da reação. O meio reacional consistia de 60mL de solvente e 468 mg de 2,4-tiazolidinadiona (TZD) (4 mmol). Aqueceu-se até temperatura de ebulição do solvente e em seguida foi adicionado 488 µL (546 mg, 4 mmol) de p-anisalaldeído e quantidades variadas de catalisador. Inicialmente para cada um dos catalisadores foram feitos ensaios com 2,4, 3,2 (Mishra *et al*, 2015) e 4,0 mmol. A partir dos resultados obtidos foram realizados outros ensaios de modo a determinar a quantidade ótima de catalisador.

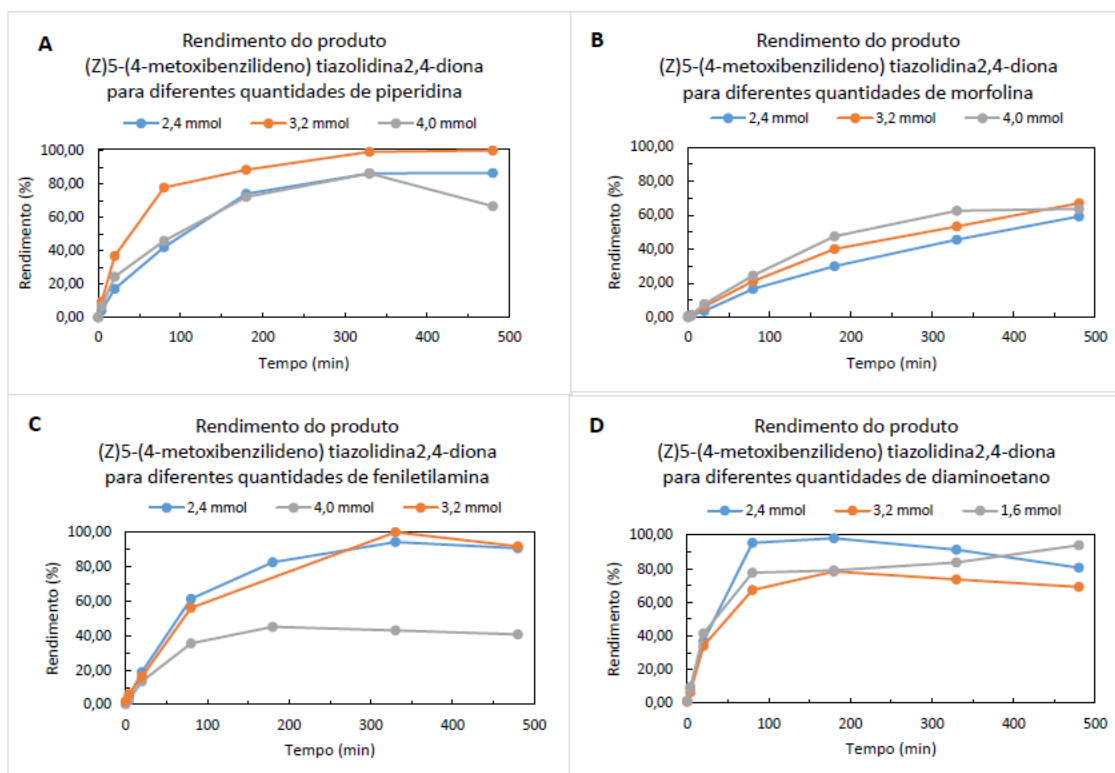
O meio reacional foi mantido em refluxo por 8h retirando-se amostras nos tempos 0 (após adição do catalisador), 4, 20, 80, 180, 330 e 480 min para análise em HPLC-UV. Após esse tempo o meio reacional foi deixado em descanso até se aproximar da temperatura ambiente e, então acidificado com 5 mL de ácido acético glacial e diluído com 60 mL de água destilada gelada. A mistura era então mantida por 24h a -20°C e então seguia as etapas de cristalização e recristalização através das quais era determinado o rendimento mássico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Até o momento foram realizados ensaios preliminares com a piperidina, morfolina, feniletilamina e diamnioteano em batelada em ensaios de 8h.

Na Figura 3 são apresentados os resultados preliminares obtidos para a piperidina, morfolina, feniletilamina e diaminoetano.

Figura 3 – Gráficos de rendimento de produto para 2,4, 3,2 e 4,0 mmol dos catalisadores piperidina (A), morfolina (B), feniletilamina (C) e diaminoetano (D).



Analisando os resultados preliminares obtidos para a piperidina (Fig. 3A), nota-se que o maior rendimento e a maior velocidade inicial da reação foi obtida para 3,2 mmol de piperidina. Os resultados para 2,4 e 4,0 mol são bastante semelhantes, com a diferença de que no excesso de catalisador, ocorre uma queda brusca na quantidade produto ao final da reação.

Segundo Baranov (1965) a condensação de Knoevenagel da TZD com o benzaldeído não apresenta reações secundárias. Como o mecanismo de reação para com o p-anisalaldeído é similar, pode-se assumir também que não há reações secundárias e formação de subprodutos. Deste modo, a queda no rendimento do produto ao fim da reação provavelmente se deve à degradação deste devido ao excesso de catalisador. O produto (Z) 5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona apresenta um grupo metileno ativado que ainda pode seguir outras rotas reacionais na presença de catalisador. Provavelmente este fato só se observa quando há excesso de catalisador, pois, como a reação de formação do derivado tem cinética mais favorável, somente quando as concentrações de produto e de catalisador forem altas, a reação de degradação terá efeitos perceptíveis.

Quanto à velocidade inicial para 4,0 mmol observa-se velocidade inicial maior do que para 2,4 mmol, mas ainda sim inferior à obtida para 3,2 mmol. Apesar destes resultados serem preliminares, é possível afirmar que a quantidade ótima de piperidina é

inferior a 4,0 e superior a 2,4 mmol e, provavelmente, se encontra próxima de 3,2 mmol.

Já para o catalisador morfolina (Fig. 3B), a quantidade de 4,0 mmol apresentou maior velocidade inicial, mas comparando os pontos finais para as curvas para 2,4 e 4,0 mmol com a curva para 3,2 mmol, observa-se que para 2,4 e 4,0 mmol houve redução na velocidade da reação, provavelmente também devido à degradação do produto após 400 min. Desse modo, a quantidade ótima de catalisador também deve estar em torno de 3,2 mmol.

Para a feniletilamina (Fig. 3C), observa-se que o rendimento do produto varia consideravelmente com a quantidade de catalisador no meio, sendo evidente o fato que o produto é degradado na presença de excesso de catalisador. Neste caso, a reação apresentou elevada velocidade inicial para os três casos, contudo o rendimento final de produto variou de 40,7% (4,0 mmol) a 91,7% (3,2 mmol), indicando que o rendimento máximo de produto ocorre em torno dos 330 min de reação e que a quantidade ótima de catalisador está entre 2,4 e 3,2 mmol. Mais estudos serão feitos em pontos intermediários deste intervalo para buscar identificar a quantidade ótima de catalisador.

O diaminoetano (Fig. 3D) também apresentou elevada velocidade inicial, bem como elevado rendimento de produto atingindo 98,7% em 80 min. Tanto para 2,4 mmol quanto para 3,2 mmol houve degradação de produto após 200 min. Para este catalisador a quantidade ótima provavelmente é inferior a 2,4 mmol e, além disso, o tempo de reação utilizado deve ser inferior a 480 min para evitar degradação do produto, comprovada pela mudança de cor e liberação de gás H_2S observada após 200 min de reação. Para testar esta hipótese, foi realizado um ensaio com 1,6 mmol e, conforme esperado, não se observou queda no rendimento do produto, apesar de o rendimento máximo observado ter sido inferior. Será testada também a concentração de 2,0 mmol.

Na Tabela 1 são comparadas as velocidades iniciais médias para 4 catalisadores entre 0 a 4 min.

Tabela 1 – Velocidade inicial da reação, V_i , para os catalisadores piperidina, morfolina, feniletilamina e diaminoetano.

Catalisador	V_i (mmol/min)		
	Quantidade de catalisador (mmol)		
	2,4	3,2	4,0
Piperidina	3,59E-02	8,15E-02	5,92E-02
Morfolina	3,06E-03	7,76E-03	1,24E-02
Feniltilamina	3,47E-02	3,82E-02	2,34E-02
Diaminoetano	7,47E-02	5,07E-02	-----

Analisando a Tabela 1, conclui-se que dentre os catalisadores analisados, 3,2 mmol de piperidina apresenta a maior velocidade inicial de reação apesar de o diamnioetano apresentar um valor bem próximo. Entretanto, vale ressaltar que os resultados para diaminoetano são mais interessantes por manter a alta velocidade inicial por mais tempo, atingindo o rendimento máximo em um tempo inferior ao da piperidina.

4. REFERÊNCIAS

- BARANOV, S. N; KOMARTISA, L. D. Study of the Reactivity of the Methylene Hydrogen Atoms of Some Azolidines. III*. Kinectics od the Reaction of Azolidones-4 with Benzaldehyde. Chemistry of Heterocyclic Compounds, v. 1, pp 46–48, 1965.
- 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.
- MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. Letter in Organic Chemistry, v.12, p.429-445, 2015.
- MOHANTY, S.; REDDY, S.G.; RAMADEVI, B.; KARMAKAR, A.C. An assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-thiazolidinedione and studies of their biological activity. **Med. Chem. Res.**, v.24, p.4037-4049, 2015
- XU, L.; PENG, J.; SRINIVASAKANNANC, C.; CHENA, G.; SHEN, A.Q. Synthesis of copper nanocolloids using a continuous flow based microreactor. **Applied Surface Science**, v.355, p.1-6, 2015.
- WATTS, P.; WILES, C. Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis. **Journal of Chemical Research**, v.4, p.181-193, 2012.